

PROPOSTE PER LA GESTIONE ASSISTENZIALE DEI PAZIENTI COVID19 IN ETA' PERINATALE, PEDIATRICA E ADOLESCENZIALE

(Versione 1. 4/4/2020)

IRCCS G. Gaslini (Genova)

La letteratura scientifica non fornisce al momento indicazioni chiare sulle terapie somministrabili ai pazienti affetti da COVID-19, sia nella fase di degenza sia nella fase di dimissione o di isolamento domiciliare (pazienti positivi al tampone o altamente sospetti). Attualmente vengono utilizzati farmaci resi disponibili per COVID-19 al di fuori delle indicazioni terapeutiche, utilizzabili empiricamente con schemi e protocolli terapeutici suggeriti da società scientifiche, enti regolatori, che però spesso non sono sovrapponibili.

Questo documento si pone l'obiettivo di fornire le indicazioni per il trattamento **dei pazienti pediatrici e adolescenti** affetti da COVID19 sulla base delle evidenze che si stanno raccogliendo nel corso delle ultime settimane di pandemia nei pazienti adulti. L'insorgenza della polmonite interstiziale è rara nei pazienti pediatrici (Xia et al.), con insorgenza apparentemente eccezionale di quadri di ARDS grave.

Quadro generale

L'infezione da COVID-19 determina un quadro clinico molto variabile, con un decorso benigno nell'80 % dei pazienti affetti in età adulta. Tuttavia, una complicanza grave e spesso letale è rappresentata dallo sviluppo della sindrome di insufficienza respiratoria nei vari gradi definiti di ARDS.

Nota importante:

Questo documento è stato redatto alla luce dell'estrema urgenza imposta dallo sviluppo della epidemia in Italia. Le evidenze sono quelle possibili evidenziabili dai dati disponibili in letteratura, dalle linee guide internazionali e dalla esperienza clinica maturata nelle prime settimane di contagio nei pazienti adulti e, in generale, sul trattamento maturato negli anni nel nostro Istituto sulle condizioni da rilascio citochinico sistemico e tissutale. **Ulteriori aggiornamenti/modifiche saranno resi disponibili sulla base delle evidenze che saranno raccolte nelle prossime settimane**

Indice

1) Definizione di ARDS	pag 2
2) Approccio terapeutico ai pazienti con polmonite/ARDS da COVID-19	pag 4
a) rationale per l'uso della terapia anti-infiammatoria	pag 4
b) trattamento anti-virale	pag 5
c) prevenzione complicanze trombo-emboliche	pag 6
d) Assistenza respiratoria	pag 6
3) Proposta operativa per trattamento polmonite/ARDS da COVID-19	pag 7
4) Tabelle	pag 10
5) Referenze	pag 13
6) Autori	pag 16

Definizione di ARDS

L'ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) viene definita nel paziente adulto in base alla "Berlin definition" (Tab. 1)¹.

Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	200 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥5 cm H ₂ O ^c
Moderate	100 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O
Severe	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.
^aChest radiograph or computed tomography scan.
^bIf altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: [PaO₂/FiO₂ × (barometric pressure/760)].
^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

Tab. 1: "The Berlin definition of ARDS".

Definizioni più specifiche sono state elaborate per il paziente pediatrico (Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference), introducendo il concetto di pediatric ARDS (PARDS)². Non sono indicati limiti di età per l'applicazione delle definizioni, tuttavia sono escluse le cause di insufficienza respiratoria ad origine neonatale (distress respiratorio del neonato prematuro, sindrome da inalazione di meconio, polmonite o sepsi perinatale, ernia diaframmatica congenita, etc.). Per quanto riguarda il paziente adolescente o giovane adulto, le definizioni PALICC possono essere utilizzate, a meno che non esistano controindicazioni sostenute da un razionale fisiopatologico o relativo alla fattibilità di uno specifico studio clinico. Si suggerisce quindi di utilizzare le definizioni PALICC in ambiente pediatrico, in modo da poter avere dati confrontabili tra centri differenti. Nella classificazione PALICC, la stratificazione in classi di gravità utilizza parametri maggiormente diffusi in ambito pediatrico, come l'Oxygenation Index (OI) o l'Oxygen Saturation Index (OSI), che tengono conto anche dell'entità del supporto ventilatorio meccanico applicato. Inoltre, vengono introdotti parametri derivabili dalla pulsossimetria (OSI, rapporto saturazione d'ossigeno/FiO₂ o S/F ratio) che possono essere calcolati indipendentemente dalla presenza di un catetere arterioso in sede. Infatti, contrariamente al rapporto PaO₂/FiO₂ ed all'OI, non richiedono un prelievo arterioso per la determinazione della PaO₂. Spesso, nei bambini, durante le fasi iniziali dell'assistenza respiratoria, non vengono posizionati accessi arteriosi.

Age	Exclude patients with peri-natal related lung disease		
Timing	Within 7 days of known clinical insult		
Origin of Edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload		
Chest Imaging	Chest imaging findings of new infiltrate(s) consistent with acute pulmonary parenchymal disease		
Oxygenation	Non Invasive mechanical ventilation		Invasive mechanical Ventilation
	Nasal mask CPAP or BiPAP	Oxygen via mask, nasal cannula or High Flow	Oxygen supplementation to maintain SpO ₂ ≥ 88% but OI < 4 or OSI < 5 ¹
	FiO ₂ ≥ 40% to attain SpO ₂ 88-97%	SpO ₂ 88-97% with oxygen supplementation at minimum flow ² : < 1 year: 2 L/min 1 – 5 years: 4 L/min 5 – 10 years: 6 L/min >10 years: 8 L/min	

Tab. 2

¹At risk of pediatric acute respiratory distress syndrome definition. ²Given lack of available data, for patients on an oxygen blender, flow for at-risk calculation = FiO₂ × flow rate (L/min) (e.g., 6L/min flow at 0.35 FiO₂ = 2.1 L/min). ³If PaO₂ not available, wean FiO₂ to maintain SpO₂ ≤ 97% to calculate oxygen saturation index.

Age	Exclude patients with peri-natal related lung disease				
Timing	Within 7 days of known clinical insult				
Origin of Edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload				
Chest Imaging	Chest imaging findings of new infiltrate(s) consistent with acute pulmonary parenchymal disease				
Oxygenation	Non Invasive mechanical ventilation		Invasive mechanical ventilation		
	PARDS (No severity stratification)		Mild	Moderate	Severe
	Full face-mask bi-level ventilation or CPAP ≥ 5 cm H ₂ O ²		$4 \leq OI < 8$	$8 \leq OI < 16$	$OI \geq 16$
	PF ratio ≤ 300		$5 \leq OSI < 7.5^1$	$7.5 \leq OSI < 12.3^1$	$OSI \geq 12.3^1$
	SF ratio $\leq 264^1$				
Special Populations					
Cyanotic Heart Disease	Standard Criteria above for age, timing, origin of edema and chest imaging with an acute deterioration in oxygenation not explained by underlying cardiac disease. ³				
Chronic Lung Disease	Standard Criteria above for age, timing, and origin of edema with chest imaging consistent with new infiltrate and acute deterioration in oxygenation from baseline which meet oxygenation criteria above. ³				
Left Ventricular dysfunction	Standard Criteria for age, timing and origin of edema with chest imaging changes consistent with new infiltrate and acute deterioration in oxygenation which meet criteria above not explained by left ventricular dysfunction.				

Tab. 3 Pediatric acute respiratory distress syndrome definition. OI = oxygenation index, OSI = oxygen saturation index. ¹Use Pao₂-based metric when available. If Pao₂ not available, wean Fio₂ to maintain Spo₂ $\leq 97\%$ to calculate OSI or oxygen saturation/Fio₂ ratio. ²For nonintubated patients treated with supplemental oxygen or nasal modes of noninvasive ventilation, see Figure 3 for at-risk criteria. ³Acute respiratory distress syndrome severity groups stratified by OI or OSI should not be applied to children with chronic lung disease who normally receive invasive mechanical ventilation or children with cyanotic congenital heart disease. $OI = (Fio_2 \times \text{mean airway pressure} \times 100) / Pao_2$, $OSI = (Fio_2 \times \text{mean airway pressure} \times 100) / Spo_2$.

L'evoluzione temporale delle manifestazioni cliniche è descritta in figura 1, con i corrispettivi quadri radiologici³.

INCUBATION PERIOD AND ONSET OF SYMPTOMS IN DAYS (SD)		FIRST WEEK				SECOND WEEK			
		WARD Illness day 4	WARD Illness day 5	WARD Illness day 6	WARD Illness day 7	WARD/ICU Illness day 8	ICU Illness day 9	ICU Illness day 10	ICU Illness day 11
SETTING									
REPEATED SAMPLING OF THE NASOPHARYNX AND TRACHEAL ASPIRATES IF INTUBATED BY RT-PCR FOR THE COVID-19		Initial important viral shedding	Decrease of the viral shedding sometimes associated with transient respiratory deterioration			Respiratory failure, increase of the viral shedding and viremia or Decrease of the viral shedding, and superinfections			Question of viral excretion unknown
OXYGEN THERAPY AND MECHANICAL VENTILATION		NO	Consider oxygen support	FNC	FNC followed by MV	MV		MV	
ORGAN FAILURE	Typical signs according to current publications Fever, cough, and shortness of breath (15%) bilateral pneumonia (75%) lymphopenia (85%), thrombocytopenia (82%), prothrombin time decreased (20%), elevated liver enzyme levels (about 30%)		Deterioration of respiratory status with most often spontaneous recovery			ARDS If shock because of superinfections Possible renal failure Neurological failure/urinary Hemostatic disorders			YES
CO-INFECTION/SUPERINFECTION		NOT LIKELY			Consider a possible HAP/HAP and other nosocomial infections (see text for diagnostic procedures)			Prebend immune pathways and late onset infections	
ANTIBIOTICS		NO			Consider antibiotic therapy			YES	
ANTIVIRAL AGENTS		NO			Consider antiviral agents if deterioration ⁴				

FNC = low-flow nasal cannula; MV = high-flow nasal cannula; VAP = healthcare-associated pneumonia; VAP - ventilator-associated pneumonia; MV = Mechanical ventilation;
⁴ The use of immunomodulation including corticosteroids is unlikely but debated

Fig. 1 Global picture of severe cases

APPROCCIO TERAPEUTICO A PAZIENTI CON POLMONITE/ARDS DA COVID-19

Al momento le basi per il trattamento dell'infezione da COVID si sono sviluppate su **4 diverse strategie**

1) trattamento immunosoppressivo/immunomodulante

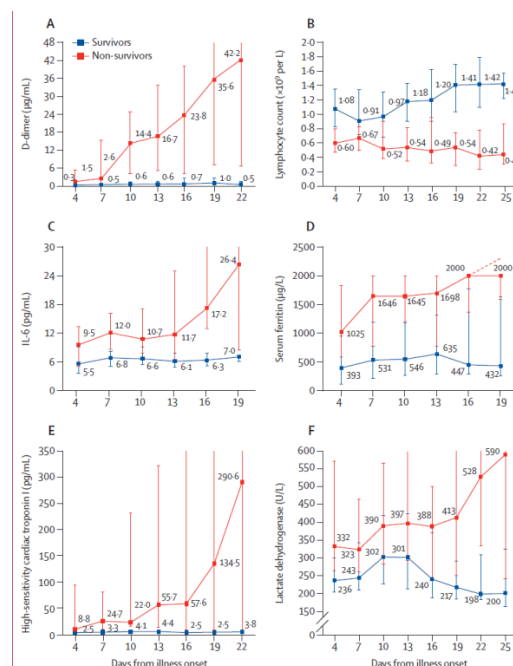
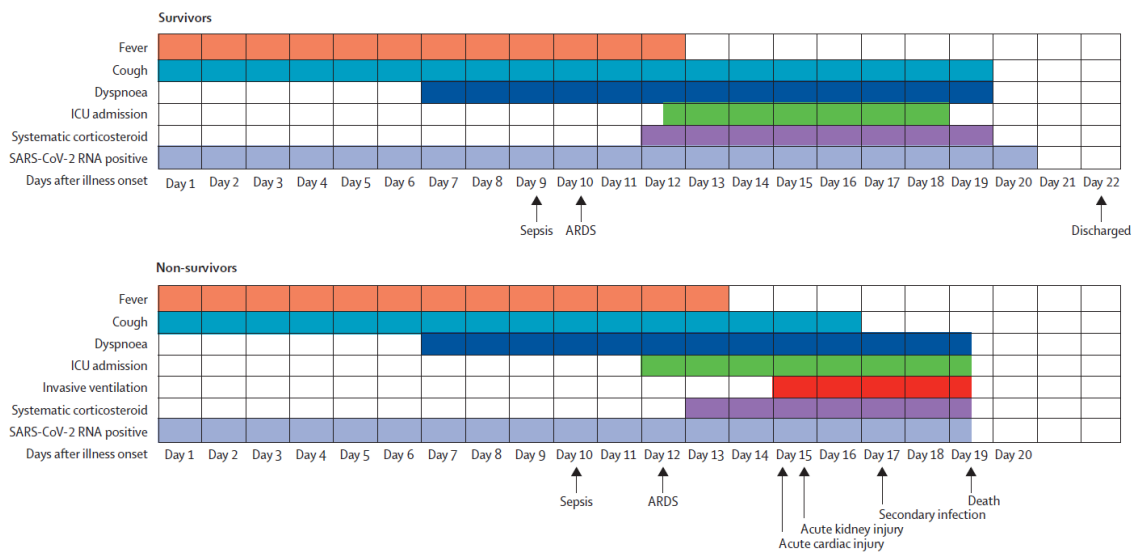
2) trattamento anti-virale

3) prevenzione complicanze trombo-emboliche

4) assistenza respiratoria

1) Razionale per l'Uso della terapia anti-infiammatoria/immunomodulante nei pazienti COVID-19

Dai dati disponibili in letteratura si evidenzia in modo chiaro la correlazione tra la persistenza dell'elevazione degli indici di flogosi e la progressione del danno polmonare con esito fatale nei pazienti con COVID-19 (Zhou et al).



I grafici dimostrano che l'esordio del grave quadro infiammatorio (febbre elevata e deciso incremento indici di flogosi) che porta a polmonite e insufficienza respiratoria avviene dopo la prima settimana dall'esordio dei sintomi. La presenza di chiari segni di attivazione macrofagica a livello sistemico e polmonare appare assolutamente compatibile con un quadro di intensa attivazione infiammatoria con *cytokine release* che ricordano in molti casi una sindrome di attivazione macrofagica a prevalente localizzazione polmonare (Metha et al.)

Nel corso delle ultime settimane è apparso evidente come un **approccio anti-infiammatorio precoce** nei pazienti che sviluppano il quadro di polmonite interstiziale si stia rilevando cruciale al fine di prevenire il danno polmonare che porta ad insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione assistita.

- Idrossiclorochina

Recenti studi hanno evidenziato il ruolo della cloroquina e dell'idrossiclorochina nella modulazione della risposta infiammatoria polmonare, nonché della clearance virale. L'FDA ha recentemente autorizzato il loro utilizzo nell'infezione da COVID-19.

- Cortisonici

L'uso dello steroide è stato sconsigliato nelle prime settimane di epidemia in Italia. Tuttavia tali indicazioni non sembrano supportate da evidenze convincenti. Al contrario: le linee diffuse delle Autorità Cinesi sulla gestione dei pazienti COVID-19 lo raccomandano nei pazienti che sviluppano una forte componente infiammatoria ("Handbook of COVID-19 and treatment"). Un recente studio retrospettivo sui pazienti COVID-19 ha evidenziato il ruolo protettivo dell'uso dello steroide nei pazienti che hanno sviluppato ARDS (Wu C et al, JAMA). Un altro studio cinese ha evidenziato il suo favorevole utilizzo anche nella fase precoce della malattia (Wang et al).

Questo comitato sostiene l'indicazione all'utilizzo precoce dello steroide nei pazienti che presentano la polmonite severa da COVID-19.

- Farmaci biologici anti-citochine

Alcune esperienze preliminari in Cina hanno evidenziato l'effetto dell'inibizione di IL-6 (Tocilizumab) nella ARDS da COVID-19 (Xu et al.). Tale risposta sembra essere confermata su casi aneddotici e casistiche trattate con farmaco ad uso compassionevole in queste settimane in Italia. Oltre al Tocilizumab, per cui sono state avviate in Italia 2 sperimentazioni cliniche, in queste settimane si sono praticate altre strategie terapeutiche con farmaci analoghi, come gli inibitori di interleuchina IL-1 e interferone gamma. Anche per queste molecole sono appena state avviate delle sperimentazioni approvate da AIFA.

Alla luce dell'esperienza maturata in questi anni nel trattamento delle malattie da attivazione macrofagica questo comitato sostiene l'indicazione primaria agli inibitori di IL-1 nei soggetti in età pediatrica con forme precoci di ARDS.

2) Trattamento anti-virale

Al momento attuale nessuno dei trattamenti con farmaci specificamente antivirali la combinazione lopinavir/ritonavir non si è dimostrata efficace su larga scala (e potrebbe anche avere interazioni importanti con altri trattamenti), mentre remdesivir e favipravir non sono al momento studiati a sufficienza in modo tale da poterne stabilire l'efficacia. Inoltre non si conosce una dose pediatrica per questi composti.

Per quanto riguarda l'uso di azitromicina, la sua combinazione con idrossiclorochina può aumentare il rischio di allungamento dell'intervallo QTc e quindi causare gravi aritmie potenzialmente mortali

Alla luce di questi dati, per il momento non si raccomanda l'utilizzo di farmaci antivirali al di fuori di quanto raccomandato nel protocollo

3) Prevenzione complicanze trombo-emboliche

La presenza di complicanze a carico del sistema emostatico sono sempre più segnalate nei soggetti affetti da COVID-19, soprattutto quando la compromissione respiratoria aumenta (1); da un iniziale incremento dei parametri di attivazione la coagulopatia secondaria al processo infiammatorio può arrivare fino ad una Coagulazione Intravascolare Disseminata conclamata (2;3) In aggiunta, sono riportate complicanze trombo emboliche e microtrombosi polmonare (4;5). Ultimamente sono comparsi in letteratura o sui siti web delle società scientifiche che descrivono le alterazioni coagulative secondarie all'infezione da COVID19 e suggeriscono delle strategie di prevenzione e/o gestione (2;4;6-8). Due gruppi cinesi, inoltre, su riviste non "peer reviewed", ipotizzano una attività antireplicazione virale oltre che anti trombotica per l'eparina (4) e il dipiridamolo, un blando antiaggregante piastrinico(9). Quanto sopra è segnalato nella fascia di età con maggiore espressione della patologia, adulti ed anziani mentre la rarità dei casi con sintomatologia seria o grave in età pediatrica ed adolescenziale (10;11) non consente di trarre alcuna informazione sugli aspetti specifici delle complicanze dell'infezione. Inoltre, i media hanno recentemente riportato rari decessi di adolescenti e neonati quantomeno correlati se non secondari alla infezione da COVID-19 (12-15).

La proposta di protocollo che segue pertanto si basa ed è estrapolato sulla analisi della comunque scarsa letteratura che riporta l'evoluzione degli adulti sulla base delle nostre conoscenze della emostasi pediatrica e delle complicanze trombotiche così come della loro gestione in questa fascia di età.

Il bambino presenta una incidenza di complicanze trombotiche molto inferiore rispetto all'adulto, anche in condizioni a rischio quali la chirurgia maggiore o il politrauma (16;17). L'incidenza delle complicanze trombotiche sotto i 18 anni è però maggiore nel neonato e nell'adolescente, sia per le particolarità del sistema emostatico in età neonatale, dove è latente una condizione di relativa trombofilia (18) , che per ragioni costituzionali e ambientali tipiche della seconda fascia di età (16).

E' pertanto ipotizzabile che il neonato e l'adolescente possano presentare maggiori complicanze trombotiche rispetto alle altre età pediatriche a seguito della infezione da COVID19 con complicanze infiammatorie gravi e conseguente iperattivazione del processo coagulativo come comincia ad emergere dai citati media.

In tutti i casi Verificare sempre la compatibilità tra i farmaci in proposti e con eventuali altre terapie:
<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

4) Assistenza respiratoria

I pochi dati a disposizione indicano una grave insufficienza respiratoria ipossiémica, secondaria a pneumopatia interstiziale che, almeno nelle fasi iniziali, poco si giova di elevate pressioni positive di fine espirazione (PEEP). La compliance polmonare è relativamente elevata.

Devono essere applicate strategie di ventilazione protettiva, titolando la PEEP in base alla risposta emodinamica ed all'eventuale impatto sullo spazio morto rapporto tra end-tidal CO₂ e PaCO₂ (ETCO₂/PaCO₂). Quanto più tale rapporto è inferiore a 1, tanto maggiore è lo spazio morto. È possibile che alla grave ipossiémia contribuisca in modo significativo la vasocostrizione ipossica, reversibile con l'utilizzo dell'ossido nitrico inalatorio. La TAC del torace può essere utile nell'identificare pattern di consolidamento polmonare che rientrino in quadri più tipici di ARDS, maggiormente responsivi al reclutamento ed alla pronazione³.

PROPOSTA OPERATIVA PER TRATTAMENTO POLMONITE/ARDS DA COVID-19

In tutti i casi Verificare sempre la compatibilità tra i farmaci in proposti e con eventuali altre terapie:
<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

1) Avvio di idrossiclorochina fino dai primi giorni di malattia, nei pazienti adolescenti o giovani adulti che presentano sintomi severi (febbre alta, intensa spossatezza) fin dai primi giorni di malattia.

2) Approccio anti-infiammatorio precoce nei pazienti che sviluppano un quadro infiammatorio severo con febbre alta e persistente, specie se si associato a dispnea ingravescente con segni iniziali di ARDS.

Si suggerisce un approccio a fasi modulari (vedi anche **Tabella 1**):

A) *Steroide*

Avvio di metil-prednisolone come approccio iniziale di routine alla dose di 1 mg / kg per via endovenosa una o due volte al giorno. La dose consigliata è quella di 1 mg/kg/die e.v. (ad es. 40 mg due volte al giorno per giovani adulti), incrementabile fino al 2 mg/kg (80 mg ogni 12 ore per giovani adulti). L'indicazione attuale è di effettuare brevi cicli della durata massima di 7 giorni.

Non esistono al momento indicazioni per dosi superiori. Tuttavia, è possibile sulla base della nostra esperienza, anche possa essere necessario l'utilizzo di boli di metil-prednisolone (500-1000 mg x 3 gg) potrebbero essere ipotizzati in pazienti con chiari segni di sistemici di attivazione macrofagica sistemica, come avviene nella sindrome da attivazione macrofagica virus-indotta (La Rosè et al).

B) *Farmaci anti-citochine **ad alte dosi** (anti-IL-6 o, se non disponibile, anti IL-1)*

- Anakinra: 5-10 mg/kg ev in 3 dosi refratte, come da esperienze in letteratura su sepsi e sindrome da attivazione macrofagica (Shakoory B et al.; Eloseily EM et al.). La somministrazione del dosaggio sopra citato potrà essere effettuato per 3 giorni sulla base della risposta clinica (andamento dei parametri infiammatori, funzionalità respiratoria), con successiva graduale riduzione del farmaco fino a normalizzazione degli indici di flogosi.

- Tocilizumab: 8 mg/kg mg (dosaggio massimo 800 mg nei giovani adulti) ev in 1 unica somministrazione ripetibile a giudizio clinico dopo 24-48 ore. Il comitato, alla luce delle esperienze nell'utilizzo di questo farmaco in età pediatrica sconsiglia la seconda somministrazione ad alto dosaggio.

C) *plasma exchange con filtri anti-citochine.*

Nei pazienti non responder o in setting con adeguato monitoraggio potrebbe essere considerato l'uso di plasma exchange con filtri anti-citochine collegati o meno a circuiti di renal replacement therapy (Bottari et al.)

Parametri infiammatori di laboratorio da monitorare: leucociti totali, linfociti, neutrofili, PCR, LDH, ferritina, D-dimero.

3) Avvio profilassi/terapia anticoagulativa

A) *Anamnesi trombotica personale e familiare*

Sarà opportuno un **approfondimento anamnestico** che indagherà in merito alla presenza di familiarità per eventi trombotici venosi in età < 45 aa o assunzione di terapie antitrombotiche per cause non anatomiche (cardiopatie) o funzionali (fibrillazione atriale) nei genitori e fratelli oltre che nel probando.

B) *Ricerca trombofilie ereditarie*

La letteratura non parla del ruolo delle **trombofilie ereditarie** nell'ambito delle complicanze trombotiche da COVID19. L'esperienza però ci insegna che in occasione di condizioni infettive/infiammatorie anche banali i bambini portatori di omozigosi o doppia eterozigosi per le mutazioni del Fattore V Leiden o della Protrombina G20210A, asintomatici fino al momento dell'infezione, possono sviluppare gravissime complicanze trombo emboliche venose. La presenza di tali mutazioni quindi andrà cercata in tutti i pazienti che richiedono ospedalizzazione per complicanze respiratoria da COVID 19 (ARDS moderata o grave)

C) *Vitamina K*

A tutti i pazienti con problemi respiratori, soprattutto se neonati, andrà garantito un adeguato apporto di vitamina K , perché non si verifichino carenze di Proteina C e S per tale ragione (0,5 mg/kg/settimana e.v.)

D) *Monitoraggio di laboratorio*

I pazienti con ARDS moderata o grave di qualunque grado dovranno essere monitorati quotidianamente per screening coagulativo (PT e PTT), dosaggio di fibrinogeno, Antitrombina, Proteina C e Proteina S.

E) *Profilassi antitrombotica generale:*

evitare accessi venosi in vena femorale

F) *Profilassi antitrombotica meccanica (calze elastiche)*

NON si ritiene di attuarla preferendo la profilassi antitrombotica farmacologica.

G) *Profilassi antitrombotica farmacologica (Vedi Tabella 2)*

H) *Selezioni dei pazienti (vedi Tabella 3)*

Poiché la letteratura non consente di individuare dei parametri coagulativi critici sui quali basare l'indicazione e l'intensità del trattamento anticoagulante, l'avvio della profilassi o terapia anticoagulante sarà modulato in base al quadro clinico respiratorio, all'età e alla presenza di fattori di rischio accessori.

I) *Indicazioni alla profilassi antitrombotica in Adolescenti e giovani adulti:*

Applicando il "**Padua prediction score**" (28) accettato a livello internazionale, considerando gli adolescenti simili agli adulti, si ravvisa indicazione alla tromboprofilassi già in presenza di ipomobilizzazione e infezione acuta. L'insufficienza respiratoria è un ulteriore motivo di profilassi. Per le peculiarità della patologia COVID19 si ritiene di preferire la tromboprofilassi farmacologica a quella meccanica.

L) *Trattamenti aggiuntivi*

In caso di **diminuzione della proteina C** confermato in pazienti con quadro di **ARDS moderata o grave** si prevede la somministrazione di concentrato di proteina C plasmaderivata (**Ceprotrin**) **100 U/kg e poi 50 U/kg ogni 8 h**. Le dosi successive andranno discusse con il consulente UOSD Emostasi e Trombosi

4) Assistenza respiratoria

A) *Assistenza respiratoria non invasiva*

L'utilizzo di nasocannule ad alto flusso (HFNC) è generalmente sconsigliato per il rischio di aerosolizzazione delle secrezioni e contaminazione ambientale con il virus. Si tratta, tuttavia, di una modalità di supporto generalmente molto ben tollerata dai bambini, in grado di erogare miscele aria/ossigeno titolabili ed umidificate. Le HFNC sono indicate se il paziente è isolabile, se mantiene una SatO₂ < 92% in aria ed è tachipnoico in base ai valori normali di frequenza respiratoria per l'età.

I flussi (L/min) vengono così impostati:

- 3-4 Kg: 5

- 4-7 Kg: 6
- 8-10 Kg: 7-8
- 11-14 Kg: 9-10
- 15-20 Kg: 10-15
- 21-25 Kg: 15-20
- > 30 Kg > 25

La FiO_2 viene impostata inizialmente a 0.4 ed incrementata sino a 0.6 se necessario. I target terapeutici sono:

- Miglioramento della dinamica respiratoria;
- Frequenza respiratoria prossima ai valori normali per età;
- $SatO_2 > 94-97\%$
- $PaCO_2 < 55$ mmHg, $pH > 7.25$

Se le HFNC sono inefficaci, si passa a casco CPAP con i seguenti parametri:

- CPAP incrementabile da 7.5 a 12 cmH_2O
- FiO_2 incrementabile da 0.4 a 0.6

Se i target terapeutici sopra descritti non vengono raggiunti, si passa a ventilazione meccanica invasiva².

B) Ventilazione Meccanica Invasiva

Parametri di ventilazione protettiva:

- PEEP 7.5-15 cmH_2O , titolata in base all'ossigenazione, al rapporto $ETCO_2/PaCO_2$, alla saturazione venosa di ossigeno (SvO_2) ed alla pressione di plateau (ventilazione volumetrica);
- Volume Tidal 5-8 mL/Kg, valori fisiologici possono essere tollerati;
- Ventilazione volumetrica: pressione di plateau 28 cmH_2O (tollerabile sino a 32), driving pressure 12-14 cmH_2O ;
- Ventilazione pressiométrica: pressione sopra PEEP 10-18 cmH_2O ;
- Frequenza respiratoria regolata in base ai valori normali per l'età.

Se $OSI > 12$, $pH < 7.25$, $PaCO_2 > 55-60$, considerare ventilazione oscillatoria ad alta frequenza, ossido nitrico inalatorio ed ECMO².

Tabella 1. Proposta per il trattamento anti-infiammatorio pazienti con malattia COVID-19 (**Versione 1. 02/4/20**)

Criteri per decisione terapeutica in COVID-19 +	Parametri laboratoristici utili per identificare l'iperinfiammazione	Trattamento proposto
<p>Forme Lievi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febbre isolata e/o altri sintomi caratteristici senza febbre • In assenza di disturbi respiratori o fabbisogno di O2 Tp • Assenza di polmonite 		<p>Giovani adulti: Idrossiclorochina 400 mg q12 il 1° giorno, quindi 200 mg q12 per 7-10 giorni totali</p> <p>Bambini/adolescenti: 4-6 mg/kg per 7-10 giorni</p>
<p>Comparsa o persistenza di febbre elevata dopo 5-7 giorni dall'esordio, tosse insistente e almeno uno di questi segni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FR > 30 atti min • SO2 in AA < 92% • PaO2/FiO2 < 300 • Estesi Infiltrati polmonari <p>Nessun sospetto clinico di sovrainfezione batterica (improbabile nella prima settimana e in chi non è ospalizzato o con comorbidità)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Linfopenia • PCR > 10 mg/dL • Aumento LDH 2x valori normali • Aumento d-dimero > 2 VN • Aumento ferritina > 2 VN 	<ul style="list-style-type: none"> • Ospedalizzazione se non c'è possibilità di recall telefonico o altro monitoraggio (pz a rischio di rapido deterioramento) • Idrossiclorochina (come sopra) • Metilpredisolone Giovani adulti : 40 mg x 2 da incrementare a 80 mg x 2, se non risposta clinica entro 48 ore Bambini: 1 mg/kg/die , da incrementare a 2 mg/kg/die se non risposta clinica entro 48 ore • Profilassi anticoagulativa (Vedi Tab 2 e 3)
<p>Incremento fabbisogno ossigeno</p>	<p>Persistenza di elevazione parametri infiammatori o insufficiente riduzione</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra <p>Dose d'attacco. Giovane adulto: 100 mg e.v. tre volte al giorno per 3 giorni</p> <p>Paziente pediatrico 5-10 mg/kg e.v. (max 300 mg) per 3 gg</p> <p>Modulare il farmaco con dosi a scalare sulla base dell'andamento clinico fino a normalizzazione degli indici di flogosi e/o miglioramento della funzione respiratoria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg mg (dosaggio massimo 800 mg) ev in 1 unica somministrazione
<p>Ulteriore peggioramento</p>	<p>Persistenza di elevazione parametri infiammatori o insufficiente riduzione</p>	<p>filtri per citochine</p>

In tutti i casi Verificare sempre la compatibilità tra i farmaci in proposti e con eventuali altre terapie:
<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

Tabella 2 Farmaci utilizzabili per profilassi e terapia anticoagulante

		Neonato	> 28 gg	Monitoraggio
Eparina sodica	Profilassi	15U/kg/h	10U/Kg/h	antiFXa 0,1-0,3 UI/ml
	Terapia	Bolo 100 U/Kg 28U/Kg/ora	Bolo 75 U/Kg 20U/Kg/h	antiFXa 0,3-0,7 UI/ml
Enoxaparina¹	Profilassi	150U/Kg/die s.c	100U/Kg/die s.c	antiFXa ² 0,2-0,4 UI/ml
	Terapia	150 U/kg/12h s.c.	100 U/kg/12h s.c.	antiFXa ² 0,5-1.0 UI/ml
Fondaparinux³	Terapia	Da un anno di età 0,1 mg/kg/24 h s.c.		Nessun monitoraggio
Bivalirudina⁴	Terapia	0,125 mg/kg/bolo 0,125 mg/kg/h		aPTT doppio del basale

In tutti i casi Verificare sempre la compatibilità tra i farmaci in proposti e con eventuali altre terapie:
<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

¹ In caso di problemi di compliance la stessa dose prevista sottocute può essere somministrata e.v. in 30'(23)

² da misurare su campione raccolto a 4h dalla somministrazione

³ Solo da 1aa (24) – privo di antidoto

⁴ in caso di inefficacia dell'eparina o sospetta piastrinopenia da eparina - priva di antidoto - emivita 25' (25-27)

Tabella 3. Selezioni dei pazienti per profilassi/terapia anticoagulante

ETA'	FATTORI DI RISCHIO	ARDS	Profilassi	Terapia
≤ 28gg ⁵	Nessuno	Moderata	✓	
		Grave		✓
	Trombofilia familiare (anamnesi) o di laboratorio	Moderata		✓
		Grave		✓
29gg-12aa ⁶	Nessuno	Moderata		
		Grave	✓	
	Trombofilia familiare (anamnesi) o di laboratorio	Moderata	✓	
		Grave		✓
>12aa	Nessuno	Moderata	✓	
		Grave		✓
	Trombofilia familiare (anamnesi) o di laboratorio	Moderata		✓
		Grave		✓

**In tutti i casi Verificare sempre la compatibilità tra i farmaci in proposti e con eventuali altre terapie:
<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>**

⁵ in caso di nato pretermine considerare fino a due mesi

⁶ in caso di nato pretermine considerare dall'inizio del terzo mese di vita

Referenze generali e per terapie anti-infiammatoria

1. Ahn M, Anderson DE, Zhang Q, et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat Microbiol* 2019;4(5):789-99. doi: 10.1038/s41564-019-0371-3
2. Bottari et al. Extracorporeal blood purification techniques in children with hyper-inflammatory syndromes: a clinical overview 2019 vol. 85 (5) pp. 1265-12
3. Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB et al. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Feb;72(2):326-334.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. La Rosée P1, Horne A2, Hines M3 et al. *Blood*. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. 2019 Jun 6;133(23):2465-2477.
6. Metha et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* March 16th, 2020
7. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa248
8. Ren R, Wu S, Cai J, et al. The H7N9 influenza A virus infection results in lethal inflammation in the mammalian host via the NLRP3-caspase-1 inflammasome. *Sci Rep* 2017;7(1):7625. doi: 10.1038/s41598-017-07384-5
9. Smith T, Bushek J; Prosser T. COVID-19 Drug Therapy – Potential Options. https://www.elsevier.com/___data/assets/pdf_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy_Mar-2020.pdf
10. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med.* 2016 Feb;44(2):275-8.
11. Wang Y. et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China *MedRxiv* March 13th, 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
12. Wu C, Chen X, Cai Y 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 Mar 13:e200994. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
13. Wu Z, McGoogan JM. 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* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.2648
14. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Mar 5. doi: 10.1002/ppul.24718.
15. Xu X, Han M, LI T, et al. Effect treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv.20200300026.v*

16. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11:S0140-6736(20)30566-3.

Linee Guida: ^Handbook of COVID-19 and treatment (Zhejiang University School)

Referenze per terapia anticoagulante

1. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Feb 19.
2. Tang N. Coagulation tests In COVID-19 2020 [cited 2020 Apr 2] Available from https://academy.isth.org/pdfviewer/web/viewer.html?file=https%3A//academy.isth.org/isth/2020/covid-19/document%3Fc_id%3D290512%26type%3Djournal_article.
3. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Apr;18(4):786-7.
4. Obe BH, Retter A, McClintock C. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Critical Care Clinical Guidelines 2020 [cited 2020 Apr 2] Available from <https://academy.isth.org/isth/2020/covid-19/290535/session.speakers.brigham.and.womens.hospital.covid-19.critical.care.clinical.html?f=menu%3D8%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Alabel%3D19794>.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7.
6. Baumann Kreuziger L, Lee A, Garcia D, Cuker A, Connors JM. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions 2020 [cited 2020 Apr 2] Available from <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.
7. Tachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Mar 25.
8. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, Liu L, Lu W, Gosun X, Li JLLW. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *Preprints* 2020;2020020407.
9. Liu X, Li Z, Liu S, Chen Z, Sun J, Zhao Z, Huang Y, Zhang Q, Wang J, Shi Y, et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction. *medRxiv* 2020 Feb 29.
10. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, Kenny SE, Viner R, Hewer SL, Southern KW. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir.Med* 2020 Mar 27.
11. Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S, Wang Y, Wang W, Xing Q. Epidemiological and Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 2020 [cited 2020 Apr 3] Available from <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20027078v2>.
12. Connecticut governor says newborn died of coronavirus 2020 Available from https://edition.cnn.com/world/live-news/coronavirus-pandemic-04-01-20-intl/h_caf5651a392f249caab8b1302d9c9bc9.
13. First death of infant in connection with coronavirus reported in the US 2020 Available from https://edition.cnn.com/world/live-news/coronavirus-outbreak-03-28-20-intl-hnk/h_19fb469fd4ebf93894c1d5c248dfcf0c.
14. Coronavirus in France: healthy 16 year-old dies of COVID-19 2020 [cited 2020 Apr 3] Available from <https://www.euronews.com/2020/03/27/coronavirus-in-france-healthy-16-year-old-dies-of-covid-19>.

15. Boy, 13, becomes UK's youngest coronavirus victim 2020 Apr 3 Available from <https://edition.cnn.com/2020/03/31/uk/youngest-coronavirus-victim-uk-gbr-intl/index.html>.
16. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res* 2006;118(1):3-12.
17. Mahajerin A, Branchford BR, Amankwah EK, Raffini L, Chalmers E, van Ommen CH, Goldenberg NA. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models. *Haematologica* 2015 Aug;100(8):1045-50.
18. Jaffray J, Young G. Developmental hemostasis: clinical implications from the fetus to the adolescent. *Pediatr.Clin.North Am* 2013 Dec;60(6):1407-17.
19. Pilli VS, Datta A, Afreen S, Catalano D, Szabo G, Majumder R. Hypoxia downregulates protein S expression. *Blood* 2018 Jul 26;132(4):452-5.
20. El BA, Hussein HA, bou-Elew HH, bdel Kader MS. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in hypoxic newborns. *Pediatr.Crit Care Med* 2004 Mar;5(2):163-6.
21. Bartolome S, Wood JG, Casillan AJ, Simpson SQ, O'Brien-Ladner AR. Activated protein C attenuates microvascular injury during systemic hypoxia. *Shock* 2008 Mar;29(3):384-7.
22. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandao LR, Capman T, Chan AKC, Hanson S, Male C, Meerpohl J, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3292-316.
23. Crary SE, Van OH, Journeycake JM. Experience with intravenous enoxaparin in critically ill infants and children. *Pediatr.Crit Care Med* 2008 Nov;9(6):647-9.
24. Ko RH, Michieli C, Lira JL, Young G. FondaKIDS II: long-term follow-up data of children receiving fondaparinux for treatment of venous thromboembolic events. *Thromb Res* 2014 Sep;134(3):643-7.
25. Young G, Tarantino MD, Wohrley J, Weber LC, Belvedere M, Nugent DJ. Pilot dose-finding and safety study of bivalirudin in infants <6 months of age with thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007 Aug;5(8):1654-9.
26. O'Brien SH, Yee DL, Lira J, Goldenberg NA, Young G. UNBLOCK: an open-label, dose-finding, pharmacokinetic and safety study of bivalirudin in children with deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2015 Sep;13(9):1615-22.
27. Hasija S, Talwar S, Makhija N, Chauhan S, Malhotra P, Chowdhury UK, Krishna NS, Sharma G. Randomized Controlled Trial of Heparin Versus Bivalirudin Anticoagulation in Acyanotic Children Undergoing Open Heart Surgery. *J Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2018 Dec;32(6):2633-40.
28. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, De BE, Tormene D, Pagnan A, Prandoni P. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010 Nov;8(11):2450-7.
29. Schellongowski P, Bauer E, Holzinger U, Staudinger T, Frass M, Laczika K, Locker GJ, Quehenberger P, Rabitsch W, Schenk P, et al. Treatment of adult patients with sepsis-induced coagulopathy and purpura fulminans using a plasma-derived protein C concentrate (Ceprotin). *Vox Sang.* 2006 May;90(4):294-301.
30. Baratto F, Michielan F, Meroni M, Dal PA, Boscolo A, Ori C. Protein C concentrate to restore physiological values in adult septic patients. *Intensive Care Med* 2008 Sep;34(9):1707-12.

31. Fischer D, Schloesser RL, Nold-Petry CA, Nold MF, Veldman A. Protein C concentrate in preterm neonates with sepsis. *Acta Paediatr* 2009 Sep;98(9):1526-9.
32. Decembrino L, D'Angelo A, Manzato F, Solinas A, Tumminelli F, De SA, De Lazzari S, Padovani E, Magarotto M, Chiandetti L, et al. Protein C concentrate as adjuvant treatment in neonates with sepsis-induced coagulopathy: a pilot study. *Shock* 2010 Oct;34(4):341-5.

Bibliografia su assistenza respiratoria

1. ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
2. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun;16(5):428-39. doi: 10.1097/PCC.0000000000000350.
3. Bouadma L: Severe SARS CoV2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*. 2020 Apr;46(4):579-582. doi: 10.1007/s00134-020-05967-x. Epub 2020 Feb 26

La presente versione (1.0 del 4/4/2020) è stata redatta ed approvata da

Dr. Marco Gattorno,
UOSD Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze
(redazione ed approvazione)

Dr. Elio Castagnola
UOC Malattie Infettive – Comitato Buon Uso del Farmaco
(redazione ed approvazione)

Dr Angelo Claudio Molinari
UOSD Centro Ematologia e Patologie della coagulazione, emostasi clinica e di laboratorio
(redazione ed approvazione)

Dr. Andrea Moscatelli
UOC Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica
(redazione ed approvazione)

Prof. Luca Ramenghi
UOC Patologia Neonatale
(approvazione)

Dr. Salvatore Renna
UOC Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso
(approvazione)

Dr. Oliviero Sacco
UOC Pneumologia
(approvazione)

Prof. Angelo Ravelli
UOC Clinica Pediatrica – Reumatologia
(redazione ed approvazione)

Dr.ssa Paola Barabino
UOC Farmacia – Comitato Buon Uso del Farmaco
(approvazione)

Dr.ssa Valentina Iurilli
UOC Farmacia – Comitato Buon Uso del Farmaco
(approvazione)

Dr. Sandro Dallorso
UOSD Assistenza Domiciliare – Comitato Buon Uso del Farmaco
(approvazione)

Dr Enrico Verrina
UOC Nefrologia e Dialisi – Comitato Buon Uso del Farmaco
(approvazione)

IRCCS Istituto G. Gaslini - Genova