

POSTĘPOWANIE Z DZIECKIEM Z COVID-19

Zalecenia dla pediatrów oraz lekarzy rodzinnych w Podstawowej Opiece Zdrowotnej oraz dla leczących dzieci zakażone SARS-CoV-2 w warunkach szpitalnych.

Zalecenia opracowane przez zespół ekspertów:

Magdalena Marczyńska¹, Magdalena Figlerowicz², Bolesław Kalicki³, Ernest Kuchar⁴, Ewa Majda-Stanisławska⁵, Małgorzata Pawłowska⁶, Maria Pokorska-Śpiewak¹, Artur Sulik⁷, Adam Sybilski⁸, Leszek Szenborn⁹, Jacek Wysocki¹⁰, Teresa Jackowska¹¹

¹ Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny; Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

² Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON, Warszawa

⁴ Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁵ Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶ Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁷ Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁸ II Klinika Pediatrii CMKP, Warszawa, Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych CSK MSWiA, Warszawa

⁹ Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

¹⁰ Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu

¹¹ Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa; Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii

W zaleceniach omówiono wskazania dotyczące postępowania z dzieckiem z COVID-19.

80-90% dzieci z COVID -19 choruje łagodnie (skąpo- lub bezobjawowo).

Cięższy przebieg COVID -19 dotyczy grup ryzyka:

1. dzieci z chorobami towarzyszącymi takimi jak:
 - a) wrodzone wady serca (z sinicą), kardiomiopatie
 - b) choroby metaboliczne,
 - c) choroby neurologiczne,
 - d) wady genetyczne np. dystrofie nerwowo- mięśniowe upośledzające oddychanie
 - e) choroby nowotworowe
 - f) przewlekłe choroby nerek
 - g) mukowicydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, przewlekłe choroby dróg oddechowych (z obturacją)
 - h) niedobór odporności po przeszczepie narządowym
 - i) cukrzyca źle kontrolowana
2. Noworodki i niemowlęta
3. Dzieci z otyłością, zwłaszcza z $BMI \geq 120$ centyla lub $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Definicja: Ciężki przebieg COVID-19 - pojawienie się zapotrzebowania na tlen lub zwiększone zapotrzebowanie na tlen w stosunku do wartości wyjściowej, bez konieczności wentylacji mechanicznej (nieinwazyjnej lub inwazyjnej).

Definicja: Ciężka, krytyczna postać COVID-19 - zapotrzebowanie na nieinwazyjną lub inwazyjną wentylację mechaniczną, posocznica, niewydolność wielonarządowa lub szybko pogarszający się stan kliniczny.

Niemowlęta oraz dzieci poniżej 2 roku życia zawsze wymagają zbadania przez lekarza w poradni i w zależności od stanu dziecka, kierowane są do opieki domowej lub do szpitala.

Dzieci z ciężkimi chorobami towarzyszącymi pozostające w opiece ośrodków specjalistycznych po rozpoznaniu zakażenia SARS-CoV-2 nadal powinny być leczone w tych ośrodkach, **należy w nich wydzielić strefy izolacyjne, tzw. „czerwone”, z pełnym zabezpieczeniem w środki ochrony osobistej. Pacjenci z chorobami towarzyszącymi świeżo zdiagnozowani a równocześnie zakażeni SARS-CoV-2 i wymagający hospitalizacji z powodu rozpoznania choroby, z którą współlistnieje COVID-19 powinni być kierowani do szpitali specjalistycznych (poziomu III).**

Stosowanie **glikokortykosteroidów** u pacjentów bez objawów lub skąpoobjawowych może zwiększać ryzyko niekorzystnego przebiegu COVID-19, ponieważ mogą stymulować replikację wirusa. W przypadkach dzieci otrzymujących sterydy z powodu choroby podstawowej nie zaleca się ich odstawienia, należy kontynuować terapię.

REMDESIVIR – Veklury – przeciwwirusowy analog nukleotydowy, inhibitor polimerazy RNA zależnej ; Rejestracja Remdesiviru przez FDA (03.05.2020?) do leczenia przeciwwirusowego chorych na COVID-19, w tym dzieci > 12 lat oraz warunkowe dopuszczenie do obrotu przez Komisję Europejską (03.07.2020) na podstawie opinii EMEA z (25.06.2020) umożliwia stosowanie tego leku w tej grupie wiekowej.

U dzieci młodszych wolno stosować remdesirvir (Veklury) wyłącznie za zgodą Komisji Bioetycznej.

Ośrodki, które chcą prowadzić terapię, powinny wystąpić o zgodę na leczenie ratujące życie na podstawie pkt 37. (Interwencje o nieudowodnionej skuteczności w praktyce klinicznej) Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy z 1964 roku z późniejszymi zmianami.

Bezpieczeństwo i skuteczność oraz dawkowanie w leczeniu COVID-19 u pacjentów pediatrycznych oparto na badaniach u dorosłych.

Remdesivir powinien być zastosowany u dzieci z saturacją $\leq 94\%$ wymagających tlenoterapii. Czas leczenia wynosi 5 dni. Jeśli w trakcie terapii dziecko wymaga mechanicznej wentylacji i jest przenoszone do oddziału intensywnej terapii leczenie może być dokończony w oddziale OIT, do 5 dni w sumie. Według ChPL u pacjentów, wymagających mechanicznej wentylacji leczenie można wydłużyć do 10 dni ale zgodnie z rekomendacjami PTEiLChZ postępowanie takie nie ma uzasadnienia i jest nieskuteczne.

Stosowanie remdesiwiru u chorych nie wymagających tlenoterapii oraz u chorych po okresie namnażania wirusa (zwykle po upływie tygodnia od wystąpienia objawów) nie przynosi korzyści i jest merytorycznie nieuzasadnione.

U dzieci < 12 lat i <40 kg stosowanie w terapii ratującej zgodnie z ulotką VEKLURY, tylko w postaci liofilizowanego proszku do sporządzania iniekcji dożylnych (nie stosować leku w gotowej postaci do iniekcji 100 mg/20ml). Sporządzanie roztworu wg ulotki preparatu!

TOCILIZUMAB – RoActemra - Inhibitor IL- 6 .

Stosowanie wymaga zgody Komisji Bioetycznej. Ośrodki, które chcą prowadzić terapię powinny wystąpić o zgodę na leczenie ratujące życie na podstawie pkt 37. (Interwencje o nieudowodnionej skuteczności w praktyce klinicznej) Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy z 1964 roku z późniejszymi zmianami [11]

Lek zalecany jest u dzieci z „burzą cytokinową” w przebiegu COVID-19. Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności dożylnego stosowania produktu RoActemra u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Kryteria wysokiego ryzyka „burzy cytokinowej”:

- IL-6 $\geq 3x N$
- Ferrytyna >300 ug/L, dwukrotny wzrost w ciągu 24 h
- Ferrytyna >600 ug/L wyjściowo oraz LDH >250
- D-dimery podwyższone

OSOCZE OZDROWIEŃCÓW osocze zgodne grupowo w układzie ABO, z wysokim mianem przeciwciał neutralizujących, za zgodą Komisji Bioetycznej.

Dożylna dawka jednorazowa: 5-10 ml/kg m.c.

Osocze ozdrowieńców należy rozważyć u dzieci wymagających hospitalizacji z powodu z COVID-19.

U dzieci w ciężkim/ krytycznym stanie należy się liczyć z brakiem skuteczności tego leczenia.

STAN KLINICZNY	BADANIA	POSTĘPOWANIE
OPIEKA AMBULATORYJNA		
Dziecko bezobjawowe	Teleporada lekarza POZ	<p>Właściwe nawodnienie - zgodnie z dobowym zapotrzebowaniem na płyny</p> <p>Pomiar ciepłoty ciała 4x/dobę</p> <p>W razie niepokoju telefon do lekarza POZ, lekarz powinien podać nr telefonu kontaktowego, ustalić godziny kontaktów z opiekunami dziecka oraz zasady obowiązujące w sytuacji wymagającej szybkiej konsultacji.</p>
<p>Skapoobjawowe objawy infekcji g.d.o.; objawy nieżytu przewodu pokarmowego; utrata węchu i smaku; gorączka < 3 dni; dziecko chętnie przyjmuje płyny, bawi się</p>	Badanie przedmiotowe (w tym pomiar saturacji) przez lekarza POZ	<p>Leczenie objawowe (prawidłowe nawodnienie, leki p/gorączkowe- paracetamol/ ibuprofen)</p> <p>Nie zalecane są kortykosterydy wziewne o ile dziecko nie było nimi wcześniej przewlekłe leczone.</p>
<p>Postać stabilna z objawami ze strony układu oddechowego i/lub ogólnoustrojowymi (np. przedłużająca się gorączka, nasilony kaszel, odwodnienie) oraz dzieci z grup ryzyka (patrz wyżej)</p>	Badanie przedmiotowe (w tym pomiar saturacji) przez lekarza POZ.	Skierowanie do szpitala II poziomu (przyjmującego dzieci z COVID-19)

HOSPITALIZACJA

<p>Postać stabilna z objawami ze strony układu oddechowego i/lub ogólnoustrojowymi Sat.>94%</p>	<p>Morfologia + rozmaz; mocznik, kreatynina, eGFR, glukoza, Na, K, CRP, PCT, IL-6, D-dimery, fibrynogen Mocz b. og Rtg. lub USG kl. piersiowej TK kl. piersiowej (ze wskazań) Diagnostyka innych zakażeń dróg oddechowych np. test multipleks zakażeń dróg oddechowych</p>	<p>Szpital II poziomu Leczenie objawowe (prawidłowe nawodnienie, leki p/gorączkowe) Antybiotykoterapia empiryczna (przy podejrzeniu zakażenia <i>M. pneumoniae</i> - azytromycyna) Rozważyć osocze ozdrowieńców : 5-10 ml/kg m.c./dawkę i.v.</p>
<p>Pacjent z sat.≤ 94% wymagający tlenoterapii, w trakcie podawania tlenu prawidłowa saturacja.</p>	<p>Badania krwi i radiologiczne jak w postaci stabilnej + gazometria, LDH, ferrytyna; zalecana TK kl. piersiowej</p>	<p>Skierowanie do szpitala z zapleczem OIT dla dzieci Tlenoterapia niskoprzepływową, ewentualnie „prone position” (w miarę możliwości) Prawidłowe nawodnienie Antybiotykoterapia wg wskazań DEKSAMETAZON (zwłaszcza u leczonych remdesivirem) Rozważyć osocze ozdrowieńców REMDESIVIR (Veklury) >12 lat i z m.c. ≥ 40 kg - zgodnie z rejestracją: 1x/24 h dożylnie, wlew w ciągu 30 – 120 minut 1. dnia dawka nasycająca: 200 mg, potem dawka podtrzymująca: 100 mg, w sumie 5 dni; < 12 lat tylko za zgodą Komisji Bioetycznej (wskazania ratujące życie) dożylnie, 1x/24 h od 3.5 kg do < 40 kg : 1. dnia dawka nasycająca 5 mg/kg , następnie od drugiej doby 2.5 mg/kg , w sumie 5 dni. TOCILIZUMAB (RoActemra) w „burzy cytokinowej”, tylko za zgodą Komisji Bioetycznej (wskazania ratujące życie)</p>

		<p>>12 lat i z m.c. \geq 30 kg: 8 mg/kg (maks. 800 mg) dożylnie 1 x, wlew w ciągu 60 min.; przy braku poprawy może być powtórzona (po 8–12 godzinach) druga dawka; Od 3 roku życia < 12 lat u pacjentów o masie ciała \geq 30 kg: 8 mg/kg, u pacjentów o masie ciała < 30 kg: 10 mg/kg,</p>
<p>Pacjent z niewydolnością oddechową, klinicznie niestabilny</p>	<p>Badania krwi i radiologiczne jak w postaci stabilnej + Zgodnie z procedurami OIT</p>	<p>REMDESIVIR – tylko w ramach kontynuacji wcześniej rozpoczętej terapii, rozpoczynanie na tym etapie choroby nie przynosi korzyści. Osocze ozdowieńców w tym stadium choroby nie przynosi korzyści. Tocilizumab (w burzy cytokinowej) Tlenoterapia wysoko przepływowa, „prone position” Prawidłowe nawodnienie Antybiotykoterapia wg wskazań Skierowanie do OIT</p>
<p>Pacjent w stanie krytycznym</p>	<p>Zgodnie z procedurami OIT</p>	<p>OIT tlenoterapia wysokoprzepływowa, „prone position”, sztuczna wentylacja ECMO (pozaustrojowa oksygenacja membranowa) Nawodnienie i.v. Antybiotykoterapia wg wskazań Remdesivir - jeśli kontynuacja rozpoczętej wcześniej terapii, jeśli leczenie nie było rozpoczęte wcześniej to nie należy go na tym etapie stosować. Osocze ozdowieńców na tym etapie choroby nie przynosi korzyści. Tocilizumab (w burzy cytokinowej)</p>

PODSUMOWANIE

1. Dzieci z podejrzeniem lub rozpoznaniem COVID-19 i łagodnymi objawami (np. gorączka, kaszel, zapalenie gardła, inne objawy ze strony układu oddechowego) zasadniczo powinny być leczone w domu. Postępowanie koncentruje się na zapobieganiu transmisji na inne osoby (tj. izolacji), monitorowaniu stanu klinicznego i opiece wspomagającej.
2. Leczenie objawowe COVID-19 w warunkach ambulatoryjnych jest podobne jak w przypadku innych infekcji górnych dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego.
3. Leczenie objawowe i wspomagające (wsparcie oddechowe, wyrównanie płynowe, elektrolitowe, monitorowanie w kierunku „burzy cytokinowej”) stanowi podstawę leczenia dzieci z COVID -19, także z ciężką lub krytyczną postacią COVID-19. Wskazania do hospitalizacji zależą od stanu klinicznego, wieku dziecka i chorób towarzyszących.
4. Terapia przeciwwirusowa powinna być rozważana indywidualnie w zależności od ciężkości przebiegu klinicznego choroby oraz chorób współistniejących, które mogą zwiększać ryzyko progresji. Powinna być prowadzona w ramach badań klinicznych (o ile są one dostępne), u dzieci <12 lat zawsze za zgodą Komisji Bioetycznej.
5. U dzieci hospitalizowanych, które nie mogą zostać włączone do badania klinicznego, podejmuje się indywidualne decyzje o zastosowaniu terapii wspomagających wymagających zgody Komisji Bioetycznej inhibitorów interleukiny-6, osocza ozdrowieńców.
6. Dzieci z ciężką postacią COVID-19 wymagają hospitalizacji w szpitalu z zapleczem OIT.
7. U dorosłych opisano lepsze rokowanie, gdy stosowano wentylację mechaniczną nieinwazyjną w porównaniu z inwazyjną (badania nierandomizowane).
8. Postępowanie z COVID-19 u dzieci obejmuje również zarządzanie skutkami pośrednimi, szczególnie niekorzystnymi skutkami dla zdrowia fizycznego i psychicznego długotrwałego przebywania w domu (np. zmniejszona aktywność fizyczna, gorsza jakość diety, izolacja społeczna, zwiększone ryzyko przemocy).

1. Liverpool Drug Interaction Group. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. Available at: <http://www.covid19-druginteractions.org/> Accessed on: 24 March 2020.
2. Liverpool Drug Interaction Group. Administration in cases of swallowing difficulties. Available at: <http://www.covid19-druginteractions.org/> Accessed on: 24 March 2020.
3. Gautret P, Lagier J et al.: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 results of an open label non – randomized clinical trial. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
4. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW et al. Multicenter initial guidance of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020, pia045. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa045>
5. Flisiak R., Parczewski M., Horban A., Jaroszewicz J., Kozielowicz D., Pawłowska M., Piekarska A., Simon K., Tomaszewicz K., Zarębska-Michaluk D.: Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 13 października 2020. Aneks #2 do rekomendacji z 31 marca 2020 <http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2020/10/Aneks-2-do-Rekomendacji-PTEiLChZ-13-10-2020-pl.pdf> (14.10.2020)
6. Paret M, Lighter J, Pellett Madan R, et al.: SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in febrile infants without respiratory distress. *Clin Infect Dis.* 2020;
7. Kim L., Whitaker M., O'Halloran A. COVID-NET Surveillance Team et al.: Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1081. Epub 2020 Aug 14
8. Hoang A. et al., COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review, *EClinicalMedicine* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100433>
9. Deville JG, Song E, Ouellette CP.: Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in children. Literature review current through: Sep 2020. last updated: Oct 06, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-children>
10. US Food and Drug Administration. FDA News Release. COVID-19 Update: FDA broadens emergency use authorization for Veklury (remdesivir) to include all hospitalized patients for treatment of COVID-19 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/covid-19-update-fda-broadens-emergency-use-authorization-veklury-remdesivir-include-all-hospitalized> (Accessed on September 01, 2020).
11. Deklaracja Helsińska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA1). Etyczne zasady prowadzenia badań medycznych z udziałem ludzi. Przyjęta przez 18 Zgromadzenie Ogólne Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA), Helsinki, Finlandia, czerwiec 1964 r., z późniejszymi zmianami. <https://izba-lekarska.pl/izba-lekarska/podstawy-prawne-i-finanse/deklaracja-helsinki> (12.10.2020)
12. Stanowisko Grupy roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii do spraw opracowywania wytycznych i zaleceń dotyczących krytycznie chorych na COVID-19 (17.10.2020), <https://cloud.gumed.edu.pl/s/ta4GA5yM33rjNej#pdfviewer>