

Θεραπευτικός αλγόριθμος και οδηγίες για τα παιδιά ≤15 ετών

Μεταβατικές οδηγίες:

Σημειωτέον ότι οι οδηγίες αυτές μπορεί να αλλάξουν ενόσω αυξάνονται οι γνώσεις μας για την COVID-19 στην παιδική ηλικία.

Κλινικά σημεία και συμπτώματα:

Η λοίμωξη από COVID-19 περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Τα παιδιά μπορεί να είναι ασυμπτωματικά. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι ο πυρετός και ο βήχας. Η διάρροια είναι λιγότερο συχνή σε σχέση με το SARS, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί. Η μυοκαρδίτιδα είναι επίσης μια γνωστή επιπλοκή της COVID-19 που μπορεί να προκαλέσει αξιοσημείωτη νοσηρότητα. Η σοβαρή μορφή νόσου είναι πολύ σπάνια στα παιδιά με βάση τα δεδομένα από την Κίνα και τις πρώτες αναφορές στις ΗΠΑ, αν και υπήρξε μία αναφορά ενός πολύ μικρού βρέφους (ηλικίας 55 ημερών) με σημαντική βλάβη οργάνων (Cui et al., J Infect Dis Mar 2020, Lu, et al. NEJM Mar 2020; Sun, et al. World J Pediatr Mar 2020; MMWR Mar 2020; Οι Dong, et al. Pediatr March 2020).

Ορισμοί:

Σοβαρότητα της νόσου στα παιδιά

(πρέπει να γίνεται κυρίως με βάση τα κλινικά και όχι τα ακτινολογικά ευρήματα, διότι φαίνεται ότι και τα παιδιά με ήπια νόσο έχουν ακτινογραφικές αλλοιώσεις κατά τη COVID-19)

- **Ήπια νόσος:** Βήχας, ρινορροια, πονόλαιμος ή άλλες κλινικές εκδηλώσεις του COVID-19, όπως διάρροια, χωρίς δύσπνοια ή ανάγκες σε οξυγόνο, Κορεσμός αρτ. αίματος σε Οξυγόνο St O₂ >92%
- **Μέτρια νόσος:** Δύσπνοια ή υποξία που απαιτεί χορήγηση οξυγόνου (St O₂ ≤92%)
- **Σοβαρή νόσος:** Αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτεί μη επεμβατικό αερισμό με θετική πίεση ή διασωλήνωση

Υψηλού κινδύνου: Τα σημερινά δεδομένα συνεχίζουν να δείχνουν ότι η σοβαρή νόσος είναι σπάνια στα παιδιά και δεν είναι ακόμη σαφές ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με σοβαρή νόσο στην παιδική ηλικία. Θα πρέπει να γίνεται ανάλυση των κινδύνων και του οφέλους από τη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά. Να λαμβάνονται υπόψιν όλες οι κατηγορίες ανοσοκαταστολής ακόμα και αν δεν ανήκουν στις πιο κάτω κατηγορίες εξαιρετικά υψηλού κινδύνου:

- Εξαιρετικά ανοσοκατεσταλμένα:
 - Αλλογενής HSCT <100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση ή ALC <100 / mm³ ή με σοβαρή GVHD
 - ALL / AML κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας εφόδου ή υποτροπιάζουσας / ανθεκτικής ALL / AML με ALC <100 / mm³
 - Πρόσφατη θεραπεία για T-λεμφοκύτταρα: χορήγηση ATG κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 90 ημερών ή με alemtuzumab τους προηγούμενους 6 μήνες
 - HIV λοίμωξη με αριθμό CD4 <200 / mm³
 - SCID
 - Μετά τη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Προτεινόμενη θεραπεία βάσει της σοβαρότητας της νόσου και του κινδύνου

Σοβαρότητα νόσου	Χαμηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
Ήπια	Δεν χρειάζεται θεραπεία	Συζήτηση για χορήγηση Hydroxychloroquine +/- Azithromycin ή +/- LPV/RTV*
Μέτρια	Εξατομίκευση και συζήτηση για χορήγηση Hydroxychloroquine ^{&} +/- Azithromycin ή +/-LPV/RTV	Hydroxychloroquine +/- Azithromycin ή +/- LPV/RTV >=18 ετών: προτιμητέα η ένταξη του ασθενή στην κλινική μελέτη του Remdesivir εφόσον πληροί τα κριτήρια
Σοβαρή	<p>Προτείνεται το Remdesivir (<18 ετών αίτηση για compassionate use, >=18 ετών: προτιμητέα η ένταξη του ασθενή στην κλινική μελέτη του Remdesivir εφόσον πληροί τα κριτήρια)</p> <p>Κατά τη διάρκεια αναμονής του φαρμάκου Remdesivir, έναρξη θεραπείας με Hydroxychloroquine +/- Azithromycin ή +/- LPV/RTV</p> <p>Εναλλακτική θεραπεία: Hydroxychloroquine +/- Azithromycin ή +/- LPV/RTV</p> <p>Εκτενής συζήτηση για την προσθήκη Tocilizumab εάν υπάρχει απόδειξη για cytokine storm (CRS)**</p>	

*LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir

** Κατά την νοσηλεία του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθούνται η φερριτίνη, τα αιμοπετάλια, η IL-6 (αν είναι δυνατόν), η ALT ή AST, CRP, Ασθενείς με cytokine release storm (CRS) έχουν συχνά κυτταροπενίες ή αυξημένη φερριτίνη, ALT ή AST

[&] Πρίν τη χορήγηση Hydroxychloroquine να ελέγχεται για ένδεια G6PD

Συμπληρωματικές Συστάσεις Θεραπείας στα παιδιά:

- Η πιθανότητα συν-λοίμωξης COVID-19 με άλλους ιούς στα παιδιά είναι έως και 40% (Xia W, Pediatr Pulm Mar 2020). Για παιδιά με μέτρια νόσο στην οποία απομονώνεται και άλλος ιός και είναι πιο πιθανό ο ιός αυτός να εξηγήσει τα συμπτώματα της νόσου (π.χ. RSV, γρίπη, human metapneumovirus), τότε ίσως να είναι λογικό να μην χορηγηθεί ειδική αντιική θεραπεία κατά του COVID-19.
- Η σοβαρότητα της νόσου και οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσηση θα πρέπει να επανεξετάζεται καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής πορείας καθώς τα συμπτώματα μπορεί να αλλάζουν. Η εμπειρία στους ενήλικες δείχνει ότι μερικοί ασθενείς έχουν μια ήπια πορεία αρχικά και έπειτα ανάπτυξη σοβαρής νόσου 7-10 ημέρες μετά την αρχική διάγνωση.
- Εκτός από τις παραπάνω θεραπείες, εάν είναι εφικτό να μειωθεί κατά τη διάρκεια της λοίμωξης η περαιτέρω ανοσοκατασταλτική αγωγή που χορηγείται για άλλη αιτία πχ για κάποιο χρόνια νόσημα.

Συμπληρωματικές Θεραπείες:

Στεροειδή: Υπάρχουν δεδομένα από το SARS και το MERS ότι τα κορτικοστεροειδή μπορούν να παρατείνουν ή να επιδεινώσουν τη νόσο και **θα πρέπει να αποφεύγονται όταν είναι δυνατόν**, εκτός εάν απαιτείται για άλλες ενδείξεις, όπως επινεφριδιακή ανεπάρκεια, σήψη ή ARDS (WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4).

IVIg: Επειδή πρόκειται για νέο ιό, η ενδοφλέβια γ σφαιρίνη (IVIg) δεν είναι δυνατόν να περιέχει ειδικά COVID-19 αντισώματα. Η IVIG θα συνεχίσει να χορηγείται σε ασθενείς με υπογαμμασφαιριναιμία σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Λόγω του δυνητικού κινδύνου αύξησης των υποδοχέων ACE2 με τη χρήση ιβουπροφαίνης, η παρακεταμόλη προτιμάται σε ασθενείς με COVID-19 (Fang, et al., Lancet Mar 2020).

Λεπτομερής αλγόριθμος COVID-19 θεραπείας στα παιδιά

Φαρμακευτική ουσία	Μηχανισμός Δράσης	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Δόση	Διαθεσιμότητα
Remdesivir	Νέο νουκλεοτιδικό ανάλογο που αναστέλλει την σύνθεση RNA	Δεν είναι καλά προσδιορισμένες Η κλινική μελέτη χορήγησης του φαρμάκου κατά την επιδημία του Ebola κατέγραψε ένα επεισόδιο υπότασης το οποίο όμως μπορεί να μην σχετίζονταν με το φάρμακο (Mulangu, et al. NEJM 2019)	Παιδιά <40 kg: 5mg/kg/dose IV loading dose x 1 την ημέρα 1, και έπειτα θεραπεία συντήρησης 2.5 mg/kg/dose IV q24h Διάρκεια: το σύνολο 10 ημέρες (Mulangu, et al. NEJM 2019) Ενήλικες: 200 mg IV δόση εφόδου 1 ημέρα 1, και έπειτα θεραπεία συντήρησης 100 mg IV q24h	Για παιδιά <18 είναι διαθέσιμο με compassionate use όταν έχουν επιβεβαιωμένη σοβαρή νόσηση με COVID-19 Για ασθενείς >= 18 ετών μπορούν να συμμετέχουν στην κλινική μελέτη εφόσον πληρούν τα κριτήρια ένταξης που είναι <ul style="list-style-type: none"> • Εργαστηριακά επιβεβαιωμένο COVID-19 <72 hours πριν τη τυχαιοποίηση και παρουσιάζοντας ένα από τα ακόλουθα • Ακτινογραφικές αλλοιώσεις • Κλινική αξιολόγηση πνευμονίας και/ή SpO2 ≤94% • Ανάγκη χορήγησης οξυγόνου • Ανάγκη μηχανικής υποστήριξης
Hydroxychloroquine	Αναστέλλει την ενδοκυττάρια είσοδο του ιού αυξάνοντας το pH των ενδοσωματίων	Να αποφεύγεται σε ασθενείς με ψωρίαση και πορφυρία Το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει παράταση του QT Να χορηγείται με προσοχή ειδικά όταν συνχορηγείται και με άλλα φάρμακα που προκαλούν παράταση του QT όπως η azithromycin και LPV/RTV Να χορηγείται με προσοχή σε παιδιά με έλλειψη G6PD, με χρόνια ηπατικά προβλήματα, με μυοπάθεια και νευρολογικά νοσήματα.	Παιδιά: 7 mg/kg/day PO ανά q12-24h (max 400 mg/day) Διάρκεια: 5 ημέρες συνολικά Ενήλικες: 400 mg δόση εφόδου PO q12h x 2 ημέρα 1, και ακολουθεί θεραπεία συντήρησης με 200 mg PO q12h on Ημέρες 2-5	
Lopinavir/Ritonavir	Lopinavir (LPV) είναι αναστολέας πρωτεΐνάσης	Αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A; Παρουσιάζει σημαντικές αλληλεπιδράσεις με	Ηλικίες 14 ημερών 12 μηνών: LPV 300 mg/RTV 75 mg/m ² /dose PO δύο	

	Ritonavir (RTV) αναστέλλει το CYP3A μεταβολισμό του LPV αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις του στον ορό	άλλα φάρμακα. Μπορεί να προκαλέσει παράταση του QT ή/και παράταση του PR	<p>φορές την ημέρα</p> <p>>12 μηνών: LPV 230 mg/RTV 57.5 mg/m²/dose PO δύο φορές την ημέρα (max 400 mg LPV/100 mg RTV ανά δόση)</p> <p>Kaletra διάλυμα: LPV 80 mg with RTV 20 mg per 1 mL Kaletra χάπι: LPV 100 mg/RTV 25 mg και LPV 200/RTV 50 mg</p> <p>Διάρκεια θεραπείας μέχρι 14 ημέρες</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Πρακτικός υπολογισμός

Αριθμός χαπιών Lopinavir 100 mg/RTV 25 mg PO στα παιδιά δύο φορές την ημέρα

15 to 25 kg	2 χάπια
>25 to 35 kg	3 χάπια
>35 kg	4 χάπια