

KILAVUZ

Sağ Kalım Seferberliği: Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) lu Kritik Hastalığı Olan Yetişkinlerin Yönetim Kılavuzu

Waleed Alhazzani^{1,2}, Morten Hylander Møller^{3,4}, Yaseen M. Arabi⁵, Mark Loeb^{1,2}, Michelle Ng Gong⁶, Eddy Fan⁷, Simon Oczkowski^{1,2}, Mitchell M. Levy^{8,9}, Lennie Derde^{10,11}, Amy Dzierba¹², Bin Du¹³, Michael Aboodi⁶, Hannah Wunsch^{14,15}, Maurizio Cecconi^{16,17}, Younsuck Koh¹⁸, Daniel S. Chertow¹⁹, Kathryn Maitland²⁰, Fayez Alshamsi²¹, Emilie Belley-Cote^{1,22}, Massimiliano Greco^{16,17}, Matthew Laundry²³, Jill S. Morgan²⁴, Jozef Kesecioglu¹⁰, Allison McGeer²⁵, Leonard Mermel⁸, Manoj J. Mammen²⁶, Paul E. Alexander^{2,27}, Amy Arrington²⁸, John E. Centofanti²⁹, Giuseppe Citerio^{30,31}, Bandar Baw^{1,32}, Ziad A. Memish³³, Naomi Hammond^{34,35}, Frederick G. Hayden³⁶, Laura Evans³⁷ and Andrew Rhodes^{38*}

© 2020 European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine

Amaç: Yeni şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS – CoV- 2), hızla yayılan bir hastalığın, dünyadaki binlerce insanı etkileyen Coronavirus Hastalığı 2019'un (COVID- 19) nedenidir. Bu hastaların durumu en ciddi olanlarının bakımını yapan klinisyenler için acil rehberlik gereklidir.

Yöntem: Biz, 12 ülkeden 36 uzmandan oluşan bir panel oluşturduk. Tüm panel üyeleri Dünya Sağlık Örgütü çıkar çatışması açıklama formunu doldurdu. Panel YBÜ'de COVID-19'un yönetimi ile ilgili 53 soru önerdi. Yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalarda COVID- 19 tedavisine ilişkin doğrudan ve dolaylı kanıtlar için literatürü araştırdık. Destekleyici bakım ile ilgili soruların çoğuyla ilgili ve güncel sistematik incelemeleri belirledik. Kanıtlardaki kesinliği Tavsiye, Değerlendirme, Geliştirme ve Değerlendirme (GRADE) yaklaşımını kullanarak değerlendirdik, sonra fayda ve zarar, kaynak ve maliyet sonuçları, eşitlik ve fizibilite arasındaki dengeye dayanarak öneriler ürettik. Tavsiyeler güçlü, zayıf ya da en iyi uygulama önerileri biçimindeydi.

Sonuçlar: Sepsiste sağ kalım kampanyası COVID-19 paneli, 4'ü en iyi uygulama önerileri, 9'u güçlü öneriler ve 35'i zayıf öneriler olmak üzere 54 öneri yayınladı. 6 soru için öneri verilmedi. Konular şunlardı: (1) enfeksiyon kontrolü, (2) laboratuvar tanısı ve örnekleri, (3) hemodinamik destek, (4) ventilatör desteği ve (5) COVID-19 tedavisi.

© 2020 Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği ve Yoğun Bakım Tıbbi Derneği

*Yazışmalar: andrewrhodes@nhs.net

³⁸ Adult Critical Care, St George's University Hospitals NHS Foundation

Trust & St George's University of London, London, UK

Makalenin sonunda yazarın tüm bilgilerine ulaşabilirsiniz.

Bu makale Intensive Care Medicine (DOI:10.1007/s00134- 020- 06022- 5) ve Critical Care medicine (DOI:10.1097/CCM.0000000000004363). dergilerinde ortak olarak yayımlanmaktadır.

Yorum: Sepsiste sağ kalım kampanyası COVID-19 paneli, kritik hastalığı olan COVID-19 'lu yoğun bakım hastaları ile ilgilenen sağlık çalışanlarının desteklenmesine yardımcı olmak için çeşitli öneriler yayınlamıştır. Mümkün olduğunda, bu kılavuzların daha sonraki sürümlerinde yeni öneriler sunacağız.

Anahtar Kelimeler: Coronavirus, COVID-19, SARS CoV - 2, Klinik uygulama kılavuzları, Kritik hastalık

Giriş

2019'un sonunda, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs, Çin'in Wuhan şehrinde akut bir solunum hastalığı salgını ile sonuçlandı [1]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) bu hastalığı Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırdı.

Bu kılavuz panelinin toplanmasına kadar, COVID-19 bir salgın haline gelmiş, 80'den fazla ülkede 120.000'den fazla kişiyi etkilemiş ve dünya çapında 5000'den fazla ölümle sonuçlanmıştır [2].

DSÖ ve Birleşik Devletler Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), genel popülasyonda enfeksiyon kontrolü, tarama ve tanı konusunda bir ön rehber yayınlamıştır. Ancak COVID-19 nedeniyle ciddi hastalığı olan kritik hastaların akut yönetimi konusunda sınırlı sayıda rehber vardır.

Kılavuz kapsamı

Bu rehber, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) COVID-19'lu kritik hastalığı olan yetişkinleri yöneten hastane klinisyenlerini desteklemek için öneriler sağlar. Bu rehberin hedef kullanıcıları, sahada öncü olarak çalışan klinisyenler, ilişkili sağlık profesyonelleri ve yoğun bakım ünitesinde COVID-19 hastalarının bakımında söz sahibi olan politika üreticilerdir. Kılavuz hem yüksek hem de düşük-orta gelire sahip kurumlar için geçerlidir.

Kılavuz Ekipleri ve Yapısı

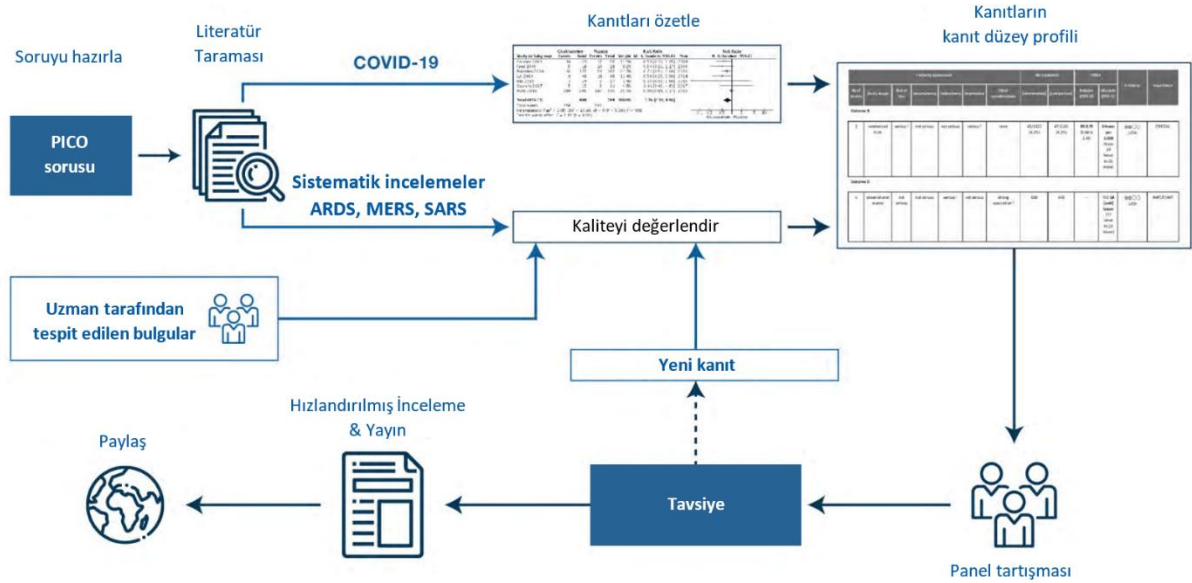
Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası (SSC) COVID-19 alt komitesi panel üyelerini konu uzmanlığı, coğrafi konum ve mümkün olduğunca cinsiyet dengesi elde edecek şekilde seçti.

SSC COVID-19 paneli, tavsiyeleri kısa zamanda yayınlamak için çok kısa bir zaman diliminde oluşturuldu ve çalıştı. Panelde, kılavuz geliştirme, enfeksiyon kontrolü, enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji, yoğun bakım, acil tıp, hemşirelik ve halk sağlığı uzmanları yer aldı. Panel dört gruba ayrıldı: (1) enfeksiyon kontrolü ve testi, (2)

hemodinamik destek, (3) ventilatör desteği ve (4) tedavi.

Yoğun Bakım Geliştirme ve Değerlendirme Kılavuzları (GUIDE) grubu, kılavuz geliştirme süreci boyunca metodolojik destek sağlamıştır.

Şekil 1



Çıkar çatışmasının yönetimi

Tüm panel üyeleri, rehber paneline katılmadan önce çıkar çatışması (COI) formu doldurmuşlardır [3, 4]. Katılımcı panel üyelerine DSÖ COI açıklama formlarını uygulamak için çevrimiçi GRADEpro kılavuz geliştirme aracı (GDT) yazılımını (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>) kullandık. Doğrudan finansal ve endüstri ile ilgili çıkar çatışmalarına izin verilmedi ve çalışmaya alınmama sebebi olarak kabul edildi. Bu kılavuzun geliştirilmesinde herhangi bir endüstri girdisi, fonlama veya finansal veya finansal olmayan katkı içermemektedir. Kılavuz panelinin hiçbir üyesi, kılavuz geliştirme sürecindeki herhangi bir rol için ödül veya ücret katkısı almamıştır.

Yöntemler

Kılavuz geliştirme süreci Şekil 1'de özetlenmiştir. Eyleme geçirilebilir tüm kılavuz soruları Nüfus, Müdahale, Kontrol ve Sonuç (PICO) formatında, açık tanımlarla yapılandırılmış, açıklayıcı sorular ise yapılandırılmamıştır.

Her gruptaki içerik ve yöntem uzmanları, kılavuz sorularının geliştirilmesine katılmıştır. PICO formatı, literatür araştırmaları için (yapıldığı yerde) dahil etme ve hariç tutma kriterlerini tanımlamak ve

ilgili çalışmaların tanımlanması için temel sağlamıştır.

Önerilerin hızlı bir şekilde geliştirilmesini kolaylaştırmak için, sonuçlara yeni bir sistematik önceliklendirme yapmadık, ancak devam eden SSC kılavuz 2020 çalışması ve uzman girdisi tarafından bilgilendirilen sonuç önceliklendirmesini kullandık [5]. Buna göre, çoğu soru için hastane mortalitesi ve ciddi advers olay sonuçlarına odaklandık ve bazıları için karar vermede kritik olduğu düşünülen diğer sonuçlara yer verdik.

Literatür taraması

Bazı sorular için, profesyonel tıbbi kütüphanecilerin yardımıyla, ilgili sistematik incelemeleri (review), randomize kontrollü çalışmaları (RCT'ler), gözlemsel çalışmaları ve vaka serilerini belirlemek için elektronik olarak büyük veritabanlarını, diğer bir deyişle Cochrane Central ve MEDLINE'i araştırdık. Bu elektronik aramalarda başlangıçtan Mart 2020'ye kadar İngilizce basılmış çalışmalar arandı. Hemodinamik destek ve ventilatör desteği ile ilgili önerileri bildirmek için, yakın zamanda yayınlanan sistematik incelemeleri kullandık ve uzmanlardan konuyla ilgili yeni çalışmaları belirlemesini istedik.

Çalışmaların seçilmesi ve verilerin ayrıştırılması

Seçilmiş PICO (Hasta-Girişim-Karşılaştırma-Sonuç) soruları için bir çift eleştirmen

veritabanlarından çıkarılmış başlık ve özetleri taradı; her PICO sorusu için, tüm uygun olabilecek çalışmalar, önceden belirlenmiş kriterlerle uygunluk için değerlendirildi. İçerik uzmanlarından aramada saptanmayan ek çalışma varlığını saptamaları istendi. Ardından eleştirmen çiftleri bağımsız olarak karşılık gelen PICO sorularıyla ve bias riskiyle ilişkili verileri özetlediler. Bulunabildiğinde intention-to-treat veriyi, bulunamadığında tüm olgu verilerini (eksik verileri yok sayarak) elde ettik. [6]

Kanıtların niteliği

Kanıtın niteliğini değerlendirmede GRADE (Önerilerin derecelendirilmesi, toplanması, geliştirilmesi ve değerlendirilmesi) (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)) yaklaşımını kullandık. [7]yani bir önerinin destekleme etkisinin değerlendirmesine olan güvenimiz [8]. Kanıtların niteliği yüksek,orta,düşük ve çok düşük olarak derecelendirildi. [9] Kanıt profillerini (kanıt özetleri) yaratmada GDT online yazılımı kullanıldı. (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>) [10]

Dolaylı kanıtları kullanmak

COVID-19'un yeni ortaya çıktığı

düşünüldüğünde doğrudan kanıtların az olacağını öngördük ve dolaylı kanıtların spesifik bir soruyu cevaplayıp cevaplayamayacağını belirlemek için önceden tanımlanmış bir algoritma kullandık (Şekil S1-2)

SSC-COVID paneli önerinin bağlamına dayanarak hangi popülasyondan kanıt çıkarılması gerektiğine ve etkiyi değiştirebilecek değişkenler'in varlığına karar verdi. (şekil S3) Bu nedenle Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ve diğer coronavirüslerin verilerini dolaylı kanıt olarak kullandık; aynı şekilde influenza ve diğer solunumsal viral enfeksiyonlar, Akut respiratuar distress sendromu (ARDS) ve sepsiste yoğun bakımdaki destek bakım üzerine olan çalışmaları da dolaylı kanıt olarak kullandık.

Önerilerin oluşturulması

Önerileri oluştururken kanıttan karara çerçevesi'nde (evidence to decision framework:EtD) belirtilen prensipleri kullandık, fakat zaman darlığı nedeniyle online EtD tablolarını

tamamlamadık [11] EtD çerçevesi'nin kapladığı alanlar şunlardır; önceliklerin belirlenmesi, yarar ve zararın boyutları, kanıtın kesinliği, hasta değerleri, istenen ve istenmeyen etkiler arasındaki dengeler, kaynaklar ve maliyet, tarafsızlık, kabul edilebilirlik ve uygulanabilirlik.

Tablo 1 Çeşitli yükümlüler üzerinde farklı önerilerin etkileri

Öneri	Anlam	Hastalara etkileri	Klinisyene etkileri	Kural koyuculara etkileri
Kuvvetli öneri veya En iyi uygulama önerisi	Yapılmalı veya kaçınılmalı	Bu durumdaki hemen tüm hastalar bu önerilen girişimi isteyecek sadece küçük bir kısmı bunu istemeyecek	Çoğu kişiye önerilen yöntemler uygulanmalıdır.	Çoğu durumda kural olarak uygulanabilir, performans belirteci olarak kullanmak da dahil.
Zayıf öneri	Yapılması düşünülebilir veya kaçınılması düşünülebilir.	Hastaların çoğunluğu bu uygulamayı isteyecektir fakat istemeyen sayısı da çoktur.	Farklı hastalarda farklı seçenekler uygun olabilir, bireysel olarak hastanın veya yakınlarının tercihleri de dahil göz önünde bulundurularak öneri uyarlanmalıdır.	Kurallar muhtemelen değişken

4 alt grubun her biri ilk önerileri taslak olarak hazırladı. Güçlü öneriler için (öneriyoruz-we recommend) ve tavsiyeler için (zayıf öneriler için) tavsiye ediyoruz sözcüklerini kullandık. Öneri gücünün içerikleri tablo 1 'de sunulmuştur. Nihai öneri listesi panel tartışması ve konsensusla oluşturuldu, öneriler üzerinde oylamaya ihtiyaç olmadı. Kılavuzun ifade ve önerileri tablo 2'de sunulmuştur.

Önerilerin güncellenmesi

Her hafta panel üyelerine çıktıkça yeni verilerin ortaya konması için periyodik otomatik elektronik aramalar gönderilecektir. Buna göre ihtiyaç olursa, önerileri güncellemek için yeni kılavuzlar basılacak veya yenileri oluşturulacaktır.

I. Enfeksiyon kontrolü

SARS-CoV-2 bulaşma riski

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme merkezinden yakın tarihli bir raporda Çinden 44.672'si laboratuvar olarak doğrulanmış olmak üzere toplam 72.314 COVID-19 olgusu bildirildi. Laboratuvar olarak doğrulanmış olguların içinde 1716'sı (%3,8) sağlık çalışanıydı, çoğu da %63 (1716'da 1080) enfeksiyona Wuhan'da yakalanmışlardı. Bu raporda enfekte olan sağlık çalışanlarının %14,8'inin (1668'de 247) ağır veya kritik hastalığa sahip olduğu ve 5'inin hayatını kaybettiği bildirilmiştir[12]. İtalyada ,15 Mart 2020 itibariyle sağlık çalışanları arasında 2026 dokümente COVID-19 olgusu vardı [13]. İnsidans verisi elimizde olmasa da, bu veriler sağlık çalışanları arasında önemli bir enfeksiyon yüküne işaret etmektedir. YBÜ'de hastadan hastaya bulaş riski şu anda bilinmemektedir, o yüzden enfeksiyon kontrol önlemlerine uymak olağanüstü öneme sahiptir.

Sağlık çalışanları kendi kurumlarındaki enfeksiyon kontrol politikalarını ve prosedürlerini uygulamalıdır. Bu öneriler ve tavsiyeler kurumsal enfeksiyon kontrolünün değişmesi için bir gereklilik olarak değil, göz önünde bulundurulması için yapılmıştır.

Öneri

1. COVID-19 olan hastaya YBÜ’de **aerosol oluşturan işlemler uygulayan*** sağlık çalışanlarının diğer kişisel koruyucu ekipmanının (eldiven, önlük , ve siperlik veya koruyucu gözlük gibi göz koruyucusu) yanı sıra cerrahi/tıbbi maske değil yüze uygun respirator maskeleri (N95,FFP 2 veya eşdeğeri) kullanmasını **önermekteyiz**. En iyi uygulama önerisi

*YBÜ’de aerosol oluşturan işlemler şunlardır:
endotrakeal entübasyon, bronkoskopi, açık aspirasyon, nebulizatör tedavisi uygulanması, entübasyondan önce manuel ventilasyon, hastanın fiziksel olarak pron pozisyona getirilmesi, mekanik ventilatörden ayrılması, non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon, trakeostomi ve kardiyopulmoner resusitasyon.

Gerekçe

Respiratör maskeler aerosol partiküllerinin %95-99’unu engellemek üzere tasarlanmıştır. N95 Amerika Birleşik Devletleri’nin Federal İlaç Ajansı (FDA) standartlarına, FFP2 Avrupa standartlarına (Avrupa Standartları Komitesi) uyar. Çalışanlar her tip için uyum açısından test edilmelidir. Cerrahi maskeler (tıbbi maske olarak da bilinir) büyük partikülleri,damlacıkları ve saçılmaları önleyecek şekilde tasarlanmıştır, fakat küçük parçacıklı (<5 µm)aerosollerini engellemede daha az etkilidir [14].Bu öneriler CDC, WHO ve diğer halk sağlığı organizasyonlarının konsensuslarının yanı sıra SARS epidemisi sırasında aerosol oluşturan işlemlerin sağlık çalışanlarına risk oluşturduğunu gösteren epidemiyolojik verilere dayandırılmıştır. N95 maske uyum testini geçemeyenlerde ve N95’ler kısıtlı ise kuvvetli hava temizleyici respiratörler (powered air purifying respirators) (PAPRs) kullanılabilir.

Tablo 2 Öneriler ve açıklamalar

Öneriler

ENFEKSİYON KONTROLÜ VE TESTLER		Güç
1. Yoğun bakımdaki COVID-19 1u hastalarda aerosol-oluşturan prosedürler uygulayan sağlık çalışanları için, diğer kişisel koruyucu ekipmanlara (eldiven, tulum ve göz koruyucu siperlik veya koruyucu gözlük gibi) ek olarak cerrahi/medikal maskeler yerine, yüze tam oturan solunum maskeleri (N95 solunum maskeleri, FFP2,veya eşdeğerleri) kullanmanızı öneririz.		Önerilen en iyi uygulama
2. Yoğun bakımdaki COVID-19 1u hastalarda aerosol-oluşturan prosedürlerin bir negatif basınçlı odada yapılmasını öneririz.		Önerilen en iyi uygulama
3. Ventile edilmeyen COVID-19 hastalarına rutin bakım yapan sağlık çalışanları için, diğer kişisel koruyucu ekipmanlara (eldiven, tulum ve göz koruyucu siperlik veya koruyucu gözlük gibi) ek olarak solunum maskeleri yerine cerrahi/medikal maskeleri kullanmalarını tavsiye ederiz.		Zayıf
4. Mekanik ventilasyondaki (kapalı devre) COVID-19 1u hastalara aerosol-oluşturmayan prosedürler uygulayan sağlık çalışanları için, diğer kişisel koruyucu ekipmanlara (eldiven, tulum ve göz koruyucu siperlik veya koruyucu gözlük gibi) ek olarak solunum maskeleri yerine cerrahi/medikal maskeleri kullanmalarını tavsiye ederiz.		Zayıf
5. COVID-19 1u hastalara endotrakeal entübasyon yapan sağlık çalışanları için, varsa, direk laringoskopi yerine video laringoskopi kullanmalarını tavsiye ederiz.		Zayıf
6. Endotrakeal entübasyon gerektiren COVID-19 hastaları için, endotrakeal entübasyonun, girişim sayısını ve bulaşma riskini en aza indirmek için hava yolu yönetimi konusunda en deneyimli sağlık çalışanı tarafından yapılmasını öneriyoruz.		En iyi uygulama bildirimi
7. Entübe ve mekanik ventilasyondaki COVID-19 şüphesi olan erişkinlerde: Tanısal testler için, üst solunum yolu (nazofaringeal veya orofaringeal) örnekleri yerine alt solunum yolu örneklerinin alınmasını tavsiye ederiz.		Zayıf
7.2 Entübe ve mekanik ventilasyondaki COVID-19 şüphesi olan erişkinlerde: Alt solunum örnekleri ile ilgili olarak, bronşial yıkama veya bronkoalveoler lavaj örnekleri yerine endotrakeal aspiratların alınmasını tavsiye ederiz.		Zayıf
HEMODİNAMİ		
8. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerde, sıvı cevabını değerlendirmek için statik parametreler yerine, cilt sıcaklığı, kapiller dolum zamanı ve / veya serum laktat ölçümü gibi dinamik parametreler kullanmanızı tavsiye ederiz.		Zayıf
9. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için, liberal bir sıvı stratejisi yerine konservatif tedavi kullanmanızı tavsiye ederiz.		Zayıf
10. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için; kolloid yerine kristalloidlerin kullanılmasını öneririz.		Zayıf
11. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için; dengesiz kristalloidler yerine tamponlu / dengeli kristalloidlerin kullanılmasını tavsiye ederiz.		Zayıf
12. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için; hidroksietil nişastaların Güçlü kullanılmasını önermiyoruz.		Güçlü
13. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için; jelatinlerin kullanılmasını tavsiye etmiyoruz.		Zayıf
14. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için; dekstranların kullanılmasını tavsiye etmiyoruz.		Zayıf
15. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için; ilk resüsitasyon için rutin albümin kullanımını tavsiye etmiyoruz.		Zayıf
16. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerde, diğer ajanların yerine birinci basamak vazoaktif ajan olarak norepinefrinin kullanılmasını tavsiye ederiz.		Zayıf

17. Norepinefrin mevcut değilse, COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerde, diğer ajanların yerine birinci basamak vazodilatör ajan olarak vazopressin veya epinefrinin kullanılmasını tavsiye ederiz.	Zayıf
18. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerde, norepinefrin mevcutsa dopamin kullanılmasını önermiyoruz.	Güçlü
19. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerde, hedef ortalama arteriyel basınca (OAB) tek başına norepinefrin ile ulaşamıyorsa, norepinefrin dozunun titre edilmesi yerine, ikinci basamak ajan olarak vazopressin eklemenizi tavsiye ederiz.	Zayıf
20. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerde, daha yüksek OAB hedeflerinden ziyade 60-65 mmHg'lık bir OAB'nı hedeflemek için vazodilatör ajanların titre edilmesini tavsiye ederiz.	Zayıf
21. Sıvı resüsitasyonu ve norepinefrine rağmen kardiyak disfonksiyon ve inatçı hipoperfüzyonu devam eden COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerde, norepinefrin dozunu arttırmak yerine dobutamin eklemenizi tavsiye ederiz.	Zayıf
22. COVID-19 ve refrakter şoku olan yetişkinlerde, hiç steroid kullanmamak yerine, düşük doz steroid ("şok-tersine çevirmek") kullanılmasını tavsiye ederiz. Not: Septik şoktaki tipik bir kortikosteroid rejimi, infüzyon veya aralıklı dozlar halinde uygulanan 200 mg / gün intravenöz hidrokortizondur.	Zayıf
Ventilasyon	
23. COVID-19' lu erişkinlerde, periferik oksijen saturasyonu (SPO2) < % 92 ise ek oksijen verilmesini tavsiye ediyoruz , ve SPO2 < %90 ise ek oksijen verilmesini öneriyoruz.	Zayıf
	Güçlü
24. Oksijenle akut hipoksik solunum yetmezliği gelişen COVID-19' lu erişkinlerde, sağlanan SPO2' nin % 96'dan daha yüksek olmamasını öneriyoruz.	Zayıf
	Güçlü
25. Konvansiyonel oksijen tedavisine rağmen akut hipoksemik solunum yetmezliği olan COVID-19'lu yetişkinler için, konvansiyonel oksijen tedavisi yerine HFNC kullanılmasını tavsiye ediyoruz.	Zayıf
26. Akut hipoksemik solunum yetmezliği gelişen COVID-19 'lu erişkinlerde, NIPPV yerine HFNC kullanılmasını tavsiye ediyoruz.	Zayıf
27. Akut hipoksemik solunum yetmezliği gelişen COVID-19' lu erişkinlerde, HFNC mevcut değilse ve endotrakeal entübasyon için acil bir endikasyon yoksa, solunum yetmezliğinin daha da kötüleşmemesi için, yakın takip ve kısa aralıklı değerlendirmelerle NIPPV denenmesini tavsiye ediyoruz.	Zayıf
28. Helmet tipi NIPPV ile maske tipi NIPPV kullanımını karşılaştırmaya yönelik bir öneri yapamadık. Bu bir seçenektir, ancak COVID-19'daki güvenliği veya etkinliği konusunda emin değiliz.	Öneri yok
29. NIPPV veya HFNC alan COVID-19' lu erişkinlerde, solunum durumunun kötüleşebilme ihtimaline karşı yakın takip ve kötüleşme meydana gelirse de kontrollü bir ortamda erken entübasyonu öneririz.	En iyi uygulama bildirimi
30. Mekanik ventilatöre bağlı, COVID-19 ve ARDS'li yetişkinlerde, yüksek tidal volüm (Vt) yerine (> 8 mL/kg Vt), düşük tidal volüm ventilasyon (4-8 mL/kg Vt) kullanılmasını öneriyoruz.	Güçlü
31. Mekanik ventilatöre bağlı, COVID-19 ve ARDS'li yetişkinler için, <30 cm H2O'luk plato basınçlarını (Pplat) hedeflemenizi öneririz.	Güçlü

32. Mekanik ventilatöre bağlı, COVID-19 ve orta ila şiddetli ARDS'li yetişkinler için, düşük bir PEEP stratejisi yerine daha yüksek bir PEEP stratejisi kullanmanızı tavsiye ederiz. Not: Daha yüksek bir PEEP stratejisi (yani PEEP> 10cm H2O) kullanılıyorsa, klinisyenler hastaları barotravma açısından izlemelidir.	Güçlü
33. Mekanik ventilatöre bağlı, COVID-19 ve ARDS'li yetişkinler için, liberal bir sıvı stratejisi yerine konservatif strateji bir sıvı stratejisi kullanmanızı tavsiye ederiz.	Zayıf
34. Mekanik ventilatöre bağlı, COVID-19 ve orta ila şiddetli ARDS'li yetişkinler için, non pron ventilasyon yerine 12 ila 16 saat boyunca pron ventilasyon tavsiye ediyoruz.	Zayıf
35.1 Mekanik ventilatöre bağlı, COVID-19 ve orta ila şiddetli ARDS'li yetişkinlerde, koruyucu akciğer ventilasyonunu kolaylaştırmak için, gerektiğinde, nöromusküler bloke edici ajanların (NMBA) sürekli infüzyonu yerine, NMBA ajanların aralıklı boluslar şeklinde kullanılmasını tavsiye ederiz.	Zayıf
35.2. Devamlı ventilatör uyumsuzluğu durumunda, devam eden derin seda-syon ihtiyacı, pron pozisyonda ventilasyon veya sürekli yüksek plato basınçları varlığında, 48 saate kadar sürekli NMBA infüzyonu kullanılmasını tavsiye ederiz.	Zayıf
36. Mekanik ventilatöre bağlı COVID-19 ve ARDS'li yetişkinlerde, nitrik oksid inhalasyonunun rutin kullanımını önermiyoruz.	Zayıf
37. Ventilasyonu ve diğer kurtarma stratejilerini optimize etmesine rağmen, ciddi ARDS ve hipoksemi olan mekanik ventilasyondaki COVID-19'lu yetişkinlerde, bir kurtarma tedavisi olarak inhalepulmoner -vazodilatör denenmesini, eğer oksijenasyonda hızlı bir iyileşme gözlenmezse, tedavinin azaltılmasını tavsiye ediyoruz.	Zayıf
38. Ventilasyonu optimize etmesine rağmen hipoksemi bulunan mekanik ventilasyondaki COVID-19'lu yetişkinler için, recruitment manevralarını kullanmamaktansa, kullanmanızı tavsiye ederiz.	Zayıf
39. Eğer recruitment manevraları kullanılıyorsa, basamak şeklinde (artan PEEP) recruitment manevralarının kullanılmasını önermiyoruz.	Güçlü
40. Ventilasyonun optimize edilmesine, kurtarma terapileri ve prone inge rağmen inatçı hipoksemi bulunan mekanik ventilasyondaki COVID-19'lu yetişkinlerde, mümkünse venovenöz (VV) ECMO kullanmanızı veya hastayı bir ECMO merkezine yönlendirmenizi tavsiye ederiz. Not: ECMO'nun beceri gerektiren yapısı ve deneyimli merkezlere ve sağlık çalışanlarına, altyapıya duyulan ihtiyaç nedeniyle, ECMO sadece dikkatlice seçilmiş, şiddetli ARDS'li COVID-19 hastalarında düşünülmelidir.	Zayıf

Terapi

41. COVID-19 ve solunum yetmezliği olan (ARDS olmaksızın) ve mekanik ventilasyon yapılan erişkinlerde sistemik kortikosteroidlerin kullanımını tavsiye etmiyoruz.	Zayıf
42. ARDS gelişmiş olan COVID-19ve mekanik ventilasyon yapılan erişkinlerde kortikosteroid kullanmamaktansa sistemik kortikosteroid kullanımını tavsiye ediyoruz.	Zayıf
43. COVID-19 ve solunum yetmezliği olan mekanik ventilasyondaki hastalarda, antimikrobiyal kullanmamaya nazaran ampirik antimikrobiyaller/antibakteriyel ajanlar kullanmanızı tavsiye etmekteyiz.	Zayıf
44. COVID-19'lu ateş gelişen kritik hastalığıolan yetişkinler için, sıcaklık kontrolü için hiç tedavi vermemektense asetaminofen/parasetamol kullanmanızı öneririz .	Zayıf
45. COVID -19 olan kritik hastalarda,standart intravenöz immunglobulinlerin (IVIG) rutin kullanılmamasını öneriyoruz.	Zayıf
46. COVID -19'lu kritik hastalığı olan erişkinlerde, iyileşmiş hasta plazmasının rutin kullanılmasını tavsiye etmemekteyiz.	Zayıf

47.1. COVID-19’lu hastalarda Lopinavir/ritonavir rutin kullanımını önermemekteyiz.	Zayıf
47.2. COVID-19 olan kritik hastalığı olan hastalarda diğer antiviral ajanların kullanımı hakkında bir öneri yayınlamak için yeterli düzeyde kanıt yoktur.	Zayıf
48. Kritik hastalığı olan COVID-19’lu yetişkinlerde rekombinant rIFN’lerin tek başına veya antivirallerle birlikte kullanılması hakkında bir öneri yayınlamak için yetersiz kanıt mevcuttur.	Öneri yok
49. Kritik hastalığı olan COVID-19’lu yetişkinlerde klorokin veya hidroksiklorokin kullanımına ilişkin bir öneri yayınlamak için yeterli kanıt yoktur.	Öneri yok
50. Tocilizumab’ın kritik yetişkin Covid-19 hastalarda kullanımı hakkında bir öneri oluşturacak yeterlilikte kanıt yoktur.	Öneri yok

Öneri

2. COVID-19'lu hastalara yoğun bakım ünitelerinde yapılacak **aerosol oluşturuvcu işlemlerin** negatif basınçlı odalarda yapılmasını **önermekteyiz**.
En iyi uygulama önerisi

Gerekçe

Negatif basınç odaları, havayla yayılan bulaşıcı patojenlerin (örn.kızamık ve tüberküloz) odadan odaya yayılımını önleyen mühendislik kontrolüdür. Ana amaç, patojenlerin geniş alanlara yayılmasını önleyerek hastane ortamındaki sağlık çalışanlarını ve diğer hastaları korumaktır. Hastanın odasında oluşturulmuş negatif hava basıncı, patojenin içeride tutulmasını sağlamakta ve yayılmasını önlemektedir. Bu negatif hava basıncı sayesinde, odanın içinde trakeal entübasyon, brokoskopi ya da non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon gibi aerosol oluşturuvcu prosedürler uygulandığında odalar arası çapraz kontaminasyon ve odanın dışındaki personel, hastalar için enfeksiyon riski daha düşük olmaktadır. Negatif basınç, izole edilen odaya diferansiyel basınçla ekstra havanın girmesine izin veren ve bu havayı dışarıya atılmadan tüketen ya da yeniden sirkülasyonundan hemen önce yüksek verimli partikül yakalayıcı filtreden (HEPA) filtre eden bir havalandırma sistemi tarafından oluşturulmaktadır. Ayrıca odada gereksiz personelin bulunmasından kaçınılmalıdır.

SARS epidemisinde negatif basınç odalarının, çapraz kontaminasyonu önlemeye yardımcı olan etkili bir önlem olduğu kanıtlanmıştır[15].DSÖ'nün COVID-19 önerileri doğrultusunda, aerosol oluşturuvcu işlemler için saatte en az 12 hava değişimi yapan negatif basınç odalarının ya da 160L/saniye/hasta hava değişimi yapan normal havalandırma odaların kullanılması uygundur[16]. Bronkoskopi, işlemler arasında en çok aerolizasyona sebep olan işlemidir ve kullanımı minimum olmalıdır. Non-invazif ventilasyon da aerolizasyon riski taşımaktadır ve daha önceki SARS enfeksiyonunda da belirtildiği[17] gibi, stratejilerde virüs yayılma riskini taşıdığı belirtilmiştir[18].

Bunun mümkün olmadığı durumlarda, odada mümkün olan yerlerde portatif bir HEPA filtre kullanılmalıdır. Bir HEPA filtresi,mikronaltı partikül yapılarının havadan maksimum azaltılması ya da uzaklaştırılması gerektiğinde izolasyon amacıyla kullanılan mekanik hava filtresidir. HEPA filtrelerin simülasyonlarda virüs iletimini azalttığı gösterilmiştir[19].

Öneri

3. Ventile edilmeyen COVID-19 hastalarının günlük bakımlarını sağlayan sağlık çalışanları için diğer koruyucu ekipmanların yanında (eldiven, kıyafet ve yüz kalkanı veya koruyucu gözlük ile göz koruması) respiratuvar maskelerin aksine cerrahi/medikal maskeleri **tavsiye etmekteyiz**.
Zayıf öneri, düşük kalitede kanıt

4. Mekanik olarak ventile edilen (kapalı devre) COVID-19 hastalarına **aerosol oluşturmeyen işlemler** yapan sağlık çalışanları için diğer koruyucu ekipmanların yanında (eldiven, kıyafet ve yüz kalkanı veya koruyucu gözlük ile göz koruması) respiratuvar maskelerin aksine cerrahi/medikal maskeleri **tavsiye etmekteyiz**.
Zayıf öneri, düşük kalitede kanıt

Gerekçe

Bu konuda bizim önerimiz DSÖ'nün rehberliği ile aynı doğrultudadır ve cerrahi/tıbbi maskeler, laboratuvar da doğrulanmış mevsimsel solunum yolu viral etkenlere (örn. influenza, ama kızamık değil) karşı N95 solunum maskelerinden daha düşük koruma sağlamadığı mevcut kanıtlarla belirtilmiştir. Randomize klinik çalışmaların (RKÇ) en son meta-analizleri ve sistematik derlemelerini incelenmiş [20], bu konu hakkında yeni bir tane RKÇ olduğu görülmüştür[21]. Dört RKÇ (5549 gönüllü)' de sağlık çalışanları medikal maske ya da N95 solunum maskesine randomize edilmiştir [21–25]. N95 solunum maskelerine karşı medikal maske kullanımının laboratuvar da doğrulanmış solunum yolu enfeksiyonlarını arttırmadığı görülmüştür (OR 1.06, %95 CI 0.90,1.25). Her ne kadar medikal maske kullanımının artmış influenza benzeri hastalık (OR 1.31, % 95 CI 0.94, 1.85) ve klinik respiratuvar enfeksiyon (OR 1.49, % 95 CI 0.98,2.28) riski ile ilişkili olduğu düşünülse de, farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Son sistematik derlemelerde ve meta-analizlerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir[26].

Coronavirüs üzerine sadece bir RKÇ bildirilmiştir. Cerrahi maske kullanan hemşire grubunun %4.3 (9/212)'nün coronavirüse yakalandığı, N95 solunum maskesi kullanan hemşire grubunun ise

5.7% (12/210)'sinin coronavirüse yakalandığı belirtilmiştir. Her iki gruptaki hemşirelere PCR ile test uygulanarak coronavirüse (OC43, HKU1, 229E, NL63) yakalanmış olduğu teyit edilmiştir[22].

Bu tavsiyede bulunulurken, panelde de belirtildiği gibi N95 solunum maskelerinin klinik sonuçları iyileştirdiğine dair ikna edici kanıt bulunmaması, N95 maske kullanımıyla ilişkili maliyet ve kaynaklar göz önüne alınmıştır. Aerosol oluşturan prosedürler için N95 solunum maskelerinin kullanımının gerekliliği göz önünde bulundurulmuştur. Bu nedenle, panel, cerrahi maske kullanımı ile ilgili bir öneri yayınlamıştır. Ancak, SARS-CoV-2'nin, mevsimsel influenzaya göre daha kolay bulaşıcı ve öldürücü olduğu görülmektedir. Özellikle, SARS-CoV-2'nin çoğalma sayısı (R0), enfekte olmuş kişinin sonradan enfekte ettiği ortalama insan sayısının patojenin biyolojik özellikleri ile beraber sosyal ve çevresel faktörlerle kombinasyonu ile tahmini 2,3'tür[27]. Karşılaştırma olarak, tahmini ortalama R0, 1918'de dünya çapında tahmini 50 milyon ölümlerle sonuçlanan influenza pandemisi için 1.8 ve tahmini ortalama R0 mevsimsel influenza için 1.28'dir [28]. Bu nedenle, ventile edilmeyen COVID-19 hastasına bakım hizmeti veren ve ventile edilen (kapalı devre) COVID-19 hastasına aerosol oluşturmaman prosedür uygulayan sağlık çalışanlarına en azından cerrahi/medikal maske önerilmektedir. Yokluk sorun olmadığında, oturan bir maske ya da oturan bir respiratuvar maske kullanımı mantıklı bir seçenektir.

Öneri

5. COVID 19'lu hastaya endotrakeal entübasyon yapacak olan sağlık çalışanlarına eğer mümkünse direk laringoskopi yerine video laringoskopiye tercih etmelerini önermekteyiz. (Zayıf öneri, düşük kalitede kanıt)

Gerekçe

COVID-19' lu hastalarda entübasyon için direkt laringoskopi ile video laringoskopi karşılaştıran direkt kanıt yoktur. SARS-CoV-2'nin çoğunlukla büyük solunum damlacıkları ile yayıldığı görülmekle beraber, entübasyon gibi küçük partikül

(5µm'den az) aerosol oluşturan işlemler, sağlık çalışanlarına bulaşma riskini arttırmaktadır[29]. Entübasyon hastaların hava yolu ve respiratuvar sekresyonları ile yakın temas nedeniyle özellikle risklidir. Bu nedenle, endotrakeal entübasyon denemelerinin sayısını, prosedür süresini ve işlemi yapan kişi ile hasta arasındaki yakınlığın azaltılmasını sağlayan tekniklere öncelik verilerek, hipoksik COVID-19 hastalarında komplikasyon riski azaltılmalıdır. 64 çalışma ve 7044 hasta içeren bir sistematik derlemede, video laringoskopin başarılı ilk girişim oranı (OR 0.79, % 95 CI 0.48–1.3), hipoksi (OR 0.39, % 95 CI 0.1–1.44) ve trakeal entübasyon zamanı üzerinde önemli bir etkisi olmamakla beraber başarısız entübasyon riskini azalttığı (OR 0.35, % 95 CI 0.19–0.65) belirtilmiştir [30, 31].

Zor hava yolu olan hastalarda video laringoskop kullanılarak ilk deneme başarı oranı artırılabilir [32].

Video laringoskopun olduğu ve kullananların tecrübeli olduğu koşullarda direkt laringoskopiye göre başarı şansını artırması nedeniyle video laringoskopun kullanılmasını önermekteyiz. Tüm merkezlerin video laringoskopiye ulaşamayacağı ve deneyim sahibi olamayacağının farkında olunmasıyla beraber bu öneri koşullara bağlıdır.

Öneri

6. COVID-19 hastasına endotrakeal entübasyon gerekli olduğu durumlarda, endotrakeal entübasyonun deneme sayısını ve bulaş riskini azaltmak amacıyla hava yolu yönetiminde tecrübeli sağlık çalışanı tarafından gerçekleştirilmesini önermekteyiz. En iyi uygulama bildirimi

Gerekçe

Yukarıda da belirtildiği gibi, COVID-19 olduğu düşünülen ya da teyit edilen hastaların entübe edileceği zaman ilk girişim başarısını arttıracak yöntemler uygulanmalıdır. İlk entübasyon denemesinde hava yolu yönetiminde en deneyimli sağlık çalışanının uygulayıcı olmasını önermekteyiz.

II. Laboratuvar teşhisi ve örnekleri

YBÜ hastalarını SARS CoV-2 için test etme endikasyonları

DSÖ kısa süre önce bir COVID-19 pandemisini ilan etti.Bu duruma göre, respiratuvar enfeksiyon kanıtı ile gelmiş her kritik hastanın potansiyel olarak SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu düşünülmelidir.SARS'ı da içeren benzer viral enfeksiyonların teşhisinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) altın standarttır [33].Özellikle, semptomların ortaya çıkmasından önce viral saçılımın uzun dönemini (yaklaşık 5 gün) de içeren uzun kuluçka dönemi (yaklaşık 2 hafta) nedeniyle COVID-19 teşhisinde birkaç zorluk ortaya çıkmaktadır.Dahası, sadece asemptomatik saçılım dönemi değişken olmamakla beraber, enfeksiyonun respiratuvar sistemde tuttuğu anatomik seviye de (üst ya da alt solunum yolu) değişkendir[1,34]. Buna göre, biyomoleküler testin performansı örnek alınan bölgeye göre değişebilmektedir.

Öneri

7. Entübe ve mekanik ventilasyondaki COVID-19 şüpheli erişkinlerde:

7.1 Tanısal testler için, üst solunum yolu (nazofaringeal veya orofaringeal) örnekleri yerine alt solunum yolu örneklerinin alınmasını **tavsiye ederiz**.
Zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt.

7.2 Alt solunum örnekleri ile ilgili olarak, bronşial yıkama veya bronkoalveoler lavaj örnekleri yerine endotrakeal aspiratların alınmasını **tavsiye ederiz**.
Zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt.

Gerekeçe

COVID-19 tanısı, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntülerden alınan solunum örneklerinin ve mümkün olduğunda alt solunum yolu örneklerinin RT-PCR testine dayanır. Bronkoalveoler lavaj, aerosolizasyon riski ve buna bağlı sağlık çalışanlarının virüsle maruziyeti ihtimali nedeniyle kısıtlandırılmalı ve sadece endikasyon dahilinde ve yeterli önlemler alınarak yapılmalıdır. Benzer şekilde, artan aerosolizasyon riski nedeniyle balgam örneği alınmasından kaçınılmalıdır. Trakeal aspirat örnekleri daha düşük bir aerosolizasyon riski taşıyor gibi görünmektedir ve bazen hastayı ventilatörden ayırmadan da elde edilebilir.

SARS-CoV-2 için RT-PCR testinde yer alan prosedürler şu an kullanımda olan ve iyi tarif edilmiş birkaç test aracılığıyla laboratuarda geliştirilmiştir [35]. RT-PCR-bazlı tahlillerin genel

olarak yüksek hassasiyetine ve özgüllüğüne rağmen [36], düşük negatif tanısal değerleri nedeniyle SARS-CoV-2 tanısı için sadece orofaringeal sürüntü örneklerine güvenmek yeterli olmayabilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, COVID-19 hastalarından alınan 19 orofaringeal sürüntüden sadece 9'u (% 47) RT-PCR ile pozitif olarak çıkmıştır [37]. Benzer veriler, RT-PCR kullanılan 2002-2003 SARS salgını sırasında da rapor edilmiştir [38]. SARS tanısı için "altın standart" olan serokonversiyon kullanıldığında, nazofaringeal ve boğaz örnekleri üzerinde yapılan RT-PCR tahlilleri, sırasıyla sadece %65 ve %70 pozitif. Bununla birlikte, %100 test özgüllüğünü gösteren yanlış pozitiflik gözlemlenmemiştir. Benzer şekilde, şüpheli COVID-19 vakaları arasındaki BT tarama bulgularını dikkate alan çalışmada, orofaringeal veya nazal sürüntüleri negatif gelen vakaların %48'i çok muhtemel vakalar, % 33'ü olası vakalar olarak kabul edilmiştir [39]. Bu nedenle, üst hava yolundan alınan tek bir negatif sürüntü, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu dışlamaz ve alt hava yolu dâhil olmak üzere birçok bölgeden tekrarlanan örnekleme, tanısal doğrulamayı artıracaktır. Benzer şekilde, diğer viral patojenlerle ko-enfeksiyon gözlemlenebildiğinden, başka bir solunum yolu virüsü için pozitif gelen bir test COVID-19'u dışlamaz ve yüksek COVID-19 şüphesi varsa test geciktirilmemelidir [40]. Bu yüksek özgüllük göz önüne alındığında, tek bir pozitif sürüntü COVID-19 tanısını onaylar ve enfeksiyon kontrol önlemlerini ve hastanın uygun tedavisini başlatmak için yeterlidir.

Alt solunum yolu örneklerinin SARS'ta olduğu gibi, pnömonili hastalarda üst solunum yolu örneklerine göre daha yüksek tanısal değer sağladığı değerlendirilmiştir, bu nedenle mümkün olduğunda alınmalıdır.

III. Destekleyici bakım

A) Hemodinamik Destek

COVID-19 hastalarında şok ve kardiyak hasar

COVID-19 olan yetişkin hastalarda bildirilen şok sıklığı, incelenen hasta popülasyonuna, hastalığın şiddetine ve şok tanımına bağlı olarak oldukça değişkendir (% 1'den % 35'e). COVID-19'lu 44.415 Çinli hastanın epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirildiği yakın tarihli bir

raporda, 2087 hasta (% 5), **şiddetli hipoksemi ve/veya şok dahil diğer organ yetmezliğinin varlığı** nedeniyle kritik vakalar olarak tanımlanmıştır [12]. Benzer hastalık şiddetine sahip 1099 COVID-19'lu hastanın dâhil edildiği başka bir Çin çalışmasında sadece 12 hastada (% 1,1) şok gelişmiştir [1]. Hastanede yatan hastalarda oran muhtemelen daha yüksektir [42] (Tablo 3) ve yoğun bakım ünitesindeki hastalar arasında % 20-35'e kadar çıkabilmektedir [42, 43].

Tablo 3. Son COVID-19 raporlarındaki epidemiyolojik özellikler

Çalışma	n	YBÜ'ne Kabul %	Kardiyak Hasar %	Şok %	NIPPV %	İnvazif MV %	Ölüm Oranı
Huang ve diğ. [44]	41	23	12	7	24	5	15
Chen et al. [65]	99	23	-	4	13	4	11
Wang et al. [43]	138	26	7	9	11	12	-
Guan et al. [1]	1099	-	-	1	5.1	23	1
Yang et al. [42]	52	100	23	35	55.8	42.3	62
Zhou et al. [45]	191	26	17	20	14	17	28

NIPPV: non-invasive positive pressure ventilation, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, MV: Mekanik ventilasyon

Çin'in Wuhan kentinde, COVID-19 hastalarının % 7 ila % 23'ünde kardiyak hasar (*kardiyak biyomarkerlerin 99. persentil üst referans sınırının üzerine çıkması*) bildirilmiştir[42-45]. Kardiyak hasar yaygınlığı şok yaygınlığı ile ilişkili olsa bile, hemodinamik olarak stabil hastalarda kardiyak disfonksiyon için sistematik tarama eksikliği, bu ilişkinin kesin olarak kurulamayacağı anlamına gelir (Tablo 3).

COVID-19 ve şoklu hastaların prognozu sistematik olarak rapor edilmemiştir. Çin'in Wuhan kentindeki 2 hastaneden 150 hastayı kapsayan bir çalışmada, en azından kısmen fulminan miyokardite bağlı gelişen şok, % 40'la ölümün en önemli nedeniydi [46].

COVID-19'lu hastalarda şokla ilişkili risk faktörleri üzerine yapılmış çalışmalar azdır. Mevcut olanların çoğu düzeltilmemiş tahminler bildirmektedir

[12, 42, 46]. Metodolojik sınırlamalara rağmen, bu çalışmalar ileri yaşın, komorbiditelerin (özellikle diyabet ve hipertansiyon dahil kardiyovasküler hastalık), düşük lenfosit sayısının, yüksek D-dimer seviyesi ve muhtemelen kardiyak hasarın göz önünde bulundurulması gereken risk faktörleri olduğunu göstermektedir.

Sıvı Tedavisi:

Öneri

8. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerde, sıvı cevabını değerlendirmek için statik parametreler yerine, cilt sıcaklığı, kapiller dolum zamanı ve/veya serum laktat ölçümü gibi dinamik parametreler kullanmanızı **tavsiye etmekteyiz**. *Zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt.*

Gerekçe:

COVID-19'lu şok hastalarında optimal resüsitasyon stratejisine yönelik kesin bir delil yoktur, bu nedenle panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardan alınan dolaylı kanıtlara dayandırmıştır.

Sıvı resüsitasyonu gerektiren erişkin YBÜ hastalarında sıvı tedavisinin dinamik değerlendirmesinin önemli hasta sonuçları üzerindeki etkisini inceleyen 13 randomize kontrollü çalışmanın (n = 1,652) değerlendirildiği meta-analizde [47], sıvı tedavisinin dinamik değerlendirmeye göre verilmesinin mortaliteyi (RR 0.59, 95 % CI 0.42–0.83), YBÜ’nde kalış süresini (MD –1.16 gün,% 95 CI –1.97 ila –0.36) ve mekanik ventilasyon süresini (-2.98 saat,% 95 CI - 5.08 -0.89) kısalttığı görülmüştür.

Bu çalışmalarda kullanılan dinamik parametreler arasında atım hacmi değişimi (AHD), nabız basıncı değişimi (NBD) ve pasif bacak kaldırma veya sıvı yüklemesi ile atım hacmi değişimi yer almaktadır. İncelenen dinamik parametreler arasında pasif bacak kaldırmayı takiben NBD ve AHD sıvı ihtiyacını en yüksek doğrulukla öngörüyor gibi görünmektedir [48]. Statik parametreler santral venöz basınç (CVP) ve ortalama arter basıncı (OAB) gibi erken hedefe yönelik tedavinin bileşenlerini içeriyordu.

Şok hastalarının resüsitasyonunda yol gösterici olarak serum laktat seviyelerinin kullanımı, 7 randomize kontrollü çalışmanın (n = 1,301) gözden geçirilmesiyle yapılan meta-analizde özetlenmiştir [49]. Santral venöz oksijen satürasyonuna göre (ScVO₂) yapılan tedavi ile karşılaştırıldığında, erken laktat düzeyine göre yapılan tedavide mortalitede azalma (RR 0.68,% 95 CI 0.56 ila 0.82), daha kısa YBÜ’nde kalış süresi (MD 1.64 gün,% 95 CI -3.23 ila -0.05) ve daha kısa mekanik ventilasyon süresi ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, yüksek bir laktat seviyesi her zaman hipovolemiyi göstermez; ayrıca mitokondriyal disfonksiyon, karaciğer yetmezliği, beta-agonistler, mezenterik iskemi veya epinefrine bağlı da olabilir.

ANDROMEDA-SHOCK çalışmasında, her 30 dakikada bir yapılan kapiller dolum testi (KDT), 2 saatte bir serum laktat ölçümü ile karşılaştırıldığında mortalitede anlamlı bir azalma (HR 0.75,% 95 CI 0.55 ila 1.02) ile ilişkili bulunmuştur [50]. KDT hemen hemen her ortamda kullanılabilen basit ve kolay bir testtir. Kullanılabilirliklerinin yanı sıra, mortalite, hastanede kalış süresi ve mekanik ventilasyona ihtiyaç süresinde olası iyileşmeler göz önüne alındığında, COVID-19’lu şok hastalarında sıvı cevabının değerlendirmek için statik parametrelerden ziyade, deri sıcaklığı, kapiller

dolum zamanı ve / veya laktat ölçümü gibi dinamik parametreleri kullanmanızı öneririz.

Öneri

9. COVID-19 ve şoku olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için, serbest bir sıvı stratejisi yerine konservatif strateji kullanmanızı tavsiye ederiz.
Zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt.

Gerekeçe:

Şokun eşlik ettiği COVID-19 hastalarında kesin delil olmadığından, panel bu öneriyi bildirmek için sepsis ve ARDS’li kritik hastaların kanıtlarını dolaylı olarak kullanmıştır.

Sepsisli hastaların ilk resüsitasyonunda kısıtlı ve liberal sıvı uygulamalarının karşılaştırıldığı 9 randomize kontrollü çalışmanın (n = 637 hasta) değerlendirildiği yakın tarihli bir incelemede, mortalite ve ciddi yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, değerlendirilen tüm sonuçlar konservatif sıvı tedavisini (düşük hacimli) destekledi. Önemli olarak kanıtların niceliği ve niteliğinin çok düşük olduğuna karar verildi, bu da daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşündürdü.

Buna uygun olarak 2017 de yapılan ve 11 randomize kontrollü çalışmayı (n = 2.051 hasta) içeren bir meta-analizde, kritik hastalığın post resüsitasyon fazında konservatif sıvı stratejisine göre yönetilen ARDS veya sepsisli yetişkin ve çocuklarda, serbest sıvı stratejisine göre tedavi edilen hastalarda daha az ventilatöre bağlı kalma ve daha kısa süre YBÜ de yatış olduğu görülmüştür (daha fazla bilgi için solunum desteği bölümüne bakınız) [52]. 2011 yılında, 3141 ateşli Afrikalı çocuğu içeren büyük bir randomize kontrollü çalışmada (FEAST), salin veya albümin ile sıvı bolusu alan çocuklarda, sıvı bolusu almayan çocuklara göre mortalitenin yüksek olduğunu bulmuşlardır [53].

Sepsis veya ARDS’li kritik hastalarda serbest sıvı stratejilerinin faydasını gösteren verilerin yokluğu ve yoğun bakım ünitesindeki COVID-19’lu hastaların çoğunda ARDS geliştiği düşünüldüğünde, COVID-19’lu şok hastalarında

başlangıçta sıvı resüsitasyonu için konservatif yaklaşımı tavsiye ediyoruz.

Öneri

10. COVID-19 ve şok tablosu olan erişkinlerin akut resüsitasyonunda biz kolloidler yerine kristaloid kullanımını öneriyoruz.
Güçlü öneri, orta kanıt kalitesi

Gerekçe

COVID-19 hastalarında gelişen şoka dair doğrudan bir kanıt olmadığı için panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardaki dolaylı kanıtlara dayandırmıştır. Kritik hastalarda kolloidler yerine kristaloid kullanımını karşılaştıran 69 RKÇ'nin (n=30,020) sistematik bir derlemesinde [54], kolloid kullanımı lehine bir sonuç görülmemiştir. Bazı kolloidlerin zararlı olduğu (aşağıya bakınız), tüm kolloidlerin kristaloidlerden daha maliyetli olduğu ve kolloid bulunabilirliğinin bazı durumlarda sınırlı olması (örneğin bazı düşük ve orta gelirli ülkelerde) dikkate alındığında biz COVID-19 hastalarında şok tablosu gelişmesi durumunda sıvı resüsitasyonunda kristaloid kullanımını öneriyoruz.

Öneri

11. COVID-19 ve şok tablosu olan erişkinlerin akut resüsitasyonunda biz dengeli olmayan kristaloidler yerine tamponlu/dengeli kristaloid kullanımını önermekteyiz.
Zayıf öneri, orta kanıt kalitesi

Gerekçe

COVID-19 ve şok tablosu olan hastalarda bu soruyu doğrudan ele alan bir kanıt olmadığı için panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardaki dolaylı kanıtlara dayandırmıştır. Kritik hastalığı olan erişkinler ve çocuklarda resüsitasyon için intravenöz tamponlu (dengeli) kristaloid solüsyonları ile %0.9 serum fizyolojisi karşılaştıran 21 RKÇ'nin (n=20,213 hasta) sistematik derlemesi ve meta analizinde hastane içi mortalite (OR 0.91, 95% CI 0.83–1.01) ve akut böbrek hasarı (OR 0.92, 95% CI 0.84–1.00) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bildirilmemiştir. Ancak her iki sonucun nokta tahminleri, tamponlu kristaloid sıvılarının olası bir fayda sağlayacağını düşündürmektedir. Belirgin bir zarar yoksa ve kabaca eşdeğer olan maliyetler göz önüne alındığında biz COVID-19 ve şok tablosu olan hastaların resüsitasyonunda dengeli olmayan kristaloid solüsyonları yerine

tamponlu kristaloid solüsyonları kullanımını öneriyoruz. Tamponlu solüsyonların sınırlı temin edilebildiği şartlarda %0.9 serum fizyolojik kullanılması makul bir alternatif olmaya devam edecektir.

Öneri

12. COVID-19 ve şok tablosu olan erişkinlerin akut resüsitasyonunda biz hidroksil nişasta kullanılmamasını önermekteyiz.
Güçlü öneri, orta kanıt kalitesi

Gerekçe

COVID-19 ve şok tablosu olan hastalarda doğrudan bir kanıt olmadığı için panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardaki dolaylı kanıtlara dayandırmıştır. Kritik hastalığı olan hastalarda kristaloid ile kolloid kullanımını karşılaştıran 69 RKÇ'nin (n=30,020 hasta) 24'ünde (n=11,177 hasta) kristaloid kullanımı ile nişastaların kullanımı karşılaştırılmıştır. Veriler derlendiğinde takip süresinin sonunda (RR 0.97, 95% CI 0.86–1.09) ve 90 gün içerisinde (RR 1.01, 95% CI 0.90–1.14) istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak yazarlar nişasta kullanılması ile kan transfüzyon riskinde (RR 1.19, 95% CI 1.02–1.39) ve renal replasman tedavisi (RRT) (RR 1.30, 95% CI 1.14–1.48) riskinde bir artış olduğunu bildirmiştir. Klinik açıdan ciddi zarar verme riski ve faydalı olduğunun gösterilememesi nedeniyle biz COVID-19 ve şok tablosu olan hastaların resüsitasyonunda hidroksietil nişastaların kullanılmamasını öneriyoruz.

Öneri

13. COVID-19 ve şok tablosu olan erişkinlerin akut resüsitasyonunda biz jelatinlerin kullanılmamasını öneriyoruz.
Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi

Gerekçe

COVID-19 ve şok tablosu olan hastalarda bu soruyu ele alan bir çalışma olmadığı için panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardaki dolaylı kanıtlara dayandırmıştır. Kritik hastalığı olan hastalarda kristaloid ile kolloid kullanımını karşılaştıran 69 RKÇ'nin (n=30,020 hasta) 6'sında (n=1698 hasta) kristaloid kullanımı ile jelatinlerin kullanımı karşılaştırılmıştır. Her ne kadar hedef tahminleri kristaloid kullanımı yönünde olsa da; takip süresinin sonunda (RR 0.89, 95% CI

0.74–1.08), 90 gün içerisinde (RR 0.89, 95% CI 0.73–1.09) ve 30 gün içerisinde (RR 0.92, 95% CI 0.74–1.16) tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Jelatin kullanılması herhangi bir faydası olmaması ve daha yüksek maliyeti nedeniyle biz, şok tablosu olan hastaların resüsitasyonunda jelatin kullanılmamasını öneriyoruz.

Öneri

14. COVID-19 ve şok tablosu olan erişkinlerin akut resüsitasyonunda biz dekstranların kullanılmamasını öneriyoruz.
Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi

Gerekçe

COVID-19 ve şok tablosu olan hastalarda doğrudan bir kanıt olmadığı için panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardaki dolaylı kanıtlara dayandırmıştır. Kritik hastalarda kristalloid ve kolloid kullanımına dair yapılan sistematik bir derleme ve meta-analizde, kristalloidleri dekstranlarla karşılaştıran 19 çalışma (n = 4736) tespit etmiştir [54]. Takip süresi sonunda (RR 0.99, 95% CI 0.88–1.11) ve 90 gün içerisinde (RR 0.99, 95%CI 0.87–1.12) benzer mortalite oranları bildirilmiştir fakat kan transfüzyon riski dekstran kolunda muhtemelen artmıştır (RR 0.92, 95% CI 0.77–1.10). Olası kan transfüzyon (kanama) riskindeki artış ve yüksek maliyetleri göz önüne alındığında biz, dekstranların COVID-19 ve şok tablosu olan hastalarda kullanılmamasını öneriyoruz.

Öneri

15. COVID-19 ve şok tablosu olan erişkinlerin akut resüsitasyonunda biz başlangıç resüsitasyonunda rutin albümin kullanılmamasını öneriyoruz.
Zayıf öneri, orta kanıt kalitesi

Gerekçe

COVID-19 ve şok tablosu olan hastalarda doğrudan bir kanıt olmadığı için panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardaki dolaylı kanıtlara dayandırmıştır. Sistematik bir derleme ve meta analizde kristalloid ile albümin kullanımını tanımlayan 20 RKÇ (n=13,047) tespit edilmiştir. Takip süresinin sonunda (RR 0.98, 95% CI 0.92–1.06), 90 gün içerisinde (RR 0.98, 95% CI 0.92–1.04) ve 30 gün içerisinde (RR 0.99, 95% CI 0.93–1.06) tüm nedenlere bağlı mortalite arasında anlamlı farklılık yoktur. Ayrıca kan transfüzyon RR 1.31, 95% CI

0.95–1.80) ve RRT riski (RR 1.11, 95% CI 0.96–1.27) benzerdir.

Albüminin bir faydası olmaması, maliyeti ve sınırlı bulunabilirliği nedeniyle biz COVID-19 ve şok tablosu olan hastalarda başlangıç resüsitasyonunda rutin kullanılmamasını öneriyoruz.

Vazoaktif Ajanlar

Öneri

16. COVID-19 ve şok tablosu olan erişkinlerde diğer ajanlara kıyasla biz ilk sıra vazoaktif ajan olarak norepinefrin kullanılmamasını öneriyoruz.
Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi

Gerekçe

COVID-19 ve şok tablosu olan hastalarda doğrudan bir kanıt olmadığı için panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardaki dolaylı kanıtlara dayandırmıştır. 28 RKÇ'nin (n=3497) sistematik derlemesi ve 2016 yılında yayımlanan klinik bir uygulama kılavuzu şoktaki hastalarda en iyi birinci sıra vazopressör ajana dair mevcut kanıtları özetlemiştir. Norepinefrin dünyada en çok araştırılan vazoaktif ajan olması ve istenmeyen etkiler açısından düşük riske sahip olması nedeniyle biz COVID-19 ve şok tablosu olan hastalarda ilk sıra vazoaktif ajan olarak norepinefrin kullanılmamasını öneriyoruz.

Öneri

17. COVID-19 ve şok tablosu olan erişkinlerde, norepinefrin kullanılmıyor ise, diğer vazoaktif ajanlara kıyasla ilk sıra vazoaktif ajan olarak vazopressin ya da epinefrin kullanılmamasını öneriyoruz.
Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi

Gerekçe

COVID-19 ve şok tablosu olan hastalarda doğrudan bir kanıt olmadığı için panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardaki dolaylı kanıtlara dayandırmıştır. 28 RKÇ'nin (n=3497) sistematik bir derlemesinde norepinefrin, vazopressin ve epinefrin ile ayrı ayrı karşılaştırılmıştır ancak çalışmaların hiçbirinde iki seçenek ile karşılaştırılmamıştır[57]. Norepinefrin kullanılmıyor ise biz vazopressin veya epinefrin kullanılmamasını öneriyoruz, çünkü her iki ajan da RKÇ'lerde incelenmiştir ve her iki ajanında zarar verdiğine dair net kanıtlar yoktur. Vazopressin ile epinefrin arasında seçimi belirleyen faktörler bulunabilirlik ve kontrendikasyonlar olabilir. Vazopressin kullanımında dijital iskemi bir sorun

oluşturabilecek iken epinefrin ile taşıkardi ve aşırı laktat üretimine dikkat edilmelidir.

Öneri

18. **COVID-19 ve şok tablosu** olan erişkinlerde, biz norepinefrin mevcut ise dopamin **kullanılmamasını önermekteyiz.**
Güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi

Gerekçe

COVID-19 ve şok tablosu olan hastalarda bu konuyu ele alan doğrudan bir kanıt olmadığı için panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardaki dolaylı kanıtlara dayandırmıştır.

2016 yılında Cochrane sistematik incelemesinde, şok tablosu olan hastalarda dopamin ve norepinefrin kullanımını karşılaştıran 6 RKÇ (n=1400) bulunmuştur [57]. Sonuçlar toplandığında tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı bir fark olmadığı, ancak nokta tahmininde norepinefrin için (RR 1.07, % 95 CI 0.99–1.16) ve dopamin kolunda artmış aritmi riskinin (RR 2.34, % 95 CI 1.46–3.78) bulunduğunu gösterdi.

Artan bir zarar riski temelinde, Dopamin ile mortalite riskinde artış olsa da tedavi edilen hastalarda; COVID-19 ve de şoklu hastalar için, norepinefrin veya alternatifler mevcutsa dopamin kullanımına karşıyız (bkz. öneri 17).

Öneri

19. **COVID-19 ve şoku olan** yetişkinler için vazopressin eklemenizi öneririz.
Hedef ise, norepinefrin dozunun titrasyonu üzerine ikinci basamak ajan olarak kullanılmasıdır. Ortalama arter basıncı (MAP) norepinefrin ile tek başına elde edilemez.
Zayıf öneri, orta kalitede kanıt.

Gerekçe

COVID-19 ve şok hastaları ile ilgili veri olmadığından, panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardaki dolaylı kanıtlara dayandırmıştır.

Yakın tarihli bir klinik uygulama kılavuzunda, vazopressin kullanımı ve kritik hastalığı olan şoklu yetişkinlerde vazopressin analogları değerlendirildi [58]. 25 RKÇ analizi (n=3737 hasta) incelendiğinde, vazopressin veya analoglarının katekolaminlere eklenmesi sonucunda; yazarlar mortalitede azalma (RR 0.91, % 95 CI 0.85–0.99), yüksek atriyal fibrilasyonda kesin bir azalmanın kesinliği (RR 0.77, % 95 CI 0.67–0.88) ve artmış bir dijital iskeminin riskinin orta derecede kesinliği (RR 2.56, % 95 CI 1.24–5.25) olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda yapılan bir başka sistematik

derleme de benzer sonuca vardı [59]. Bu bulgular ışığında, yalnız COVID-19 ve şok hastalarında hedef MAP norepinefrin ile tek başına elde edilmez ise norepinefrin titre edilerek tedavide ikinci basamak ajan olarak kullanılmasını önermekteyiz.

Öneri

20. **COVID-19 ve şoku olan** yetişkinler için yüksek MAP hedefi yerine 60–65 mmHg MAP'i hedefleyecek şekilde vazoaktif **titrasyonu önermekteyiz**.
Zayıf öneri, orta kalitede kanıt.

Gerekçe

Hiçbir doğrudan kanıt bu öneriyi bildirmez; bu kritik hastalardan alınan dolaylı kanıtlara dayanmaktadır.

2 RKÇ'nin yakın tarihli bireysel hasta-veri meta-analizi (n = 894 hasta) incelendiğinde şoklu erişkin hastalarda vazopressör tedavi ile elde edilen yüksek kan basıncı ile düşük kan basıncı karşılaştırmasında vazopressör tedavisi için basınç hedeflerinde 28 günde önemli bir fark bildirilmediği görüldü. Mortalite (OR 1.15, % 95 CI 0.87–1.52), 90 günlük mortalite (OR 1.08, % 95 CI 0.84–1.44), miyokardiyal yaralanma (OR 1.47, % 95 CI 0.64–3.56) veya ekstremitte iskemisi (OR 0.92, % 95 CI 0.36–2.10) olarak bulundu [60]. Aritmi riski daha yüksek riskli gruba ayrılmış hastalarda artmış olarak bulundu. (OR 2.50, 95%CI 1.35–4.77) Buna uygun olarak, yakın zamanda yayınlanan 65 yayında bir MAP hedefi lehine 60–65 mmHg (daha düşük hedef), bakım MAP hedefi (daha yüksek hedef) karşılaştırmasında, mortalitede %3'lük mutlak bir risk farkı olduğunu bildirildi (RR 0.93, % 95 CI 0.85–1.03) [61].

Daha düşük MAP ile daha iyi sonuç elde edilmekle beraber (ve sağlam bir zarar belirtisi yok), vazoaktif ajanların 60–65 mmHg hedefiyle titre edilmesini önermekteyiz.

Öneri

21. COVID-19 ve şok tablosundaki yetişkinlerin kalp disfonksiyonu ve sıvı takviyesi ve norepinefrine rağmen persistan hipoperfüzyonu olduğu kanıtlananlar için, norepinefrin dozu arttırımına ek olarak dobutamin eklemenizi **öneririz.**

Zayıf öneri , çok düşük kaliteli kanıt

Gerekçe

COVID-19 ve şoklu hastalarda direkt kanıt olmadığından, panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardaki dolaylı kanıtlara dayandırmıştır. Akut dolaşım yetmezliği (şok) olan hastalarda optimal inotropik ajanın belirlenmesi için yapılan 2018'deki klinik uygulama kılavuzu toplantısında dobutamin ve plaseboyu karşılaştıran herhangi bir RCT veya bir tedavi olmadığı belirlenmiştir [62]. Fizyolojik olarak değerlendirildiğinde, sıvı resüsitasyonuna ve yüksek dozlarda norepinefrine yanıt vermeyen kardiyak disfonksiyon ve persistan hipoperfüzyon bulunan, şokta olan COVID-19 hastalarında tedaviye dobutamin eklenmesini önermekteyiz. COVID-19'lu hastalar da dahil şoklu hastalarda dobutamin kullanımı, araştırma önceliğidir.

Öneri

22. COVID-19 ve refrakter şoklu erişkin hastalar için hiç kortikosteroid vermemekten ise düşük doz kortikosteroid tedavisi (şokun geriçevrimi: shock reversal) kullanımını **önermekteyiz.**

Zayıf öneri, çok düşük kaliteli kanıt

Hatırlatma: Septik şokta tipik bir kortikosteroid rejimi intravenöz olarak günde 200 mg hidrokortizon, infüzyon veya aralıklı dozlarla verilmesidir.

Gerekçe

COVID-19 ve şoklu hastalarda steroid kullanımı hakkında veri bulunmadığından panel bu öneriyi genel olarak kritik hastalardaki dolaylı kanıtlara dayandırmıştır. Her ikisinde de septik şoklu erişkin hastaların tedavisinde düşük doz kortikosteroid tedavisi ile hiç kortikosteroid verilmemesi ile karşılaştırıldığı 2018'de 22 RCT'nin sistematik bir incelemesi [63] (n = 7297 hasta) ve klinik uygulama kılavuzunda [64] kısa süreli mortalitede (RR 0.96, % 95 CI 0.91-1.02), uzun süreli mortalitede (RR 0.96, % 95 CI 0.90-1.02) ve ciddi advers olaylarda da (RR 0.98, % 95 CI 0.90-1.08) anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Ancak hastanede ve YBÜ'de kalış süresi ve şokun çözülmesi için gereken zaman kortikosteroid tedavisi ile azaltılmaktadır.

Şokun çözülme süresi ve hastane kalış süresi (özellikle yoğun bakımda) dikkate alınması gereken önemli hususlardır; COVID-19 ve refrakter şoklu hastalarda düşük doz kortikosteroid tedavisi kullanımını önermekteyiz. Aşağıda, refrakter şoku olmayan COVID-19 ve solunum yetmezliği hastaları hakkında yönetim ve bilgi için daha fazla rehberlik sağlamaktayız.

B. Ventilatör Desteği

COVID-19 lu hastalarda hipoksik solunum yetmezliği prevalansı %19 dur [12]. ÇİN'den gelen son raporlar göstermiştir ki; bu çalışmalarda COVID-19 hastalarının % 4-13'ünün non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyona (NIPPV) alınmış ve ayrıca % 2,3-12'si invaziv mekanik ventilasyona alındığı görülmüştür (Tablo 3) [1, 12, 42, 43, 65]. COVID-19 hastalarında hipoksik solunum yetmezliği gerçek insidansı net olmamasına rağmen, oksijen tedavisi gerektiren ciddi hastalık % 14 dolayında gelişmekte ve % 5 dolayında ICU ihtiyacı ve de mekanik ventilasyon gereksinimi olmaktadır (12). Rapor edilen başka bir çalışma da 52 kritik COVID-19 hastasının; % 67'si ARDS hastası olup, 33'ü (% 63.5) yüksek akışlı nazal kanül (HFNC), % 56'sı invaziv mekanik ventilasyon ve % 42'si NIPPV almıştır [42].

Solunum yetmezliği için risk faktörleri

Elimizdeki sınırlı veriye rağmen, yayınlanan raporlarda mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan solunum yetmezliği risk faktörleri net olarak tanımlanmamıştır,, kritik hastalık/YBÜ yatışı ile ilişkili risk faktörleri yüksek yaş (>60); erkek cinsiyet; DM, malignite ve immün yetmezlik durumudur [1, 12, 42, 43]. CDC genel bir vaka-ölüm oranı olarak (CFR) %2.3'ü bildirmiş olup, 80 yaş ya da daha yaşlı grupta % 14.8 dir. Kritik hastalarda CFR % 49.0, ve invaziv mekanik havalandırma olanlarda %50'nin üzerindedir. Önceden var olan kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik solunum yolu hastalığı, hipertansiyon ve kanser gibi komorbid durumlarda ölüm riski daha yüksektir [12].

Öneri

23. COVID-19 olan yetişkinlerde, periferik oksijen doygunluğu (SpO₂) <%92 ise destek oksijenin başlatılmasını **tavsiye etmekteyiz**; (zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt), ve ek olarak SpO₂ < %90 ise destek oksijen tedavisi başlatmayı önermekteyiz. Güçlü öneri, orta kalitede kanıt.

24. COVID-19 ve oksijen verilmekte olan **akut hipoksemik solunum yetmezliği** olan yetişkinlerde, SpO₂'nin % 96'dan yüksek olmamasını **önermekteyiz**. Güçlü öneri, orta kalitede kanıt.

Gerekçe

Yakın zamanda ÇİN'de yapılan 1009 kişilik COVID-19 seyri çalışmasında yatan hastaların %41'i ve ağır hastalık geçirenlerin % 70'inden fazlası destek oksijen tedavisine ihtiyaç duydu[1]. Kritik hastalarda hipoksi zararlı olabilir ve kötü sonuçlarla ilişkilidir [66]. COVID-19'lu hastalarda oksijen kullanımı hakkında randomize veya non randomize herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bundan dolayı panel akut hasta gruptan dolayı elde edilen kanıtları öneride bulunmak için kullanmıştır.

25 RCT'nin sistematik olarak gözden geçirilmesi ve meta-analizinde (16.037 hasta) akut hasta olan hastalarda serbest oksijen stratejisinin hastane ölüm riskinde artış ile ilişkili olduğu görülmüştür (RR1.21,% 95 CI 1.03-1.43) [67]. Ayrıca, bu çalışmalara yapılan meta-regresyon analizi ölüm riski ve yüksek SpO₂ hedefi arasında doğrusal bir ilişki olduğunu gösterdi [67]. Tüm çalışmalarda serbest oksijen grubunda median SPO₂ değeri %96 (IQR 96–98) idi. Yeni bir klinik uygulama kılavuzunda saturasyonun % 96'yı geçmemesi önerilmektedir [68].

Müteakip çalışmalar oksijenasyon hedefleri konusunda daha fazla rehberlik sağlamıştır. ICU-ROX çalışması, konservatif oksijen tedavisi (oksijeni çevirmek için olan protokole dayanarak) veya normal bakım için 1000 kritik hastayı randomize etmiştir. Bu çalışma ile iki grup arasında 180 günlük mortalite açısından bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. (OR 1.05, 95% CI 0.81–1.37) [69]. ICU-ROX çalışması hiperoksiyi konservatif bir oksijen stratejisi ile karşılaştırmamaktadır; bunun yerine normal bakımı konservatif oksijen stratejisi ile karşılaştırmıştır.

Son LOCO2 çalışmasında ARDS'li hastalar konservatif oksijen kolu (hedef SpO₂ % 88 % 92'ye kadar) veya serbest oksijen kolu (hedef SpO₂ ≥% 96) olarak randomize edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 205 hastadan 61'inin 28 günlük

mortalite değerlendirmesinde ölümünün ardından amaçsızlık ve muhtemel hasar riski nedeniyle çalışma erken durduruldu [risk farkı (RD) %7.8, %95 CI; .84.8-20.6] [70]. Çalışmanın 90. gününde, konservatif oksijen kolu daha yüksek ölüm riskine sahip bulundu. (RD% 14.0,% 95 GA, 0.7-2.2).

Aşırı SpO₂ hedefleri ve serbest oksijen kullanmanın artan bedeli durumunda hastayazarak değerlendirildiğinde, hem de oksijen kaynakları azalmasına bağlı eşitliğin azalması potansiyeli nedeniyle panel SpO₂ hedefinin tutulmasını ve düşük değerlerden (SpO₂ < 90%) kesinlikle kaçınılması gerektiğini belirtmektedir.

Öneri

25. COVID-19 ve konvansiyonel oksijen tedavisine rağmen **akut hipoksemik solunum yetmezliği** olan yetişkinler için, HFNC'nin konvansiyonel oksijen tedavisinin yerine **kullanımını önermekteyiz**. Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi

Gerekçe:

COVID-19 hastalar ile ilişkili kesin veriler olmadığı için, panel öneriler için kritik hastalardan elde edilen dolaylı verileri kullanmıştır. Son bir RKÇ'de akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda HFNC ile geleneksel oksijen tedavisi kıyaslanmıştır ve HFNC'nin azalmış 90 günlük mortalite ile ilişkili olduğu fakat entübasyon riskini azaltmadığı görülmüştür [71]. 2.093 hastayı içeren 9 RKÇ'nin incelendiği bir sistematik bir derleme ve meta-analizde, HFNC'nin konvansiyonel oksijene (RR 0.85,% 95 CI 0.74 ila 0.99) kıyasla entübasyonu azalttığı, ancak ölüm veya YBÜ kalış süresini etkilemediği gösterilmiştir [72-74]. Ölüm ve YBÜ kalış süresi ile ilişkili kanıtlar o kadar güçlü olmasa da, özellikle entübasyon ihtiyacını azatılması, yoğun bakım yatakları ve ventilatörler gibi kaynakların sınırlı olabileceği COVID-19 gibi pandemilerde önemli bir bulgudur. Ek olarak, SARS'ta endotrakeal entübasyon sırasında hastalığın sağlık çalışanlarına, özellikle de hemşirelere, hastalığın daha fazla bulaştığına dair raporlar bulunmaktadır (OR 6.6,% 95 CI 2.3 ila 18.9) [29, 75, 76]. Bu, çoğunlukla retrospektif gözlemsel çalışmalara dayanan bir bulgu olmasına rağmen, HFNC, hastalığın bulaşma riskini arttırmamaktadır. Bakteriyel çevresel kontaminasyonun değerlendirildiği çalışmalarda HFNC'nin, konvansiyonel oksijene benzer bir

kontaminasyon riski taşıdığı görüldü [77]. SARS'ta, HFNC kullanılan ortamlarda kalan sağlık çalışanlarında artmış hastalık bulaşma riski saptanmadı [75]. Son olarak, hastalar HFNC'yi geleneksel oksijen tedavisinden daha rahat veya en azından onun kadar konforlu bulabilirler [71, 74]. Fakat bazı otörler, hastalık bulaşma korkusu nedeniyle COVID-19'lu hastalarda HFNC kullanımından kaçınmayı tavsiye etseler de, bu tavsiyeyi destekleyen çalışmalar bulunmamaktadır [78]. Bazıları HFNC tedavisi sırasında bulaşı azaltmak için hastaların yüz maskesi takmasını önermiş olsa da, bu yaklaşımın etkinliği ve güvenilirliğinden emin değiliz. Bu soru gelecekteki çalışmalarda ele alınabilir.

Öneri

26. COVID-19 ve **akut hipoksemik solunum yetmezliği** olan erişkinlerde, biz HFNC kullanımının, NIPPV kullanımına üstün olduğunu **önermekteyiz** zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi.

Gerekçe:

COVID-19 ve akut hipoksemik solunum yetmezliği olan erişkinlerde, biz HFNC kullanımının, NIPPV kullanımına üstün olduğunu önermekteyiz. Akut hipoksik solunum yetmezliği olan hastalarda HFNC'yi NIPPV ile karşılaştıran bir RKÇ'de, HFNC kullanımı 90 günlük azalmış mortalite ile sonuçlandı (hazard ratio (HR) 2.50, 95% confidence interval (CI) 1.31 to 4.78), fakat entübasyon ihtiyacını belirgin bir şekilde etkilemedi (NIPPV'de başarısızlık oranı % 50'ye karşı geleneksel oksijen uygulamada % 47 ve HFNC gruplarında % 40; p = 0.18) [71]. HFNC'yi NIPPV ile karşılaştıran bir başka meta-analizde, HFNC'nin hastaların entübasyon ihtiyacını azalttığını, ancak mortalite veya YBÜ kalış süresini önemli ölçüde azaltmadığını göstermiştir [72]. Ayrıca, hastalar HFNC'yi NIPPV'den uygulama açısından daha rahat bulabilir [71]. Akut hipoksemik solunum yetmezliğinde karşılaştırıldığında, HFNC'de entübasyon riskinin NIPPV'ye göre azaldığına dair kanıtlar göz önüne alındığında ve NIPPV sağlık hizmeti sağlayıcıları için daha yüksek hastane enfeksiyonu riski taşıdığı düşündüren çalışmalardan dolayı HFNC kullanımının NIPPV kullanımına üstün olduğunu önermekteyiz. Bununla birlikte, HFNC veya NIPPV alan hastalar yakından izlenmeli ve dekompanasyon durumunda

entübasyonun kolaylaştırılabileceği bir ortamda bakımları yapılmalıdır, başarısızlık oranı yüksek olabileceğinden dolayı kontrolsüz bir ortamda acil entübasyon sağlık hizmeti sunucuları için nozokomiyal enfeksiyon riskini artırabilir [79, 80].

Öneri

27. **Akut hipoksik solunum yetmezliği gelişen** COVID-19 'lu erişkinlerde, HFNC temini mümkün değilse ve acil endotrekealentübasyon gerekmiyorsa, solunum yetmezliğinin daha da kötüleşebileceğini akılda tutarak yakın monitörizasyon ve kısa-aralıklı değerlendirmelerle NIPPV 'in denenmesini **önermekteyiz**. zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi

28. Başlık şeklindeki NIPPV kullanımı veya maske şeklinde ki NIPPV kullanımı hakkında mukayese yaptığımızda bir **öneri oluşturmamız mümkün olmadı**. Başlık şeklindeki NIPPV kullanımı bir tercihtir, fakat bu yöntemin COVID-19 için güvenli ve etkili olduğundan emin değiliz.

29. NIPPV veya HFNC alan COVID-19 olan yetişkinlerde, solunum durumunun kötüleşme ihtimaline karşı yakından izleme ve kötüleşme meydana gelirse kontrollü bir ortamda erken entübasyon **önermekteyiz** . En iyi uygulama bildirimi

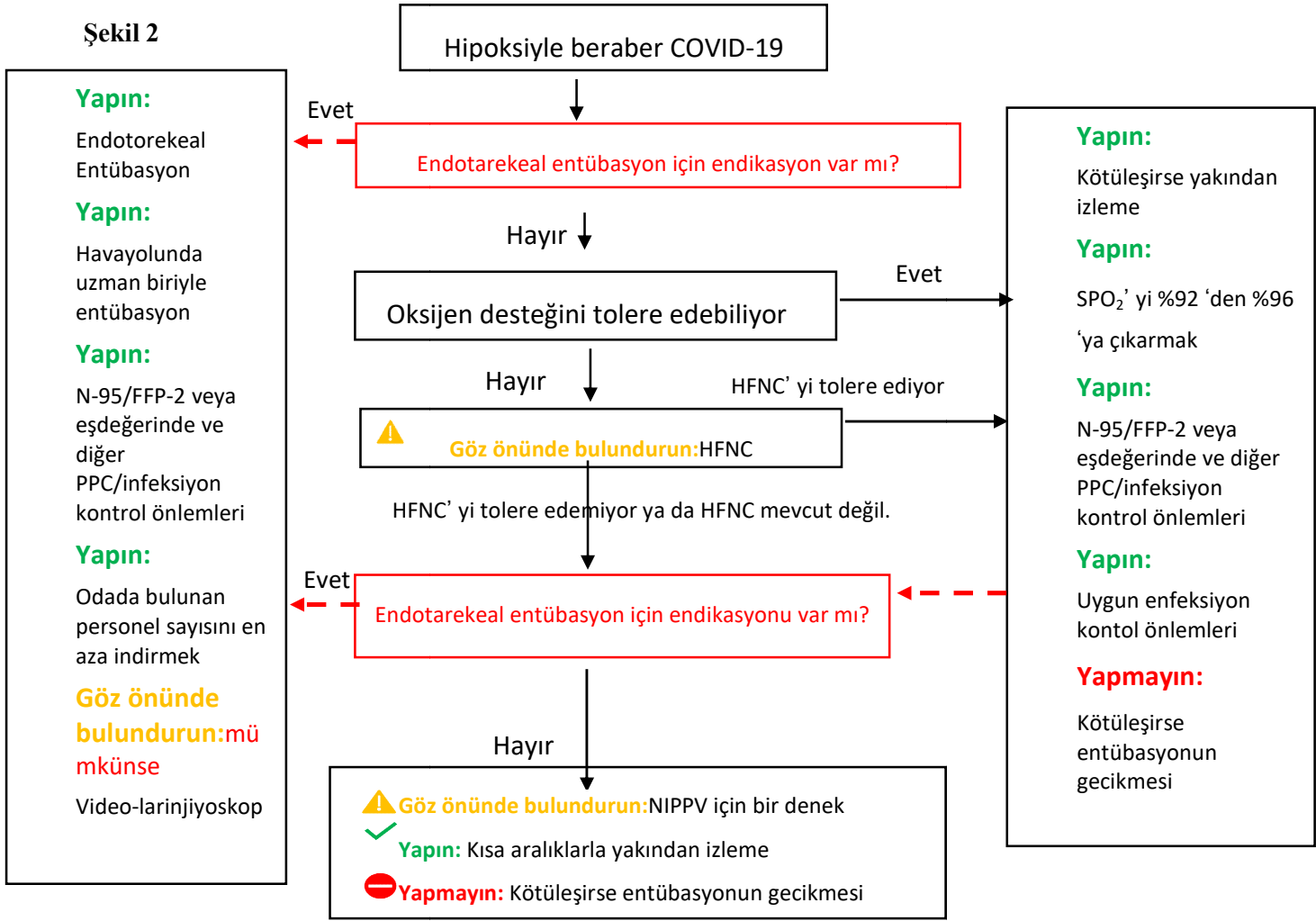
Gerekçe:

COVID-19'dan hipoksik solunum yetmezliği ile başvuran erişkinlerde, NIPPV kullanımını destekleyen doğrudan bir kanıt yoktur; ayrıca, önceki bazı çalışmalar bunun sağlık çalışanlarına enfeksiyon bulaşma riskinin artmasıyla ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. RKÇ'lerin meta-analizleri, hipoksik solunum yetmezliğinde NIPPV ile hem entübasyon hem de mortalite risklerinde azalma göstermiştir. Ancak bu meta-analizler, bağışıklık sistemi baskılanmış, akut kardiyojenik pulmoner ödem veya ameliyat sonrası hastalar üzerinde odaklanan çalışmalara yoğunlaşmıştır; bu nedenle akut hipoksemik solunum yetmezliği ve ARDS'nin daha sık görüldüğü COVID-19 hastaları için bu bulgular daha az uygulanabilir [43, 81-83]. Kardiyojenik pulmoner ödem dışında bir etiyolojisi olan akut hipoksemik solunum yetmezliğinde NIPPV'nin yüksek başarısızlık oranı vardır. Bir RCT'de, NIPPV ile havalandırılan hipoksik solunum yetmezliği olan hastaların % 49'unda bildirilen başarısızlık nedeniyle bu hastalara entübasyon gerekmiştir [71]. Ek olarak, hipoksik solunum yetmezliği olan randomize hastalarda NIPPV'de mortalite (% 28, % 95 CI % 21-37) geleneksel oksijen tedavisi (%23, % 95 CI % 16-33) veya

HFNC'den(% 13,% 95 CI% 7-% 20) daha yüksekti (p = 0.02).NIPPV, Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) hastalarından oluşan bir kohortta, NIPPV'yi denemeden entübe edilen hastalarla kıyaslandığında mortalite veya hastanede kalış süresinde iyileşme ile ilişkili bulunmamıştır [79]. Bununla birlikte, NIPPV entübasyona yol açan yüksek bir başarısızlık oranı (% 92.4) ile ilişkilendirilmiştir. Entübasyondan önce NIPPV alan hastalarda, inhale nitrik oksit gereksinimleri ve mortalite artmıştı[79]. NIPPV'in influenza, H1N1 ve SARS gibi diğer pandemilerdeki başarısızlık oranları % 10 ila % 70 arasında değişirken, etkinliği gösteren çalışmalar esas olarak RKÇ'ler yerine vaka serilerinden ve gözlemsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır ve bu da uygulama farklılıklarına yol açmaktadır. Çin'de pandemik solunum yolu enfeksiyonu için NIPPV kullanımı yaygındır, oysa Avrupa, Hong Kong ve ABD'den gelen kılavuzlar H1N1'de NIPPV'ye birinci basamak tedavi olarak karşı tavsiyede bulunmaktadır [84]. COVID-19 gibi solunum pandemilerinde NIPPV kullanımı ile ilgili ek endişeler vardır: NIPPV, transpulmoner basınç hasarı ve büyük tidal hacimler nedeniyle ağır akciğer hasarı formlarını şiddetlendirebilir [85, 86], invaziv mekanik ventilasyona başlamayı geciktirebilir, sağlık çalışanlarına bulaşma risk artışına neden olacak acil veya daha kararsız entübasyonlara yol açabilir [85]. Ayrıca NIPPV, hastalıkların sağlık çalışanlarına bulaşma riskini artırabilen aerosol oluşturan bir prosedürdür [29]. SARS ile ilgili diğer bazı çalışmalar ve meta-analizler de hastalığın NIPPV ile nozokomiyal yayılma riskini vurgulamıştır [76, 87].COVID 19 olan yetişkinlerde NIPPV kullanıldığında yarar ve zarar arasındaki denge belirsizdir. Bazı COVID-19 hastalarında, akut hiperkapnik solunum yetmezliği veya akut kardiyojenik pulmoner ödemgibi diğer solunum yetmezliği formlarının solunum yetmezliği nedeni olduğu biliniyorsa, NIPPV yararlı olabilir [88, 89]. Bununla birlikte, pandemilerde NIPPV ile sınırlı deneyimden elde edilenlere göre, yüksek bir başarısızlık oranı gösterildiğinden, NIPPV uygulanan herhangi bir hastanın dekompanseasyon durumunda entübasyonun kolaylaştırılabileceği bir ortamda yakından izlenmesini ve bakılmasını tavsiye ediyoruz [79, 80]. Bununla birlikte, kaynakların aşırı kullanımında, invaziv ventilasyon sağlamada yetersizlik olabilir ve NIPPV ile makul derecede başarı şansı bile NIPPV kullanımını haklı çıkarabilir. NIPPV kullanılıyorsa NIPPV başlık, elde varsa, uygun bir seçenektir. Tek bir merkez RCT, ARDS hastalarında başlık ile verilen NIPPV ile entübasyona azalma ve mortalite düzelme göstermiştir [90]. COVID-19 gibi bir pandemi

ortamında özel önemli olarak, başlık ile NIPPV'nin nefes verirken olan hava kaçışını azalttığı, yüz maskelerinin bu konuda yetersiz olduğu gösterilmiştir [91]. Bununla birlikte, başlık NIPPV daha pahalıdır ve COVID-19 hastalarında doğrudan fayda kanıtı olmadan, elde mevcut değilse bu ekipmanı elde etmek için kaynaklar kullanılmamalıdır. Şekil 2, COVID-19'lu hastalarda HFNC ve NIPPV ile ilgili önerileri özetlemektedir.

Şekil 2



Gerekçe:

Şu anda COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon stratejileri ile ilgili çalışma yoktur. Ancak, panel uzmanları, yoğun bakımda COVID-19'lu hastaların, akut solunum yetmezliği olan diğer hastalar gibi yönetilmesi gerektiğine inanmaktadır. Mekanik ventilasyon potansiyel olarak hayat kurtarıcı bir müdahale olsa da, akciğer hasarını kötüleştirebilir; ventilatör kaynaklı akciğer hasarı (VILI) oluşturabilir; ARDS'li hastalarda multiorgan yetmezliğine sebep olur [86]. VILI'yı minimize etmek için ana ventilatör stratejilerinden biri de düşük Vt ventilasyonudur.

Randomize kontrollü çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta-analizinde daha büyük Vt gradyanı ve mortalite arasında ters bir ilişki bulundu[92]. Buna ek olarak, yazarlar protokol oluşturulmuş yüksek PEEP ile düşük Vt stratejisinin (9 randomize kontrollü çalışma ve 1629 hasta ile) ölüm riskini azalttığını buldular

İnvazif mekanik ventilasyon

Öneri

30. COVID-19 ve ARDS olan mekanik ventilasyon tedavisi altındaki yetişkinlerde, düşük tidal hacimli (Vt) ventilasyonu (Vt 4-8 mL / kg tahimi vücut ağırlığı, daha yüksek tidal hacimlerde (Vt> 8 mL / kg)ventilasyona göre **önermekteyiz**. Güçlü öneri, orta düzeyde kanıt.

(RR, 0.80,% 95 CI, 0.66-0.98) [92]. 5 randomize kontrollü çalışma analizimiz (1181 hasta ile) düşük Vt ventilasyon ile hastane mortalitesinde azalma gösterdi (RR 0.73,% 95 CI 0.63-0.85) [93-98]. Mevcut kanıtlar ışığında, bir çok rehber ARDS'li hastalarda düşük Vt (4–8 mL / kg tahmini vücut ağırlığı) önermektedir [99, 100].

Panel, yararın orta derecede olduğu, maliyeti düşük, hastaların verilerinin tutarlı olduğu ve müdahalenin kabul edilebilir ve uygulanabilir olduğuna karar verdi ve bu nedenle ARDS'li hastaların ventilasyonunda düşük Vt (4-8 mL /kg tahmini vücut ağırlığı) kullanılmasını güçlü bir öneri olarak kabul etti(Fig.3).

Pratik Hususlar:

ARDSNet çalışma protokolü ilk Vt'yi 6 mL / kg olarak belirledi ki , eğer hasta çift tetikliyorsa veya inspiratuar hava yolu basıncı PEEP'in altında azalırsa 8 mL / kg'a çıkarılabilir[95]. ARDS olan spontan solunumu olan hastalarda Vt'yi hedeflemeye sıkı sıkıya bağlı kalmak bir sorundur; Hasta-ventilatör dissenkronizasyonu nadir değildir [101].

Öneri

31. Mekanik ventilasyon tedavisi altında olan **ARDS**'li ve COVID-19 enfeksiyonlu yetişkinler için, hedef plato basıncının (Pplat)< 30 cm H₂O altında olmasını **önermekteyiz**.
Güçlü öneri, orta düzeyde kanıt

Hafif ARDS ile beraber COVID-19	Orta/Şiddetli ARDS ile beraber COVID-19	Hafif ARDS ile beraber COVID-19
✓ Yapın: Vt 4-8 ml/kg ve P _{plat} < 30 cm H ₂ O	⚠ Göz önünde bulundurun: Daha yüksek PEEP	❓ Belirsiz: Antiviraller, klorokin, anti-IL6
✓ Yapın: Bakteriyel enfeksiyon araştırmak	⚠ Göz önünde bulundurun: Ventilasyon hedeflerine ulaşmak için NMBA bolusları	⚠ Göz önünde bulundurun: eğilimliyse, yüksek P_{plat}, asenkroni 24 saat NMBA infüzyonu
✓ Yapın: Hedef SPO ₂ %92 - %96	⚠ Göz önünde bulundurun: eğer PEEP' e cevap veriyorsa Geleneksel Rekrutman Manevraları	⚠ Göz önünde bulundurun: 12-16 saat Prone ventilasyonu
⚠ Göz önünde bulundurun: Ölçülü bir sıvı stratejisi	⚠ Göz önünde bulundurun: 12-16 saat Prone ventilasyonu	⚠ Göz önünde bulundurun: hemen cevap yoksa DURDURUN İnhale Nitrik Oksit için bir denek
⚠ Göz önünde bulundurun: Ampirik antibiyotik	⚠ Göz önünde bulundurun: eğilimliyse, yüksek P_{plat}, asenkroni 24 saat NMBA infüzyonu	⚠ Göz önünde bulundurun: ECMO için yerel kriterleri takip edin V-V ECMO ya da ECMO merkezine yönlendirin
❓ Belirsiz: Ampirik antibiyotik	⛔ Yapmayın: Kademeli Rekrutman Manevraları	
	⚠ Göz önünde bulundurun: Kısa süreli kortikosteroidler	
	❓ Belirsiz: Antiviraller, klorokin, anti-IL6	

Şekil 3:COVID-19 ve ARDS'li hastaların yönetimi hakkındaki önerilerin özeti

Gerekçe:

COVID -19 ile indüklenen ARDS'li hastalarda plato basıncı limitlerinin etkilerini inceleyen klinik çalışma yoktur. Bununla birlikte, ARDS'li hastalarda büyük ölçekli dolaylı kanıtlar vardır. Düşük Vt ventilasyon ile birlikte Pplat sınırlama, VILI'yı sınırlamak için akciğer koruyucu bir stratejidir. Randomize kontrollü çalışmaların (9 Randomize kontrollü çalışma ve 1629 hastayı içeren) sistematik bir incelemesi ve metaanalizinde prokolleleştirilmiş düşük Vt içeren bir akciğer koruyucu strateji ve Pplat <30 cmH₂Oölüm riskini azalttığı saptanmıştır(RR, 0.80,% 95 CI 0.66-0.98) [92]. Bunun ardından ARDS'li hastalarda

düşük ve yüksek Pplat ile yapılan ventilasyon stratejilerini karşılaştıran RKÇların (15 çalışma) meta-analizinde,yoğun bakımdaki ilk haftada, Pplat> 32 cmH₂O olan hastalarda kısa süreli mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. (1.gün: RR 0.77, 95% CI 0.66–0.89; 3.gün : RR 0.76, 95% CI 0.64–0.90; 7.gün : RR 0.78, 95% CI 0.65–0.93)[102].

Mevcut kanıtlar temelinde, bir çok rehber ARDS'li hastalarda Pplat <30 cm H₂O tutulmasını önermektedir [99, 100]. Panel orta derecede yararlı, maliyeti düşük, hastaların verilerinin tutarlı olduğu ve müdahalenin kabul edilebilir ve uygulanabilir

olduğuna karar verdi ve bu nedenle ARDS'li hastaların ventilasyonunda Pplat'ı <30 cm H₂O tutulmasını güçlü bir öneri olarak kabul etti.

Pratik Hususlar:

ARDSNet çalışma protokolü başlangıç Vt değerini 6 mL / kg olarak ayarladı ve daha sonra Pplat'ı (0,5 saniyelik inspiratuar duraklamadan sonra) ölçtü (95). Pplat> 30 cm H₂O ise, Pplat aralık dahilinde oluncaya kadar Vt 1 mL / kg (4 mL / kg kadar) aşamalarında azaltılabilir.

Öneri

32. Orta ila şiddetli ARDS için mekanik ventilasyon tedavisi altında olan COVID-19 enfeksiyonlu yetişkinler için, daha düşük bir PEEP stratejisi yerine yüksek PEEP stratejisi kullanmanızı **önermekteyiz** zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt.

Hatırlatma: Yüksek PEEP stratejisi kullanılıyorsa (örneğin, PEEP> 10 cm H₂O), klinisyenler barotrauma için hastaları monitörize etmelidirler.

Gerekçe:

ARDS'de, ekstresek PEEP, alveollerin tekrar tekrar açılmasını ve kapanmasını (yani atelectotravma) önlemek ve dolayısıyla VILI'yı azaltmak için kullanılır. Ek olarak, PEEP alveollerin oksijenasyonunu artırır, oksijen ihtiyacının azaltılmasını sağlayarak alveolun çalışmasını düzenler.

PEEP'in koronavirüs kaynaklı ARDS üzerindeki etkisini inceleyen klinik çalışma yoktur. Bununla birlikte, ARDS'li hastalarda büyük ölçekli dolaylı kanıtlar vardır. En büyük üç çalışmanın (Yüksek PEEP [103-105] olan 2.299 hastayı içeren) incelendiği bir veri meta-analizi (IPDMA), tüm hastalarda hastane içi mortalite açısından fark bulamadı (RR, 0.94;% 95 CI, 0.86 ila 1.04) [106]. Bununla birlikte, ARDS'li hastalarında daha yüksek bir PEEP stratejisinin, daha düşük YBÜ mortalitesi (RR, 0.85;% 95 CI, 0.76 ila 0.95), daha düşük hastane içi mortalite (RR, 0.90;% 95 CI, 0.81 ila 1.0) ve pnömotoraks riskinde olası bir artış durumunda kurtarma tedavilerinin kullanımında bir azalma ile sonuçlandığı kaydedildi.(RR, 0.63;% 95 CI, 0.53 ila 0.75) [106].

Yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve dokuz randomize kontrollü çalışmanın (3.612 hasta) meta-analizi, daha yüksek bir PEEP stratejisinin, hastanın tedavi izlem sonuçları üzerindeki etkisini ve önemini incelemiştir [107]. Genel olarak, daha yüksek bir PEEP stratejisi hastane mortalitesini azaltmamıştır (RR, 0.92;% 95 CI, 0.79 ila 1.07). Bununla birlikte, PEEP'e oksijenasyon yanıtı olan hastaları kaydeden bir çalışma alt grubunda (1.888 hasta içeren 6 randomize kontrollü çalışmada), yüksek PEEP kullanımının daha düşük bir PEEP stratejisine oranla hastane içi mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır(RR, 0.83;% 95 CI, 0.69 ila 0.98). Kanıtlar her ne kadar seçilmiş hastalarda daha yüksek PEEP'in faydalı bir etkisi olduğunu düşünse de, bu çalışmaların kontrol kolunda düşük Vt ventilasyonunun kullanılmaması nedeniyle sonuçların karışık olması muhtemeldir [108].

Daha yüksek PEEP tanımı konusunda açık bir netlik oluşturulmamış ve üzerinde anlaşmaya varılmamıştır; ayrıca ARDS'li hastalarında optimal PEEP düzeyi bilinmemektedir ve hastalığın ciddiyetine, akciğer uyumu ve diğer faktörlere bağlı olarak değişmesi muhtemeldir. Yukarıda belirtilen

IPDMA'da, yüksek PEEP kolundaki ortalama PEEP seviyesi, 1. ve 3. günlerde sırasıyla 15.3 ve 13.3 cmH₂O; düşük PEEP kolundaki ortalama PEEP seviyesi ise 1. ve 3. günlerde 9 ve 8.2cmH₂O değerleri olarak saptanmıştır(106). Keyfi olmasına rağmen, klinisyenler PEEP düzeyinin>10cmH₂O'nin yüksek bir PEEP stratejisi oluşturduğunu ve PEEP düzeyinin <10 cmH₂O'nun de düşük bir PEEP stratejisi olduğunu düşünebilirler.

Pratik Hususlar:

Makul bir başlangıç noktası, IPDMA ile kombine edilen değişik stratejilerin sonucunda yüksek PEEP ayarını uygulamak (ALVEOLİ, LOV ve EXPRESS vb.) gibi büyük RKÇ'larda bir strateji olacaktır. [103-105]. Klinisyenler PEEP değerini arttırdıktan sonra hastaları barotravma bulguları açısından monitörize etmek zorundadır. Önemli bir konu; yüksek PEEP yüksek Pplat'a neden olacaktır ve Pplat'ın 30 cmH₂O'nun üzerinde olmasının kendi içerisinde faydaları ve riskleri olacaktır. Klinisyenler optimal PEEP değerini bulmak için ARDS ağı protokolü stratejilerini kullanabilir. Azaltma(decremental) PEEP stratejisi, özefageal balon tekniği ve elektriksel impedans tomografisi de diğer uygun stratejilerdir. Ancak bu teknikleri uygulamanın klinik sonuçlar üzerindeki etkileri bilinmiyor.

Öneri

33.Mekanik ventilasyona alınan erişkinlerde serbest sıvı desteği yerine, konservatif sıvı desteği stratejisi uygulanmasını önermekteyiz
Düşük öneri, düşük kalite kanıt düzeyi

Gerekçe

COVID-19'daki optimal sıvı stratejisi bilinmemekle birlikte, bu hastaların sıvı tedavisine diğer ARDS hastalarına benzer şekilde yanıt vermesi mantıklıdır.COVID-19'da mevcut olan sınırlı veriler, tek başına veya solunum yetmezliği ile birlikte kardiyak yetmezliğin COVID-19 ölümlerinin%40'ına neden olduğunu göstermektedir [46].Bir başka çalışmada COVID-19

hastalarının%44'ünde aritmi olduğu gösterilmiştir [43]. Veriler, COVID-19 olan bazı hastalarda miyokardiyal hasarın varlığını göstermektedir. ARDS'deki konservatif ile serbest sıvı stratejilerini karşılaştıran az sayıda RKÇ yayınlanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede 1206 ARDS hastasını kaydeden 5 RKÇ vardı. Konservatif sıvı strateji grubunda% 28 ve serbest sıvı stratejisi grubunda%31.1 (RR 0.91,% 95 CI 0.77-1.07) [52] olmak üzere ölüm riski her iki grupta da benzerdi. Bu çalışmaya ARDS olan veya olmayan kritik hastalarda yapılan RCT'ler dahil edildi ve yazarlar, konservatif bir sıvı stratejisinin serbest bir sıvı stratejisine kıyasla ventilatörsüz günleri (MD 1.82 gün;% 95 CI 0.53–3.10 gün) ve yoğun bakımda kalış süresini (MD -1.88% 95 CI -0.12 ila -3.64 gün) azalttığını buldu. İki grup arasında böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere zarar açısından fark yoktu. ARDS hastalarında yapılan önemli bir çalışmada (FACTT) , konservatif sıvı stratejisi ile mekanik ventilasyon süresinde anlamlı bir azalma bulunmuştur [109]. Ayrıca, yoğun bakım ünitesinde COVID-19 olan hastaların çoğunluğu yaşlıdır ve büyük sıvı hacimleriyle başa çıkma yeteneklerini sınırlandırabilen miyokardiyal disfonksiyon gelişebilir [46]. Diğer ARDS popülasyonlarında gözlenen ılımlı fayda, daha az sıvı vermenin olası düşük maliyeti ve müdahalenin etkinliği göz önüne alınarak, panel COVID-19 ve ARDS hastalarında konservatif sıvı stratejisini destekleyen zayıf bir öneri yayınladı.

Öneri

34. COVID 19 ve **orta ila şiddetli ARDS** olan mekanik olarak havalandırılan yetişkinler için, hiç prone ventilasyon yapılmamasını değil 12-16 saat prone ventilasyon **önermekteyiz.**
Zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt.

Gerekçe

COVID-19'lu 81 hastadan oluşan bir seride, semptomların başlamasından sonraki ilk 1-2 hafta boyunca belirgin olarak buzlu cam copasitelerinden, belirgin baziler konsolidasyonunun karışık şekline kadar radyografik özellikler ilerlemiştir. Bu son radyolojik görüntü nedeniyle prone ventilasyon önerebilir [110]. Pronpozisyona alma teorik olarak ventral alveoler distansiyonu ve dorsal alveoler çökmeyi azaltarak ventilasyonu daha homojen hale getirir [111]. Bu, akciğer kompresyonunu azaltmaya ve

perfüzyonu iyileştirmeye ek olarak dorsal ve ventral transpulmoner basınçlar arasındaki farkı azaltabilir [112,113].

Yoğun bakım ünitesinde COVID-19'un klinik seyrini tanımlayan yakın tarihli bir çalışma, hastaların% 11.5'inde (52'nin 6'sında) pron ventilasyonun kullanıldığını göstermiştir [42]. Bununla birlikte, pron pozisyonunda havalandırılan COVID-19 hastalarının klinik seyrini tanımlayan hiçbir çalışma yoktur.

Yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve 9 RKÇ'nin (2129 hasta) meta-analizi, orta ila şiddetli ARDS'si olan hastalarda en az 12 saat pron ventilasyonun mortaliteyi azalttığını göstermiştir (5 RKÇ; RR 0.74,% 95 CI 0.56-0.99), ancak 12 saatten daha az pron ventilasyon uygulanan çalışmalarda mortalite üzerine etkisi (3 RCT; RR 1.03,% 95 CI 0.88-1.20) saptanmamıştır. Öte yandan, pron ventilasyon bası yaraları (RR 1.22,% 95 CI 1.06–1.41) ve endotrakeal tüp tıkanıklığı (RR 1.76,% 95 CI 1.24-2.50) riskini artırmıştır [114]. Diğer sistematik incelemeler de benzer sonuçlara ulaşmıştır [115-117].

Orta ile şiddetli ARDS olan hastalarda 12 saatten fazla süren pron ventilasyonun mortaliteyi azalttığı, ancak bası yaraları ve endotrakeal tüp tıkanması riskini artırabileceği orta derecede kesinliğe sahiptir. COVID-19 hastalarını pron pozisyonunda yatıran sağlık çalışanları, ventilatörden yanlışlıkla endotrakeal tüpün ayrılması durumunda tekniğin uygunluğu konusunda eğitilmeli ve enfeksiyon kontrol önlemleri almalıdır. Pron pozisyonun kendisi önemli bir maliyetle ilişkili değildir ve bunun önemli bir fayda sağlayabileceğine inanıyoruz. Ayrıca, pron pozisyon düşük ve orta gelirli ortamlarda uygulanabilir ve uygulamayı kolaylaştırmak için sağlık çalışanlarının gerekli eğitim ve öğretimini sağlamak için çaba gösterilmelidir. (https://www.youtube.com/watch?v=E_6jT9R7WJs).

Pratik hususlar

Tüm kurumlarda, mevcut kaynaklara ve eğitim seviyesine bağlı olarak pron pozisyon için bir protokol kullanılmalıdır. Pron ventilasyon kullanılırsa, sağlık çalışanları bası yaraları, vasküler hat ve endotrakeal tüp yer değiştirmesi, yüz ödemi, geçici hemodinamik instabilite, kornea sıyrıkları, brakiyal plexus yaralanması ve hemodiyaliz vasküler erişim akışı sorunları gibi komplikasyonların farkında olmalıdır. Ek olarak, klinisyenler kararsız omurga, açık karın veya açık göğüs (yani cerrahi veya travma) gibi pron ventilasyon için mutlak kontrendikasyonlara aşına

olmalıdır. Nazogastrik veya nazoduodenal tüp ile enteral beslenme pron pozisyon sırasında devam ettirilebilir [118, 119].

Öneri

35. COVID 19 ve **orta ila şiddetli** ARDS olan mekanik olarak havalandırılan yetişkinler için;

35.1. Mekanik ventilatöre bağlı, COVID-19 ve orta ila şiddetli ARDS'li yetişkinlerde, koruyucu akciğer ventilasyonunu kolaylaştırmak için, gerektiğinde, nöromüsküler bloke edici ajanların (NMBA) sürekli infüzyonu yerine, NMBA ajanların aralıklı boluslar şeklinde kullanılmasını **tavsiye ederiz**.
Zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt.

35.2. Devamlı ventilatör uyumsuzluğu durumunda, devam eden derin sedasyon ihtiyacı, pron pozisyonunda ventilasyon veya sürekli yüksek plato basınçları varlığında, 48 saate kadar sürekli NMBA infüzyonu kullanılmasını **tavsiye ederiz**.
Zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt.

Gerekçe

Bazı meslek dernekleri ARDS'de NMBA kullanımı hakkında öneriler yayınlamıştır [100, 120-123]. Çoğu orta ila şiddetli ARDS hastalarında bir NMBA infüzyonu kullanılmasını destekleyen önerilerdir. Bu öneriler çoğunlukla 3 RCT'den (431 hasta), NMBA infüzyonu alanlar ile NMBA infüzyonuna almayanlar karşılaştırıldığında 90 günlük mortalitede bir azalma gösteren birleştirilmiş tahminlere dayanmaktadır [124]. Bununla birlikte, Sistemik Erken Nöromüsküler Blokaj (ROSE) çalışmasının yeniden değerlendirilmesinin sonuçları önceki çalışmaların sonuçlarını sorgulamıştır. ROSE araştırması araştırmacıları, orta veya şiddetli ARDS'li olan 1006 hastayı 48 saat NMBA infüzyonu veya gerektiğinde aralıklı NMBA bolusu almak üzere randomize etti [125].

ROSE çalışması, sürekli bir cisatracurium infüzyonunun hastanın önemli sonuçlarını iyileştirmediğini göstermiştir. ROSE çalışması ve önceki çalışmalar arasındaki tasarım farklılıkları nedeniyle, barotravma için sürekli NMBA infüzyonunun desteklenmesine yönelik tahminlere rağmen, mortalite sonucu için bir meta-analiz yapılmamıştır. (RR 0.55, % 95 CI 0.35-0.85). Panel, sürekli ventilatör disenkronizasyonu olan hastalar ve sürekli derin sedasyon eğilimli ventilasyona veya sürekli yüksek plato basınçlarına ihtiyaç duyan hastalar gibi aralıklı dozlamının yeterli olmayabileceği devam eden blokaj endikasyonu

olan hastalar için sürekli bir NMBA infüzyonunun düşünülmesi gerektiğini önermektedir. NMBA'ların uzun dönem sonuçları üzerindeki etkisi belirsizdir.

Öneri

36. Mekanik ventilatöre bağlı COVID-19 ve ARDS'li yetişkinlerde, nitrik oksid inhalasyonunun rutin **kullanımını önermiyoruz**.
Güçlü öneri, düşük kaliteli kanıt.

37. Diğer kurtarma stratejilerinin ve ventilasyonun optimize edilmesine rağmen şiddetli ARDS ve hipoksemisi olan mekanik ventilasyondaki COVID 19'lu erişkinlerde, bir kurtarma tedavisi olarak inhale pulmoner vazodilatör denenmesini **önermekteyiz**; oksijenasyonda hızlı bir iyileşme gözlenmezse, tedavi azaltılarak kesilmelidir.
Zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt.

Gerekçe

COVID-19 hastalarında pulmoner vazodilatörlerin kullanımını tanımlayan hiçbir çalışma yoktur. Bir Cochrane derlemesi ARDS'de inhale nitrik oksit üzerinde 13 RCT (1243 hasta) tanımladı; bu tedavi mortalite üzerinde anlamlı bir etki göstermedi (RR 1.04, % 95 CI 0.9-1.19) ve artmış akut böbrek hasarı riski ile ilişkilendirildi (RR 1.59, % 95 CI 1.17-2.16). İn hale nitrik oksit verilmesinden 24 saate kadar PaO₂ / FiO₂ (mm Hg) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösteren çalışma alt grubu, 24 saatten daha uzun süre verilen inhale nitrik oksit lehine farklılık saptamamıştır. Hiçbir çalışma inhale nitrik oksidin "kurtarma" tedavisi olarak kullanımını değerlendirmedir [126]. İn hale edilen nitrik oksitten olası zarar ve net bir mortalite yararı olmaması nedeniyle, panel ARDS'li hastalarda rutin kullanımına karşı güçlü bir öneri yayınladı. Bununla birlikte, gelişmiş oksijenasyonun bulguları göz önüne alındığında, diğer seçenekleri denedikten sonra, bir "kurtarma" tedavisi olarak inhale nitrik oksit denenmesi, mümkünse makul olur. İn hale nitrik oksit, oksijenasyon açısından iyi bir yanıt olmadan kullanılırsa, uzun süreli kullanım ve aniden kesilmeyle ortaya çıkabilecek pulmoner vazokonstriksiyonun oluşmasını önlemek için azaltılarak kesilmelidir. Yeterince güçlendirilmiş hiç bir RCT, ilioprost gibi inhale prostosiklinleri değerlendirmemiştir, bu nedenle, şiddetli ARDS'de kullanılmasına karşı veya bunların kullanımı için tavsiye de bulunamamaktayız.

Öneri

38. Havalandırma optimize edilmesine rağmen COVID 19 ve hipoksemisi olan mekanik ventilasyondaki yetişkinler için, recruitmant manevraları kullanmamaktansa recruitmant manevralarını kullanmanızı **önermemekteyiz**.
Zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt.

39. Eğer recruitmant manevraları kullanılacaksa, basamak tarzı (artan:incremental PEEP) recruitmant manevralarını **kullanmanızı önermemekteyiz**.
Güçlü öneri, düşük kaliteli kanıt.

Gerekçe

COVID-19'a bağlı ARDS hastalarında recruitment manevralarının (RM) rolünü hiçbir çalışma değerlendirmemiştir. RM'ler atelektatik alveollerin açılması için transpulmoner basıncı artırarak oksijenlenmeyi artırmayı amaçlamaktadır [127]. Bununla birlikte, yüksek pozitif basınç seviyelerine maruz kalmak barotravmaya yol açabilir ve aynı zamanda zaten kritik hasta ve stabil olmayan hastalarda geçici hipotansiyona neden olabilir.

Bakteriyel veya viral pnömoniye bağlı sepsisli hastalar da dahil olmak üzere ARDS hastalarında RM'leri değerlendiren 8 dolaylı RKÇ'yi değerlendirdik. Atelektatik akciğerlerin toplanmasına yardımcı olmak için çeşitli stratejiler kullanıldı, ancak bu meta-analize dahil edilen 8 RKÇ'de özellikle iki strateji yaygındı. Geleneksel RM'ler daha yüksek CPAP seviyelerinde, en sık 40 saniye boyunca 35-40 cmH₂O'da belirli bir süre boyunca uzatılmış inspiratuar uygulamalar olarak tanımlanır [93, 104, 128, 129]. Kademeli PEEP titrasyonu RM ler PEEP de her 1-2 dakikada 25'den 35 ve 45cmH₂O' ya kademeli artış olarak bahsedilir [130-133].

Altı randomize kontrollü çalışmanın sistematik derleme ve meta-analizinde (1423 hasta), RM'nin mortaliteyi ve kurtarma müdahalelerinin kullanımını azalttığı ve barotravma riskinde artış olmaksızın oksijenasyonu 24 saat içinde iyileştirdiği görülmüştür [134]. Benzer şekilde, hastane ölümlerini bildiren 8 tane randomize kontrollü çalışma belirledik (2544 hasta). Bu çalışmalarda, RM'lar, mortalitede azalma ile ilişkili değildi (RR 0.90, % 95 CI 0.78-1.04). Bununla beraber, kademeli PEEP titrasyonu ile RM'lar mortaliteyi artırırken (RR 1.06, % 95 CI 0.97-1.17)

alt grup analizleri geleneksel-konservatif RM'nin mortaliteyi belirgin olarak azalttığını ileri sürmektedir (RR 0.85, % 95 CI 0.75-0.97). RM ların oksijenasyon üzerindeki etkileri geçici olabilirken çalışmalar 24 saat sonraki oksijenasyonda belirgin iyileşme göstermiştir. Müdahale ve kontrol gruplarında farklı PEEP stratejileri kullanılan çalışmalarda; RM lar en iyi daha yüksek PEEP stratejisi ile kombine edilmiştir.

Ciddi ARDS ve hipoksemisi olan hastalar daha yüksek PEEP seviyelerinin yanısıra geleneksel recruitment manevralarından fayda görebilirler fakat COVID-19'a özel kanıtlara ihtiyaç vardır. RM uygulanan hastalar ciddi saturasyon bozukluğu, hipotansiyon veya barotravma açısından yakından izlenmelidir. Eğer hastanın genel durumunda bozulma olursa RM'lar sonlandırılmalıdır.

Öneri

40. Mekanik ventilasyon yapılan, COVID-19 ve refrakter-dirençli hipoksemisi olan hastalarda ventilasyonun uygun şekilde sağlanmasına, kurtarma tedavilerinin ve pron pozisyon uygulanmasına rağmen eğer mümkünse venovenöz (VV) ECMO kullanılmasını veya hastanın ECMO yapılabilen bir merkeze yönlendirilmesini **tavsiye etmekteyiz**.
Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi.

Hatırlatma: ECMO'nun kaynak yoğun yapısına bağlı olarak, ve deneyimli merkez, çalışanlara ve altyapıya olan ihtiyaçtan dolayı, ECMO sadece özenle seçilmiş COVID-19 ve ciddi ARDS olan hastalara uygulanmalıdır

Gerekçe

COVID-19 hastalarında ECMO ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır. Çin'den yapılan son bir bildiriye yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 vakalarından %11.5'ne ECMO uygulandığı rapor edilmiş [42], fakat klinik süreçler ve bu hastaların son durumları henüz bildirilmemiştir.

Suudi Arabistan Sağlık Bakanlığı, MERS-CoV epidemisi sırasında bir ECMO programı oluşturmuştur. MERS-CoV ve refrakter-dirençli hipoksemisi olan 35 hastanın retrospektif bir kohort çalışmasında, VV ECMO alan hasta gruplarında hastane mortalitesi daha düşük izlenmiştir (% 100 e karşın 65, p=0.02) [135]. Bununla beraber, bu kohort çalışma retrospektif dizayn dolayısıyla yanıltıcı hasta seçimi açısından yüksek risk taşımaktadır.

Ciddi ARDS' de sadece iki randomize kontrollü çalışma konvansiyonel mekanik ventilasyonla ECMO karşılaştırmasını değerlendirmiştir. 2017'

de yayınlanan rehberler, ECMO kullanımına özel bir rehberlik sunamamış, daha ileri çalışmalar önermiştir [99]. Son bir randomize kontrollü çalışma faydalı olmadığı gerekçesiyle erken sonlandırılmasına rağmen [136], Bayes yaklaşımı ile bu çalışmanın tekrar analiz edilmesi daha faydalı bir anlam çıkarmayı sağlamış olup, ciddi ARDS' de ECMO ile daha düşük mortalite izlendiğini ileri sürmüştür [137]. İki randomize kontrollü çalışmanın son bir sistematik derlemesinde (429 hasta) ECMO ile 60 gün içindeki mortalitede azalma bulunmuş olup (RR 0.73, 5 95 CI 0.58-0.92) fakat önemli kanama riski ECMO ile daha yüksek izlenmiştir [138].

ECMO özelleşmiş merkezlerde sınırlı kalan, beceri gerektiren bir teknik olup çok sınırlı bir kaynak olarak kalmaktadır. Böylece, bir kurtarma tedavisi olarak dikkatli seçilen hastalar için kullanılmalıdır, ayrılmalıdır [139]. ECMO uygulanan COVID-19 hastalarının sonuçlarını ve ölüm mekanizmalarını içeren-açıklayan gelecek çalışmalar bu konuyu daha iyi anlamamızı sağlayacak ve uygulamalarımızı daha iyi yönlendirecektir.

IV. COVID-19 tedavisi

Bu bölümde, antiviral ajanlar, immunsupresif ajanlar, immunmodulatorler ve diğer tedavileri de içerecek şekilde SARS CoV-2 ve komplikasyonlarının olası tedavi seçeneklerini tartışacağız.

Sitokin fırtınası sendromu

Sitokin fırtınası sendromu, fulminan-hızlı çoklu organ yetmezliği ve sitokin seviyelerinde artış ile karakterize hiperinflamatuvar bir durumdur. Çin' den son bir çalışma, COVID-19' un sekonder hemofagositik lenfositosis (HLH)' i çağrıştıran bir sitokin yüksekliği profili ile ilişkili olduğunu göstermiştir [44]. Hatta bazı yazarlar, Hskor kullanarak bizim kritik COVID-19 hastalarını sekonder HLH için taradığımızı [140] ve HLH ile çok benzer olan hastalarda kortikosteroid ve diğer immunsupresif ajanların kullanılabileceğini ileri sürmektedirler [141]. Sitokin fırtınasında tedavi seçenekleri üzerine öneride bulunabilmek için daha fazla kanıtı ihtiyaç bulunmaktadır.

Öneri

41. COVID-19 ve solunum yetmezliği olan (**ARDS olmaksızın**) ve mekanik ventilasyon yapılan erişkinlerde sistemik kortikosteroidlerin kullanımını **tavsiye etmiyoruz**. Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi.

42. **ARDS gelişmiş olan** COVID-19 ve mekanik ventilasyon yapılan erişkinlerde kortikosteroid kullanılmıyorsa sistemik kortikosteroid kullanımını **tavsiye ediyoruz**. Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi.

Hatırlatma: Panelimizin büyük çoğunluğu COVID-19 ve ARDS' si olan en ağır hastalarda steroid kullanımı konusunda zayıf öneriyi (örn. tavsiye) desteklemektedir. Bununla beraber, çok düşük kanıt düzeyi nedeniyle, paneldeki bazı uzmanlar, daha yüksek kanıt düzeyi sağlanana kadar herhangi bir öneri yayınlamayı tercih etmektedirler.

Gerekçe

COVID-19 hastalarında veya diğer koronavirüslerde kortikosteroid kullanımı konusunda kontrollü klinik çalışma yoktur. Şiddetli COVID-19' lu 26 hastanın hakem değerlendirmesi olmadan yayınlanmış bir raporu, 5-7 gün boyunca 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon kullanımının daha kısa destek oksijen tedavisi süresi (8.2 güne karşı 13.5 gün; $p < 0.001$) ve radyografik bulgulara iyileşme ile ilişkili olduğunu bildirmektedir [142]. İlginç olmasına rağmen, bu ön raporları, karışıklık riski nedeniyle önerileri formüle etmek için yetersiz bir temel olarak değerlendirdik. Bu nedenle, önerimizi bildirmek için toplumdan edinilmiş pnömoni, ARDS ve diğer viral enfeksiyonlardan dolayı kanıtlar kullandık.

Çoğunlukla yoğun bakım ünitesinde olmayan, bazıları sepsis veya septik şok olan toplum kökenli pnömonili hastanede yatan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımı üzerine çeşitli randomize kontrollü çalışmalar vardır. Randomize kontrollü çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, kortikosteroidlerin kullanılmasının mekanik ventilasyon ihtiyacını (5 RCT randomize kontrollü çalışma ; 1060 hasta; RR rölatif risk 0.45, 95% CI güven aralığı 0.26–0.79), ARDS (4 RCT randomize kontrollü çalışma; 945 hasta; RR rölatif risk 0.24, 95% CI güven aralığı 0.10–0.56) ve hastanede yatış süresini (6 RCT randomize kontrollü çalışma; 1499 hasta; MD ortalama sapma –1.00 gün, 95% CI güven aralığı, –1.79 ila –0.21) azaltabileceğini ancak tedavi gerektiren

hiperglisemi riskini arttırabileceğini göstermiştir [143]. Bununla birlikte, bu çalışmalarda farklı popülasyonlar vardı, mortalite sonucu üzerindeki etkisi belirsizdi ve farklı ilaçlar ve doz rejimleri kullanıldı. Ek olarak, viral pnömonilerde kortikosteroid kullanımı hakkında bazı endişeler vardır. Bu nedenle, sonuçlar COVID-19 popülasyonu için genelleştirilemeyebilir.

Viral pnömonilerde steroid kullanımı ile ilgili yayınlanmış birçok gözlemsel çalışma vardır (örneğin influenza virus, coronavirusler, ve diğerleri), fakat bunlar kafa karıştırmaya meyillidirler, çünkü hastalar genellikle kortikosteroid alırlar. İnfluenzada kortikosteroid kullanımı ile ilgili yeni bir Cochrane derlemesini güncelledik [144] diğer koronavirüsler üzerinde araştırmalar yaptık. İnfluenza üzerine 15, koronavirüs üzerine 10 kohort çalışmasını dahil ettik. Düzeltilmiş (OR) tahmini rölatif risk'lerin meta-analizinde kortikosteroid kullanımı ile mortalite artışı arasında bir ilişki olduğu görülmüştür, ancak diğer koronavirüs hastalarında etkisi belirsizdir. Ayrıca, bu çalışmalar anlamlıheterojenlik ile sınırlanmıştır. Koronavirüslerin neden olduğu ARDS'de ve genel olarak viral ARDS'de kortikosteroidlerin kullanımı üzerine gözlemsel çalışmalar arasında anlamlı homojenlik bulduk ($I^2 = 82\%$ ve 77% sırasıyla). Ayrıca, her iki durumda da,istatistiğin özeti steroid kullanımı ile zarar yönündedir.

Yakın tarihli bir Cochrane derlemesini [145] güncelledik ve ARDS ile ilgili ek bir RCT randomize kontrollü çalışma [146] değerlendirdik. Genel olarak, ARDS'li 851 hastanın kaydedildiği 7 RCT randomize kontrollü çalışma dahil ettik. Kortikosteroid kullanımı mortaliteyi (RR rölatif risk 0.75, 95% CI güven aralığı, 0.59–0.95) ve mekanik ventilasyon süresini (MD ortalama sapma –4.93 gün, 95% CI güven aralığı, –7.81 ila –2.06) azalttı. Bununla birlikte, bu çalışmalar, sonuçlarının COVID-19 hastalarıyla genelleştirilebilirliğini sınırlayan viral ARDS'ye odaklanmamıştır. Ayrıca, viral ARDS'de kortikosteroid kullanımı ile ilgili gözlemsel çalışmaları gözden geçirdik ve 4 kohort çalışması belirledik. Nokta tahmini artmış mortaliteyi gösterse de, CI güven aralığı, önemli zarar ve fayda içeriyordu (OR tahmini rölatif risk 1.40, 95% CI güven aralığı 0.76–2.57). Son zamanlarda yapılan bir RCT randomize kontrollü çalışmada (INTEREST çalışması), rekombinant interferon $\beta 1b$ (rIFN $\beta 1ba$) kullanımı ARDS hastalarında mortaliteyi azaltmadı, ancak kortikosteroid alan hasta alt grubunda rIFN $\beta 1ba$ kullanımı mortalite artışı ile ilişkili bulundu (OR

tahmini rölatif risk 2.53, 95% CI güven aralığı 1.12–5.72) [147]. Tek doğrudan kanıt, COVID-19 pnömonili 201 hastanın retrospektif bir kohort çalışmasından kaynaklanmaktadır. Bu çalışma COVID-19 ve ARDS hastalarında kortikosteroid kullanımı ile düşük mortalite arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (HR risk oranı 0.38, 95% CI güven aralığı 0.20–0.72). Bununla birlikte, tahmini değer karıştırıcı faktörlere göre ayarlanmadı [148].

Sepsis veya septik şoku olan COVID-19 hastalarında kortikosteroidlerin etkisi farklı olabilir. Sepsisteki RCT randomize kontrollü çalışmaların son sistematik incelemeleri ve meta analizleri, kortikosteroid kullanmayanlara kıyasla mortalitede küçük iyileşmeler ve kortikosteroid kullanımı ile şokun daha hızlı çözüldüğünü gösterdi [63, 149, 150] (hemodinamik destek ile ilgili önceki bölüme bakın).

Kortikosteroidlerin bir dizi olumsuz etkisi olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Yoğun bakım ünitesindeki viral pnömonide, çeşitli çalışmalar, kortikosteroid kullanımı ile viral saçılmada artış olduğunu göstermiştir [151–153], bu potansiyel olarak bu viral replikasyonu göstermektedir, ancak artmış viral saçılmanın klinik anlamı belirsizdir.

Yukarıdakileri göz önünde bulundurarak panel, COVID-19'da solunum yetmezliği için sistemik kortikosteroidlerin rutin kullanımı aleyhinde bir öneri ve ARDS'li COVID-19 daha kötü hasta popülasyonunda kortikosteroidlerin kullanılması için bir öneri yayınladı. Klinisyenler ARDS'de kortikosteroid kullanırlarsa, daha düşük doz ve daha kısa tedavi süreçlerinde kullanmalıdırlar.

Öneri

43. COVID-19 ve solunum yetmezliği olan mekanik ventilasyondaki hastalarda, antimikrobiyal kullanmamaya nazaran ampirik antimikrobiyaller/antibakteriyel ajanlar kullanmanızı **tavsiye etmekteyiz**. Zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt.

Hatırlatma: Tedavi ekibi ampirik antimikrobiyaller başlarsa, günlük de-eskalasyon (uygulanan antibiyotiklerin spektrumunda azaltma) ve tedavi süresince mikrobiyoloji sonuçlarına ve hastanın klinik durumuna göre tedavinin spektrum kapsamını ve süresini yeniden değerlendirmelidir.

Gerekçe

COVID-19 veya diğer koronavirüs hastalarında ampirik antimikrobiyallerin kullanımını değerlendiren kontrollü bir klinik çalışma yoktur

Dolayısıyla bu öneri, diğer viral pnömonilerden, özellikle influenzadan gelen verilere dayanmaktadır [154]. COVID-19 hastalarında bakteriyel koenfeksiyon veya süperenfeksiyonun belirlenmesi zordur, çünkü semptomlar altta yatan viral enfeksiyona benzer olabilir. Wuhan’da şiddetli hastalığı olmayanlarda %53, hastaneye ya da yoğun bakım ünitesine başvuran hastalarda %90 uygulanan antibiyotikler tanısal güçlüğü yansımasıdır. [1,42,43] Hastalarda süperenfeksiyon prevalansı hakkındaki veriler sınırlıdır. Çünkü geniş vaka çalışmalarında klinisyenler sistematik olarak yüksek kaliteli örnekler almakta zorlanmışlardır.

MERS hastalarında %18 bakteriyel ve %5 viral enfeksiyon vardır [154]. Son klinik uygulama klavuzlarında influenza pozitif toplum kökenli pnömoni hastalarında ampirik antibakteriyel tedavi önerilmektedir. Sayılarının az olmasına rağmen kritik hastalardan elde edilen verilerde vakaların yaklaşık %1’inde sekonder enfeksiyon gösterilmiştir. İzole edilen organizmalar *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *S. marcescens* gibi gram negatif organizmalardır. Bu sınırlı verilere dayanarak, influenzada yaygın olarak görülen *S. aureus* süperenfeksiyonunu tanımlamak zordur .

COVID-19 ve mekanik ventilasyon gerektiren hipoksik solunum yetmezliği olan hastalarda, süperenfeksiyonun bu popülasyonda oldukça yaygın olduğu ve pandemik influenzada olduğu gibi mortalitede önemli bir artışa neden olabileceği düşünülerek ampirik antimikrobiyal tedavi önerilmektedir [156-158]. Bu nedenle, COVID-19 olduğundan şüphelenilen veya teyit edilen kritik hastalar, klinik sendroma (örn. Toplumdan edinilmiş veya hastaneden edinilmiş pnömoni) uygun olarak ampirik antimikrobiyal tedavi verilmelidir. COVID-19 hastalarında sekonder enfeksiyonlar görülür, ancak çok sınırlı veriler göz önüne alındığında insidansı bilinmemektedir [159]. Bu enfeksiyonlar klinik ve mikrobiyolojik verilere göre tedavi edilmelidir.

Öneri

44. COVID-19’lu ateş gelişen kritik hastalığı olan yetişkinler için, sıcaklık kontrolü için hiç tedavi vermemekten önce asetaminofen/parasetamol kullanmanızı öneririz . Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi.

Gerekçe

COVID-19’lu hastaların çoğunda hastaneye yatış sırasında ateş gelişir (ciddi hastalığı olanların % 92’si). Çin’den gelen en büyük raporda, 1099 hastadaki ortalama sıcaklık 38.3°C idi (IQR 37.8-38.9) (1). Genel olarak kritik hastalardan elde edilen veriler mevcuttur. Literatürde ateş kontrolünün etkisini inceleyen sıcaklık kontrolü için nörolojik endikasyon hariç, 12 randomize kontrollü çalışma (1785 hasta) belirledik (160-171). Aktif sıcaklık kontrolü (farmakolojik ve farmakolojik olmayan) ile vücut ısısı düşürülmesine (MD - 0.36 ° C, % 95 CI - 0.42 - 0.29’a düşürüldü) rağmen, ölüm riski (RR 1.03, % 95 CI 0.81-1.31) ve YBÜ’de kalış süresini (MD - 0.07 gün, % 95 CI - 0.70-0.56), azaltmadığı belirlendi. Ateş kontrolü yoluyla hasta konforunun artırılması açısından güvenliği kanıtlanmış asetaminofen kullanmak önemli olabilir. COVID-19’lu hastalarda ateşi tedavi etmek için non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı tartışılmaya devam etmektedir. Daha fazla kanıt mevcut olana kadar, ateşi tedavi etmek için asetaminofen/parasetamol kullanmanızı öneririz.

Öneri

45 COVID -19 olan kritik hastalarda, standart intravenöz immüoglobulinlerin (IVIG) rutin kullanılmamasını öneriyoruz. Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi.

Gerekçe

Birkaç COVID-19 hastasında intravenöz immüoglobulin (IVIG) kullanımı rapor edilmiştir, ancak etkinlik verisi yoktur [172]. Nötrale edici antikorların yeterli titre edilmediği standart intravenöz immüoglobulinin COVID-19’da biyolojik bir etkiye sahip olması olası değildir. IVIG, immünomodülatör etkilere sahip olsa da, kullanımı nadiren, anafilaktik reaksiyonlar, aseptik menenjit, böbrek yetmezliği, tromboembolizm, hemolitik reaksiyonlar, transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı ve diğer geç reaksiyonlar da dahil olmak üzere ciddi advers olay riskinde artış ile ilişkili olabilir [173]. Anti-SARS-CoV-2 poliklonal veya monoklonal antikorların preparatları geliştirilmektedir. Bununla birlikte, hastaneye yatırılan mevsimsel influenza hastalarında antikor temelli tedavilerin (immün plazma, hiperimmün globulin, hemaglutinin sapına

monoklonal antikor) [173] kullanımına ilişkin son çalışmalardan elde edilen veriler sonuçlarda iyileşme göstermemiştir [174-176].

Öneri

46. COVID -19'lu kritik hastalığı olan erişkinlerde, iyileşmiş hasta plazmasının rutin kullanılmasını **tavsiye etmemektedir.**
Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi.

Gerekçe

COVID-19'dan iyileşen hastalardan elde edilen plazmanın SARS-CoV2'ye spesifik antikorlardan pasif bağışıklık sağlayabilecek potansiyel bir tedavi olduğu ileri sürülmüştür [177]. Bu tür plazma, SARS koronavirüsü, kuş gribi A (H5N1) virüsü ve influenza A (H1N1) pdm09 virüsünün neden olduğu diğer birçok viral enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılmıştır [178-182]. Viral etiyolojinin ciddi akut solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için pasif immünoterapi kullanılarak yapılan gözlemsel çalışmaların yakın zamanda yapılan meta-analizi, iyileşen plazma tedavisinin mortalitede azalma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (OR 0.25,% 95 CI 0.14-0.45) [183]. Çin'de mevcut salgın sırasında, COVID-19 olan bazı hastalarda plazma kullanılmıştır [184]. Bununla birlikte, iyileşmiş hasta plazmasının etkinliği ve güvenliği ile ilgili veriler sınırlıdır ve SARS-CoV-2'ye karşı hangi düzey antikor titresinin yeterli olacağı bilinmemektedir. MERS üzerine yapılan bir çalışma, plazmanın kullanımının mümkün olabileceği, ancak yeterince yüksek antikor titrelerine sahip potansiyel donör havuzunun küçük olmasından dolayı zor bulunacağı sonucuna varılmıştır [185]. Doğrulanmış Ebola virüsü hastalığı olan hastalarda bir randomize kontrollü çalışma nötralize edici antikor seviyeleri bilinmeyen, iyileşmiş hasta plazmasının sağkalımda iyileşme ile ilişkili olmadığını göstermiştir [186]. Bir diğer RKÇ'de düşük titreli antiinfluenza immün plazmasına karşı yüksek titre ile tedavi edilen mevsimsel grip hastalarında 7. Günde klinik durumu 6 dereceli ölçek ile ölçen çalışmada sonuç etkisiz bulunmuştur. RKÇ'lerden ikna edici kanıtların olmaması ve iyileşmiş hasta plazmasının optimum hazırlanmasını ve güvenliğinin belirsizliği göz önüne alındığında, daha fazla kanıt bulunana kadar COVID-19

hastalarının tedavisinde rutin olarak kullanılmamasını öneriyoruz.

Öneri

47. COVID-19 olan kritik hastalarda :

47.1 Lopinavir/ritonavir rutin kullanımını **önermemektedir.**
Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi.

47.2 COVID-19 olan kritik hastalığı olan hastalarda diğer antiviral ajanların kullanımı hakkında bir öneri yayınlamak için yeterli düzeyde kanıt yoktur.

Gerekçe

Ciddi hastalığa sahip COVID-19 hastalarının solunum sisteminde ve hatta diğer bölgelerdeki SARS-CoV-2 RNA'nın uzun süreli tespiti klinik sonuçların iyileştirilmesinde antiviral ajanların virüs replikasyonu azaltmak için uygulanmasında gerekçe sağlar[45]. Şu anda, hiçbir antiviralin COVID-19 veya MERS hastalarında replikasyonu inhibe ettiği veya klinik fayda sağladığı kanıtlanmamıştır.

Diğer endikasyonlar için onaylanmış çok sayıda antiviral ajan vardır, ancak aşağıdaki yorumlar en umut verici olanları ele almaktadır. Bazıları tek başlarına veya kombinasyon halinde, bir veya daha fazla ülkede teste tabi tutulmuştur. (örn. Arbidol [umifenovir], favipiravir, ribavirin, geleneksel Çin ilaçları, inhale interferonlar).

Lopinavir, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tedavisi için yeterli lopinavir maruziyetini sağlamak için ritonavir ile kombinasyon halinde kullanılan bir antiretroviral proteaz inhibitörüdür [188]. SARS-CoV'ye karşı in vitro aktivite gösterdiği için lopinavir / ritonavir, yüksek doz oral ribavirin ve sistemik kortikosteroidlerin ile birlikte SARS'li 41 kohortta uygulandı ve ribavirin ve kortikosteroid alan 111 kontrolde tek başına ribavirin ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az olumsuz klinik sonuçlarla (ARDS veya ölüm) ilişkili bulundu[189] . Antiviral bileşiklerden lopinavir in vitro MERS-CoV replikasyonunu inhibe etti [190]. MERS-CoV enfeksiyonunun bir hayvan modelinde, lopinavir/ritonavir veya IFN-β1b ile tedavi, plaseboya kıyasla virolojik, histolojik ve klinik iyileşme ile ilişkili bulunmuştur(191). Lopinavir/ritonavir, IFN-β1b ile kombinasyon halinde, MERS-CoV hastalarında bir RCT'de test

edilmektedir [192]. Bu kombinasyon, WHO'nun terapötik ajanların araştırma önceliği listesindeki ikinci aday olarak kabul edildi [193]. İlaç genellikle iyi bir güvenlik profiline sahiptir, ancak kritik hastalarda yaygın olarak kullanılan birçok ilaçla etkileşime girebilir (<http://www.covid19-druginteractions.org/>).

Yakın zamanda yapılan bir RKÇ, Çin'de COVID-19 olan 199 hastada lopinavir/ritonavir kullanımını rutin bakımla karşılaştırmıştır (194). Bu çalışmada, lopinavir/ritonavir 28 günlük mortaliteyi (RD -% 5.8;% 95 CI - 17.3 ila 5.7) veya klinik iyileşme süresini (MD 1.31 gün,% 95 CI 0.95–1.80) önemli ölçüde azaltmadığı görülmüştür. Ayrıca, lopinavir/ritonavir daha fazla advers olay ile ilişkili bulunmuştur [194]. Bu çalışma, COVID-19'lu hastalarda lopinavir/ritonavirin kullanımı ile ilgili mevcut tek doğrudan kanıttır, ancak bazı sınırlamaları vardır. Deneme kör değildi ve sonuçlarına olan güvenimizi sınırlayan az sayıda olayla (toplam 44 ölüm) az sayıda hasta (n = 199) ile yapılmıştır. Bununla birlikte, kritik hastalarda lopinavir/ritonavirin rutin kullanımı muhtemelen garanti edilmemektedir ve COVID-19 tanılı kritik hastalarda rutin lopinavir/ritonavirin kullanımına karşı zayıf bir öneri makuldür.

Lopinavir/ritonavir, COVID-19 tanısıyla hastanede yatan hastalar için planlanan bir DSÖ tedavi protokolünde ve REMAP-CAP (Randomize, Gömülü, Toplumdan Edinilmiş Pnömoni için Çok Faktörlü Uyarlanabilir Platform Çalışması) çalışmasında (NCT02735707) kollardan biridir. Devam eden çalışmaların sonuçları, kanıtların kesinliğine ve kesinliğinin artırılmasına yardımcı olacaktır.

Remdesivir, yeni viral RNA zincirlerine dahil olan ve erken sonlandırmayla sonuçlanan bir adenosin analogunun ön ilacıdır. DSÖ tarafından aday terapötik ajanların araştırma önceliği konusunda gayri resmi bir konsültasyonda en umut verici ilaç olarak kabul edilmiştir [195]. Halen COVID-19'da remdesivir kullanımı ile ilgili yayınlanmış vaka raporları vardır, ancak yayınlanmış bir çalışma yoktur. Remdesivirin in vitro çalışmaları SARS-CoV-2, MERS-CoV ve SARS-CoV'nunda etkili inhibisyon göstermiştir [196]. Ayrıca, MERS-CoV hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, remdesivirin sistemik IFN- β ile birlikte lopinavir / ritonavire kıyasla kontrolden daha etkili ve üstün olduğunu göstermiştir [197, 198]. İntravenöz remdesivir yeterince tolere edilmiş gibi görünse de, yeni bir RCT, Ebola virüsü hastalığında çeşitli

antikor tedavilerinden daha az etkili olduğunu göstermiştir [199]. Şiddetli COVID-19 (kliniktrials.gov NCT04257656) ve hafif ve orta COVID-19 (kliniktrials.gov NCT04252664) için intravenöz remdesivir'in etkinliğini ve güvenliğini incelemeyi amaçlayan birkaç RCT vardır. Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü tarafından desteklenen bir başka çalışma, ABD'deki hastaları yeniden değerlendirmektedir (clincitrials.gov NCT04280705). Yeni kanıtlar ortaya çıktıkça klavuzlarımızı güncelleyeceğiz.

Öneri

48. Kritik hastalığı olan COVID-19'lu yetişkinlerde rekombinant rIFN'lerin tek başına veya antivirallerle birlikte kullanılması hakkında **bir öneri yayınlamak için yetersiz kanıt mevcuttur.**

Gerekeçe

MERS ve SARS hastalarında sıklıkla ribavirin tedavisi ile birlikte rekombinant interferon kullanılmıştır [179, 200-202]. Farklı rekombinant rIFN preparatları (rIFN- α 2a, rIFN- α 2b, rIFN- β 1a and rIFN- β 1b) Vero ve LLC-MK2 hücrelerinde MERS-CoV'a karşı ve MERS-CoV enfeksiyonunun bir al yanaklı makak (rhesus macaque) modelinde aktivite göstermiştir [200, 201, 203]. Kritik hastalığı olan MERS hastalarının en büyük kohortu, rIFN- α 2a, rIFN- α 2b, rIFN- β 1a ve ribavirin zamanla değişen değişkenler için ayarlandığında düşük mortalite (OR 1.03,% 95 CI .73-1.44) veya azalmış viral klirens ile ilişkili olmadığını göstermiştir [204]. Bu noktada farklı interferonların SARS-CoV-2'ye karşı göreceli etkinliği bilinmemektedir.

İn vitro veriler, rIFN- β 'nin farklı rIFN preparatları (rIFN- α 2b, rIFN- γ , rIFN-universal, and rIFN- α 2a, rIFN- β) arasında en güçlü MERS-CoV inhibisyonu yaptığını gösterdi, bu inhibisyon rIFN- α 2b 'nin önceden bildirilen% 50 inhibitör konsantrasyonundan (IC50) 41 kat daha düşüktü [203, 205]. Lopinavir/ritonavir ve rIFN- β -1b kombinasyonunun hastanede yatan MERS hastalarının mortalitesi üzerindeki etkisini incelemek için bir RCT halen devam etmektedir [206]. Yayınlanmamış veriler, IFN- β 'nin hücre kültüründe SARS-CoV-2'yi inhibe ettiğini ve IFN'lere DSÖ tarafından COVID-19'da çalışmaya öncelik verildiğini göstermektedir.

Öneri

49. Kritik hastalığı olan COVID-19'lu yetişkinlerde klorokin veya hidroksiklorokin kullanımına ilişkin bir öneri yayınlamak için yeterli kanıt yoktur.

Öneri

50. Tocilizumab'ın kritik yetişkin Covid-19 hastalarda kullanımı hakkında **bir öneri oluşturacak yeterlilikte kanıt yoktur.**

Gerekçe

Klorokin ve metaboliti hidroksiklorokin, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 üzerinde in vitro antiviral etkiler gösteren antimalariyal ajanlardır [196, 207,208]. Önceki çalışmalar, in vitro olarak birden fazla RNA virüsü için klorokinin inhibe edici etkilerini bulmuştur, ancak dang ve chikungunya virüs enfeksiyonlarının ve influenza profilaksisinin tedavisinde RCT'ler antiviral veya klinik yararlar gösterememiştir [209]. İnsan olmayan primat bir chikungunya enfeksiyon modelinde, klorokinin immünomodülatör etkilerinin gecikmiş bağışıklık tepkileri, daha yüksek viral replikasyon seviyeleri ve daha kötü hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [210]. Bir haber brifingi, 100'den fazla hastada kullanımının "pnömoninin alevlenmesini önleme, akciğer görüntüleme bulgularını iyileştirme, virüs negatif dönüşümünüşevik etme ve hastalık seyrini kısaltmada kontrolden daha üstün olduğunu" gösterdi, ancak veriler henüz yayınlanmamıştır [211]. Yakın tarihli bir konsensüs belgesi, şiddetli gastrointestinal yan etkilerinde doz değişikliğine gidilmesini önermekle birlikte, en az 5 gün boyunca günde iki kez 500 mg klorokin fosfat önerdi [212]. Klorokin bazı ülkelerde bulunmadığından, hidroksiklorokin bir alternatiftir. Çin'de yapılan yeni bir çalışma, fizyolojik temelli farmakokinetik modeller kullanarak çeşitli klorokin ve hidroksiklorokin doz rejimlerini araştırmıştır [208]. Çalışma hidroksiklorokin, in vitro olarak SARS-CoV-2'yi inhibe etmede klorokinden daha güçlü olduğunu bulmuştur.

Bu modellemelere dayanarak, hidroksiklorokin için günde iki kez 400 mg yükleme dozunu takiben, günde 2 kez 200 mg 4 gün süre ile dozu önerilmiştir [208]. Güncel sistematik bir taramada COVID-19 hakkında yayınlanmış bir veri bulunmamaktadır [213]. Devam eden çalışmaların sonuçları beklenirken, hidroksiklorokin hakkında olumlu ya da karşıt bir öneride bulunamamaktayız.

Gerekçe

Tocilizumab immün yanıtta görev alan ve Interlökin-6(IL-6)'ya bağlanan Interlökin-6 reseptörünü bloke eden bir insan immüngloblinidir. Romatoid artirit ve juvenil idipatik artirit gibi kronik romatolojik sendromlar ve diğer IL-6 aracılı enflamasyonla ilişkili hastalıklar için onay almıştır [214-217]. COVID-19 olmuş ağır hastalarda solunum yetmezliğine yol açabilecek abartılı bir immün yanıt oluşabilir. Bu gibi durumlarda IL-6 inhibisyonu, sitokin konsantrasyonunu azaltarak ve akut faz reaktanlarının üretimini azaltarak, sitokin salınımı sendromunu hafifletmeye yardımcı olabilir [218]. Devam eden Tocilizumab çalışmaları bu tedavinin COVID-19 hastalarındaki güvenilirliğini ve etkinliğini göstermeye yardımcı olacaktır.

Romatoid artirit literatüründen bir sistematik review ve 6 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde (3 çalışma 8 mg/kg dozda ve 3 çalışma 4mg/kg dozda); kontrol tedavilerle kıyaslandığında istenmeyen yan etkilerde artmış risk (OR 1.53, 95% CI 1.26-1.86) ve enfeksiyon riskinde de artış gösterilmiştir (OR 1.30, 95% CI 1.07-1.58) [219]. Tocilizumab'ın romatoid artritte kullanımını inceleyen başka bir sistematik review ve randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde de solunum yolu enfeksiyonları ile ilgili artmış risk bulunmuştur (RR 1.53, 95% CI 1.04-2.25) [220]. COVID-19 da tocilizumab'ın etki ve güvenliğini gösteren herhangi bir veri olmadığından, bir öneri oluşturamıyoruz.

Diğer Ajanlar

Nafamastat sentetik bir serin proteaz inhibitörüdür ve güçlü bir MERS CoV inhibitörüdür.

Nitazoxanide ise anti-protozoal bir ilaçtır fakat Influenza, Paramfluenza, Respiratuar Sinsityal Virus ve Rhinovirüs gibi solunum yolları virüslerine karşı antiviral etkinliği vardır. In Vitro yapılan bir çalışmada nafamostat ve nitazoxanide ilaçlarının ikisinin de SARS-CoV-2 yi inhibe ettikleri gösterilmiştir [196]. Komplike olmayan akut Influenza hastalarında yapılan bir randomize kontrollü bir çalışmada nitrazoxanide kullanımının semptomların süresini azalttığı gösterilmiştir [221].

Buna rağmen hastanede yatan ve akut respiratuar enfeksiyon geçiren hastalarda Meksika’da yapılan bir çalışmada, nitazoxanide placeboya üstün bulunmamıştır [222].

Turkish Translation Board Medical Research and Education Group (MyReg):

Dr. Öğr. Üyesi Can ÖZLÜ
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği
cozlu20@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Ceren KARAÇAYLI
SBÜ Gülhane Odyoloji AD/ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB A.B.D.
ckaracayli@yahoo.com

Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.
drmgurler@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Hacı Yusuf GÜNEŞ
Van Yüzüncü Yıl Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D.
hyusufgunes@hotmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Suna KOÇ
Biruni Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D.
sunakoc@yahoo.com

Uzm. Dr. Şerif YURT
Erzincan Binalı Yıldırım Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği
yurt_serif@hotmail.com

Uzm. Dr. Murat YAMAN
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D Tıbbi Viroloji ve İmmunoloji B.D
drmrtyaman@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
drmgurler@gmail.com

Op. Dr. Ufuk MEMİŞ
Genel Cerrahi Erzurum Hınıs Şehit Yavuz YÜREKSEVEN Devlet Hastanesi
ufuk_memis@yahoo.com

As. Dr. Umut Cahit ERSOY
Ankara Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon
ucahittersoy@gmail.com

Uzm. Dr. Elif Cansu GÜNDOĞDU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
e-jansu@hotmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Bahar IŞIK
Erzincan Binalı Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp A.B.D.
drbaharisik7@gmail.com

Uzm. Dr. Gökçen Ünal Kocabaş
Baskent Üniversitesi Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji
gokcenunal3@yahoo.com

Op. Dr. Mehmet Caner GÜLTEN
Seferihisar Devlet Hastanesi Üroloji A.B.D.
canergulten@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe UYSAL
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D.
drayseorucuysal@gmail.com

As. Dr. Emine ÖZ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.B.D.
emineekemen@hotmail.com

Uzm. Dr. Şahbender KOÇ
SBÜ Ankara Keçiören EAH Kardiyoloji A.B.D.
sahbenderkoc@hotmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Ebru İNCİ COŞKUN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.
ebruincicoskun@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Tolga KAFADAR
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.
drtolgakafadar@hotmail.com

Uzm. Dr. Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji B.D.
Bitlis Devlet Hastanesi
e.kubradindar@hotmail.com

Uzm. Dr. Gökhan CEYLAN
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
drgokhanceylan@gmail.com

Uzm. Dr. Necmiye ŞENGEL
Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Uzmanı
necmiyesengel@hotmail.com

Öğr. Gör. Uzm. Dr. Sibel BÜYÜKÇOBAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D.
sibelbuyukcoban@yahoo.com

Uzm. Dr. Özlem SEZEN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D.
drozlemsezen@hotmail.com

Uzm. Dr. Nazan Has SELMİ
Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D.
nazanhasselmi3@gmail.com

Doç. Dr. Ayşe KEFELİ
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Gastroenteroloji B.D.
aysekefeli@hotmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Emel YILDIZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi EAH
dremelyldz@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Aslı AYAN
SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği
drasliayan@yahoo.com

Dr. Öğr. Üyesi Göksu AFACAN ÖZTÜRK
Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp A.B.D.
goksuaafacan@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa KURT
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
A.B.D.
dr_mustafa06@hotmail.com

Op. Dr. Özhan ÖZCAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım B.D.
ozhanturkey@hotmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Mine ÖZTÜRK
Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve
Metabolizma
bd.drmineozturk@gmail.com

Op. Dr. Seval YILMAZ ERGANİ
Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum
E.A.H. Perinatoloji Kliniği
fa_shimarc@hotmail.com

Dr. Muhammet Atay Özten
Sakarya Hendek Devlet Hastanesi
atayozten@gmail.com

Uzm. Dr. Mehmet MUTLU
Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon A.B.D.
drmmutlu@gmail.com

Uzm. Dr. Seray TÜRKMEN
Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon A.B.D.
drserayturkmen@yahoo.com.tr

Ahmed Mesih KARADUMAN
Kütahya Sağlık Bilimler Üniversitesi Tıp Fakültesi
amesih.karaduman@ogr.ksbu.edu.tr

Cavit Can ÖZMAL
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
ccan.ozmal@ogr.ksbu.edu.tr

Electronic supplementary material

The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Author details

¹ Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada.
² Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton, Canada. ³ Department of Intensive Care, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, 4131 Copenhagen, Denmark. ⁴ Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI), Copenhagen, Denmark.
⁵ Intensive Care Department, Ministry of National Guard Health Affairs, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdullah International Medical Research Center, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. ⁶ Division of Critical Care Medicine, Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Montefiore Healthcare System/Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA. ⁷ Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Canada. ⁸ Warren Alpert School of Medicine, Brown University, Providence, RI, USA. ⁹ Rhode Island Hospital, Providence, RI, USA. ¹⁰ Department

of Intensive Care Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. ¹¹ Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Utrecht, The Netherlands. ¹² Department of Pharmacy, NewYork-Presbyterian Hospital, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA. ¹³ Medical ICU, Peking Union Medical College Hospital, 1 Shuai Fu Yuan, Beijing 100730, China. ¹⁴ Department of Critical Care Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada. ¹⁵ Department of Anesthesia and Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada. ¹⁶ Department of Anesthesia and Intensive Care, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italy. ¹⁷ Department of Biomedical Science, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy. ¹⁸ Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea. ¹⁹ Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center and Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Baltimore, USA. ²⁰ Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK. ²¹ Department of Internal Medicine, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, PO Box 17666, Al Ain, United Arab Emirates. ²² Population Health Research Institute, Hamilton, Canada. ²³ Microbiology and Infection Control, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St George's University of London, London, UK. ²⁴ Emory University Hospital, Atlanta, USA. ²⁵ Division of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Canada. ²⁶ Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York at Buffalo, Buffalo, USA. ²⁷ GUIDE Research Methods Group, Hamilton, Canada. ²⁸ Houston Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, USA. ²⁹ Department of Anesthesia, McMaster University, Hamilton, Canada. ³⁰ Department of Medicine and Surgery, Milano-Bicocca University, Milan, Italy. ³¹ ASST-Monza, Desio and San Gerardo Hospital, Monza, Italy. ³² Department of Emergency Medicine, King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia. ³³ Director, Research and Innovation Centre, King Saud Medical City, Ministry of Health, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. ³⁴ Critical Care Division, The George Institute for Global Health and UNSW, Sydney, Australia. ³⁵ Malcolm Fisher Department of Intensive Care, Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia. ³⁶ Division of Infectious Diseases and International Health, Department of Medicine, University of Virginia, School of Medicine, Charlottesville, VA, USA. ³⁷ Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of Washington, Seattle, USA. ³⁸ Adult Critical Care, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St George's University of London, London, UK.

Acknowledgements

We would like to acknowledge Drs. Zainab Al duhailib, Kimberly Lewis, Malik

Farooqi, and Jessica Bartoszko for their support with conducting systematic reviews and meta-analyses for some of the guideline questions.

Funding
There was no dedicated funding for this guideline.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest
Dr. Yaseen Arabi is the principal investigator on a clinical trial for lopinavir/ritonavir and interferon in Middle East respiratory syndrome (MERS) and he was a nonpaid consultant on antiviral active for MERS-coronavirus (CoV) for Gilead Sciences and SAB Biotherapeutics. He is an investigator on REMAP-CAP trial and is a Board Members of the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC). Dr. Eddy Fan declared receiving consultancy fees from ALung Technologies and MC3 Cardiopulmonary. Dr. Maurizio Cecconi declared consultancy work with Edwards Lifesciences, Directed Systems, and Cheetah Medical. Dr. Lennie Derde is the NVIC (Dutch National ICU society) chair of Taskforce Infectious Diseases (standing committee), member of ESICM Coronavirus Taskforce (started with this outbreak), chair ESICM Clinical Training Committee, all are unpaid positions. Dr. Frederick Hyden is non-compensated consultant to Gilead Sciences (antivirals for RVS including remdesivir), Regeneron (monoclonals for RVIs including MERS), and SAB Biotherapeutics (polyclonal antibodies for RVIs including MERS). Other authors declared no conflict of interest.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 15 March 2020 Accepted: 20 March 2020

References

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for C (2020) Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2002 032>
- European Centre for Disease Prevention and Control, Situation update worldwide, 4 March 2020. 2020, March 4. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographic-distribution-2019-ncov-cases>
- Alhazzani W, Lewis K, Jaeschke R, Rochwerg B, Moller MH, Evans L, Wilson KC, Patel S, Coopersmith CM, Cecconi M, Guyatt G, Akl EA (2018) Conflicts of interest disclosure forms and management in critical care clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 44:1691–1698
- Vandvik PO, Alhazzani W, Moller MH (2018) Understanding conflicts of interest. *Intensive Care Med* 44:1738–1740
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64:395–400
- Akl EA, Johnston BC, Alonso-Coello P, Neumann I, Ebrahim S, Briel M, Cook DJ, Guyatt GH (2013) Addressing dichotomous data for participants

- excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *PLoS ONE* 8:e57132
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Schunemann P, Schunemann HJ, Group GW (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924–926
 - Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64:401–406
 - Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, Nasser M, Meerpohl J, Post PN, Kunz R, Brozek J, Vist G, Rind D, Akl EA, Schunemann HJ (2013) GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 66:719–725
 - Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, Brozek J, Norris S, Meerpohl J, Djulbegovic B, Alonso-Coello P, Post PN, Busse JW, Glasziou P, Christensen R, Schunemann HJ (2013) GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 66:158–172
 - Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzendorfer-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Falavigna M, Alhazzani W, Santesso N, Zhang Y, Meerpohl JJ, Morgan RL, Rochwerg B, Darzi A, Rojas MX, Carrasco-Labra A, Adi Y, AlRayees Z, Riva J, Bollig C, Moore A, Yepes-Nunez JJ, Cuello C, Waziry R, Akl EA (2017) GRADE evidence to decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 81:101–110
 - Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
 - Livingston E, Bucher K (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
 - Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ (2013) Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathog* 9:e1003205
 - Twu SJ, Chen TJ, Chen CJ, Olsen SJ, Lee LT, Fisk T, Hsu KH, Chang SC, Chen KT, Chiang IH, Wu YC, Wu JS, Dowell SF (2003) Control measures for severe acute respiratory syndrome (SARS) in Taiwan. *Emerg Infect Dis* 9:718–720
 - World Health Organization, Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020, March 14. https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/scientific-publications/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_10&download=true
 - Cabrini L, Landoni G, Zangrillo A (2020) Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure. *Lancet* 395:685
 - Yam LY, Chen RC, Zhong NS (2003) SARS: ventilatory and intensive care.

- Respirology 8(Suppl):S31–S35
19. Qian H, Li Y, Sun H, Nielsen PV, Huang X, Zheng X (2010) Particle removal efficiency of the portable HEPA air cleaner in a simulated hospital ward. *Build Simul* 3:215–224
 20. Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE (2016) Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 188:567–574
 21. Radonovich LJ Jr, Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC, Cummings DAT, Gaydos CA, Los JG, Krosche AE, Gibert CL, Gorse GJ, Nyquist AC, Reich NG, Rodriguez-Barradas MC, Price CS, Perl TM, Pi R (2019) N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care personnel: a randomized clinical trial. *JAMA* 322:824–833
 22. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, Webby R, Smieja M, Eam DJ, Chong S, Webb A, Walter SD (2009) Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA* 302:1865–1871
 23. MacIntyre CR, Wang Q, Cauchemez S, Seale H, Dwyer DE, Yang P, Shi W, Gao Z, Pang X, Zhang Y, Wang X, Duan W, Rahman B, Ferguson N (2011) A cluster randomized clinical trial comparing fit-tested and non-fit-tested N95 respirators to medical masks to prevent respiratory virus infection in health care workers. *Influenza Other Respir Viruses* 5:170–179
 24. MacIntyre CR, Wang Q, Rahman B, Seale H, Ridda I, Gao Z, Yang P, Shi W, Pang X, Zhang Y, Moa A, Dwyer DE (2014) Efficacy of face masks and respirators in preventing upper respiratory tract bacterial colonization and co-infection in hospital healthcare workers. *Prev Med* 62:1–7
 25. MacIntyre CR, Wang Q, Seale H, Yang P, Shi W, Gao Z, Rahman B, Zhang Y, Wang X, Newall AT, Heywood A, Dwyer DE (2013) A randomized clinical trial of three options for N95 respirators and medical masks in health workers. *Am J Respir Crit Care Med* 187:960–966
 26. Long Y, Hu T, Liu L, Chen R, Guo Q, Yang L, Cheng Y, Huang J, Du L (2020) Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* <https://doi.org/10.1111/jebm.12381>
 27. Tuite AR, Fisman DN (2020) Reporting, epidemic growth, and reproduction numbers for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) epidemic. *Ann Intern Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-0358>
 28. Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L (2014) Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 14:480
 29. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J (2012) Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS ONE* 7:e35797
 30. Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Schofield-Robinson OJ, Smith AF (2017) Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a Cochrane systematic review. *Br J Anaesth* 119:369–383
 31. Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Smith AF (2016) Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD011136
 32. Russell TM, Hormis A, Rotherham NHSFT (2018) Should the Glidescope video laryngoscope be used first line for all oral intubations or only in those with a difficult airway? A review of current literature. *J Perioper Pract* 28:322–333
 33. Center of Disease Control, Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020, February 14. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
 34. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H (2020) Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J Clin Med.* <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>
 35. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, Bleicker T, Brunink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders D, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MPG, Drosten C (2020) Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
 36. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, Ng DYM, Wan CKC, Yang P, Wang Q, Peiris M, Poon LLM (2020) Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clin Chem.* <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa029>
 37. Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, Ma S, Chen X, Long B, Si G, Yu H, Jiang L, Yang X, Shi Y, Yang Z (2020) Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis.* <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.050>
 38. Yam WC, Chan KH, Poon LL, Guan Y, Yuen KY, Seto WH, Peiris JS (2003) Evaluation of reverse transcription-PCR assays for rapid diagnosis of severe acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus. *J Clin Microbiol* 41:4521–4524
 39. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L (2020) Correlation of chest CT and RT-PCR testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* <https://doi.org/10.1148/radiol.1.2020200642>
 40. Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, Li Q, Gu S, Xu T, Li Y, Lu B, Zhan Q (2020) Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. *Emerg Infect Dis.* <https://doi.org/10.3201/eid2606.200299>
 41. Chan PK, To WK, Ng KC, Lam RK, Ng TK, Chan RC, Wu A, Yu WC, Lee N, Hui DS, Lai ST, Hon EK, Li CK, Sung JJ, Tam JS (2004) Laboratory diagnosis of SARS. *Emerg Infect Dis* 10:825–831
 42. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y (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)
 43. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z (2020) Clinical characteristics of 138 Hospitalized patients With 2019 novel coronavirus-infected

- pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 45:50. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
44. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506
45. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
46. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *Intensive Care Med*, China. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
47. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, Funk D, Turgeon AF, Abou-Setta AM, Zarychanski R (2017) Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 45:1538–1545
48. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT (2016) Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA* 316:1298–1309
49. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X (2019) Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98:e14453
50. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegria L, Teboul JL, Cecconi M, Ferri G, Jibaja M, Pairumani R, Fernandez P, Barahona D, Granda-Luna V, Cavalcanti AB, Bakker J, The ASI, the Latin America Intensive Care N, Hernandez G, Ospina-Tascon G, Petri Damiani L, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegria L, Teboul JL, Cecconi M, Cecconi M, Ferri G, Jibaja M, Pairumani R, Fernandez P, Barahona D, Cavalcanti AB, Bakker J, Hernandez G, Alegria L, Ferri G, Rodriguez N, Holger P, Soto N, Pozo M, Bakker J, Cook D, Vincent JL, Rhodes A, Kavanagh BP, Dellinger P, Rietdijk W, Carpio D, Pavez N, Henriquez E, Bravo S, Valenzuela ED, Vera M, Dreyse J, Oviedo V, Cid MA, Larroulet M, Petruska E, Sarabia C, Gallardo D, Sanchez JE, Gonzalez H, Arancibia JM, Munoz A, Ramirez G, Aravena F, Aquevedo A, Zambrano F, Bozinovic M, Valle F, Ramirez M, Rossel V, Munoz P, Ceballos C, Esveile C, Carmona C, Candia E, Mendoza D, Sanchez A, Ponce D, Ponce D, Lastra J, Nahuelpan B, Fasce F, Luengo C, Medel N, Cortes C, Campassi L, Rubatto P, Horna N, Furche M, Pendino JC, Bettini L, Lovesio C, Gonzalez MC, Rodriguez J, Canales H, Caminos F, Galletti C, Minoldo E, Aramburu MJ, Olmos D, Nin N, Tenzi J, Quiroga C, Lacuesta P, Gaudin A, Pais R, Silvestre A, Olivera G, Rieppi G, Berrutti D, Ochoa M, Cobos P, Vintimilla F, Ramirez V, Tobar M, Garcia F, Picoita F, Remache N, Granda V, Paredes F, Barzallo E, Garces P, Guerrero F, Salazar S, Torres G, Tana C, Calahorrano J, Solis F, Torres P, Herrera L, Ornes A, Perez V, Delgado G, Lopez A, Espinosa E, Moreira J, Salcedo B, Villacres I, Suing J, Lopez M, Gomez L, Toctaquiza G, Cadena Zapata M, Orazabal MA, Pardo Espejo R, Jimenez J, Calderon A, Paredes G, Barberan JL, Moya T, Atehortua H, Sabogal R, Ortiz G, Lara A, Sanchez F, Hernan Portilla A, Davila H, Mora JA, Calderon LE, Alvarez I, Escobar E, Bejarano A, Bustamante LA, Aldana JL (2019) Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDASHOCK randomized clinical trial. *JAMA* 321:654–664
51. Meyhoff TS, Moller MH, Hjortrup PB, Cronhjort M, Perner A, Wetterslev J (2020) Lower versus higher fluid volumes during initial management of sepsis: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.050>
52. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E (2017) Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 43:155–170
53. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, Levin M, Babiker AG, Gibb DM, Group FT (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364:2483–2495
54. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I (2018) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD000567
55. Antequera Martin AM, Barea Mendoza JA, Muriel A, Saez I, Chico-Fernandez M, Estrada-Lorenzo JM, Plana MN (2019) Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD012247
56. Moller MH, Claudius C, Junttila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, Perner A (2016) Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 60:1347–1366
57. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Mullner M, Herkner H (2016) Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003709
58. Honarmand K, Um KJ, Belley-Cote EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, Fiest K, Grey D, Hajdini E, Herridge M, Hrymak C, Moller MH, Kanji S, Lamontagne F, Lauzier F, Mehta S, Paunovic B, Singal R, Tsang JL, Wynne C, Rochwerg B (2020) Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: the use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anaesth* 67:369–376

59. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Cote EP (2018) Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 319:1889–1900
60. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, Radermacher P, Chretien JM, Beaudoin N, Hebert P, D’Aragon F, Mezzani F, Asfar P (2018) Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 44:12–21
61. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Camsooksai J, Darnell R, Gordon AC, Henry D, Hudson N, Mason AJ, Saull M, Whitman C, Young JD, Rowan KM, Mouncey PR, trial i, (2020) Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0930>
62. Moller MH, Granholm A, Junttila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, Laake JH, Wilkman E, Sverrisson KO, Perner A (2018) Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 62:420–450
63. Rygaard SL, Butler E, Granholm A, Moller MH, Cohen J, Finfer S, Perner A, Myburgh J, Venkatesh B, Delaney A (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44:1003–1016
64. Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Moller MH, Annane D, Kho ME, Adhikari NKJ, Machado F, Vandvik PO, Dodek P, Leboeuf R, Briel M, Hashmi M, Camsooksai J, Shankar-Hari M, Baraki MK, Fugate K, Chua S, Marti C, Cohen D, Botton E, Agoritsas T, Siemieniuk RAC (2018) Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ* 362:k3284
65. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395:507–513
66. van den Boom W, Hoy M, Sankaran J, Liu M, Chahed H, Feng M, See KC (2020) The search for optimal oxygen saturation targets in critically ill patients: observational data from large ICU databases. *Chest* 157:566–573
67. Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, Szczeklik W, Schunemann HJ, Neary JD, Alhazzani W (2018) Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 391:1693–1705
68. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, Guell-Rous MR, Alhazzani W, Soccia PM, Karanickolas PJ, Farhoumand PD, Siemieniuk JLK, Satia I, Iruen EM, Refaat MM, Mikita JS, Smith M, Cohen DN, Vandvik PO, Agoritsas T, Lytvyn L, Guyatt GH (2018) Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 363:k4169
69. Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, Eastwood G, Finfer S, Freebairn R, King V, Linke N, Litton E, McArthur C, McGuinness S, Panwar R, Young P (2019) Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 382:989
70. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, Quenot JP, Pili-Floury S, Bouhemad B, Louis G, Souweine B, Collange O, Pottecher J, Levy B, Puyraveau M, Vettoretti L, Constantin JM, Capellier G, Investigators L, Network RR, Investigators L, Network RR (2020) Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 382:999
71. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottareu A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herblant 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 (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372:2185–2196
72. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA (2018) The effect of highflow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 36:226–233
73. Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W (2017) Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 189:E260–E267
74. Rochwerg 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 (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med* 45:563–572
75. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, Henry B, Lapinsky S, Loeb M, McDonald LC, Ofner M, Paton S, Reynolds D, Scales D, Shen S, Simor A, Stewart T, Vearncombe M, Zoutman D, Green K (2010) Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS ONE* 5:e10717
76. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, Simor AE, Stewart TE (2004) Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 169:1198–1202
77. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, Wong WT, Lee A, Ling L, Chan PKS, Lui PCW, Tsoi PCY, Ling CM, Hui M (2019) Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect* 101:84–87
78. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN (2020) Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong.

Lancet Respir Med. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9)

79. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Jose J, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Shalhoub S, Abdulmomen A, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Sadat M, Tlayjeh H, Merson L, Hayden FG, Fowler RA, Arabi YM, Saudi Critical Care Trials G (2019) Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respir Viruses* 13:382–390

80. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, Hawa H, Allothman A, Khaldi A, Al Raiy B (2014) Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 160:389–397

81. Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M, Kheiri B, Chahine A, Rashdan L, Haykal T, Samji V, Armstrong E, Bachuwa G, Al-Sanouri I, Seedahmed E, Hernandez DA (2019) Noninvasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure: a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intensive Care Med* 2:885066619844713

82. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, Xu JY, Xie JF, Liu SQ, Liu L, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, Qiu HB (2017) noninvasive ventilation in acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 45:e727–e733

83. Wang T, Zhang L, Luo K, He J, Ma Y, Li Z, Zhao N, Xu Q, Li Y, Yu X (2016) Noninvasive versus invasive mechanical ventilation for immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 16:129

84. Esquinas AM, Egbert Pravinkumar S, Scala R, Gay P, Soroksky A, Girault C, Han F, Hui DS, Papadakis PJ, Ambrosino N, International NIVN (2014) Noninvasive mechanical ventilation in high-risk pulmonary infections: a clinical review. *Eur Respir Rev* 23:427–438

85. Brochard L, Lefebvre JC, Cordoli RL, Akoumianaki E, Richard JC (2014) Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med* 35:492–500

86. Slutsky AS, Ranieri VM (2013) Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 369:2126–2136

87. Hui DSC, Zumla A (2019) Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin N Am* 33:869–889

88. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F et al (1995) Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333:817–822

89. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi PMOTSC, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raoof SMOTTF (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>

90. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP (2016) 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* 315:2435–2441

91. Hui DS, Chow BK, Lo T, Ng SS, Ko FW, Gin T, Chan MTV (2015) Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask. *Chest* 147:1336–1343

92. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Hess D, Talmor DS, Thompson BT, Brower RG, Fan E (2017) Low tidal volume versus non-volume-limited strategies for patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14:S271–S279

93. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354

94. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 34:1311–1318

95. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301–1308

96. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27:1492–1498

97. Orme J Jr, Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, Crapo RO, Weaver LK (2003) Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 167:690–694

98. Wu G, Lu B (1998) The application of low tidal volume pressure-controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 23:57–58

99. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Uleryk E, Brozek J, Brochard LJ, American Thoracic Society ESoICM, Society of Critical Care M (2017) An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of critical care medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 195:1253–1263

100. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh

- Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock—2016. *Intensive Care Med* 43:304–377
101. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L (2006) Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32:1515–1522
102. Yasuda H, Nishimura T, Kamo T, Sanui M, Nango E, Abe T, Takebayashi T, Lefor AK, Hashimoto S (2017) Optimal plateau pressure for patients with acute respiratory distress syndrome: a protocol for a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *BMJ Open* 7:e015091
103. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart L, Blood Institute ACTN (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:327–336
104. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, Lung Open Ventilation Study I (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:637–664
105. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecœur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L, Expiratory Pressure Study G (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:646–655
106. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303:865–873
107. Guo L, Xie J, Huang Y, Pan C, Yang Y, Qiu H, Liu L (2018) Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 18:172
108. Walkey AJ, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Hess D, Talmor DS, Thompson BT, Brower RG, Fan E (2017) Higher PEEP versus lower PEEP strategies for patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14:S297–S303
109. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564–2575
110. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C (2020) Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
111. Cornejo RA, Diaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, Gonzalez RA, Repetto CA, Romero CM, Galvez LR, Llanos O, Arellano DH, Neira WR, Diaz GA, Zamorano AJ, Pereira GL (2013) Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 188:440–448
112. Albert RK, Hubmayr RD (2000) The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1660–1665
113. Nyren S, Radell P, Lindahl SG, Mure M, Petersson J, Larsson SA, Jacobsson H, Sanchez-Crespo A (2010) Lung ventilation and perfusion in prone and supine postures with reference to anesthetized and mechanically ventilated healthy volunteers. *Anesthesiology* 112:682–687
114. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Mancebo J, Pesenti A, Ranieri VM, Fan E (2017) Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14:S280–S288
115. Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A (2015) Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD008095
116. Mora-Arteaga JA, Bernal-Ramirez OJ, Rodriguez SJ (2015) The effects of prone position ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and metaanalysis. *Med Intensiva* 39:359–372
117. Lee JM, Bae W, Lee YJ, Cho YJ (2014) The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Crit Care Med* 42:1252–1262
118. van der Voort PH, Zandstra DF (2001) Enteral feeding in the critically ill: comparison between the supine and prone positions: a prospective crossover study in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 5:216–220
119. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, Fruhwald S, Hiesmayr M, Ichai C, Jakob SM, Loutet CI, Malbrain ML, Montejó Gonzalez JC, Paugam-Burtz C, Poeze M, Preiser JC, Singer P, van Zanten AR, De Waele J, Wendon J, Wernerman J, Whitehouse T, Wilmer A, Oudemans-van Straaten HM, Function EWGoG (2017) Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 43:380–398
120. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, McGee W, McManus C, Meade M, Nix S, Patterson A, Sands MK, Pino R, Tescher A, Arbour R, Rochwerf B, Murray CF, Mehta S (2016) Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 44:2079–2103

121. Griffiths M, Fan E, Baudouin SV (2019) New UK guidelines for the management of adult patients with ARDS. *Thorax* 74:931–933
122. Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I, Laake JH, Moller MH, Vandvik PO, Varpula T, Aasmundstad TA (2016) Scandinavian clinical practice guideline on fluid and drug therapy in adults with acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 60:697–709
123. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, Forel JM, Guerin C, Jaber S, Mekontso-Dessap A, Mercat A, Richard JC, Roux D, Vieillard-Baron A, Faure H (2019) Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 9:69
124. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, Meade MO (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17:R43
125. 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 (2019) Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 380:1997–2008
126. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A (2016) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD002787
127. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1775–1786
128. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, Koh Y, Soler JA, Martinez D, Hernandez M, Tucci M, Borges JB, Lubillo S, Santos A, Araujo JB, Amato MB, Suarez-Sipmann F, Open Lung Approach N (2016) Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 44:32–42
129. Xi XM, Jiang L, Zhu B, group RM, (2010) Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 123:3100–3105
130. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimaraes HP, Romano ER, Regenga MM, Taniguchi LNT, Teixeira C, Pinheiro de Oliveira R, Machado FR, Diaz-Quijano FA, Filho MSA, Maia IS, Caser EB, Filho WO, Borges MC, Martins PA, Matsui M, Ospina-Tascon GA, Giancursi TS, Giraldo-Ramirez ND, Vieira SRR, Assef M, Hasan MS, Szczeklik W, Rios F, Amato MBP, Berwanger O, Ribeiro de Carvalho CR (2017) Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 318:1335–1345
131. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, Keating JL, Pilcher DV, Westbrook AJ, Cooper DJ, Nichol AD (2011) A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 15:R133
132. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, King V, Bersten A, Bihari S, Brickell K, Davies A, Fahey C, Fraser J, McGuinness S, Murray L, Parke R, Paul E, Tuxen D, Vallance S, Young M, Nichol A (2019) Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP). A phase II, multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 200:1363–1372
133. Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong SB, Lim CM, Koh Y (2009) Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 13:R22
134. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Meade MO, Wunsch H, Uleryk E, Gajic O, Amato MPB, Ferguson ND, Rubenfeld GD, Fan E (2017) Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14:S304–S311
135. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, Zein A, Khatani N, Al-Hameed F, Alamri S, Abdelzaher M, Alghamdi A, Alfousan F, Tash A, Tashkandi W, Alraddadi R, Lewis K, Badawee M, Arabi YM, Fan E, Alhazzani W (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care* 8:3
136. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, Eolia Trial Group R, Ecmonet (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 378:1965–1975
137. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijesundera DN, Fan E, Juni P, Brodie D, Slutsky AS, Combes A (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc bayesian analysis of a randomized clinical trial. *JAMA* 320:2251–2259
138. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E (2019) Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 7:163–172
139. MacLaren G, Fisher D, Brodie D (2020) Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2342>
140. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, Coppo P, Hejblum G (2014) Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 66:2613–2620

141. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
142. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, Dong N, Tong Q, (2020) Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv*: 2020.2003.2006.20032342
143. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, Alexander PE, Fei Y, Vandvik PO, Loeb M, Guyatt GH (2015) Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 163:519–528
144. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS (2019) Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD010406
145. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF (2019) Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD004477
146. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, Gonzalez-Higueras E, Conesa LA, Martin-Rodriguez C, Diaz-Dominguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Anon JM, Fernandez RL, Gonzalez-Martin JM, dexamethasone in An, (2020) Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 8:267–276
147. Ranieri VM, Pettit V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P, Brealey D, Mancebo J, Ferrer R, Mercat A, Patroniti N, Quintel M, Vincent JL, Okkonen M, Meziani F, Bellani G, MacCallum N, Creteur J, Kluge S, Artigas-Raventos A, Maksimow M, Piippo I, Elima K, Jalkanen S, Jalkanen M, Bellington G, Group IS (2020) Effect of Intravenous Interferon beta-1a on death and days free from mechanical ventilation among patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22525>
148. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y (2020) Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan. *JAMA Intern Med*, China. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
149. Rochwerger B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Ararion F, Duan E, English S, Gossack-Keenan K, Alghuroba M, Szczeklik W, Menon K, Alhazzani W, Sevransky J, Vandvik PO, Annane D, Guyatt G (2018) Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 46:1411–1420
150. Lian XJ, Huang DZ, Cao YS, Wei YX, Lian ZZ, Qin TH, He PC, Liu YH, Wang SH (2019) Reevaluating the role of corticosteroids in septic shock: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2019:3175047
151. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Deeb AM, Al Mutairi H, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler RA, Saudi Critical Care Trial G (2018) Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 197:757–767
152. Hui DS (2018) Systemic corticosteroid therapy may delay viral clearance in patients with middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 197:700–701
153. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, Wong VW, Chan PK, Wong KT, Wong E, Cockram CS, Tam JS, Sung JJ, Lo YM (2004) Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 31:304–309
154. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT (2019) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 68:895–902
155. Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Alraddadi B, Shalhoub S, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Al Mekhlafi GA, Al Harthy A, Kharaba A, Ahmadi MA, Sadat M, Mutairi HA, Qasim EA, Jose J, Nasim M, Al-Dawood A, Merson L, Fowler R, Hayden FG, Balkhy HH, Saudi Critical Care Trials G (2017) Critically ill patients with the middle east respiratory syndrome: a multicenter retrospective cohort study. *Crit Care Med* 45:1683–1695
156. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR 3rd, Higgs E, Randolph AG, Smoot BE, Thompson BT, Network NA (2012) Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 40:1487–1498
157. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, DeLeon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, Sumner J, Liu L, Patel M, Batten B, Greer P, Jones T, Smith C, Bartlett J, Montague J, White E, Rollin D, Gao R, Seales C, Jost H, Metcalfe M, Goldsmith CS, Humphrey C, Schmitz A, Drew C, Paddock C, Uyeki TM, Zaki SR (2010) 2009 Pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 177:166–175
158. McCullers JA (2013) Do specific virus-bacteria pairings drive clinical outcomes of pneumonia? *Clin Microbiol Infect* 19:113–118
159. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Katterine Bonilla-Aldana D, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R (2020) Clinical,

- laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Inf Dis* 45:50
160. Schulman CI, Namias N, Doherty J, Manning RJ, Li P, Elhaddad A, Lasko D, Amortegui J, Dy CJ, Dlugasch L, Baracco G, Cohn SM (2005) The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surg Infect (Larchmt)* 6:369–375
161. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, Holliday M, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Weatherall M, Webb S, Beasley R, Investigators H, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G (2015) Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med* 373:2215–2224
162. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB (1991) Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, doubleblind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit Care Med* 19:1339–1347
163. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, Fulkerson WJ, Wright PE, Christman BW, Dupont WD, Higgins SB, Swindell BB (1997) The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 336:912–918
164. Gozzoli V, Schottker P, Suter PM, Ricou B (2001) Is it worth treating fever in intensive care unit patients? Preliminary results from a randomized trial of the effect of external cooling. *Arch Intern Med* 161:121–123
165. Memis D, Karamanlioglu B, Turan A, Koyuncu O, Pamukcu Z (2004) Effects of lornoxicam on the physiology of severe sepsis. *Crit Care* 8:R474–R482
166. Honarmand H, Abdollahi M, Ahmadi A, Javadi MR, Khoshayand MR, Tabeeifar H, Mousavi S, Mahmoudi L, Radfar M, Najafi A, Mojtahedzadeh M (2012) Randomized trial of the effect of intravenous paracetamol on inflammatory biomarkers and outcome in febrile critically ill adults. *Daru* 20:12
167. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, Dellamonica J, Bouadma L, Cook F, Beji O, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L (2012) Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 185:1088–1095
168. Niven DJ, Stelfox HT, Leger C, Kubes P, Laupland KB (2013) Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: a pilot randomized clinical trial. *J Crit Care* 28:296–302
169. Yang YL, Liu DW, Wang XT, Long Y, Zhou X, Chai WZ (2013) Body temperature control in patients with refractory septic shock: too much may be harmful. *Chin Med J (Engl)* 126:1809–1813
170. Janz DR, Bastarache JA, Rice TW, Bernard GR, Warren MA, Wickersham N, Sills G, Oates JA, Roberts LJ 2nd, Ware LB, Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis Study G (2015) Randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis: the Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis trial. *Crit Care Med* 43:534–541
171. Schortgen F, Charles-Nelson A, Bouadma L, Bizouard G, Brochard L, Katsahian S (2015) Respective impact of lowering body temperature and heart rate on mortality in septic shock: mediation analysis of a randomized trial. *Intensive Care Med* 41:1800–1808
172. Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, Xu W, Zhang C, Yu J, Jiang B, Cao H, Li L (2020) Clinical characteristics of imported cases of COVID-19 in Jiangsu Province: a multicenter descriptive study. *Clin Inf Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa199>
173. Stiehm ER (2013) Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 27:171–178
174. Davey RT Jr, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, Khurana S, Engen N, Gordin F, Jain MK, Kan V, Polizzotto MN, Riska P, Ruxrungtham K, Temesgen Z, Lundgren J, Beigel JH, Lane HC, Neaton JD, Davey RT, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, Khurana S, Engen N, Gordin F, Jain MK, Kan V, Polizzotto MN, Riska P, Ruxrungtham K, Temesgen Z, Lundgren J, Beigel JH, Lane HC, Neaton JD, Butts J, Denning E, DuChene A, Krum E, Harrison M, Meger S, Peterson R, Quan K, Shaughnessy M, Thompson G, Vock D, Metcalf J, Dewar R, Rehman T, Natarajan V, McConnell R, Flowers E, Smith K, Hoover M, Coyle EM, Munroe D, Aagaard B, Pearson M, Cursley A, Webb H, Hudson F, Russell C, Sy A, Purvis C, Jackson B, Collaco-Moraes Y, Carey D, Robson R, Sánchez A, Finley E, Conwell D, Losso MH, Gambardella L, Abela C, Lopez P, Alonso H, Touloumi G, Gioukari V, Anagnostou O, Avihingsanon A, Pussadee K, Ubolyam S, Omotosho B, Solórzano C, Petersen T, Vysyrajy K, Rizza SA, Whitaker JA, Nahra R, Baxter J, Coburn P, Gardner EM, Scott JA, Faber L, Pastor E, Makohon L, MacArthur RA, Hillman LM, Farrough MJ, Polenakovich HM, Clark LA, Colon RJ, Kunisaki KM, DeConcini M, Johnson SA, Wolfe CR, Mkumba L, Carbonneau JY, Morris A, Fitzpatrick ME, Kessinger CJ, Salata RA, Arters KA, Tasi CM, Panos RJ, Lach LA, Glesby MJ, Ham KA, Hughes VG, Schooley RT, Crouch D, Muttera L, Novak RM, Bleasdale SC, Zuckerman AE, Manosuthi W, Thaonyen S, Chiewcham T, Suwanpimolkul G, Gatechumpol S, Bunpasang S, Angus BJ, Anderson M, Morgan M, Minton J, Gkamaletsou MN, Hambleton J, Price DA, Llewelyn MJ, Sweetman J, Carbone J, Arribas JR, Montejano R, Lobo Beristain JL, Martinez IZ, Barberan J, Hernandez P, Dwyer DE, Kok J, Borges A, Brandt CT, Knudsen LS, Syphas N, Constantinou C, Markogiannakis A, Zakyntinos S, Katsaounou P, Kalomenidis I, Mykietiuk A, Alzogaray MF, Obed M, Macias LM, Ebensrtejin J, Burgoa P, Nannini E, Lahitte M, Perez-Patrigion S, Martinez-Orozco JA, Ramirez-Hinojosa JP (2019) Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 7:951–963
175. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, Krafft A, Ince WL, El-Kamary SS, Sims AC (2019) Advances in respiratory virus therapeutics: a meeting report from the 6th isirv antiviral group conference. *Antiviral Res* 167:45–67
176. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG (2020) Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med* 46:315–328

177. Casadevall A, Pirofski L-a (2020) The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
178. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K, Chan WM, Ngai CW, Law KI, Chow FL, Liu R, Lai KY, Lau CC, Liu SH, Chan KH, Lin CK, Yuen KY (2013) Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 144:464–473
179. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P (2006) SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 3:e343
180. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, Liu R, Watt CL, Chan WM, Lai KY, Koo CK, Buckley T, Chow FL, Wong KK, Chan HS, Ching CK, Tang BS, Lau CC, Li IW, Liu SH, Chan KH, Lin CK, Yuen KY (2011) Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Inf Dis* 52:447–456
181. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL (2006) Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 145:599–609
182. Kong LK, Zhou BP (2006) Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 12:489
183. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie K, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Nguyen-Van-Tam JS, Beck CR (2014) The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral aetiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 211:80–90
184. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy (2020). News release. Xinhua. February 28, 2020. http://www.xinhuanet.com/engli sh/2020-02/28/c_138828177.htm. Accessed 13 March 2020
185. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, Al-Dawood A, Al-Qahtani S, Al-Omari A, Al-Hameed F, Hayden FG, Fowler R, Bouchama A, Shindo N, Al-Khairy K, Carson G, Taha Y, Sadat M, Alahmadi M (2016) Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* 22:1554–1561
186. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, Horby PW, Raoul H, Magassouba N, Antierens A, Lomas C, Faye O, Sall AA, Fransen K, Buyze J, Ravinetto R, Tiberghien P, Claeys Y, De Crop M, Lynen L, Bah EI, Smith PG, Delamou A, De Weggheleire A, Haba N, Ebola-Tx C (2016) Evaluation of convalescent plasma for ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med* 374:33–42
187. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne M-C, Cho J, Tebas P, Clark CL, Metcalf JP, Ozment C, Raviprakash K, Beeler J, Holley HP Jr, Warner S, Chorley C, Lane HC, Hughes MD, Davey RT Jr, Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne M-C, Cho J, Tebas P, Clark CL, Metcalf JP, Ozment C, Raviprakash K, Beeler J, Holley HP Jr, Warner S, Chorley C, Lane HC, Hughes MD, Davey RT, Barron M, Bastani A, Bauer P, Borkowsky W, Cairns C, Deville J, Elie M-C, Fichtenbaum C, Finberg R, Jain M, Kaufman D, Lin M, Lin J, Maves R, Morrow L, Nguyen M-H, Park P, Polk C, Randolph A, Rao S, Rubinson L, Schofield C, Shoham S, Stalets E, Stapleton RD (2019) Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30199-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30199-7)
188. Huang X, Xu Y, Yang Q, Chen J, Zhang T, Li Z, Guo C, Chen H, Wu H, Li N (2015) Efficacy and biological safety of lopinavir/ritonavir based anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 5:8528
189. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY, Group HUSS (2004) Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 59:252–256
190. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, van den Hoogen BG, Neyts J, Snijder EJ (2014) Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 58:4875–4884
191. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, Li F, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai JP, Chu H, Zhou J, Chen H, Qin C, Yuen KY (2015) Treatment With lopinavir/ritonavir or interferon-beta1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 212:1904–1913
192. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Althman A, Balkhy HH, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Memish ZA, Ghazal S, Al Faraj S, Al-Hameed F, AlSaedi A, Mandourah Y, Al Mekhlafi GA, Sherbeeni NM, Elzein FE, Almotairi A, Al Bshabshe A, Kharaba A, Jose J, Al Harthy A, Al Sulaiman M, Mady A, Fowler RA, Hayden FG, Al-Dawood A, Abdelzaher M, Bajhmom W, Hussein MA, the Saudi Critical Care Trials g (2020) Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials* 21:8
193. World Health Organization Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. In: Editor (ed) Book Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection
194. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J,

- Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C (2020) A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282>
195. World Health Organization (2020) Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. Jan 24 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBLueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf>. Accessed 10 March 2020
196. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 30:269–271
197. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS (2020) Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 11:222
198. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, Scott D, Cihlar T, Feldmann H (2020) Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>
199. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A, Ali R, Coulbaly S, Levine AC, Grais R, Diaz J, Lane HC, Muyembe-Tamfum JJ, Group TW, Sivahera B, Camara M, Kojan R, Walker R, Dighero-Kemp B, Cao H, Mukumbayi P, Mbala-Kingebeni P, Ahuka S, Albert S, Bonnett T, Crozier I, Duvenhage M, Proffitt C, Teitelbaum M, Moench T, Aboulhab J, Barrett K, Cahill K, Cone K, Eckes R, Hensley L, Herpin B, Higgs E, Ledgerwood J, Pierson J, Smolskis M, Sow Y, Tierney J, Sivapalasingam S, Holman W, Gettinger N, Vallee D, Nordwall J, Team PCS (2019) A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 381:2293–2303
200. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H (2013) Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin. *Sci Rep* 3:1686
201. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, Brining D, Bushmaker T, Martellaro C, Baseler L, Benecke AG, Katze MG, Munster VJ, Feldmann H (2013) Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med* 19:1313–1317
202. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA (2013) Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)—possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *IJID* 17:e792–e798
203. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG Jr, Frieman MB, Holbrook MR, Jahrling PB, Hensley L (2014) Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol* 95:571–577
204. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, Jose J, Alraddadi B, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulmomen A, Qushmaq I, Sindi AA, Mady A, Solaiman O, Al-Raddadi R, Maghrabi K, Ragab A, Al Mekhlafi GA, Balkhy HH, Al Harthy A, Kharaba A, Gramish JA, Al-Aithan AM, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler R (2019) Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 45:50. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz544>
205. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, Li PT, Dai J, Mok FK, Chen H, Hayden FG, Yuen KY (2013) Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Inf* 67:606–616
206. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Assiri AM, Al-Hameed F, AlSaedi A, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sherbeeni NM, Elzein FE, Memon J, Taha Y, Almotairi A, Maghrabi KA, Qushmaq I, Al Bshabshe A, Kharaba A, Shalhoub S, Jose J, Fowler RA, Hayden FG, Hussein MA, the Mtg, (2018) Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19:81
207. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST (2005) Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J* 2:69
208. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D (2020) In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2). *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
209. Touret F, de Lamballerie X (2020) Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 177:104762
210. Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, Lum FM, Labadie K, Martinon F, Gras G, Lebon P, Ng LFP, de Lamballerie X, Le Grand R (2018) Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses*. <https://doi.org/10.3390/v10050268>
211. Gao J, Tian Z, Yang X (2020) Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 4:72–73
212. multicenter collaboration group of Department of S, Technology of Guangdong P, Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus p (2020) Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43:E019
213. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S (2020) A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 45:50. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>

214. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Perez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, Gamir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation P, Pediatric Rheumatology Collaborative Study G (2015) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 74:1110–1117

215. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, Mangan EK, Spindler A, Huizinga TWJ, van der Heijde D, Investigators Es (2018) Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 57:1423–1431

216. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T (2008) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemiconset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebocontrolled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 371:998–1006

217. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, Przepiorka D, Farrell AT, Pazdur R (2018) FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or lifethreatening cytokine release syndrome. *Oncologist* 23:943

218. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, Men D, Huang Q, Liu Y, Yang B, Ding J, Li F, (2020) Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv*: 2020.2002.2029.20029520

219. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJ (2011) Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 50:552–562

220. Geng Z, Yu Y, Hu S, Dong L, Ye C (2019) Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol* 37:318–323

221. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, Bardin M, Rossignol JF, Group USNICS (2014) Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Inf Dis* 14:609–618

222. Gamino-Arroyo AE, Guerrero ML, McCarthy S, Ramirez-Venegas A, Llamas-Gallardo B, Galindo-Fraga A, Moreno-Espinosa S, Roldan-Aragon Y, Araujo-Melendez J, Hunsberger S, Ibarra-Gonzalez V, Martinez-Lopez J, Garcia-Andrade LA, Kapushoc H, Holley HP Jr, Smolskis MC, Ruiz-Palacios GM, Beigel JH, Mexico Emerging Infectious Diseases Clinical Research N (2019) Efficacy and safety of nitazoxanide in addition to standard of care for the treatment of severe acute respiratory illness. *Clin Inf Dis* 69:1903–1911