بسم الله الرحمن الرحيم

بروتوكولات تشخيص وعلاج كورونا المستجد Covid-19 المتبع في المانيا حسب معهد روبرت كوخ والجمعيات الطبية الألمانية.

Dr.Orwah Almilli, PhD, Post.Doc
Immunopathology Consultant
Form. Assist. Professor
LMU-University Munich Germany.

نظرا للنجاح الكبير الذي حققته دولة ألمانية الاتحادية في مواجهة فيروس كورونا المستجد و نسبة حالات الشفاء العالية نسبيا بالنسبة لدول أوربا وأميركا مما ساعدها على السيطرة على المرض وعلى نظامها الصحي قويا رغم عدد الإصابات الكبيرة ، قررنا نقل هذه التجربة إلى بلادنا العربية من خلال ترجمة وأعداد البروتوكولات التشخيصية والعلاجية المتبعة في المانيا عسى ان تساعد اطباءنا الكرام في الحفاظ على صحة اهلنا و اخواننا بقدرة الله تعالى.

+ملاحظة من لا يعمل لا يخطئ لذلك أرجوا في حالة وجود أي ملاحظة الاتصال بي على رقم الواتس
+49 176 80773301

الجزء الاول :مقدمة عن المرض و أعراضه و درجاته

مدة حضانة المرض ١٤ يوم وسطيا ٥ إلى ٦ أيام.

الأعراض العامة غير نوعية وتشبه أعراض باقي الفيروسات التنفسية الأخرى و قد لا تترافق حتى مع ارتفاع في الحرارة .

- نسبة ٨٠% من المصابين تظهر عليهم أعراض بسيطة او متوسطة ومسار المرض يشبه الإصابة بالزكام او الانفلونزا خصوصا لدى الأطفال والشباب.

- نسبة ١٤ إلى٢٠% فقط تسوء لديهم الأعراض و تظهر لديهم أعراض ضيق التنفس مع/ او نقص اكسجة عادة بعد ٧ إلى ١٠ أيام من بداية الأعراض. الأمراض الفيروسية بشكل عام كثيرا ما ترافقها نوع من نقص الاكسجة الصامت (حيث انه لا تظهر أعراض ضيق التنفس رغم أن عملية الاكسجة تكون اقل من المستوى الطبيعي).

- نسبة ٥% من الحالات تحتاج إلى عناية مشددة وتحتاج علاجات تنفسية غازية بسبب قصور التنفس

- نسبة الوفيات حوالى ١/٢ % ولم تتعدى ١% في أسوء الحالات في المانيا متوسط عمر المتوفين بالمرض هو ٨٥ سنة. طبعا امراض الدورة الدموية والرئة الخطيرة و كذلك امراض السكر والضغط و البدانة والتدخين تلعب دور في زيادة الخطر عند التعرض للإصابة.

معايير حاجة المريض للعناية المشددة :

استقبال المرضى بالعناية المشددة يكون محصور فقط على المرضى الذين يعانون من ضيق التنفس الحاد مع ارتفاع توتر التنفس لأكثر من 30/دقيقة وما يرافقه من نقص اكسجة.

التصوير الشعاعي يظهر وجود الارتشاحات الالتهابية بالرئة. و عادة ما يتم في العناية المركزة النظر في الأمراض الاساسية التي يعاني منها المريض بالإضافة لمعالجة مشاكل التنفس الناتجة عن فيروس كوفيد

بحالة الصدمة الانتانية و قصور وظائف الاعضاء المتعدد يحب التفكير مباشرة بحدوث عدوى بكتيرية مصاحبة للإصابة الفيروسية وأخذ ذلك بعين الاعتبار في المعالجة.

- يجب التفريق بين الإصابة بفيروس كوفيد و الاصابات التنفسية الاخرى حتى تلك النادرة .

التشخيص التفريقي يجب أن يشمل ألامراض المعدية مثل إلتهاب بالمكيسة الرئوية pneumocystis jirovecij, والأمراض غير معدية الأخرى التى تصيب الجهاز التفسي

- بحالات الإسهالات المرافقة لمشاكل التنفس يجب تزويد الجسم بالسوائل والشوارد بطريقة يتم فيها مراعاة وجود وذمة بالرئة بحيث لا تزيد من سوء الحالة و سوف يتم مناقشة ذلك في خطة العلاج

درجة الإصابة بالمرض:

- الإصابة البسيطة: لايرافقها إلتهاب رئة
- إصابة متوسطة: يرافقها إلتهاب رئة بسيط
- الإصابة الشديدة : يرافقها إلتهاب رئة مع حرارة ، ارتشاحات رئوية التهابية بكلا الرئتين و يترافق ذلك مع:
تكرارالتنفس أكثر من ٣٠ بالدقيقة و عوز اكسجين شديد
او ان ١11 يكون
SpO2 اقل من٩٠% في ظروف هواء الغرفة

الإصابة الخطيرة : تترافق مع حدوث متلازمة قصور التنفس الحادة، فرط في الالتهاب ، أعراض إنتان او صدمة انتانية مع قصور متعدد الأعضاء.

يبدأ المرض غالبا بالأعراض التالية:
حمى، سعال مصاحب او غير مصاحب للافرازات المخاطية ،ضيق تنفس، وجع حلق، تعب ،فقدان الشم أيضا بدون إلتهاب الانف
الأعراض الأخرى الممكنة:
الام الرأس والاعضاء، إلتهاب انف، غثيان تقيؤ ،وجع بطن و اسهال عابر، إلتهاب ملتحمة، طفح جلدي، تضخم عقد لمفاوية.
الأعراض الحادة للمرض:
يكون الخطر عند الاصابة بفيروس كوفيد ناتج عن
-قصور الرئة الحاد او متلازمة (ARDS)
- العدوى البكتيرية الثانوية
- الصدمة الانتانية.
عندما يكون الجهاز المناعي ضعيف تزداد فرصة البكتريا للنفوذ في الأغشية المخاطية و تسبب زيادة الاضرار .
بعض الحماية والدعم يقدمها لقاح المكورات الرئوية لدى الأشخاص الذين يتجاوزن الستين او الاشخاص الأكثر عرضة للإصابة. وفي في حالة حدوث إلتهاب الرئة نتيجة المكورات الرئوية يصبح إعطاء المضادات الحيوية عبر الدم أمر ضروري حتما.
بعض المضاعفات للفيروس مثل قصور الكلى الحاد، تضرر عضلة القلب يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار

تحذير هام جدا:

الخثرات والصمات الخثرية قد تظهر بأي مسار و اي توقيت للمرض كذلك بين الشباب اللذين لا يعانون من أمراض سابقة
يجب مراقبة ارتفاع D-Dimereالارتفاع الشديد قد يدل على حدوث هذه الخثرات وهي السبب المهم لارتفاع نسبة الوفيات.

التنبؤ بتطور مسار المرض :

عوامل الخطر تزداد لدى كبار السن والذكور وبعض العوامل قد تنبئ بأن المرض قد يتطور وتزداد شدته مثل:

- زيادة واستمرار عسر تنفس ، استمرار ارتفاع الحرارة
- نقص لمفاويات الشديد
- ارتفاع CRP, D-Dimer,LDH,Troponin
- الحرارة لا تنخفض حتى عند إعطاء خافضات الحرارة Antipyretica

ملاحظة:

بحالة العزل و تواجد المريض في الرعاية الخاصة يجب حتما مراقبة المريض بعد ٧ ال ١٠ أيام لمراقبة وجود تحسن او استمرار تطور المرض،خاصة بحالة استمرار الحمى وضيق التنفس

في حالة استمرار الأعراض يجب الاخذ بعين الاعتبار وجود أسباب أخرى للمرض مثل الامراض المعدية او الامراض غير معدية الاخرى وإجراء الفحوصات اللازمة للكشف عنها

الجزء الثاني من بروتوكولات التشخيص والعلاج لمرض كورونا حسب معهد روبرت كوخ والجمعيات الطبية الالمانية
Covid19 diagnosis

تشخيص كوفيد 19ملاحظات هامة

عند تشخيص فيروس كورونا المستجد يجب مراعاة تفريق المرض عن الأمراض الأخرى مثل الانفلونزا، والفيروسات التنفسية و الإصابات البكتيرية الاخرى ووضع التشخيص التفريقي للمرض.
ويتم التأكد من الإصابة بكوفيد عن طريق اختبار PCRو اذا كانت النتيجة سلبية رغم وجود اشتباه كبير بالمرض يجب إجراء مسحة أخرى وفحصها..

<u>تنبيه هام :</u>

الأشخاص الذين يكونون في المراحل المتاخرة من المرض ممن يعانون من التهاب رئة و متلازمة قصور التنفس، ARDSقد تكون لديهم المسحة ايضا سلبية عند فحص . PCR
السبب في ذلك أن الحمص النووى للفيروس قد يكون موجود في الاجزاء السفلية للجهاز التنفسي و المسحة لم تصل لذلك المكان. في هذه الحالة حتى نتجنب حصول المزيد من الأضرار التي قد تحدث عند استخدام منظارالقصبات يمكن استخدام طريقة تحريض انتاج المفرزات من خلال استنشاق محلول . NaCl 3%
هذا التحريض للمفرزات قد يرافقه تشكل رذاذ Aerosol formationلذلك يجب أن يتم بحذر شديد وأخذ الاحتياطات اللازمة.
عند تعذر الحصول على المفرزات التنفسية لفحص PCRيمكن الحصول على عينات من البراز لفحصها بواسطة PCRوهذا يساعد في هذه الحالات على تشخيص الفيروس.
المسحات السلبية في حالة وجود اشتباه شديد للمرض لا تنفي وجود الفيروس . بل قد يكون الإنسان مصاب رغم ذلك.

<u>الفحص المصلي:</u>

الفحوصات المصلية غير مفيدة جدا في التشخيص المبدئي للمرض ولكن في المراحل المتأخرة للمرض (بعد مضي ٧ إلى عشرة أيام) تعطي معلومات مفيدة عن تطور المرض .
كما أنه و للكشف عن المناعة المكتسبة من خلال إصابة سابقة يعتبر هذا الاختبار غير موثوق تماما.

الاختبارات قد تظهر التغيرات التالية عند حصول الإصابة:

- نقص لمفاويات
- نقص كريات بيضاء
-نقص صفيحات دموية
- ارتفاع في CRP, ،Transaminas, LDH
- نادرا ارتفاع في البروكالسيتونين procalcitoninوالذي قد يدل على عدوى جرثومية مصاحبة او ثانوية.
- ارتفاع تروبونين Troponinوالذي قد يدل على اعتلال عضلة القلب نتيجة كوفيد و بنسبة اقل قد يشير إلى إحتشاء عضلة القلب وبالتالي ينذر بمرحلة سيئة للمرض
- استمرار او الزيادة المستمرة ل D-Dimerتدل على حدوث تخثرات دموية و صمات خثرية

من اجل التشخيص التفريقي يجب اجراء مايلي:

- عمل عدة مزارع دموية blood cultuersللجراثيم الهوائية واللاهوائية
- أخذ مسحات من المفرزات التنفسية وفحصها
- فحص البول للكشف عن pneumococcus(المكورات الرئوية) و Legionella (الفيلقية)

الإجراءات التشخيصية الاخرى:

- يجب عمل مزارع دم Blood culturesبصورة منتظمة
الاختبارات البيوكيميائية اللازمة حسب مسار المرض
- يجب المراقبة المستمرة لقيم : CRP, LDH
- يجب المراقبة المستمرة وظائف الكبد والكلى
- يجب المراقبة المستمرة للشوارد
- كذلك يجب مراقبة مستمرة للقيم التى تدل على التخثر ، الالتهابات ، العدوى البكتيرية، و تضرر عضلة القلب وهي
procalcitonin, Troponin, D-Dimer، IL-6

التصوير الشعاعي :

- تصوير الصدر يكشف عن التغيرات المرضية لدى ٥٠ إلى ٦٠ % من المرضى
- التصوير باستخدام CTيظهر التغيرات الارتشاحية في ٨٥% من الحالات حيث تظهر الكثافة ثنائية الجانب bilateralو بشكل اقل احادية الجانب unilateralو غالبا ماتكون محيطية peripheralمع او بدون وضوح النسيج الخلالي للرئة

علاج كوفيد ١٩ covid 19 therapy
الخطة العلاجية حسب معهد روبرت كوخ و الجمعيات الطبية الألمانية.

يعتمد العلاج على شدة و مسار المرض .
في بداية المرض وعند الأعراض البسيطة يعتمد العلاج على اتخاذ تدابير داعمة.
زيادة شدة الأعراض واستمرارها مثل زيادة حدة ضيق التنفس وزيادة نقص الأكسجة واستمرار ارتفاع الحرارة تدل على تطور في مسار المرض وهذه التطورات يجب أخذها بعين الاعتبار في العلاج.
فالمرضى الذين يعانون من مسار شديد للمرض يجب أن يتم تحويلهم إلى العناية المشددة بأسرع وقت بهدف تقديم العناية اللازمة و المراقبة المستمرة.

- من المهم جدا متابعة الأعراض السريرية بشكل مستمر و كل المعايير التشخيصية الاخرى خاصة للتخثر و تشكل صمات خثرية مثل (LAE ، TVT) حتى يتم تشخيصها مبكرا وبالتالي تطبيق العلاج المبكر في اسرع وقت ممكن.

علاج الحالات البسيطة والغير معقدة :

يتم علاج الأعراض فقط باستخدام مسكنات الالم خافضات حرارة مثل باراسيتامول وفي حالات الإسهال يجب تعويض السوائل المفقودة.

علاج الحالات الشديدة:

تم مناقشة استخدام عقارات قديمة مضادة للفيروسات ولكن لم تثبت الدراسات نوعية هذه الأدوية و قدرتها في مكافحة الفيروس و هي غير مرخصة بألمانيا للاستخدام كعلاج نوعي لكورونا بل استخدامها قانونيا يتم في حالات فردية فقط والأعراض الخطيرة و ضمن الموازنة بين النتائج الإيجابية و السلبية التي قد تنتج عنها وفق خبرة الطبيب وقراره
العقارات التي اقترحتها بعض الدول للعلاج مثل

- مضادات فيروس نقص المناعة lopinavir and ritonavir
- مضاد الأنفلونزا المستخدم في اليابان فقط Comostatوالذي كان يستخدم لعلاج إلتهاب البنكرياس المزمن و الارتجاع المريئي بعد العمليات
- هيدروكسي الكلوروكين والذي يستخدم عادة لعلاج إلتهاب المفاصل الروماتويدي، إلتهاب المفاصل غير معروف السبب و الذئبة الحمامية والعلاج والوقاية من الملاريا.و قد تم التحذير منه وفق دراسات في شهر أبريل

- الريمديسيفير Remdesivir والذي تصدر القائمة مع عقار الديكساميتازون و توسيليتسوماب.
و تم التصريح باستخدام الريمديسيفير في أميركا و اليابان وكوريا الجنوبية والهند. و سيتم إقرار اعتماده في أوربا قريبا وفق البيانات التي تم نشرها بتاريخ ٢٥ حزيران في المانيا بعد ظهور جوانب ايجابية لاستخدامه.

هذا العقار قديم تم إنتاجه لعلاج فيروس الايبولا و فيروس ماربورغ سابقا ولكنه فشل في علاج فيروس ايبولا. و لكن الدراسات اللاحقة أثبتت قدرته كمضاد لفيروسات RNAوحيد السلسة مثل الفيروسات التاجية و أظهر نتائج إيجابية في حالات كوفيد وفق دراسة أميركية.
و العلاج محصور فقط على الحالات الحرجة مثل حالات العناية المشددة و حالات الحاجة للاوكسجين ممن يعانون من إلتهابات رئوية ولا يقل عمرهم عن ١٢ عام حسب الشركة المنتجة للدواء .
ولكن نتيجة أسعاره المرتفعة في أوربا وأمريكا حوالي ٦٠٠٠ دولار فقد قامت شركات هندية بتوفيره بأسعار رخيصة حوالي ٦٠ دولار كما ستقوم شركة أمريكية بإنتاجه بمصر بأسعار رخيصة حوالى ١٢٥ دولار.

بما ان رد فعل الجسم المناعي المفرط على الفيروس والذي يحدث عندما يستطيع الفيروس الانتقال للدم والانتشار بالجسم مما يسبب عاصفة سيتوكينية تلعب دور خطيرا في تطور المرض

الدور الاساسي تلعبه العاصفة السيتوكينية و انترلوكين ٦ .
لذلك يمكن استخدام عقارات تعمل كأضداد للمستقبل السيتوكيني ومنها :

اولا :عقار Tocilizumabالمستخدم في في أمريكا لعلاج حالات إلتهاب المفاصل الروماتويدي، morbus still,و متلازمة تحرر السيتوكيني. وقد أظهرت دراسة نشرت حديثا ان هذا العقار استطاع تخفيض نسبة الوفاه بمعدل الثلثين و تقام عليه حاليا دراسة أخرى في بريطانيا

ثانيا :عقار Sarilumabالمستخدم في أوربا لعلاج إلتهاب المفاصل الروماتويدي

كل هذه الأدوية كانت موجودة سابقا ولم يتم حتى الان إنتاج عقار خاص ونوعي لعلاج فيروس كورونا. لذلك استخدام هذه العقارات يتم بحالات فردية و شديدة وبقرار من الاطباء حصرا

<u>تدابير عامة لرعاية المرضى في المشافي:</u>

ينصح معهد روبرت كوخ في اتخاذ الإجراءات التالية في الحالات التي تستدعي وجود المريض في المشفى.
- العلاج بالسوائل من نوع restrective fluid therapy حيث انه يجب تجنب العلاج بالسوائل التي قد يؤدي إلى حدوث او زيادة في الوذمات odemaوالتي تسبب زيادة نقص الاكسجة
- يحب تحسين التغذية بطريقة تدعم العلاج

- يجب القيام بالمراقبة الدقيقة والمستمرة للمعايير والقيم الحيوية ((vital parameterحتى يتم اكتشاف وتشخيص اي تطور في مسار المرض في اسرع وقت ممكن
- يجب مراقبة معاملات التخثر بانتظام لمراقبة تشكل الجلطات وفي الحالات اللازمة يجب استخدام مضادات تخثر Anticoagulationمع مراعاة خطر حدوث اي نزيف.
- الانتباه لوجود اي مرض اخر مرافق لفيروس Covid19و مراعاة الأمراض المصاحبة الأخرى واتخاذ الإجراءات المناسبة في هذه الحالات.
- إعطاء الأكسجين حسب الحاجة (عن طريق الأنف ، عن طريق القناع ، وعند الحاجة استخدام العلاج الاوكسجيي الانفي ذو التدفق العالي او ما يسمى nasal high flow oxygen Therapyوذلك حسب القيم التالية:

يجب أن يكون SpO2أكبر او يساوي 90% في البالغين غير الحوامل و اكبر او يساوي 92-95 بالمئة للنساء الحوامل (الإدارة السريرية لمنظمة الصحة العالمية)

تحذير : يجب أخذ احتمال تكوين الرذاذ aerosal formationsمع تدفق الأكسجين العالي بعين الاعتبار

- المراقبة بشكل منتظم لمعاملات الالتهاب (IL-6 ، CRP) وظائف الكلى ، قيم الكبد ، تجلط الدم (بما في ذلك D-Dimer)
- اجراء التصوير الشعاعي وذلك بحسب المسار السريري للمرض
- يجب الانتباه لوجود اي حالة إلتهاب مصاحبة للمرض وحالات التهابات الثانوية secondary infectious/ superinfecfionsالناتجة عن عوامل ممرضة اخرى بعين الاعتبار
- اجراء اختبارات زراعة الدم blood culters-setsسواء للميكروبات الهوائية او اللاهوائية
-اختبار المفرزات التنفسية مثل اللعاب والمسحات عميقة من الحلق ، غسول الحلق في كل مرة حسب المسار السريري (Covid ، E + R كل ٢ إلى 4 أيام

<u>عند علاج المرضى الذين يعانون اعراض شديدة او خطيرة للمرض يجب مايلي:</u>

- يجب الإعطاء المبكر للاوكسجين وعند الإمكان بوضع الاضطجاع البطني بحالة الاستيقاظ awake proningكما انه عند الحاجة يتم إتخاذ اجراءات:

.....العلاج بالأوكسجين عالي التدفق

.....تنفس اصطناعي غازي invasive

.....تنفس اصطناعي غير غازي no invasive

- يجب مراقبة حدوث اي مضاعفات محتملة وعلاجها مبكرًا وباسرع وقت ، خاصة تشكل الخثرات او الانصمام الخثاري

- تجنب حدوث اي عدوى ثانوية
- علاج الإنتان وفقًا للإرشادات الألمانية S3-leitline

تنبيه هام

قبل البدء باستخدام القعارات المضاد للفيروسات غير الموصى بها او غير مسموح بها بألمانيا ، يجب دراسة الحالة تماما و تتم الموازنة بين احتمال الفائدة و احتمال الخطر الذي قد ينتج عن استخدام العقار لكل حالة بشكل فردي ومن قبل طبيب ذو خبرة علمية .

حسب وزارة الصحة الاتحادية الألمانية فإن الأدوية التي تمت مناقشتها حتى الآن للاستخدام في المشافي الالمانية في حالات كوفيد (مثل ، favipiravir ، hydroxychloroquine ، camostat
Remdesivir ، Lopinavir / Ritonavir) وهي فقط متاحة للاستخدام في الدراسات أو للاستخدام في حالات فردية وفقا لقانون استخدام المواد غير المصرح بها

وفقا للقوانين الالمانية يمكن للطبيب استخدام الادوية غير المرخصة بألمانية لعلاج مرض كوفيد او التي تكون مرخصة في خارج المانيا لعلاج كوفيد بحالات فردية فقط و بعد قرار شخصي من الاطباء وبموافقة المريض المعني وذلك بعد استنفاد جميع خيارات العلاج الأخرى واستناد الطبيب المعالج على المعرفة العلمية و ابحاث علمية ويتوقع بذلك فائدة للمريض باستخدام الدواء وينصب التركيز على شفاء المريض كحالة فردية وليس على استخدام الدواء بشكل ممنهج

<u>توصيات للطبيب المعالج بحالة استخدام الادوية الغير معتمدة بالمانيا او الادوية المعتمدة للاستخدام في علاج امراض أخرى غير كوفيد</u>

- يجب على الطبيب مراجعة دورية للبدائل المتوفرة والتاكد بأنه استنفذ كل طرق العلاج الاخرى التي قد تكون فعالة في معالجة المرض
- على الطبيب ان يقدم شرح دقيق للآثار الجانبية المعروفة أو المشتبه بها للمريض أو من ينوب عنه
- الحصول على موافقة المريض أو وكيله القانوني (موافقة مسبقة)
- متابعة المريض بشكل منتظم على فترات قصيرة لمراقبة المخاطر والآثار السلبية للدواء
- تقييم دقيق ومستمر للمخاطر والايجابيات للعقار ، خاصة عند ظهور أعراض غير مرغوب فيها.
- توثيق مفصل لكل شئ في ملف المريض بما في ذلك الدواء ومكوناته الفعالة ، خطة العلاج ، الجرعة ، حدوث آثار غير مرغوب فيها والمسار السريري للعلاج).
- لا يوصى باستخدام الأدوية الموجودة إلا حسب تقدير ومسؤولية الطبيب المعالج.
- يمنع المبادرة باستخدام العلاجات المركبة

تحذير.

- في الحالات غير المعقدة يوصى بعلاج الأعراض
فقط

-في الحالات التي تستدعي وجود المرضى في المشافي يمكن النظر في علاج المرض باستخدام الأدوية التجريبية.

العقارات المضادة للفيروسات ا المتاحة حاليًا:

remdesivir ، lopinavir / ritonavir ، hydroxychloroquine ، favipiravir ، Camostat

معلومات عن الجرعات ،الآثار الجانبية وكذلك الدراسات عن العقارات في موجودة في الملحق

عقار هيدروكسي الكلوروكين :

لا ينصح باستخدام الهيدروكسي كلوروكين بسبب آثاره الجانبية سواء عند استخدامه في العلاج أو الوقاية من عدوى كوفيد ١٩
كما أن وكالة الأدوية الأوروبية ((EMAو المعهد الاتحادي للأدوية والأجهزة الطبية ((BfArMقامت بتحديث تعليمات السلامة الخاصة بهيدروكسي كلوروكوين بما يوافق ذلك.

عقار ريمديسيفير :

وحسب التقارير الاميركية (لدراسة غير منشورة)

- يمكن استخدام هذه العقار في حالات فردية للمرضى الذين يعانون من أمراض خطيرة و ذلك يعود إلى قرار شخصي للاطباء.
- لا توجد أي معلومات عن استخدام Remdesivirفي الأطفال دون سن 12 سنة لعلاج كوفيد ١٩ وذلك حسب تقدير BfArMفى الوقت الحاضر.

بالنسبة للجرعة عند الأطفال دون سن ١٢ توجد جرعات للعقار في حالة استخدامه في مرض ايبولا في في موقع DGPIالألماني بالإضافة إلى الجمعية المهنية الأمريكية PIDS

- معايير استخدام Remdesivirفي تجارب العلاج الفردية

يستخدم عقار الريمديسيفير في حالة توفر الشروط الثلاثة التالية :

- يجب التأكد من إصابة المريض بكوفيد ١٩ عن طريق التشخيص المختبري
- يجب أن يتم العلاج في المستشفيات
- يستخدم بالحالات الشديدة للمرض والمحددة حسب (EEAل :(FDA

إما بحالة تشبع الأكسجين المحيطي >/ = 94٪ (تحت هواء الغرفة

او بحالة الحاجة إلى إعطاء الأكسجين أو التنفس الاصطناعي غير الغازي / الغازي، بما في ذلك ECMO

في حال توفر المعايير الثلاثة المذكورة أعلاه ، يبدأ العلاج في أقرب وقت ممكن

يجب الانتباه الى معايير موانع استخدام Remdesivirوهي :
معيار رقم ١ eGFR <30 ml/min
معيار رقم٢ ALT ≥ 5xULN
تحذيرات واحتياطات عند استخدام :Remdesivir
- المراقبة اليومية لمؤشرات ومعايير وظائف الكلى والكبد
- ايقاف العلاج ب : remdesivir
اما في حال ارتفاع المعيار رقم 2
عند الحاجة من الممكن إعادة اعطاء عقارا remdesivirعندما يعود
ALT <5 × ULN

أو عند ارتفاع ALTبالاشتراك مع علامات التهاب الكبد أو زيادة متزامنة في البيليروبين ، APأو INR
عند استخدام ، Remdesivirيجب أن يتم التوقيع من قبل الطبيب المعالج
تحت الرابط التالي هناك تآزرات دوائية إضافية بين مختلف العلاجات التجريبية المتاحة:
https://www.covid19-druginteractions.org/

العلاج بالمضادات الحيوية:

- في المرضى المشتبه إصابتهم بعدوى بكتيرية مرافقة او بإنتان يجب البدء في العلاج بالمضادات الحيوية على الفور ووفقًا للمبادئ التوجيهية لذلك.
- في حالة الإنتان يجب التدخل العلاجي خلال ساعة
- في حالة عدم اكتشاف وجود اي مسبب مرض وكانت قيمة البروكالسيتوننين procalsitoninفي حدودها الطبيعية يجب عندها إيقاف إعطاء المضاد الحيوي خلال ٢٤ ساعة
- لا ينصح بإعطاء المضادات الحيوية بهدف الوقاية فقط دون دليل على العدوى البكتيرية

طرق علاجية أخرى:

- العلاج بالبلازما reconvalescent plasma

طريقة العلاج الممكنة الأخرى هي استخدام البلازما من الأشخاص الذين قد اصيبوا بالمرض و تم شفاؤهم وتحوي أجسامهم اضداد للفيروس
- استخدمت هذه الطريقة في العديد من الامراض الفيروسية الأخرى مثل سارس ،SARSميرس MERS

، فيروس الإيبولا والنتائج كانت مختلفة ، والآراء حول فعالية هذه الطريقة كانت متضاربة
- تم البدء باستخدام هذه الطريقة ولكن الأدلة على فعاليتها النوعية ليست كافية بعد وتحت الدراسة.
- يمكن استخدام العلاج بالبلازما في حالات فردية فقط عند المرضى المصابين و بحالة خطيره حسب قرار الطبيب المعالج واعتمادا على خبرته العلمية.

- **العلاج بالكورتيكوستيرويد corticosteroids therapy**

لا ينصح بإعطاء الكورتيكوستيرويد بشكل روتيني بدون وجود دليل واضح على فعاليته في تحسين حالة المصاب . حسب المعرفة السابقة في علاج فيروسات كورونا السابقة سارس و ميرس كان لاستخدام الكورتيكوستيرويدات تأثير سلبي
اظهرت دراسة من جمهورية الصين الشعبية على البالغين المصابين بكوفيد ١٩ ممن لديهم متلازمة تنفسية الحادة فائدة سريرية للمرضى الذين يتلقون العلاج بالستيرويد.

وفي مراجعة منهجية لاستخدام الكورتيكوستيرويدات في حالات العدوى بالسارس وميرس و كوفيد ١٩
لم يقلل العلاج بالكورتيكوستيرويد مدة الإقامة في المستشفى او العناية المركزة أو الحاجة إلى التنفس الاصطناعي كما لم يحسن من فرص الاستمرار بالحياة بل و تأخرت فترة التخلص من الفيروس .

لذلك اعطاؤه فقط لفترة قصيرة المدى في المرضى الذين يعانون من صدمة انتانية مقاومة العلاج في الحالات الشديدة اما في الحالات البسيطة فقد يؤدي إلى خفض المناعة وحدوث عدوى ثانوية خطيرة(www.dgiin.de

الديكساميتازون

في تحديث و في بيان صحفي نشر في 16 يونيو 2020 عن دراسة حول الديكساميتازون . أظهرت الدراسة وجود مؤشرات ايجابية و فائدة محتملة لعقار الديكساميتازون في المرضى المصابين بحالات خطيرة. وتم اقتراحه كعلاج محتمل . ومع ذلك يحتاج اعتماده كعلاج مزيد من الفحص للبيانات والنتائج .

حاصرات مستقبلات إنترلوكين -6 IL-6

بعض المرضى بكوفيد قد يتطور حالة تشبه داء البلعمة الثانوي ذو المنشأ الفيروسي. Hemophagocytic lymphohistosytosis (sHLH, cytokin strom)
(وهو مرض يحدث فيه تكاثر الخلايا اللمفاوية و البلعمية حيث تقوم بمهاجمة كريات الدم الحمراء و البيضاء والصفائح الدموية بدل من مهاجمة الأجسام الغريبة)
يظهر على هؤلاء المرضى التهاب شديد وحمى شديدة في الغالب زيادة كبيرة في مستويات الانترلوكين ٦ و الفيريتين (IL-6 Ferritin) كعلاج لهذه الحالة تم مناقشة حاصرات مستقبلات إنترلوكين -6 .

- تتم دراسة تأثيرات حاصرات مسارات انترلوكين ٦ مثل Tocilizumab , sarilumab, siltuximab. في حالات إلتهاب الرئة و حالة PaO2المحدودة

- عقار Tocilizumabيستخدم في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي RAومرض Morbus still وكذلك في الحالات الشديدة الناتجة عن متلازمة إطلاق السيتوكين التي تهدد الحياةCRSبعد العلاج بالخلايا CAR-T cell therapy

اما استخدامه بحالات covid 19يمكن أن يكون في إطار استخدام المواد الغير مرخصة وذلك في حالة المصابين بحالات خطيرة قد بدأت دراسات العلاج باستخدام هذه العقارات و النتائج حتى الأن غير كافية

الوقاية قبل التعرض للفيروس وبعده

حتى الآن لا توجد بيانات عن العلاج الوقائي قبل التعرض للفيروس أو بعده ولايوجد أي عقار للوقاية من الفيروس حاليًا سواء للأشخاص المتصلين مع مصابين او للعاملين في المجال الطبي.

(يتم حاليا إجراء العديد من الدراسات السريرية والنتائج لم تنشر بعد)

تعليمات الخروج من المشفى

لا ينصح بالمتابعة السريرية الروتينية للمريض داخل المشفى بعد الخروج منه . وفي حال زادت الاعراض مرة أخرى ، يجب إجراء فحص طبي جديد

معلومات المريض بعد الخروج من المستشفى:.

قد يكون هناك خطر من حدوث عدوى اخرى لذلك ينصح من المريض مراقبة نفسه لمدة ١٤ يوم. بالإضافة إلى اتباع تدابير النظافة العامة

نصيحة حول النساء الحوامل والأطفال

لا يبدو أن النساء الحوامل أكثر عرضة للإصابة باعراض خطيرة مقارنة بالنساء غير الحوامل ذات الحالة الصحية نفسها

كما أنه لا دليل امكانية اصابة الاطفال باعراض شديدة . تم الإبلاغ عن بعض الحالات الشديدة لدى الاطفال، بشكل عام يبدو أن المرض يسير بشكل أخف عند الأطفال.

لمزيد من الدراسات. فيما يتعلق بالعلاج عند الأطفال المصابين بـ COVID-19على موقع الجمعية الألمانية لطب الاطفال

د.عروة محمد هاني الملي

استشاري الأمراض والمناعة البشرية والبيطرية

من جامعة ميونخ المانيا

المراجع:

STAKOB Geschäftsstelle am Robert Koch-Institut
Website: www.stakob.rki.de

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Paul-Ehrlich Institut (PEI)

My studies on Coronavirus :

• Almilli, O., Feline infectious peritonitis Histological and Immunohistochemical investigations Ludwig
Maximillian University LMU-Munich. Germany.2012
• Almilli, O., Hermanns.,W. Feline infektiöse Peritonitis histologische und immunhistologische Untersuchung ,pocket book, publishing company Dr. Hut Verlag, Germany,2013.
• Almilli, O. ocular lesions of Feline infectious peritonitis, Ludwig Maximillian University LMU-Munich and Zurich University Switzerland.

- Almilli, O., Hrmanns .,w. Determining the optimal biopsy for diagnosing of FIP with a highest diagnostic yield Ludwig Maximilian University 2013
- Almilli, O., Hrmanns .w distribution of FIP viral antigen and its importance in diagnostic of feline infectious peritonitis(not published yet)

1. WHO: Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020.
2. Cai Jiehao1† XJ, Lin Daojiong3†, Yang zhi4, Xu Lei5, Qu Zhenghai5, Zhang Yuehua6, Zhang Hua7,
Jia Ran2, Liu pengcheng2, Wang Xiangshi1, Ge Yanling1, Xia Aimei1, Tian He1, Chang Hailing1,
Wang Chuning1, Li Jingjing1,Wang Jianshe1, Zeng Mei1: A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. 2020.
3. Chaolin Huang* YW, Xingwang Li*, Lili Ren*, Jianping Zhao*, Yi Hu*, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu,, Zhenshun Cheng TY, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen
Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie,, Guangfa Wang RJ, Zhancheng Gao,
Qi Jin, Jianwei Wang†, Bin Cao†: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2020.
4. Qifang Bi 1, Yongsheng Wu 2,# , Shujiang Mei 2,# , Chenfei Ye 3,4,# , Xuan Zou 2 , Zhen Zhang 2 ,,
Xiaojian Liu 2 LW, Shaun A. Truelove 1 , Tong Zhang 4 , Wei Gao 2 , Cong Cheng 2 , Xiujuan, Tang
2 XW, Yu Wu 2 , Binbin Sun 3,4 , Suli Huang 2 , Yu Sun 4 , Juncen Zhang 4 , Ting Ma, 3, *, Justin
Lessler 1, *, Tiejian Feng 2, *: Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. 2020.
5. RKI: SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19).
6. Wei-jie Guan 1* PD, Zheng-yi Ni 2*, M.D., Yu Hu 3*, M.D., Wen-
hua Liang 1,4*, Ph. D.,

Chun-quan Ou 5*, MSc., Jian-
xing He 1,6*, M.D., Lei Liu 7,8*, M.D., Hong Shan 9*, M.D.,
Chun-liang Lei 10*, M.D., David S.C. Hui 11*, M.D., Bin Du 12*, M.D., Lan-juan Li 13*, M.D., Guang Zeng 14*, MSc., Kwok-Yung Yuen 15*, Ph.D., on behalf of China Medical Treatment Expert Group for 2019-nCoV: Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China 2020.
7. Fei Zhou*, Ting Yu*, Ronghui Du*, Guohui Fan*, Ying Liu*, Zhibo Liu*, Jie Xiang*, Yeming Wang,
Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study 2020
8. Waleed Alhazzani, Morten Hylander Møller, […]Andrew Rhodes: Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Intensive Care Medicine (2020)
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, et al: Risk Factors
Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020)
10. Beigel John H. et al: Remdesivir for the Treatment of Covid-19— Preliminary Report. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
11. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, Liang Y: Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review
and meta-analysis. Leukemia 2020

تنبيه هام: هذه العقارات لا تعتبر عقارات علاجية لعلاج كورونا المستجد و استخدامها يكون فقط في حالات فردية و شديدة في حال عدم توفر بديل و بعد قرار الطبيب اعتمادا معرفته و على عملية التوازن بين الأضرار والفوائد وعلى مسؤولية الطبيب المعالج . يمنع استخدام الأدوية بطريقة مركبة تجمع أكثر من عقار combinations

Table 1: Antiviral and immunomodulatory drugs for COVID-19 (selection of drugs)

substance	Substance type / target /Admission	Application form, Dosage, duration	Effectiveness / Safety / NW / AI	Studies	Comments
Remdesivir	Small molecule Nucleotide analog (Prodrug) Inhibits MHV Replication Target: virus	intravenously **Dosage according Protocol of Gilead, i.R clin. Studies**: Seriously ill Patients (Def. See above): LD 200 mg iv d 1, then 100 mg IV q24h for further 4	No evidence for Effectiveness for use at COVID-19, so far no published Warning notices available, Side effects: hypotension, sweating,	NCT04257656 NCT04252664 NCT04302766 NCT04292899 NCT04292730 NCT04280705 NCT04315948 NCT04321616 EudraCT:2020-000982-18 NCT04365725 NCT04323761 NCT04359667	Available for Clinical studies, Stockpiling through BMG in 18 Hospital-Pharmacies for individual Attempted healing

	No admission	d (up to a maximum further 9 d) Invasively ventilated Patient or ECMO: LD 200 mg iv d 1, then 100 mg IV q24h for further 9 d Optimal duration of therapy still not clear	Tremors, nausea, vomiting, Constipation, Liver value increases as Expression one Hepatotoxicity, Hypalbuminemia, Hypokalaemia, anemia, Thrombocytopenia	NCT04349410 Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2 (ACTT-II),	05/2020 Emergency use Authorization of FDA In Europa will be admitted in the near future.

substance	Substance type / target /Admission	Application form, Dosage, duration	Effectiveness / Safety / NW / AI	Studies	Comments
Hydroxychloroquin	Antiprotozoal inhibits lysosomal Proteases in Plasmodia Target: parasite Admitted for malaria quartana, chronic PA, SLE, porphyria cutanea tarda	Orally i.R clinical Studies: d1 400 mg po, q12h, from d2 200 mg, q12h Therapy duration over 7-10 days, exact Duration still unclear	No evidence for Effectiveness for use atCOVID-19 Side effects (chloroquine> Hydroxychloroquine) QT time -extention Loss of appetite, Gastrointestinal and abdominal pain, diarrhea, nausea, Vomiting, weight loss	NCT04286503 NCT04307693 NCT04303299 NCT04303507 (Prävention) NCT04304053 (+PEP) NCT04315896 NCT04308668 (PEP) NCT04321993 NCT04323631 NCT04318444 (PEP) NCT04324463 NCT04322396	In vitro activity against SARS and SARS-CoV-2 (Activity in vitro Hydroxychloroquine > Chloroquine) CAVE: ECG check before Beginning and in Course of therapy

			Contraindicaciones: retinopathy, porphyria, Myasthenia gravis, lack of glucose 6-phosphate dehydrogenase , prophecy, Pregnancy, lactation	NCT04321278 NCT04321616 NCT04325893 NCT04332094 NCT04333732 (HCW Prävention) NCT04328272 NCT04328493 NCT04333914 NCT04349371 PEP bei HCW NCT04345419 NCT04343092 NCT04351347 NCT04351919 NCT04350281 COVID- 19 EFC16858 NCT04335084 (PEP bei HCW) NCT04347889 PEP HCW NCT04328961 PEP NCT04354428 NCT04326725 PEP NCT04336748 PEP bei HCW NCT04331834 (PEP bei HCW) EudraCT: 2020-001224- 33 EudraCT: 2020-001010- 38 EudraCT: 2020-001113- 21 EudraCT: 2020-000890- 25 EudraCT:2020-000982- 18 NCT04365582 NCT04328285 PEP	

				NCT04382625 NCT04384380 NCT04372017 PEP NCT04374552 NCT04372082 NCT04371406 NCT04370782 NCT04390594 NCT04377646 NCT04379492 NCT04389359 NCT04371926 NCT04385264	

substance	Substance type / target /Admission	Application form, Dosage, duration	Effectiveness / Safety / NW / AI	Studies	Comments
Lopinavir/Ritonavir	Protease inhibitor inhibits viral Transcription Target: virus Admitted for HIV	oral i.R clinical Studies: 400 mg lopinavir mg /100 mg ritonavir po q12h Therapy duration over 7-10 days, Exact duration still unknown	No evidence for Effectiveness for use at COVID-19, reports on clinical improvement only anecdotal Side effects: hepatotoxicity (especially with additional COVID-19-accompanied hepatitis), Diarrhea, abdominal Pain, Lipid increases, nausea	NCT04307693 NCT04261907 NCT04286503 NCT04295551 NCT04303299 NCT04315948 ChiCTR2000030187 ChiCTR2000029603 ChiCTR2000029548 ChiCTR2000029541 ChiCTR2000029539 ChiCTR2000029468 ChiCTR2000029387 EudraCT: 2020-001113- 21 NCT04321993 NCT04321174 NCT04365582 NCT04330690 NCT04346147 NCT04328285 PEP NCT04328012 NCT04321174 PEP NCT04364022 PEP NCT04276688 komplett	

substance	Substance type / target /Admission	Application form, Dosage, duration	Effectiveness / Safety / NW / AI	Studies	Comments
Favipiravir	RNA antiviral Pyrazin-carboxamide, inhibits RNA Polymerase Target: virus Admitted in Japan for Influenza	Orally i.R,clinical Studies: LD1600mg po d1, then 600 mg po q12h Therapy duration over 7 -14 d, exact duration still unclear	No evidence for Effectiveness and security for use with COVID-19 Side effects: Teratogenicity Contraindication: pregnancy	NCT04310228 NCT04303299 NCT04273763 NCT04336904 NCT04345419 NCT04351295 NCT04346628 NCT04359615 NCT04310228 NCT04333589 NCT04358549 NCT04349241 NCT04356495 NCT04361461 ChiCTR2000029600 ChiCTR2000029544 ChiCTR2000030113 ChiCTR2000029548 NCT04373733	experimental: SARS-CoV-2, EBOV, WNV, hemorrhagic Fever viruses, Bornaviruses

substance	Substance type / target /Admission	Application form, Dosage, duration	Effectiveness / Safety / NW / AI	Studies	Comments
Camostat	Proteaseinhibitor Serin-Protease TMPRSS2 Target: Host Admitted in Japan for Pankreatitis	Orally i.R clinical Studies: 2x100 mg po q8h Therapy duration over 7-10 days, exact Duration still unclear At chron. Pancreatitis 200 mg po q8h	No evidence for Effectiveness for use at COVID-19 Side effects: pruritis, Drowsiness, increased Thirst and Hunger, case report: Acute eosinophils pneumonia	No preclinical. Studies on COVID-19 NCT04321096 NCT04338906 (randomized phase IV study UKE & UK Düsseldorf) NCT04355052 NCT04353284	No preclinical studies on covid19

substance	Substance type / target /Admission	Application form, Dosage, duration	Effectiveness / Safety / NW / AI	Studies	Comments
Tocilizumab	Monoclonal antibody Target: Interleukin-6 (IL-6) receptor Target: host Admitted for Rheumatoid arthritis (RA), morbus Still's disease, Cytokine release Syndromes	Intravenous, subcutaneous i.R clinical trials once around 4 - 8mg / kg, usually 400mg IV, maximum 800mg iv or single dose 8 mg / kg body weight IV or 2 x 162 mg s.c. Dosage at RA: 162 mg sc / week	No evidence for Effectiveness and security for use with COVID-19 Side effects: Infection tendency due to Immunosuppression, Leukopenia, neutropenia, Exanthem, headache, Vertigo, art. HTN, Hepatotoxicity	NCT04306705 NCT04310228 NCT04317092 NCT04320615 ChiCTR2000030894 NCT04322773 EudraCT: 2020-001110- 38 EudraCT:2020-001246- 18 NCT04332094 NCT04333914 NCT04331795 NCT04335305 NCT04331808 NCT04315480 NCT04330638	

				NCT04335123 NCT04339712 NCT04345445 NCT04331795 NCT04361032 NCT04359667 NCT04346355 NCT04335071 NCT04356937 NCT04332913 NCT04363853 NCT04363736 NCT04361552 NCT04366206 NCT04359095 CT04347031 NCT04365764 NCT02735707 NCT04349410 NCT04346693 NCT04335123 NCT04366245 NCT04377750 NCT04377659	

substance	Substance type / target /Admission	Application form, Dosage, duration	Effectiveness / Safety / NW / AI	Studies	Comments
Corticosteroids	Steroid hormones Target: host Admission for multiple Autoimmune diseases	Oral, intravenous, inhalative at ARDS (“so short as possible") Methylprednisolone 1- 2 mg / kg / day i.R clinical trial: 40mg Methylprednisolone 1-0-1 over 5 d	Not applicable except If necessary at ARDS at COVID-19 ! Side effects: Immunosuppress., Muscle atrophy, Osteoporosis, Hyperglycemia, Skin atrophy, , Striae rubrae, cataract, glaucoma, Psychological changes	NCT04273321 NCT04325061 at ARDS EudraCT: 2020-001113- 21 NCT04329650 NCT04348305 NCT04331054 inhal. NCT04244591 completed NCT04360876 NCT04355637 inhal. NCT04355247 NCT04331470 inhal. NCT03852537 NCT04323592	Intensive care measures required Virus clearance MERS- / SARS-Cov: lung / blood ↓

substance		Substance type / target /Admission	Application form, Dosage, duration	Effectiveness / Safety / NW / AI	Studies	Comments
Convalescent Pasma		Plasma from Recovered Target: virus No admission	Intravenously i.R clin. Study 250- 300 mL Convalescent pla sma day 1, day 3 and day 5 (day 3 and 5	No evidence for Effectiveness and security for use with COVID-19 Side effects: unclear, possibly allergic Reactions	NCT04292340 NCT04321421 NCT04323800 NCT04325672 NCT04333355 NCT04354831 NCT04348877 NCT02735707 REMAP- CAP	

			depending on Tolerance and Condition of Pat. Or 200-250 mL Recovalescent plasma and antibody titer> 1:64		ChiCTR2000030702 ChiCTR2000030627 ChiCTR2000030179 ChiCTR2000030046 ChiCTR2000030039 ChiCTR2000030010 ChiCTR2000029850 ChiCTR2000029757 ChiCTR2000030929 NCT04345991 NCT04338360 NCT04343261 NCT04346446 NCT04347681 CAPSID NCT04366245 NCT04345679 NCT04353206 NCT04343755 NCT04365439 NCT04356534 NCT04383535 NCT04383548 NCT04384497 NCT04388527 NCT04385043 NCT04390178 NCT04373460 NCT04377568 NCT04375098 NCT04374526 NCT04389944 NCT04388410 NCT04372979 NCT04392232 NCT04377672 NCT04389710 NCT04392414	

Use conservative fluid management in patients with SARI when there is no evidence of shock.

Remarks: Patients with SARI should be treated cautiously with intravenous fluids, because aggressive fluid resuscitation may worsen oxygenation, especially in settings where there is limited availability of mechanical ventilation.[16]

Use a conservative fluid management strategy for ARDS patients without tissue hypoperfusion.

Remarks: This is a strong guideline recommendation;[17] the main effect is to shorten the duration of ventilation. See reference [39] for details of a sample protocol.

6. Management of septic shock

Recognize septic shock in adults when infection is suspected or confirmed AND vasopressors are needed to maintain mean arterial pressure (MAP) ≥65 mmHg AND lactate is ≥2 mmol/L, in absence of hypovolemia.

Recognize septic shock in children with any hypotension (systolic blood pressure [SBP] <5th centile or >2 SD below normal for age) or 2-3 of the following: altered mental state; tachycardia or bradycardia (HR <90 bpm or >160 bpm in infants and HR <70 bpm or >150 bpm in children); prolonged capillary refill (>2 sec) or warm vasodilation with bounding pulses; tachypnea; mottled skin or petechial or purpuric rash; increased lactate; oliguria; hyperthermia or hypothermia.

Remarks: In the absence of a lactate measurement, use MAP and clinical signs of perfusion to define shock. Standard care includes early recognition and the following treatments within 1 hour of recognition: antimicrobial therapy and fluid loading and vasopressors for hypotension.[49] The use of central venous and arterial catheters should be based on resource availability and individual patient needs. Detailed guidelines are available for the management of septic shock in adults[17] and children.[2,3,12]

In resuscitation from septic shock in adults, give at least 30 ml/kg of isotonic crystalloid in adults in the first 3 hours. In resuscitation from septic shock in children in well-resourced settings, give 20 ml/kg as a rapid bolus and up to 40-60 ml/kg in the first 1 hr.

Fluid resuscitation may lead to volume overload, including respiratory failure. If there is no response to fluid loading and signs of volume overload appear (for example, jugular venous distension, crackles on lung auscultation, pulmonary oedema on imaging, or hepatomegaly in children), then reduce or discontinue fluid administration. This step is particularly important where mechanical ventilation is not available. Alternate fluid regimens are suggested when caring for children in resource-limited settings[50]

Remarks: Crystalloids include normal saline and Ringer's lactate. Determine need for additional fluid boluses (250-1000 ml in adults or 10-20 ml/kg in children) based on clinical response and improvement of perfusion targets. Perfusion targets include MAP (>65 mmHg or age-appropriate targets in children), urine output (>0.5 ml/kg/hr in adults, 1 ml/kg/hr in children), and improvement of skin mottling, capillary refill, level of consciousness, and lactate. Consider dynamic indices of volume responsiveness to guide volume administration beyond initial resuscitation based on local resources and experience.[17] These indices include passive leg raises, fluid challenges with serial stroke volume measurements, or variations in systolic pressure, pulse pressure, inferior vena cava size, or stroke volume in response to changes in intrathoracic pressure during mechanical ventilation.

Starches are associated with an increased risk of death and acute kidney injury vs. crystalloids. The effects of gelatins are less clear, but they are more expensive than cyrstalloids.[51,52] Hypotonic (vs. isotonic) solutions are less effective at increasing intravascular volume. Surviving Sepsis also suggests albumin for resuscitation when patients require substantial amounts of crystalloids, but this conditional recommendation is based on low-quality evidence.[17]

Administer vasopressors when shock persists during or after fluid resuscitation. The initial blood pressure target is MAP ≥65 mmHg in adults and age-appropriate targets in children.

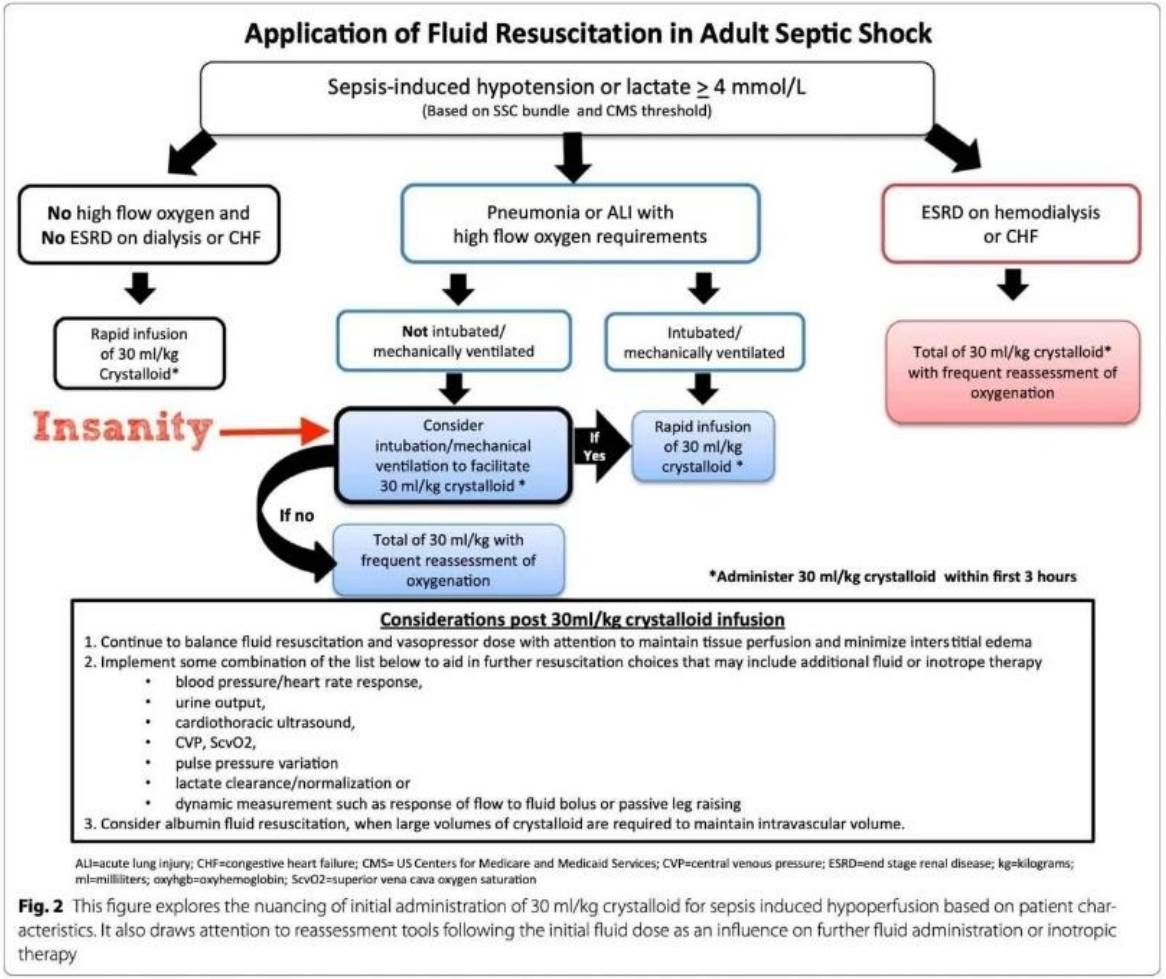

Fig. 2 This figure explores the nuancing of initial administration of 30 ml/kg crystalloid for sepsis induced hypoperfusion based on patient characteristics. It also draws attention to reassessment tools following the initial fluid dose as an influence on further fluid administration or inotropic therapy

A Users' Guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines
Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. Crit Care Med 2017; 45(3): 381-385