

Data **31. GEN. 2022**

Protocollo N° **43716** Class: **C-104** 72.00.00.00. Fasc.

Allegati N° 1

Oggetto: Emergenza COVID-19. "Aggiornamento sulla gestione clinica ospedaliera del paziente pediatrico con accertata infezione da SARS-CoV-2".

Ai Direttori Generali
Aziende Ulss del Veneto
Azienda Ospedale-Università di Padova
Azienda Ospedaliera Universitarie Integrata di Verona
IRCCS - IOV
Azienda Zero

Ai Presidenti regionali
AIOP
ARIS

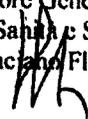
e, p.c.: Al Presidente della Regione del Veneto

All'Assessore regionale alla Sanità
Servizi Sociali - Programmazione Socio Sanitaria

Si trasmette il documento riportato in oggetto, approvato dal Comitato Scientifico COVID-19, ex DGR n. 269/2020, che va a sostituire il precedente documento del 28.3.2020 inviato a Codeste Aziende con nota prot. 154234 del 14 aprile 2020.

L'occasione è gradita per porgere cordiali saluti.

Il Direttore Generale
dell'Area Sanità e Sociale
Dr. Luciano Flor



Direzione Programmazione Sanitaria
Il Direttore: Dr. Claudio Pilerci

Area Sanità e Sociale
Palazzo Molin - S. Polo, 2513 - 30123 Venezia - tel. 041/2793447-3540 -1411
e-mail: area.sanitasociale@regione.veneto.it - pec.: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it

Fatturazione elettronica - Codice Univoco Ufficio 95VBT1

Aggiornamento sulla gestione clinica ospedaliera del paziente pediatrico con accertata infezione da SARS-CoV-2

Versione 0.2 del 27/01/2022

Gruppo di lavoro

Prof.ssa Liviana Da Dalt

Dott.ssa Susanna Masiero

Dott. Daniele Donà

Dott.ssa Sara Rossin

Dott.ssa Costanza Di Chiara

Prof. Giorgio Perilongo

Prof. Carlo Giaquinto

Dott. Tiziano Martello*

Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Direzione Medica*,
Azienda Ospedaliera-Università' di Padova

Sommario

| | |
|---|-----------|
| Sommario | 2 |
| 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE | 3 |
| 2. BACKGROUND | 3 |
| 3. DEFINIZIONE DI CASO E CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ | 5 |
| 3.1 DEFINIZIONE DI CASO..... | 5 |
| 3.1.1 CASO CONFERMATO | 5 |
| 3.2 CLASSIFICAZIONE | 6 |
| 4. ACCERTAMENTI | 7 |
| 4.1 ACCERTAMENTI EMATOCHIMICI E STRUMENTALI..... | 7 |
| 4.2 RADIOGRAFIA DEL TORACE | 7 |
| 4.3 ULTERIORI ACCERTAMENTI | 7 |
| 5. INDICAZIONI AL RICOVERO | 8 |
| 5.1 CENTRALIZZAZIONE DEL PAZIENTE | 8 |
| 6. TRATTAMENTO | 9 |
| 6.1 TRATTAMENTO PRECOCE NEL PAZIENTE CON COMORBIDITÀ: uso di Anticorpi Monoclonali | 9 |
| 6.2 TRATTAMENTO SPECIFICO DEL PAZIENTE SINTOMATICO | 10 |
| 7 APPENDICE | 11 |
| Bibliografia | 12 |

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura ha lo scopo di fornire le indicazioni e le responsabilità nel percorso di diagnosi e cura del bambino e adolescente che giunge negli Ospedali della Regione Veneto per accertata infezione da SARS-COV-2.

2. BACKGROUND

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), fino ad oggi sono più di 310 milioni le persone con diagnosi di COVID-19 a livello globale, di cui circa 8 milioni in Italia (1). Nel nostro Paese, dall'inizio della pandemia, i pazienti pediatrici infetti da SARS-CoV-2 rappresentano circa il 25% dei casi totali (2).

Differentemente da quanto osservato nella popolazione adulta, nei bambini l'infezione da SARS-CoV-2 decorre prevalentemente in maniera pauci-sintomatica (3,4). I sintomi più comuni sono febbre, rinite e tosse, faringodinia, sintomi gastrointestinali (vomito, inappetenza, diarrea) e cefalea (3-8). A questi si possono aggiungere, anche se raramente, altri molteplici sintomi come emerge dalla figura 1.

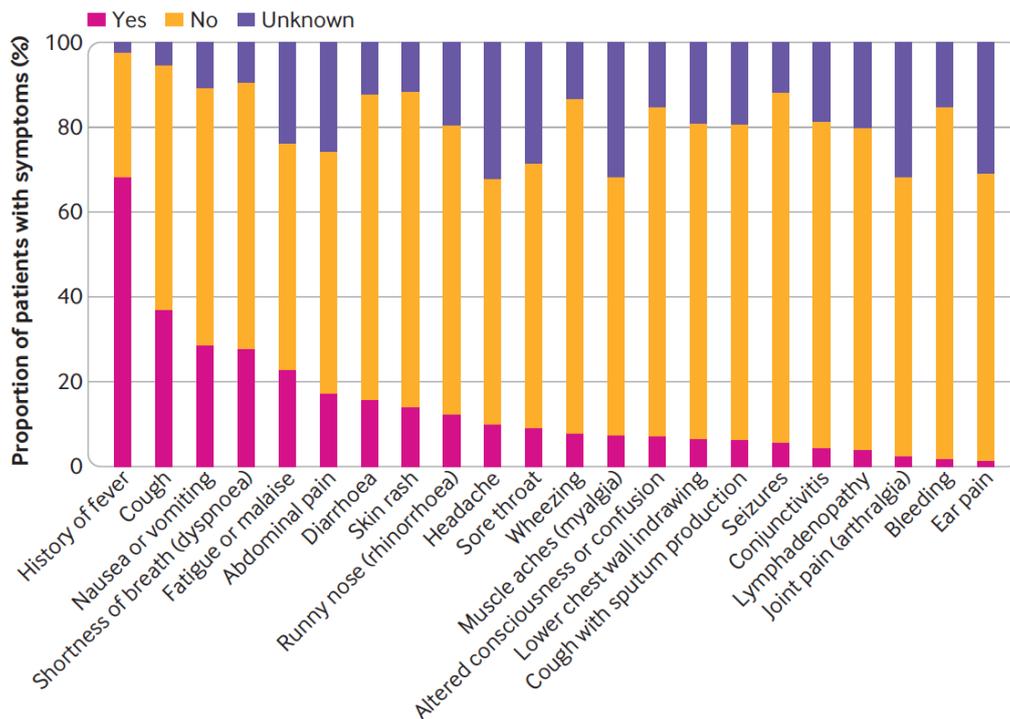


Fig. 1 | Proportion of patients presenting with each symptom

Figura 1: Swann et al, BMJ 2020

Aggiornamento sulla gestione clinica ospedaliera del paziente pediatrico con accertata infezione da SARS-CoV-2

Nonostante ciò, nel 1-2% dei casi l'infezione da SARS-CoV-2 può evolvere in forma grave/critica con necessità di ricovero in Terapia Intensiva anche nella popolazione pediatrica (3,4).

Il rischio di sviluppare una forma grave/critica di COVID-19 aumenta per i pazienti più vulnerabili, quali i pazienti con malattia cronica (9) (tra cui cardiopatie congenite, malattie dell'apparato respiratorio, immunodeficienze congenite o acquisite, obesità, diabete, neoplasie) e i neonati sotto il mese di vita. Come già osservato per l'adulto la frequenza dei diversi sintomi può variare con l'evoluzione dell'epidemia, la copertura vaccinale e le diverse varianti.

Alla luce di ciò, è indicato mantenere in tali pazienti un atteggiamento prudentiale con stretto monitoraggio clinico e più bassa soglia per il ricovero.

Recentemente è stato approvato da AIFA per i pazienti fragili di età ≥ 12 anni (e peso corporeo ≥ 40 kg) con COVID-19 per la profilassi pre e post-esposizione e pauci-sintomatici, l'utilizzo degli anticorpi monoclonali con lo scopo di ridurre il rischio di evoluzione grave dell'infezione. I criteri di eleggibilità del paziente candidato alla somministrazione di anticorpi monoclonali sono stati recentemente rivisti dalla "Italian inter-society consensus statement" (10) – (vedi tabella 1 e Tabella 3 in appendice).

| |
|--|
| Indice di massa corporea (BMI) >30 o > 95ile per età e genere |
| Insufficienza renale cronica incluse dialisi peritoneale o emodialisi |
| Diabete mellito non controllato (HbA1c $>9\%$ o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche |
| Immunodeficienza primitiva o secondaria |
| Malattia cardio-cerebrovascolare |
| Malattia respiratoria cronica (asma, fibrosi polmonare o che necessitino di O ₂ terapia per ragioni diverse da SARS-CoV-2) |
| Epatopatia cronica |
| Emoglobinopatie |
| Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative |

Tabella 1: fattori di rischio per lo sviluppo di patologia grave

Il monitoraggio del paziente in ambiente ospedaliero permette inoltre l'avvio tempestivo di terapia non solo di supporto ma anche specifica.

Visto l'attuale incremento esponenziale dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica, della diffusione della nuova variante virale Omicron (*Comunicato Stampa N°03/2022 - Covid-19: flash survey Iss, il 3 gennaio l'81% dei campioni positivi a Omicron*), e dell'esperienza clinica e scientifica maturata nel corso della pandemia, si rivedono i criteri di ospedalizzazione e centralizzazione di tali pazienti.

Aggiornamento sulla gestione clinica ospedaliera del paziente pediatrico con accertata infezione da SARS-CoV-2

Il presente documento riguarda la gestione clinica del bambino con infezione acuta da SARS-CoV-2. Le indicazioni contenute derivano dall'esperienza clinica maturata in questi due anni e dagli studi, prevalentemente osservazionali, presenti in letteratura.

Le decisioni cliniche sui singoli pazienti rimangono comunque a carico del medico con in cura il bambino.

Si danno invece per acquisiti gli elementi organizzativi dettagliati nella versione 0.1 del presente documento del 28.03.2020 e la messa in atto delle procedure per la prevenzione e il contenimento dell'infezione all'interno delle singole Unità Operative, come da indicazione pervenute dalle note Regionali.

3. DEFINIZIONE DI CASO E CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ

3.1. DEFINIZIONE DI CASO

La definizione di caso è riportata nella circolare del Ministero della Salute 08/01/2021.

| |
|---|
| Bambino/adolescente con: febbre (TC >37,5 C ascellare) e/o sintomi respiratori (rinite, tosse e dispnea) e/o sintomi gastrointestinali (vomito, diarrea)* con o senza contatto stretto con un caso probabile o confermato di COVID-19 nei 10 giorni precedenti |
|---|

* a questi si possono aggiungere i più rari segni e sintomi riportati in figura 1.

3.1.1. CASO CONFERMATO

Un bambino/adolescente con una conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2, effettuata tramite tampone molecolare (coerentemente con lo stato di necessità ed in base alla capacità di testing della struttura può essere effettuata tramite tampone antigenico rapido di III o IV generazione).

3.2. CLASSIFICAZIONE

In base alla gravità clinica i pazienti SARS-Cov-2 positivi si possono dividere in lieve, moderato, grave, critico come riportato in tabella 2.

| | LIEVE | MODERATO | GRAVE | CRITICO |
|-------------------------|--|---|---|--|
| Febbre | si | si | si | si |
| Compromissione generale | no | no | si | si |
| Respiratorio* | Rinite, congestione nasale, tosse SatO2 >95% in aria ambiente | Polidispnea lieve-moderata satO2 92- 95% in aria ambiente | Distress severo SatO2 ≤92% in aria ambiente | ARDS |
| Cardio-vascolare* | emodinamicamente stabile | emodinamicamente stabile | Tachicardia (in assenza di febbre) TR > 2 sec | Tachicardia (in assenza di febbre) TR > 2 sec Ipotensione/ compromissione d'organo |
| Idratazione | disidratazione lieve (perdita di peso <3-5%) | disidratazione moderata (perdita di peso 5%- 10% nel lattante e 3-6% nel bambino) | Disidratazione grave (perdita di peso > 10% lattante e >6% del bambino) | Disidratazione grave (perdita di peso > 10% e >6% del bambino) con compromissione emodinamica |
| Neurologico | no | no | Convulsioni - alterazione stato di coscienza | Coma |

*Pediatric Advanced Life Support – AHA, 2021

Tabella 2: Classificazione di gravità

N.B.: L'età inferiore ad un mese e/o la presenza di comorbidità (tabella 1), può aumentare il rischio di evoluzione verso una forma grave/critica di COVID- 19 (10).

4. ACCERTAMENTI

4.1. ACCERTAMENTI EMATOCHIMICI E STRUMENTALI

Non devono essere eseguiti routinariamente.

- Sono **indicati** nei seguenti casi:

1) **Neonato/lattante sotto i 3 mesi di vita febbrile, indipendentemente dalla gravità clinica:**

Esami consigliati:

- emocromo, PCR, PCT,
- ionemia, funzionalità renale, AST, ALT, GGT, glucosio, CPK, LDH, EGA,
- Da valutare sepsi work up (emocoltura, urocoltura, rachicentesi – *quest'ultima in particolare nel neonato - e ANF*) in base alla clinica e ai risultati degli indici di flogosi
(*con la finalità di valutare la presenza di coinfezioni batteriche/virali*)

2) Lattanti sopra i 3 mesi di vita e bambini **con malattia di grado moderata, grave, critica**

3) Pazienti con **fattori di rischio** per sviluppo di patologia grave causa **comorbidità significativa**.

Esami consigliati nelle categorie 2 e 3:

- emocromo, PCR e PCT
- ionemia, funzionalità renale, AST, ALT, GGT, glucosio, PCR, PCT, CPK, LDH, EGA, esame urine e se segni di sepsi enzimi miocardici, PT-PTT, fibrinogeno, FDP, lattato.

4.2. RADIOGRAFIA DEL TORACE

La radiografia del torace è indicata nei casi moderati/gravi per sintomatologia respiratoria.

N.B.: I reperti tipici della radiografia sono addensamenti irregolari mono o bilaterali multipli, opacità a vetro smerigliato, ridotta trasparenza diffusa (white lung), effusione pleurica.

4.3. ULTERIORI ACCERTAMENTI

Ulteriori accertamenti sono da individualizzare in base al quadro clinico globale del paziente.

5. INDICAZIONI AL RICOVERO

La maggior parte dei bambini con COVID-19 può essere gestita a domicilio con isolamento e le terapie di supporto.

Il ricovero è indicato nei seguenti casi:

- 1) **neonato** (età < 1 mese): **sempre**
- 2) **lattante** 1-3 mesi di vita:
 - **sempre** in caso di infezione di **gravità moderata- grave- critica**.
 - **da individualizzare nel caso di sintomatologia anche lieve** (in relazione alle condizioni generali, indici di flogosi e possibilità di monitoraggio domiciliare). Per questi pazienti una alternativa, quando possibile è l'Osservazione Breve Intensiva (OBI).
- 3) tutti i pazienti **con infezione di gravità moderata, grave, critica**
- 4) tutti i pazienti con sintomi anche lievi ma con **comorbidità significativa** quale fattore di rischio per evoluzione grave.

5.1. CENTRALIZZAZIONE DEL PAZIENTE

La centralizzazione del paziente presso un ospedale dotato di **Terapia Intensiva Pediatrica** con possibilità di isolamento (Padova, Verona, Vicenza, e limitatamente ai primi sei mesi di vita, Treviso) è indicata in caso di

- pazienti **gravi-critici** (anche quadri **moderati se età<1 mese**)
- pazienti con grave **comorbidità** potenzialmente aggravanti l'evoluzione clinica (quando possibile previa condivisione con il Centro di riferimento che ha in cura il paziente).

Contatti utili (Centri con Terapie Intensive Pediatriche):

- **Padova:**
 - Pronto Soccorso Pediatrico: 049 821 3515 – 3599
 - Terapia Intensiva Pediatrica: 049 821 3593
 - Malattie Infettive Pediatriche: 334 6834442 (consulenze diurni feriali)
mail: COVID.pediatrico@aopd.veneto.it
- **Treviso:**
 - Terapia Intensiva Neonatale 0422 322608 - 666
 -
- **Verona:**
 - Pronto Soccorso Pediatrico: 045 8127890
 - Terapia Intensiva Pediatrica: 045 8121835
- **Vicenza:**
 - Terapia Intensiva Pediatrica: 0444 752814

6. TRATTAMENTO

6.1. TRATTAMENTO PRECOCE NEL PAZIENTE CON COMORBIDITÀ: uso di Anticorpi Monoclonali

Gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia sono: l'associazione casirivimab/imdevimab, l'associazione bamlanivimab/etesevimab e il sotrovimab.

Gli anticorpi monoclonali casirivimab/imdevimab e il sotrovimab sono stati autorizzati dall'EMA, mentre l'associazione bamlanivimab/etesevimab è stata resa disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021).

La popolazione candidabile alla terapia è rappresentata da soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 Kg di peso corporeo), positivi al SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato e che sono ad alto rischio, per patologia di base, di COVID-19 severo. Per l'eleggibilità alla somministrazione di anticorpi monoclonali, l'infezione da SARS-CoV-2 deve essere di recente insorgenza (comunque da non oltre 7 giorni).

Il trattamento è possibile oltre i sette giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

Relativamente ai fattori di rischio definiti da AIFA, una recente *consensus* della Società Italiana di Pediatria e Società affiliate ne ha meglio dettagliato le categorie come in tabella 3 in appendice.

Inoltre, l'utilizzo di casirivimab/imdevimab è stato recentemente esteso dall'EMA ad uso profilattico per pazienti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg in presenza di fattori di rischio per progressione severa di COVID-19.

Come da nota regionale la somministrazione di anticorpi monoclonali è a capo delle Unità di Malattie Infettive su indicazione condivisa con lo Specialista pediatra che ha in carico il bambino. Con lo stesso Specialista è opportuno condividere l'eventuale necessità di avvicinamento del bambino al Centro di riferimento.

NB. Il tema degli anticorpi monoclonali è in continua evoluzione, si rimanda al link seguente per verificare gli ultimi aggiornamenti: <https://www.aifa.gov.it/web/quest/emergenza-covid-19>

6.2. TRATTAMENTO SPECIFICO DEL PAZIENTE SINTOMATICO

La terapia sintomatica è da individualizzare in base ai sintomi presentati (antipiretici se febbre, ossigeno-terapia se O₂ < 92%, idratazione...).

La terapia specifica va invece considerata nei bambini con quadro moderati/gravi per sintomi respiratori con le seguenti modalità riportate in tabella 4.

| | Terapia specifica in presenza di polmonite da SARS-CoV-2 |
|-----------------|--|
| Lieve | Valutare la possibilità di anticorpi monoclonali nei pazienti fragili (paragrafo 6.1) |
| Moderato | Steroide Desametasone 0.1-0.2 mg/kg (massimo 6 mg) Metilprednisolone 0.8 mg/kg (massimo 32 mg) + Da individualizzare eventuale terapia con Remdesivir (da concordare con infettivologo) in casi selezionati in ossigenoterapia a bassi flussi e con insorgenza dei sintomi <10 giorni (il farmaco è autorizzato sopra i 12 anni d'età e sopra i 40 kg) |
| Grave | Steroide Desametasone 0.1-0.2 mg/kg (massimo 6 mg) Metilprednisolone 0.8 mg/kg (massimo 32 mg) + Da individualizzare eventuale terapia con Remdesivir (da concordare con infettivologo) in casi selezionati in ossigenoterapia a bassi flussi e con insorgenza dei sintomi <10 giorni (il farmaco è autorizzato sopra i 12 anni d'età e sopra i 40 kg) +/- Da individualizzare eventuale prevenzione di tromboembolismo: eparina a basso peso molecolare |
| Critico | Steroide Desametasone 0.1-0.2 mg/kg (massimo 6 mg) Metilprednisolone 0.8 mg/kg (massimo 32 mg) +/- Da individualizzare eventuale terapia Immunomodulante con Inibitori Interleukine (Anakinra o Tocilizumab) solo in centri di terzo livello +/- Da individualizzare eventuale prevenzione di tromboembolismo: Eparina a basso peso molecolare |

Tabella 4: Terapia specifica in presenza di polmonite da SARS-CoV-2

Gli antibiotici devono essere usati **solamente** in caso di sospetta infezione batterica.
L'uso di Idrossiclorochina/Clorochina **è sempre controindicato**.

7 APPENDICE

Allegato tabella 3: Integrazione delle categorie a rischio identificate dall'AIFA per la somministrazione di Anticorpi monoclonali nei pazienti 12-17 anni (tratta da Lanari et al, Ital J Pediatr 2022) (10)

| |
|---|
| Caratteristiche pazienti: |
| <ul style="list-style-type: none"> • età > 12 anni |
| <ul style="list-style-type: none"> • patologia COVID-19 lieve - moderata |
| <ul style="list-style-type: none"> • insorgenza dei sintomi da < 10 giorni (ad eccezione di pazienti immunodepressi o tampone molecolare persistentemente positivo e sierologia negativa) |
| <ul style="list-style-type: none"> • presenza di fattori di rischio per malattia severa quali: <ul style="list-style-type: none"> a) BMI >95^{ile} per sesso ed età b) emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemie major e intermedia) c) trombofilie ereditarie o acquisite d) patologie oncoematologiche con: <ul style="list-style-type: none"> - linfopenia (< 300/mmc), neutropenia (< 500/mmc) - trattamenti ad alta intensità (LAM; induzione, reinduzione per i pazienti affetti da LLA; LNH, pazienti sottoposti a trapianto di midollo (HSCT): < 30 giorni se autologo, < 100 giorni se allogenico) e) trapianto di organi solidi o trapianto di midollo f) patologie cardiache congenite o acquisite: <ul style="list-style-type: none"> - fisiologia a ventricolo singolo o stato post intervento di Fontan (connessione totale cavo-polmonare) - patologie valvolari severe - cianosi cronica (SatO₂ < 85%) - disfunzione ventricolare severa - cardiomiopatie terapia dipendente - ipertensione polmonare in trattamento g) - patologie polmonari croniche restrittive o ostruttive che richiedano terapia cronica e/o terapia con farmaci biologici <ul style="list-style-type: none"> - fibrosi cistica con coinvolgimento respiratorio moderato-severo, ridotto BMI, trapianto d'organo o con altre comorbidità - fibrosi polmonare - bronchiolite obliterante - displasia broncopolmonare - GVHD cronica polmonare h) portatori di device (es.: tracheostomia, gastrostomia) i) patologie infiammatorie intestinali croniche in terapia immunosoppressiva j) immunodeficienze primitive (PID) ad alto rischio di progressione a patologie severa; approccio individualizzato per PID lieve-moderate k) immunodeficienze secondarie: <ul style="list-style-type: none"> - HIV con bassa conta linfocitaria (CD4+< 15% o < 200/mmc) o con severe comorbidità - chemioterapia (< 6 mesi dalla sospensione) - HSCT (< 3 mesi autologo, < 6 mesi allogenico o in presenza di GVHD cronica) - trapianto di organo solido e terapia immunosoppressiva protratta l) diabete mellito non controllato (HbA1c >9% o > 75 mmol/mol) o con complicanze croniche m) insufficienza renale croniche con necessità di emodialisi o dialisi peritoneale n) patologie neurologie o neuromuscolari con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> - disfunzione dei muscoli respiratori con FVC < 60%(specialmente se associata a cifoscoliosi) - aumentata tosse e riduzione della clearance respiratoria - coinvolgimento cardiaco - condizioni metaboliche o neuromuscolari a rischio di peggioramento in caso di febbre, digiuno o infezioni - condizioni a rischio di rabdomiolisi in caso di febbre, digiuno o infezioni - terapia immunosoppressiva cronica o terapia corticosteroidica |

Bibliografia

- 1- WHO. Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Report, disponibile al seguente indirizzo <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---5-october-2021>
- 2- Report Epicentro – Istituto Superiore di Sanità, disponibile al seguente indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-dashboard>
- 3- Tiago H. de Souza, et al. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55:1892–1899
- 4- Dong Y, Dong Y, Mo X, et al. Epidemiology of Covid-19 among children in China. *Pediatrics* 145(6):e20200702.
- 5- Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatr* 2020;174:882-9.
- 6- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera- Julián A, at al. Covid-19 Study Group. Covid-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal* 2020;4:653-61.
- 7- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32187458.
- 8- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. *Acta Paediatr*. 2020;10.1111/apa.15270. doi:10.1111/apa.15270
- 9- Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Literature Review. Vol. 68, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 321–38.
- 10- Lanari M, Venturini E, Pierantoni L, et al. Eligibility criteria for pediatric patients who may benefit from anti SARS-CoV-2 monoclonal antibody therapy administration: an Italian inter-society consensus statement. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):7. Published 2022 Jan 12. doi:10.1186/s13052-021-01187-1
- 11- Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, et al. Treatment of children with COVID-19: update of the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases position paper. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):199. Published 2021 Oct 7. doi:10.1186/s13052-021-01132-2
- 12- RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI per la gestione domiciliare di COVID-19 Vers. 5 –Agg.12/01/2022
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT_Raccomandazioni_AIFA_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers5_12.01.2022.pdf
- 13- Indicazioni terapeutiche casirivimab/imdevimab disponibile sul sito
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_it.pdf



Data 28.01.2022

| Protocollo n. 2120

Class.

| Allegati n. 1

Oggetto: Comitato Tecnico Scientifico COVID-19. Approvazione del documento “Aggiornamento sulla gestione clinica ospedaliera del paziente pediatrico con accertata infezione da SARS-CoV-2”.

Egregio Sig.
Dott. Luciano Flor
Direttore Generale Area Sanità e Sociale
Regione Veneto

Con la presente si comunica alla SV che il Comitato Scientifico COVID-19, ex DGR n. 269 del 2.3.2020, ha approvato il documento “Aggiornamento sulla gestione clinica ospedaliera del paziente pediatrico con accertata infezione da SARS-CoV-2” che va a sostituire il precedente documento del 28.3.2020, già approvato dal Comitato Scientifico e trasmesso a tutte le Aziende sanitarie da parte dell'Area Sanità e Sociale con nota prot. n. 154234 del 14.4.2020.

L'occasione mi è gradita per porgere distinti saluti.

Il Coordinatore
Dr. Mario Saia

Direzione Sanitaria
UOC Governo Clinico Assistenziale
Direttore Dr. Mario Saia
Referente istruttoria: Dr. Mario Saia
Tel. 0498778289
Mail. mario.saia@azero.veneto.it

Passaggio Luigi Gaudenzio, 1- 35131 Padova
UOC Governo Clinico - Assistenziale
pec: protocollo.azero@pecveneto.it

Aggiornamento sulla gestione clinica ospedaliera del paziente pediatrico con accertata infezione da SARS-CoV-2

Versione 0.2 del 27/01/2022

Gruppo di lavoro

Prof.ssa Liviana Da Dalt

Dott.ssa Susanna Masiero

Dott. Daniele Donà

Dott.ssa Sara Rossin

Dott.ssa Costanza Di Chiara

Prof. Giorgio Perilongo

Prof. Carlo Giaquinto

Dott. Tiziano Martello*

Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Direzione Medica*,
Azienda Ospedaliera-Università' di Padova

Sommario

| | |
|---|-----------|
| Sommario | 2 |
| 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE | 3 |
| 2. BACKGROUND | 3 |
| 3. DEFINIZIONE DI CASO E CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ | 5 |
| 3.1 DEFINIZIONE DI CASO..... | 5 |
| 3.1.1 CASO CONFERMATO | 5 |
| 3.2 CLASSIFICAZIONE | 6 |
| 4. ACCERTAMENTI | 7 |
| 4.1 ACCERTAMENTI EMATOCHIMICI E STRUMENTALI..... | 7 |
| 4.2 RADIOGRAFIA DEL TORACE | 7 |
| 4.3 ULTERIORI ACCERTAMENTI | 7 |
| 5. INDICAZIONI AL RICOVERO | 8 |
| 5.1 CENTRALIZZAZIONE DEL PAZIENTE | 8 |
| 6. TRATTAMENTO | 9 |
| 6.1 TRATTAMENTO PRECOCE NEL PAZIENTE CON COMORBIDITÀ: uso di Anticorpi Monoclonali | 9 |
| 6.2 TRATTAMENTO SPECIFICO DEL PAZIENTE SINTOMATICO | 10 |
| 7 APPENDICE | 11 |
| Bibliografia | 12 |

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura ha lo scopo di fornire le indicazioni e le responsabilità nel percorso di diagnosi e cura del bambino e adolescente che giunge negli Ospedali della Regione Veneto per accertata infezione da SARS-COV-2.

2. BACKGROUND

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), fino ad oggi sono più di 310 milioni le persone con diagnosi di COVID-19 a livello globale, di cui circa 8 milioni in Italia (1). Nel nostro Paese, dall'inizio della pandemia, i pazienti pediatrici infetti da SARS-CoV-2 rappresentano circa il 25% dei casi totali (2).

Differentemente da quanto osservato nella popolazione adulta, nei bambini l'infezione da SARS-CoV-2 decorre prevalentemente in maniera pauci-sintomatica (3,4). I sintomi più comuni sono febbre, rinite e tosse, faringodinia, sintomi gastrointestinali (vomito, inappetenza, diarrea) e cefalea (3-8). A questi si possono aggiungere, anche se raramente, altri molteplici sintomi come emerge dalla figura 1.

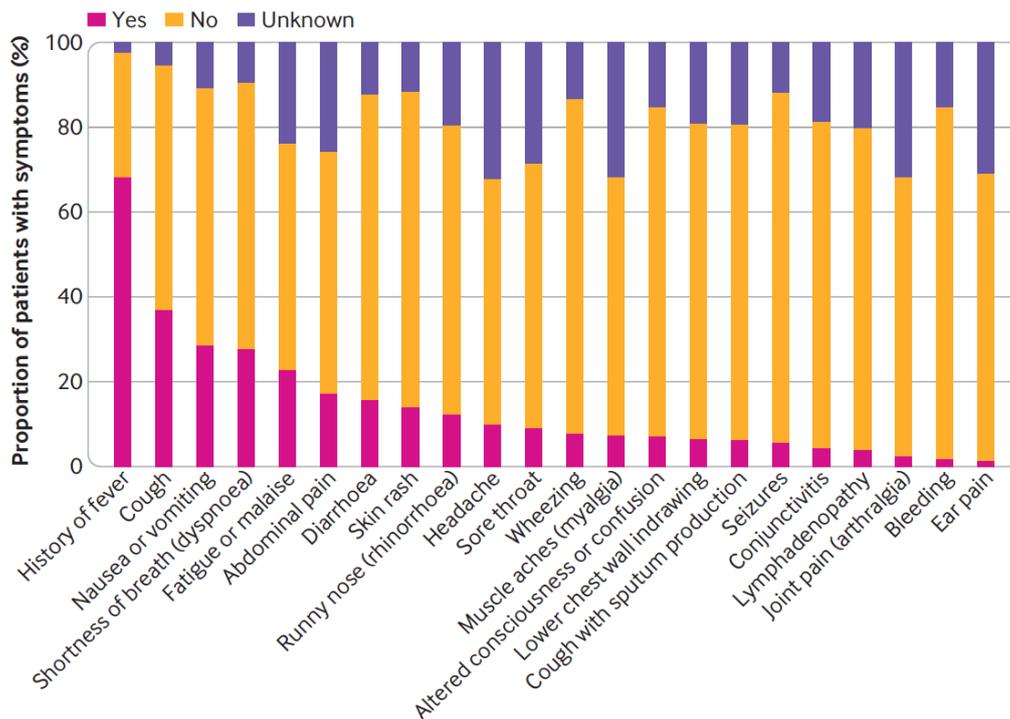


Fig. 1 | Proportion of patients presenting with each symptom

Figura 1: Swann et al, BMJ 2020

Aggiornamento sulla gestione clinica ospedaliera del paziente pediatrico con accertata infezione da SARS-CoV-2

Nonostante ciò, nel 1-2% dei casi l'infezione da SARS-CoV-2 può evolvere in forma grave/critica con necessità di ricovero in Terapia Intensiva anche nella popolazione pediatrica (3,4).

Il rischio di sviluppare una forma grave/critica di COVID-19 aumenta per i pazienti più vulnerabili, quali i pazienti con malattia cronica (9) (tra cui cardiopatie congenite, malattie dell'apparato respiratorio, immunodeficienze congenite o acquisite, obesità, diabete, neoplasie) e i neonati sotto il mese di vita. Come già osservato per l'adulto la frequenza dei diversi sintomi può variare con l'evoluzione dell'epidemia, la copertura vaccinale e le diverse varianti.

Alla luce di ciò, è indicato mantenere in tali pazienti un atteggiamento prudentiale con stretto monitoraggio clinico e più bassa soglia per il ricovero.

Recentemente è stato approvato da AIFA per i pazienti fragili di età ≥ 12 anni (e peso corporeo ≥ 40 kg) con COVID-19 per la profilassi pre e post-esposizione e pauci-sintomatici, l'utilizzo degli anticorpi monoclonali con lo scopo di ridurre il rischio di evoluzione grave dell'infezione. I criteri di eleggibilità del paziente candidato alla somministrazione di anticorpi monoclonali sono stati recentemente rivisti dalla "Italian inter-society consensus statement" (10) – (vedi tabella 1 e Tabella 3 in appendice).

| |
|--|
| Indice di massa corporea (BMI) >30 o > 95ile per età e genere |
| Insufficienza renale cronica incluse dialisi peritoneale o emodialisi |
| Diabete mellito non controllato (HbA1c $>9\%$ o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche |
| Immunodeficienza primitiva o secondaria |
| Malattia cardio-cerebrovascolare |
| Malattia respiratoria cronica (asma, fibrosi polmonare o che necessitino di O ₂ terapia per ragioni diverse da SARS-CoV-2) |
| Epatopatia cronica |
| Emoglobinopatie |
| Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative |

Tabella 1: fattori di rischio per lo sviluppo di patologia grave

Il monitoraggio del paziente in ambiente ospedaliero permette inoltre l'avvio tempestivo di terapia non solo di supporto ma anche specifica.

Visto l'attuale incremento esponenziale dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica, della diffusione della nuova variante virale Omicron (*Comunicato Stampa N°03/2022 - Covid-19: flash survey Iss, il 3 gennaio l'81% dei campioni positivi a Omicron*), e dell'esperienza clinica e scientifica maturata nel corso della pandemia, si rivedono i criteri di ospedalizzazione e centralizzazione di tali pazienti.

Aggiornamento sulla gestione clinica ospedaliera del paziente pediatrico con accertata infezione da SARS-CoV-2

Il presente documento riguarda la gestione clinica del bambino con infezione acuta da SARS-CoV-2. Le indicazioni contenute derivano dall'esperienza clinica maturata in questi due anni e dagli studi, prevalentemente osservazionali, presenti in letteratura.

Le decisioni cliniche sui singoli pazienti rimangono comunque a carico del medico con in cura il bambino.

Si danno invece per acquisiti gli elementi organizzativi dettagliati nella versione 0.1 del presente documento del 28.03.2020 e la messa in atto delle procedure per la prevenzione e il contenimento dell'infezione all'interno delle singole Unità Operative, come da indicazione pervenute dalle note Regionali.

3. DEFINIZIONE DI CASO E CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ

3.1. DEFINIZIONE DI CASO

La definizione di caso è riportata nella circolare del Ministero della Salute 08/01/2021.

| |
|---|
| Bambino/adolescente con: febbre (TC >37,5 C ascellare) e/o sintomi respiratori (rinite, tosse e dispnea) e/o sintomi gastrointestinali (vomito, diarrea)* con o senza contatto stretto con un caso probabile o confermato di COVID-19 nei 10 giorni precedenti |
|---|

* a questi si possono aggiungere i più rari segni e sintomi riportati in figura 1.

3.1.1. CASO CONFERMATO

Un bambino/adolescente con una conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2, effettuata tramite tampone molecolare (coerentemente con lo stato di necessità ed in base alla capacità di testing della struttura può essere effettuata tramite tampone antigenico rapido di III o IV generazione).

3.2. CLASSIFICAZIONE

In base alla gravità clinica i pazienti SARS-Cov-2 positivi si possono dividere in lieve, moderato, grave, critico come riportato in tabella 2.

| | LIEVE | MODERATO | GRAVE | CRITICO |
|-------------------------|--|---|---|--|
| Febbre | si | si | si | si |
| Compromissione generale | no | no | si | si |
| Respiratorio* | Rinite, congestione nasale, tosse SatO2 >95% in aria ambiente | Polidispnea lieve-moderata satO2 92- 95% in aria ambiente | Distress severo SatO2 ≤92% in aria ambiente | ARDS |
| Cardio-vascolare* | emodinamicamente stabile | emodinamicamente stabile | Tachicardia (in assenza di febbre) TR > 2 sec | Tachicardia (in assenza di febbre) TR > 2 sec Ipotensione/ compromissione d'organo |
| Idratazione | disidratazione lieve (perdita di peso <3-5%) | disidratazione moderata (perdita di peso 5%- 10% nel lattante e 3-6% nel bambino) | Disidratazione grave (perdita di peso > 10% lattante e >6% del bambino) | Disidratazione grave (perdita di peso > 10% e >6% del bambino) con compromissione emodinamica |
| Neurologico | no | no | Convulsioni - alterazione stato di coscienza | Coma |

*Pediatric Advanced Life Support – AHA, 2021

Tabella 2: Classificazione di gravità

N.B.: L'età inferiore ad un mese e/o la presenza di comorbidità (tabella 1), può aumentare il rischio di evoluzione verso una forma grave/critica di COVID- 19 (10).

4. ACCERTAMENTI

4.1. ACCERTAMENTI EMATOCHIMICI E STRUMENTALI

Non devono essere eseguiti routinariamente.

- Sono **indicati** nei seguenti casi:

1) **Neonato/lattante sotto i 3 mesi di vita febbrile, indipendentemente dalla gravità clinica:**

Esami consigliati:

- emocromo, PCR, PCT,
- ionemia, funzionalità renale, AST, ALT, GGT, glucosio, CPK, LDH, EGA,
- Da valutare sepsi work up (emocoltura, urocoltura, rachicentesi – *quest'ultima in particolare nel neonato - e ANF*) in base alla clinica e ai risultati degli indici di flogosi
(*con la finalità di valutare la presenza di coinfezioni batteriche/virali*)

2) Lattanti sopra i 3 mesi di vita e bambini **con malattia di grado moderata, grave, critica**

3) Pazienti con **fattori di rischio** per sviluppo di patologia grave causa **comorbidità significativa**.

Esami consigliati nelle categorie 2 e 3:

- emocromo, PCR e PCT
- ionemia, funzionalità renale, AST, ALT, GGT, glucosio, PCR, PCT, CPK, LDH, EGA, esame urine e se segni di sepsi enzimi miocardici, PT-PTT, fibrinogeno, FDP, lattato.

4.2. RADIOGRAFIA DEL TORACE

La radiografia del torace è indicata nei casi moderati/gravi per sintomatologia respiratoria.

N.B.: I reperti tipici della radiografia sono addensamenti irregolari mono o bilaterali multipli, opacità a vetro smerigliato, ridotta trasparenza diffusa (white lung), effusione pleurica.

4.3. ULTERIORI ACCERTAMENTI

Ulteriori accertamenti sono da individualizzare in base al quadro clinico globale del paziente.

5. INDICAZIONI AL RICOVERO

La maggior parte dei bambini con COVID-19 può essere gestita a domicilio con isolamento e le terapie di supporto.

Il ricovero è indicato nei seguenti casi:

- 1) **neonato** (età < 1 mese): **sempre**
- 2) **lattante** 1-3 mesi di vita:
 - **sempre** in caso di infezione di **gravità moderata- grave- critica**.
 - **da individualizzare nel caso di sintomatologia anche lieve** (in relazione alle condizioni generali, indici di flogosi e possibilità di monitoraggio domiciliare). Per questi pazienti una alternativa, quando possibile è l'Osservazione Breve Intensiva (OBI).
- 3) tutti i pazienti **con infezione di gravità moderata, grave, critica**
- 4) tutti i pazienti con sintomi anche lievi ma con **comorbidità significativa** quale fattore di rischio per evoluzione grave.

5.1. CENTRALIZZAZIONE DEL PAZIENTE

La centralizzazione del paziente presso un ospedale dotato di **Terapia Intensiva Pediatrica** con possibilità di isolamento (Padova, Verona, Vicenza, e limitatamente ai primi sei mesi di vita, Treviso) è indicata in caso di

- pazienti **gravi-critici** (anche quadri **moderati se età<1 mese**)
- pazienti con grave **comorbidità** potenzialmente aggravanti l'evoluzione clinica (quando possibile previa condivisione con il Centro di riferimento che ha in cura il paziente).

Contatti utili (Centri con Terapie Intensive Pediatriche):

- **Padova:**
 - Pronto Soccorso Pediatrico: 049 821 3515 – 3599
 - Terapia Intensiva Pediatrica: 049 821 3593
 - Malattie Infettive Pediatriche: 334 6834442 (consulenze diurni feriali)
mail: COVID.pediatrico@aopd.veneto.it
- **Treviso:**
 - Terapia Intensiva Neonatale 0422 322608 - 666
 -
- **Verona:**
 - Pronto Soccorso Pediatrico: 045 8127890
 - Terapia Intensiva Pediatrica: 045 8121835
- **Vicenza:**
 - Terapia Intensiva Pediatrica: 0444 752814

6. TRATTAMENTO

6.1. TRATTAMENTO PRECOCE NEL PAZIENTE CON COMORBIDITÀ: uso di Anticorpi Monoclonali

Gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia sono: l'associazione casirivimab/imdevimab, l'associazione bamlanivimab/etesevimab e il sotrovimab.

Gli anticorpi monoclonali casirivimab/imdevimab e il sotrovimab sono stati autorizzati dall'EMA, mentre l'associazione bamlanivimab/etesevimab è stata resa disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021).

La popolazione candidabile alla terapia è rappresentata da soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 Kg di peso corporeo), positivi al SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato e che sono ad alto rischio, per patologia di base, di COVID-19 severo. Per l'eleggibilità alla somministrazione di anticorpi monoclonali, l'infezione da SARS-CoV-2 deve essere di recente insorgenza (comunque da non oltre 7 giorni).

Il trattamento è possibile oltre i sette giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

Relativamente ai fattori di rischio definiti da AIFA, una recente *consensus* della Società Italiana di Pediatria e Società affiliate ne ha meglio dettagliato le categorie come in tabella 3 in appendice.

Inoltre, l'utilizzo di casirivimab/imdevimab è stato recentemente esteso dall'EMA ad uso profilattico per pazienti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg in presenza di fattori di rischio per progressione severa di COVID-19.

Come da nota regionale la somministrazione di anticorpi monoclonali è a capo delle Unità di Malattie Infettive su indicazione condivisa con lo Specialista pediatra che ha in carico il bambino. Con lo stesso Specialista è opportuno condividere l'eventuale necessità di avvicinamento del bambino al Centro di riferimento.

NB. Il tema degli anticorpi monoclonali è in continua evoluzione, si rimanda al link seguente per verificare gli ultimi aggiornamenti: <https://www.aifa.gov.it/web/quest/emergenza-covid-19>

6.2. TRATTAMENTO SPECIFICO DEL PAZIENTE SINTOMATICO

La terapia sintomatica è da individualizzare in base ai sintomi presentati (antipiretici se febbre, ossigeno-terapia se O₂ < 92%, idratazione...).

La terapia specifica va invece considerata nei bambini con quadro moderati/gravi per sintomi respiratori con le seguenti modalità riportate in tabella 4.

| | Terapia specifica in presenza di polmonite da SARS-CoV-2 |
|-----------------|--|
| Lieve | Valutare la possibilità di anticorpi monoclonali nei pazienti fragili (paragrafo 6.1) |
| Moderato | Steroide Desametasone 0.1-0.2 mg/kg (massimo 6 mg) Metilprednisolone 0.8 mg/kg (massimo 32 mg) + Da individualizzare eventuale terapia con Remdesivir (da concordare con infettivologo) in casi selezionati in ossigenoterapia a bassi flussi e con insorgenza dei sintomi <10 giorni (il farmaco è autorizzato sopra i 12 anni d'età e sopra i 40 kg) |
| Grave | Steroide Desametasone 0.1-0.2 mg/kg (massimo 6 mg) Metilprednisolone 0.8 mg/kg (massimo 32 mg) + Da individualizzare eventuale terapia con Remdesivir (da concordare con infettivologo) in casi selezionati in ossigenoterapia a bassi flussi e con insorgenza dei sintomi <10 giorni (il farmaco è autorizzato sopra i 12 anni d'età e sopra i 40 kg) +/- Da individualizzare eventuale prevenzione di tromboembolismo: eparina a basso peso molecolare |
| Critico | Steroide Desametasone 0.1-0.2 mg/kg (massimo 6 mg) Metilprednisolone 0.8 mg/kg (massimo 32 mg) +/- Da individualizzare eventuale terapia Immunomodulante con Inibitori Interleukine (Anakinra o Tocilizumab) solo in centri di terzo livello +/- Da individualizzare eventuale prevenzione di tromboembolismo: Eparina a basso peso molecolare |

Tabella 4: Terapia specifica in presenza di polmonite da SARS-CoV-2

Gli antibiotici devono essere usati **solamente** in caso di sospetta infezione batterica.
L'uso di Idrossiclorochina/Clorochina **è sempre controindicato**.

7 APPENDICE

Allegato tabella 3: Integrazione delle categorie a rischio identificate dall'AIFA per la somministrazione di Anticorpi monoclonali nei pazienti 12-17 anni (tratta da Lanari et al, Ital J Pediatr 2022) (10)

| |
|---|
| Caratteristiche pazienti: |
| <ul style="list-style-type: none"> • età > 12 anni |
| <ul style="list-style-type: none"> • patologia COVID-19 lieve - moderata |
| <ul style="list-style-type: none"> • insorgenza dei sintomi da < 10 giorni (ad eccezione di pazienti immunodepressi o tampone molecolare persistentemente positivo e sierologia negativa) |
| <ul style="list-style-type: none"> • presenza di fattori di rischio per malattia severa quali: <ul style="list-style-type: none"> a) BMI >95ile per sesso ed età b) emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemie major e intermedia) c) trombofilie ereditarie o acquisite d) patologie oncoematologiche con: <ul style="list-style-type: none"> - linfopenia (< 300/mmc), neutropenia (< 500/mmc) - trattamenti ad alta intensità (LAM; induzione, reinduzione per i pazienti affetti da LLA; LNH, pazienti sottoposti a trapianto di midollo (HSCT): < 30 giorni se autologo, < 100 giorni se allogenico) e) trapianto di organi solidi o trapianto di midollo f) patologie cardiache congenite o acquisite: <ul style="list-style-type: none"> - fisiologia a ventricolo singolo o stato post intervento di Fontan (connessione totale cavo-polmonare) - patologie valvolari severe - cianosi cronica (SatO₂ < 85%) - disfunzione ventricolare severa - cardiomiopatie terapia dipendente - ipertensione polmonare in trattamento g) - patologie polmonari croniche restrittive o ostruttive che richiedano terapia cronica e/o terapia con farmaci biologici <ul style="list-style-type: none"> - fibrosi cistica con coinvolgimento respiratorio moderato-severo, ridotto BMI, trapianto d'organo o con altre comorbidità - fibrosi polmonare - bronchiolite obliterante - displasia broncopolmonare - GVHD cronica polmonare h) portatori di device (es.: tracheostomia, gastrostomia) i) patologie infiammatorie intestinali croniche in terapia immunosoppressiva j) immunodeficienze primitive (PID) ad alto rischio di progressione a patologie severa; approccio individualizzato per PID lieve-moderate k) immunodeficienze secondarie: <ul style="list-style-type: none"> - HIV con bassa conta linfocitaria (CD4+< 15% o < 200/mmc) o con severe comorbidità - chemioterapia (< 6 mesi dalla sospensione) - HSCT (< 3 mesi autologo, < 6 mesi allogenico o in presenza di GVHD cronica) - trapianto di organo solido e terapia immunosoppressiva protratta l) diabete mellito non controllato (HbA1c >9% o > 75 mmol/mol) o con complicanze croniche m) insufficienza renale croniche con necessità di emodialisi o dialisi peritoneale n) patologie neurologie o neuromuscolari con almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> - disfunzione dei muscoli respiratori con FVC < 60%(specialmente se associata a cifoscoliosi) - aumentata tosse e riduzione della clearance respiratoria - coinvolgimento cardiaco - condizioni metaboliche o neuromuscolari a rischio di peggioramento in caso di febbre, digiuno o infezioni - condizioni a rischio di rabdomiolisi in caso di febbre, digiuno o infezioni - terapia immunosoppressiva cronica o terapia corticosteroidica |

Bibliografia

- 1- WHO. Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Report, disponibile al seguente indirizzo <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---5-october-2021>
- 2- Report Epicentro – Istituto Superiore di Sanità, disponibile al seguente indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-dashboard>
- 3- Tiago H. de Souza, et al. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55:1892–1899
- 4- Dong Y, Dong Y, Mo X, et al. Epidemiology of Covid-19 among children in China. *Pediatrics* 145(6):e20200702.
- 5- Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatr* 2020;174:882-9.
- 6- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera- Julián A, et al. Covid-19 Study Group. Covid-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal* 2020;4:653-61.
- 7- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32187458.
- 8- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. *Acta Paediatr*. 2020;10.1111/apa.15270. doi:10.1111/apa.15270
- 9- Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Literature Review. Vol. 68, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 321–38.
- 10- Lanari M, Venturini E, Pierantoni L, et al. Eligibility criteria for pediatric patients who may benefit from anti SARS-CoV-2 monoclonal antibody therapy administration: an Italian inter-society consensus statement. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):7. Published 2022 Jan 12. doi:10.1186/s13052-021-01187-1
- 11- Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, et al. Treatment of children with COVID-19: update of the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases position paper. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):199. Published 2021 Oct 7. doi:10.1186/s13052-021-01132-2
- 12- RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI per la gestione domiciliare di COVID-19 Vers. 5 –Agg.12/01/2022
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT_Raccomandazioni_AIFA_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers5_12.01.2022.pdf
- 13- Indicazioni terapeutiche casirivimab/imdevimab disponibile sul sito
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_it.pdf