

# הנחיות ייעוץ מהירות לניהול ילדים חולים בקוביד-19

Enmei Liu<sup>1,2,3#</sup>, Rosalind L. Smyth<sup>4,5#</sup>, Zhengxiu Luo<sup>1,2,3</sup>, Amir Qaseem<sup>6</sup>, Joseph L. Mathew<sup>7</sup>, Quan Lu<sup>8</sup>, Zhou Fu<sup>1,2,3</sup>, Xiaodong Zhao<sup>1,2,3</sup>, Shunying Zhao<sup>9</sup>, Janne Estill<sup>10,11</sup>, Edwin Shih-Yen Chan<sup>12,13</sup>, Lei Liu<sup>14,15</sup>, Yuan Qian<sup>16</sup>, Hongmei Xu<sup>1,2,3</sup>, Qi Wang<sup>17,18</sup>, Toshio Fukuoka<sup>19,20</sup>, Xiaoping Luo<sup>21</sup>, Gary Wing-Kin Wong<sup>22</sup>, Junqiang Lei<sup>23</sup>, Detty Nurdiati<sup>24</sup>, Wenwei Tu<sup>25</sup>, Xiaobo Zhang<sup>26</sup>, Xianlan Zheng<sup>1,2,3</sup>, Hyeong Sik Ahn<sup>27,28,29,30</sup>, Mengshu Wang<sup>23</sup>, Xiaoyan Dong<sup>31</sup>, Liqun Wu<sup>32</sup>, Myeong Soo Lee<sup>33,34,35,36</sup>, Guobao Li<sup>14,15</sup>, Shu Yang<sup>37,38</sup>, Xixi Feng<sup>39</sup>, Ruiqiu Zhao<sup>1,2,3</sup>, Xiaoxia Lu<sup>40</sup>, Zhihui He<sup>41</sup>, Shihui Liu<sup>42</sup>, Weiguo Li<sup>1,2,3</sup>, Qi Zhou<sup>43</sup>, Luo Ren<sup>1,2,3</sup>, Yaolong Chen<sup>44,45,46,47,48,49</sup>, Qiu Li<sup>1,2,3</sup>

1. National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;
2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;
3. Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China;
4. UCL Great Ormond St Institute of Child Health, London, UK;
5. Great Ormond Street Hospital, London, UK;
6. Clinical Policy and Center for Evidence Reviews, American College of Physicians, Philadelphia, USA;
7. Advanced Pediatrics Centre, PGIMER Chandigarh, Chandigarh, India;
8. Shanghai Children's Hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China;
9. Beijing Children's Hospital, Beijing 100045, China;
10. Institute of Global Health, University of Geneva, Geneva, Switzerland;
11. Institute of Mathematical Statistics and Actuarial Science, University of Bern, Bern, Switzerland;
12. Centre for Quantitative Medicine, Office of Clinical Sciences, Duke-National University of Singapore Medical School, Singapore;
13. Singapore Clinical Research Institute, Singapore;
14. National Clinical Research Center for Infectious Disease, Shenzhen 518020, China;
15. Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China;
16. Laboratory of Virology, Beijing Key Laboratory of Etiology of Viral Diseases in Children, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China;
17. Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Canada;
18. McMaster Health Forum, McMaster University, Hamilton, Canada;
19. Emergency and Critical Care Center, the Department of General Medicine, Department of Research and Medical Education, Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan;
20. Advisory Committee in Cochrane Japan, Tokyo, Japan;
21. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China;
22. Department of Pediatrics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China;
23. Department of Radiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
24. Clinical Epidemiology & Biostatistics Unit, Department of Obstetrics & Gynaecology, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia;
25. Department of Pediatrics & Adolescent Medicine, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China;
26. Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China;
27. Department of Preventive Medicine, Korea University, Seoul, Korea;
28. Korea Cochrane Centre, Seoul, Korea;
29. Evidence Based Medicine, Seoul, Korea;
30. Korea University School of Medicine, Seoul, Korea;
31. Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200040, China;
32. Shenzhen Health Development Research Center, Shenzhen 518028, China;
33. Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon, Korea;
34. University of Science and Technology, Daejeon, Korea;
35. London Southbank University, London, UK;
36. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;
37. College of Medical Information Engineering;
38. Digital Institute of Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;
39. Department of Public Health, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China;
40. Department of Respiratory Medicine, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430015, China;
41. Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China;
42. Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China;
43. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

44. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
45. WHO Collaborating Centre for Guideline Implementation and Knowledge Translation, Lanzhou 730000, China;
46. GIN Asia, Lanzhou 730000, China;
47. Chinese GRADE Centre, Lanzhou 730000, China;
48. Lanzhou University, an Affiliate of the Cochrane China Network, Lanzhou 730000, China;
49. Key Laboratory of Evidence Based Medicine & Knowledge Translation of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

#These authors contributed equally to this work.

*Correspondence to:* Yaolong Chen. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China. Email: chenyaolong@lzu.edu.cn; Qiu Li. the National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China. Email: liqiu\_21@126.com.

## מבוא

בדצמבר 2019 התפרצה בעיר ווהאן, סין, מחלה זיהומית, הנגרמת ע"י נגיף קורונה חדשני. לאחר מכן, המחלה נקראה בשם קוביד-19 (מחלת וירוס קורונה-2019) והנגיף הגורם לה נקרא תסמונת הנשימה החריפה הקורונה-וירוס (SARS-CoV-2) ההתפשטות המהירה של קוביד-19 בכל רחבי העולם הביאה אתגרים גדולים למערכות הביטחון והבריאות הציבוריות המקומיות וגם העולמיות. ב-12 במרץ 2020, ארגון הבריאות העולמי הכריז על התפרצות נגיף הקורונה כמגיפה עולמית והעלה את סיכון ההתפרצות העולמית של SARS-CoV-2 ל"גבוה מאוד" (1-6).

קוביד-19 והפתוגן SARS-CoV-2 שלו, מייצגים מחלה זיהומית חדשנית. לכן כל האוכלוסיות רגישות לזיהום זה. מספר הרבייה הבסיסי שלו הוא 0R, שהוערך ב-3.3 (טווח 1.4 עד 6.5), וזה דומה ל-SARS ויותר גבוה מ-MERS (תסמונת הנשימה במזרח התיכון) או משפעת (10-7). עד 15 באפריל, כבר דיווח על שני מיליון מקרים שאושרו על פני 200 מדינות בכל רחבי העולם. המספר המדויק של חולים מתחת לגיל 18 נשאר לא ידוע, אבל הערכות אחוזם מתוך כל המקרים הן פחות מ-2% (11,12). עדויות מציינות שהאשכול המשפחתי הוא המקור העיקרי לזיהום בקוביד-19 בילדים (13). בניגוד למבוגרים, רוב הילדים הנבדקו אינם סימפטומטיים או בעלי רק ביטויים קליניים קלים.

ההנחיות שקיימות לשיטות העבודה הקליניות של קוביד-19 בנושא פוליסות הבריאות הציבור היתר כזו בעיקר במניעה, אבחון וטיפול במבוגרים, עם מעט תשומת לב לילדים. מעטות מההנחיות האלו מבוססות על עדויות מביקורות מערכתיות (14). על סמך כל השיקולים לעיל, קבוצה בינלאומית רב-תחומית פיתחה את הנחיית הייעוץ המהירה זו לניהול ילדים חולים בקוביד-19 עבור השיטות והתהליך שהוצעו על ידי הקבוצה של WHO ו-GRADE (15-17). אנו מציגים את המאמר הבא בהתאם לרשימת ההנחיות "הנכונה"

## טווח והגדרות

ההנחייה מתמקדת בניהול הילדים מתחת לגיל 18 שנדבקו ב-SARS-CoV-2 (18), כולל מסנון, אבחון, טיפול וחינוך לחולים. משתמשי היעד בהנחייה זו כוללים רופאי ילדים, רוקחים קליניים, רופאים כללים, אחיות, קובעי מדיניות, משרדי בריאות לאומיים, קבוצות סיעוד לזכויות ילדים ועובדי בריאות אחרים בכלל ובתי חולים לילדים, מרפאות ראשונות וקהילות בכל העולם, וכן משפחות מעורבות במניעה ופיקוח על ילדים חולים בקוביד-19. ההגדרות הבסיסיות לגבי המינוח והמאפיינים של המגיפה, קוביד-19, מוצגות בנספח 1.

## קבוצת עבודה להנחייה

ההנחייה נכנסה לתוקף ב-26 בינואר 2020. 67 חברי קבוצת העבודה הגיעו מ-11 מדינות וחולקו לשלוש קבוצות: GDG (1), שכללה 39 חברי פאנל מתחומים שונים, כולל רופאי ילדים, רופאים המתמחים במחלות מידבקות, פלמנולוגים, אפידמיולוגים, רוקחים קליניים, מתודולוגים, אחיות מטפל, כלכלני בריאות, רופאים כלליים, מומחים משפטיים ורוקרי בריאות עולמיים; RRG (Rapid Review Group) (2), כוללת 26 אנשי צוות שהיו להם ניסיון בביצוע סקירה מערכתית; PR (Patient Representatives) (3), שני אפטרופוסים לילדים שהיו מעורבים בתהליך ההצבעה לקבלת ההמלצות והמשוב על הטקסט המלא של הנחייה זו. כל המשתתפים התבקשו למלא הצהרה על ניגוד אינטרסים.

## תהליך הפיתוח של ההנחייה

רישום ההנחייה והפרוטוקול. נרשמה ההנחייה בפרוטוקול של הרישום של הנחיות העשייה הבינלאומית (מספר הרישום הוא 008IPGRP-2020CN), ופורסם הפרוטוקול של ההנחייה (19). הנחייה זו פותחה בהתאם לספר היד לפיתוח הנחיות של-*WHO*. הניסוח והדיווח של הטקסט המלא עקבו אחרי הצהרת ה-RIGHT (פריטי הדיווח להנחיות העשייה בבריאות) (16,17,20,21).

איסוף וסדר עדיפויות של שאלות קליניות. חברי הליבה ב-GDG, כולל שלושה רופאי ילדים של דרכי הנשימה (EL, RLS, ZL), ומתודולוג (YC) שזיהה בתחילה 20 שאלות קליניות לאחר דיון, אשר נשלחו באימייל לחברי הפאנל כדי לדרג את חשיבותם. עשרת השאלות הקליניות הגדולות נבחרו להנחייה. שיטת האיסוף וסדר העדיפויות של שאלות קליניות מפורטת בפרוטוקול זה.

סינתזות והערכת ראיות. ה-RRG פיתח ביקורות מהירות כתמיכת עדויות לכל המלצה. בהתחשב במספר המצומצם של מחקרים שפורסמו על קוביד-19, לגבי כמה שאלות קליניות, RRG גם כלל מחקרים על-SARS, MERS ושפעת כעדות עקיפה. השתמש ב-GRADE (דריגה של בדיקת המלצות, פיתוח והערכה) כדי להעריך ולדרג את איכות הראיות וחוזקות המלצות (טבלה 1) (17,22). ה-RRG גם ניסח את טבלאות הראיות להחלטות (EtD) עבור סקרי דלפי.

הנוסחה של המלצות. ה-GDG וה-PR השתתפו בשני סקרי דלפי ב-24 וב-28 בפברואר 2020, שדנו בטבלאות ה-EtD והצביעו להמלצות הראשוניות. סך הכל 186 הצעות נאספו מחברי הפאנל. לאחר ששקלנו את העדפויותיהם

וערכיהם של החולים, והמחיר, היתרונות והפגיעות של ההתערבויות, הוקמו עשר המלצות לבסוף. גם חברי הפאנל הגיעו להסכמה על מסלול הניהול (איור 1). נעדכן את ההמלצות, על סמך עשר השאלות הקליניות שזוהו בהנחייה זו, וגם בהתבסס על עדויות חדשות בזמן-אמת כהנחייה חיה באתרים הרשמיים של המרכז הלאומי למחקר קליני לבריאות והפרעות ילדים ([https:// www. chcmu.com/](https://www.chcmu.com/)) ופלטפורמת הרישום של הנחיות העשייה הבינלאומית (<http://www.guidelines-registry.org/>).

טבלה 1 : דרגה של איכות ראיות וחוזקות המלצות	
תיאור	איכות של ראיות
אנו בטוחים מאוד שההשפעה האמיתית קרובה לזו של האומדן	איכות גבוהה של ראיות
אנו בטוחים בינוני באומדן ההשפעה: ההשפעה האמיתית עשויה להיות קרובה לאומדן ההשפעה, אך קיימת אפשרות שזו שונה באופן מהותי	איכות בינונית של ראיות
ביטחוננו באומדן ההשפעה מוגבל: ההשפעה האמיתית יכולה להיות קרובה לאומדן ההשפעה	איכות נמוכה של ראיות
יש לנו מעט ביטחון באומדן ההשפעה: ההשפעה האמיתית עשויה להיות שונה באופן מהותי מאומדן ההשפעה	איכות נמוכה מאוד של ראיות
תיאור	חוזקות המלצות
יתרונות ההתערבות עולים באופן משמעותי על החסרונות או חסרונות ההתערבות עולים באופן משמעותי על היתרונות	חזקה
יתרונות ההתערבות עשויים לעלות על החסרונות או חסרונות ההתערבות עשויים לעלות על יתרונות או שהקשר בין יתרונות וחסרונות אינו ברור	חלשה

### שאלה קלינית 1: מהם הסימפטומים של ילדים חולים בקוביד-19 ומי צריך הערכה נוספת?

**המלצה 1:** התסמינים השכיחים של קוביד-19 בילדים הם חום ו / או שיעול, כאשר הקאות ושלושולים מופיעים בתדירות נמוכה יותר. ילדים שיש להם קשר עם חולי קוביד-19 צריכים להיות במעקב על ידי האפידמיולוגים שלהם על תסמינים (המלצה חלשה, איכות בינונית של הוכחות).

### הרציונל

היכרות עם הסימפטומים העיקריים של קוביד-19 בילדים מסייעת לאפידרופוסים וקלינאים לאתר מקרים חשודים באופן מיידי. הילדים הנבדקים ב- SARS-CoV-2 נוטים יותר לסבול מתסמינים קלים בלבד בהשוואה למבוגרים, וכחמישית מהילדים אינם סימפטומטיים. פחות ממחצית מהילדים שנמצאים עם חום או שיעול, ושליש הם סובלים חום וגם שיעול. רק מיעוט קטן של המקרים סובל מהקאות ושלושולים.

## סיכום עדות

סקירה מהירה הכילה 49 מחקרים (25 דיווחים על מקרים, 23 סדרות מקרה ומחקר קבוצתי אחד) עם 1667 ילדים. התוצאות הראו כי 83% (95% של מרווח ביטחון (CI: 78% to 88% מהמקרים הופיעו באשכולות משפחתיים, ו-48% (95% CI: 39% to 56%) מהילדים סבלו מחום, 39% (95% CI: 30% to 48%) שיעול, 30% (95% CI: 18% to 42%) גם קדחת ושיעול, ו-19% (95% צביעות מוחית: 14% עד 23%) היו אסימפטומטיים. רק 3% (95% CI: 2% to 4%) מהילדים סבלו מתסמינים חמורים. שבעה אחוזים (9% CI: 5% to 9%) מהילדים סבלו משלשול ו-6% (95% CI: 5% to 9%) מהילדים סבלו מבחילות או הקאות (23).

### שאלה קלינית 2: כיצד לניהול ילדים שהיו בקשרים עם חולים קוביד-19?

**המלצה 2:** ילדים אשר היו קשרים עם חולי קוביד-19 צריכים להישאר בבית להתבוננות למשך 14 יום אם לא מופיעים תסמינים. במהלך תקופה זו יש להמשיך בעבודת בית הספר ותשומת הלב צריכה להקדיש לרווחתם הפסיכולוגית של הילדים. אם יש כל תסמין, אפטרופוסים צריכים להתייעץ מייד עם מערכת הבריאות ו / או רופאי משפחה (תלוי בהסדרים הספציפיים למדינה) בשיחת טלפון או דרך האינטרנט (המלצה חלשה, איכות הוכחה נמוכה).

## רציונל

טיפות נשימה ומגע הם דרכי ההעברה העיקריות של 2-SARS-CoV. הסיכון לזיהום של 2-SARS-CoV בבית חולים הוא גבוה (24). הפרוגנוזה של קוביד-19 חיובית לילדים, ולעיתים נדירות דווח על מקרי מוות בקרב ילדים. אפטרופוסים צריכים לספר לילדים מה קורה ומדוע, ולהסביר כמה זמן זה יימשך, לספק להם פעילויות משמעותיות בזמן הבידוד (25). באמצעות התייעצות טלפונית או מקון, רופאי משפחה או קלינאיות יכולים לייעץ לגבי חקירות נוספות, תלוי במצבו הקליני של הילד. סדרת מקרים התביעו שהדגירה לילדים כנראה ארוכה ממבוגרים (14).

## סיכום עדות

על פי סקירה, מספר הרבייה הבסיסי OR של קוביד-19 (טווח 1.4 עד 6.5) דומה בערך לזה של SARS (טווח 1.5 עד 5), וגבוה מזה של MERS (טווח 0.3 עד 0.8) ושפעת (טווח 2 עד 3) (26-29). מרבית הילדים הנבדקים ב-2-SARS-CoV היו עד כה או סימפטומטיים או הוצגו רק סימפטומים קלים (23). אצל מבוגרים עם קוביד-19 תקופת הדגירה היא בדרך כלל 2 עד 14 יום (30-33). סקירה מהירה של זיהום נגיף הקורונה ב- בית חולים כללה 40 מחקרים (דוחות מקרה וסדרות מקרים) עם 22,519 חולים, אך אף אחד מהמחקרים לא סיפק עדות ישירה מילדים חולים בקוביד-19. בקרב החולים המאושרים, פרופורציה הזיהומים בבית החולים עם התפרצויות מוקדמות של קוביד-19, SARS, ו-MERS היה 44% (95% CI: 0.35 עד 0.53), 36% (95% CI: 0.23 עד

0.49) ו- 56% (95% CI: 0.08 עד 1.04) בהתאמה (34). סקירה מהירה של מחקרי דוגמנות הראתה שהם ניבאו כי הבידוד של אנשים שנחשפו למקרים מאושרים או חשודים יצמצם בין 44% ל 81% ממקרי אירועים ובין 31% ל 63% מקרי המוות, בהשוואה ללא אמצעים כאלה (35). סקירה מהירה של יישום הטלרפואה במהלך מגפת נגיפה הקורונה, הכילה תשעה מחקרים בחתך רחב עם 100,659 התייעצויות. אנשים היו מדאיג ביותר מסימפטומים (64.2%), ממצב מגיפה ואמצעי בריאות הציבור (14.5%) ומבעיות פסיכולוגיות (10.3%) במהלך מגפת קוביד-19. במהלך מגפת ה-SARS, פרופורציה של אנשים שמבקשים להתייעץ לגבי תסמינים, מניעה וטיפול ובעיות פסיכולוגיות היו 35.0%, 22.0% ו- 23.0% בהתאמה. טלרפואה יכולה להועיל בבדיקת חולים החשודים ובמתן עצות, אך יש האפשרויות המוגבלות לעקוב אנשים שמתקשרים לטלפון האדם וקשיים בזיהוי כל המקרים החשודים (36). כל אלה צריכים לנקוט בשיקולים.

### **שאלה קלינית 3: האם צריך להשתמש בבדיקת טומוגרפיה מוחשבת (CT) לצורך אבחון ופיקוח של ילדים חולים בקוביד-19?**

**באופן שגרתי באבחון של קוביד-19 בילדים, אם כי זה עשוי CT המלצה 3: לא צריך להשתמש בסריקת להועיל בפיקוח על ילדים שסובלים תסמיני נשימה חמורים (המלצה חזקה, איכות הוכחה נמוכה).**

#### **רציונל**

בדיקה רדיולוגית נמצאת בשימוש באופן רחב לאבחון קוביד-19 אצל מבוגרים ומומלצת על פי הנחיות קוביד-19 (37-39). מחקרים הראו כי עם התסמינים של קוביד-19 בילדים הם בדרך כלל קלים, ולכן אינם קשורים לשינויים ספציפיים בסריקת CT. היתרונות של סריקת CT ככלי אבחון אצל ילדים חולים בקוביד-19 אינם ברורים, ישנן עדויות באיכות גבוהה שיש ל-CT השפעות מזיקות על ילדים (40). לאחר איזון בין היתרונות והחסרונות של בדיקת CT, אנו ממליצים לא להשתמש בו באופן שגרתי בילדים חולים בקוביד-19. אם עדויות נוספות לתפקיד ה-CT לילדים עם תסמינים חמורים מופיעים, בדיקת CT עשויה להועיל להעריך את חומרת המחלה.

#### **ראיה סיכום**

סקירה מהירה הכילה 104 מחקרים (83 סדרות מקרים ו- 21 דוחות מקרים) עם 5694 מקרים. כל המחקרים השתמשו בסריקת CT ככלי אבחון לחולים עם קוביד-19. שבעה מהמחקרים הכלולים התמקדו בילדים חולים בקוביד-19. על ידי שימוש בתוצאות תגובת שרשרת פולימראז לתמלול הפוך (RT-PCR) כתייחסות, מטא-אנליזה הראה שהרגישות המאוחדת של סריקת CT בחזה אצל כל החולים בלי להתחשב בגיל הייתה 99% (95% CI: 97% עד 100%). עם זאת, אצל ילדים הרגישות ל-CT הייתה רק 66% (95% CI: 11% עד 100%). ביטוי ההדמיה הנפוץ ביותר היה אטימות זכוכית טחונה (GGO) שנמצאה אצל 75% (95% CI: 68% עד 82%) מהחולים. ההסתברות המאוחדת למעורבות זו צדדית הייתה 84% (95% CI: 81% עד 88%). לכן התפקיד של סריקת CT בחזה באבחון ילדים חולים בקוביד-19 עשוי להיות מוגבל (41).

**שאלה קלינית 4: האם יש להשתמש בתרופות אנטי-ויראליות כמו ריבאוירין, אינטרפרון, רמדסיביר (GS5734), לופינביר/ ריטונביר או אוסלטאמיביר לטיפול בילדים חולים בקוביד-19?**

**המלצה 4: יש להשתמש בתרופות אנטי-ויראליות לטיפול ב- קוביד-19 בילדים רק במחקרים קליניים (המלצה חזקה, הוכחה באיכות נמוכה).**

### רציונל

רוב המחלות הנגיפיות הן מחלות מגבילות את עצמן שאינן דורשות טיפול אנטי-ויראלי ספציפי. מספר קווים מנחים ממליצים על תרופות אנטי-ויראליות כמו לופינביר/ ריטונביר (LPV / r), אינטרפרון (IFN), ארבידול והידרוקסיכולורוקין לטיפול ב- קוביד-19 (38,42,43). בסין כמעט כל הילדים חולים בקוביד-19 קיבלו טיפול אנטי-ויראלי (44). בכל זאת, אין שום עדות ליעילות הטיפול האנטי-ויראלי בילדים חולים בקוביד-19. מחקרים שפורסמו הראו ש LPV / r או ארבידול אינם יעילים נגד קוביד-19, והיעילות של רמדסיביר עדיין שנויה במחלוקת (45-46).

### סיכום ראיות

ביקורת מהירה כללה 23 מחקרים (שישה ניסויים מבוקרים הקצאים אקראיים ו 17 מחקרים עוקבים) עם 6008 חולים.

אף אחד מהמחקרים לא כלל ראיות ישירות בילדים חולים בקוביד-19 בקרב מבוגרים עם, קוביד-19 השימוש בלופינביר / ריטונביר לא השפיע על התמותה (relative risk [RR]= 0.77, 95% CI: 0.45 to 1.30) וההסתברות לבדיקת PCR שלילית (RR=0.98, 95 CI%: 0.82 to 1.18). לארבידול לא היה כל תועלת מההסתברות לבדיקת PCR שלילית (RR=1.27, 95% CI: 0.93 to 1.73). ההידרוקסיכולורוקין היה יעיל לקידום מחילת

החריגות רדיוגרפיות (RR=1.47, 95% CI: 1.02 to 2.11) והפחתת את משך החום (weighted mean difference [WMD]=-0.90 days, 95 CI% -1.48 to -0.31), לא היה קשור להסתברות לתוצאה PCR שלילית (RR=0.93, 95% CI: 0.73 to 1.18). גם לא היה הבדל משמעותי מבחינה סטטיסטית בשכיחות של תופעות לוואי בין המטופלים שקיבלו את התרופות האנטי-ויראליות וקבוצות הביקורת המתאימות. (47)

**שאלה קלינית 5: יש להשתמש באנטיביוטיקה כדי לטפל בילדים חולים בקוביד-19?**

**המלצה 5: אסור להשתמש באנטיביוטיקה לילדים חולים בקוביד-19 אם אין ראיות לזיהום חיידקי (המלצה חזקה, הוכחה באיכות בינונית).**

## רציונל

בדרך כלל אינן מומלצות אנטיביוטיקה לזיהומים נגיפיים למעט חולים עם זיהומים חיידקיים מקבילים או משניים. הנחיות ל- קוביד-19 ממליצות בעקביות כנגד שימוש באנטיביוטיקה, במיוחד אנטיביוטיקה רחבת הספקטרום. בין המקרים של קוביד-19, 1.0% עד 27.3% חולים בזיהומים חיידקיים משניים, כמו *Acinetobacter baumannii*, בעוד ששיעור החולים שקיבלו אנטיביוטיקה נע בין 13% עד 100%. שימוש מניעתי מוקדם של סוכני אנטיביוטי בחולי ה-SARS היה עלול לגרום דיסקלטר.

## סיכום ראיות

ביקורת מהירה כללה 6 מחקרים (חמישה מקרים, מחקר קבוצתי אחד) עם 626 מטופלים בנושא יעילות האנטיביוטיקה לחולים הנגועים בנגיף קורונה, ו- 33 מחקרים על המצב הנוכחי של שימוש באנטיביוטיקה וזיהומים בקטריאליים משולבים בקרב 3203 מטופלי קוביד-19. לא היו עדויות ישירות מילדים חולים בקוביד-19. בקרב 349 מבוגרים חולי MERS קשים, טיפול במקרולייד לא היה קשור באופן עצמאי להבדל משמעותי בתמותה של 90 יום (יחס הסיכויים המותאם [OR] = 0.84, 95% CI [0.47, 1.51]) ובאישור RNA של MERS-CoV (יחס סיכון מותאם [HR] = 0.88, 95% CI [0.47 עד 1.64]) בהשוואה לקבוצת הביקורת. אצל 14 חולי SARS עם זיהום משני, אנטיביוטיקה יעילה בהקלה על התסמינים (50.0%) והפחתת המספר הכולל של לויקוציטים (61.5%), ותומכת בשימוש באנטיביוטיקה כאשר יש אימות של זיהומים בקטריאליים משולבים. מחקרים שנערכו על ילדים חולים בקוביד-19 הצביעו על כך ששיעור השימוש באנטיביוטיקה נע בין 19.4% ל- 100%, למרות היעדר עדויות אטיולוגיות, כאשר הסוגים הנפוצים ביותר הם מרופנם ולינזוליד. יתרה מזאת, 29 מחקרים על מבוגרים חולי קוביד-19 גילו כי 13.2% עד 100% מכלל החולים קיבלו אנטיביוטיקה והסוגים הנפוצים ביותר היו קווינולונים, קפלוספורינים ומקרוליידים. עם זאת, רק 1.0% עד 27.3% מהחולים סבלו מזיהומים בקטריאליים משולבים; הפתוגנים הנפוצים ביותר היו Gram-negative כמו *Acinetobacter baumannii*, המופילוס אינפלואנזה ו- המופילוס אינפלואנזה.

**שאלה קלינית 6: האם יש להשתמש בסטרואידים סיסטמיים לטיפול בילדים חולים בקוביד-19 קשה?**

**המלצה 6: גלוקוקורטיקואידים מערכתית לא צריך לשמש באופן שגרתי עבור ילדים חולים בקוביד-19 (המלצה חזקה, הוכחה באיכות נמוכה). ניתן להשתמש רק בטיפול במערכת גלוקוקורטיקואידית במינון נמוך ובמשך זמן קצר, לילדים חולים בקוביד-19 קשה במסגרת ניסויים קליניים (המלצה חלשה, הוכחה באיכות נמוכה מאוד).**



## רציונל

גלוקוקורטיקואידים מערכתיים הם תרופות אנטי דלקתיות יעילות ביותר, אך השימוש בהן בזיהומים נגיפיים בדרכי הנשימה נותר שנוי במחלוקת. הוכחות הראו כיגלוקוקורטיקואידים סיסטמיים אין יכולת להיות יתרון נגד מקרים חמורים של קוביד-19, SARS, ו-MERS, ותופעות לוואי קשות כגון נמק בראש הירך עלולות להופיע לאחר מתן מינון גבוה.

## סיכום ראיות

ביקורת מהירה כללה 23 מחקרים (RCT אחד, 22 מחקר קבוצתי אחד) עם 13,815 מטפלים. לא היו הוכחים ישירים מילדים חולים בקוביד-19. בקרב מבוגרים עם קוביד-19 השימוש בגלוקוקורטיקואידים מערכתיים לא הפחית את התמותה (RR=2.00, 95%CI: 0.69 to 5.75) או משך דלקת ריאות- (WMD=-1 day, 95%CI: -2.91 to 0.91). במטפלים עם SARS, גלוקוקורטיקואידים גם לא הפחיתו את התמותה (RR=2.00, 95%CI: 0.69 to 5.75), משך החום (WMD=0.82 days, 95%CI: -2.88 to 4.52) או את משך ספיגת הדלקת הריאה (WMD=0.95 days, 95%CI: -7.57 to 9.48). השימוש בטיפול גלוקוקורטיקואידי מערכתי האריך את משך השהות בבית החולים במטפלים עם קוביד-19 (WMD=6.83 days, 95%CI: 1.48 to 12.17), SARS (WMD=2.43 days, 95%CI: 1.42 to 3.43) ו-MERS (WMD=6.30 days, 95%CI: -2.36 to 10.24). שימוש לטווח ארוך בגלוקוקורטיקואידים במינון גבוה העלה את הסיכון של תופעות לוואי במטפלים עם SARS כמו למשל זיהומים. (RR=3.52, 95%CI: 2.33 to 5.32) (49)

**שאלה קלינית 7: האם יש להשתמש בנוגדן תוך ורידי (IVIg) לטיפול בילדים חולים בקוביד-19 קשה?**

**המלצה 7: אין להשתמש בנוגדן תוך ורידי (IVIg) לטיפול בילדים חולים בקוביד-19 קשה (המלצה חזקה, הוכחה באיכות נמוכה).**

## רציונל

IVIg הוא טיפול אלטרנטיבי לילדים עם אגאמהגלובולינמיה, וטיפול יעיל במחלת קוואסאקי. מספר הנחיות סיניות ממליצות על IVIg למטפלים עם קוביד-19 קשים (50-52). שליש מהמטפלים עם קוביד-19 קשה קיבלו IVIg בסין (53). שלא כמו פלזמת מחולים עם קוביד-19, IVIg אינו כלל נוגדן נטרול SARS-CoV-2 (54). הוחכים מראות שלשימוש ב- IVIg לטיפול בחולים עם SARS קשה אין יתרונות משמעותיים. עם זאת, IVIg

יכול להעלות את הסיכון למחלות עירווי שדרות ומוביל לעיכוב חיסון (55,56). בנוסף, עלות של ה- IVIG הוא גבוהה.

## סיכום ראיות

ביקורת מהירה כללה 6 מחקרים (RCT אחד, סדרה של 4 דוחות ודוח מקרה אחד) עם 198 מטופלים. לא היו עדויות ישירות מילדים חולים בקוביד-19. ההישרדות של מטופלים בוגרים ב- קוביד-19 עם ARDS לא שופרה בשימוש ב-IVIG בקרב מבוגרים שחולים קשה ב SARS, IVIG, לא הפחית את התמותה (18.1% vs. 23.8%) או את הסיכון לזיהומים בקטריאליים משולבים (65.2% vs. 52.45% nosocomial). בהשוואה לקבוצת הביקורת, ולא נמצא שום הבדל משמעותי בשכיחות זיהום nosocomial בין חולי (50.0% vs. 38.5%) ו- ARDS (81.8% vs. 75.0%).

### שאלה קלינית 8: איזה טיפול תומך מתאים לילדים חולים בקוביד-19 חמור?

**המלצה 8:** צורות הטיפול התומך הבאות מתאימות לילדים חולים בקוביד-19 חמור: צריך צוות טיפול בריאותי המספיקה (המלצה חלשה ואיכות ראייה נמוכה); צריך ניטור ורשימת סימנים חיוניים בצורה שיטתית (המלצה חלשה ואיכות ראייה נמוכה); צריך טיפול תומך לתסמיני נשימה ולתסמיני לב וכלי דם לפי הצרכים הקליניים (המלצה חלשה ואיכות ראייה נמוכה); בסוף צריך התערבויות פסיכולוגיות לילדים ולמשפחותיהם בעת הצורך (המלצה חלשה ואיכות ראייה נמוכה).

## רציונל

טיפולים תומכים הם שיטה חשובה ואפקטיבית שמטפלת בילדים עם מחלות לב וכלי דם. החולים החמור ביותר מטופלים ביחידה לטיפול נמרץ (ICU) ולכן צריך צוות טיפול בריאותי המספיקה. ניטור סימנים חיוניים הוא חשוב לטיפול בחולים במצב כשל נשימתי בזמן המתאים. מה שהכי חשוב לחולים החמור הוא הפחתת תמותה. לכן, צריך לתת הטיפול התומך על נשימה בזמן לחולים שאינם מגיבים כראוי לטיפול בחמצן. גם חשוב לתמוך במאזן של סירקולציה והנוזלים. בנוסף, צריך לתת ילדים פעילויות למידה מתאימות (לדוגמה, קריאה לילדים) והתערבויות פסיכולוגיות מפני שילדים מושפעים על ידי טיפולים ועל ידי סביבות. גם צריך לתת הורים התערבויות פסיכולוגיות ואז צוות טיפול בריאותי צריך לדבר עם הורים באופן קבוע (58-59).

## סיכום ראיות

הייתה סקירה מקיפה הכוללת 18 סקירות סיסטמטיות וניתוח-על קוביד-19, SARS, MERS ושפעת. התוצאות הראו שחמצון חוץ-גופי באמצעות ממברנה (ECMO) הפחית תמותה של חולים ב H1N1(Influenza A virus subtype 1) על-ידי 25%-72%, לעומת קבוצת הביקורת ואילו לא היה הבדל משמעותי מבחינה סטטיסטית בהפחתת תמותה של חולים ב ARDS. בנוסף, הסקירה המקיפה הראתה כי צוות האחיות הרשום המוגדל הפחית תמותה של חולים ב (OR=0.91, 95% CI, 0.86-0.96) ICUs, מטופלים כירורגיים (OR=0.84, 95% CI), (0.80-0.89), ומטופלים רפואיים (OR=0.94, 95% CI, 0.94-0.95). ניטור משופר של סימנים חיוניים לסירוגין היה קשור להפחתה צנועה בסכנת המוות, לעומת הטיפול הרגיל (OR=0.78, 95% CI, 0.61-0.99). נוסף לכך, הסקירה המקיפה הראתה כי ההשפעה הפסיכולוגית של הבידוד היא רחבה, חמורה ויכולה להימשך זמן רב. ראש הממשלה צריך לתת יחידים בבידוד שלא יותר מימי בקשה, לתת סיבת בידוד ברורה ומידע על פרוטוקולים ולתת אספקות מספיקות (60).

### **שאלה קלינית 9: האם אמהות עם קוביד-19 ממשיכות להניק את תינוקהן?**

**המלצה 9: אמהות שנגועות ב SARS-CoV-2 צריכות להמשיך להניק את תינוקותיהן אם בריאות שלהן מותרות(המלצה חזקה ואיכות ראייה נמוכה). צריך לנקוט אמצעי זהירות מתאימים לפני שאמהות נוגעות בתינוקותיהן(המלצה חזקה ואיכות ראייה נמוכה). אם אמא בבידוד בלי תינוקה, תינוקה יכול להיות מונק עם חלב חסוט מאמא(המלצה חזקה ואיכות ראייה נמוכה).**

### **רציונל**

חלב אם הוא המקור הטוב ביותר של התזונה לתינוקות ומחקרים רבים הראו כי יש להנקה יתרונות רבים. ההנקה מומלצת על ידי WHO ורשויות בינלאומיות אחרות(61). כמה ההנחיות ממליצות לאמהות שנגועות ב SARS-CoV-2 להפסיק הנקה, ואילו אחרות מציעות להמשיך הנקה(62-67). דרכי התפשטות העיקריות של SARS-CoV-2 הן באמצעות טיפות ומגע. מחקרים קיימים הראו שילדים חולים בקוביד-19 נוטים להיות בזיהומים אסימפטומטיים או קלים. אין ראיות המציינות כי SARS-CoV-2 מעביר באמצעות חלב אם. אנו מאמינים כי היתרונות הנקה חשובות יותר מאפשרות זיהום מאמא. אמהות נגועות צריכות לנקוט אמצעי זהירות מתאימים, לדוגמה, צריך לשטוף ידיים לפני שמטפל בתינוק, וצריך לחבוש מסכה בשקר הדוק עם תינוק, על מנת להימנע מהעברה בדרכים אחרות בזמן ההנקה.

### **סיכום ראיות**

הייתה סקירה מהירה הכוללת שישה מחקרים (חמישה דוחות מקרה וסדרת מקרה אחת) עם 58 אמהות מניקות. הנתונים על 13 דגימות של חלב אם מאמהות עם קוביד-19. התוצאות של בדיקות חומצות הגרעין הנגיפיות היו שליליות. לא היו ראיות ישירות המציינות כי SARS-CoV-2 מעביר באמצעות חלב אם. 42 אמהות שלאחר הלידה

היו נגועות בשפעת ונקטו אמצעי זהירות (היגיינה ידיים וחבישת מסכות) לפני ההנקה. במהלך חודש מעקב, אף יילוד לא היה נגועות בשפעת (67). סקירה סיסטמטית הראתה כי חבישת מסכות והיגיינת ידיים (חבישת מסכות:  $0.39 \text{ OR}=0.32, 95\% \text{ CI: } 0.26 \text{ to}$  ורחצת ידיים לעתים קרובות:  $0.67 \text{ OR}=0.54, 95\% \text{ CI: } 0.44 \text{ to}$ ) יכולות להפחית את סכנת התפשטות הוירוס באמצעות טיפות ומגע (68).

### שאלה קלינית 10: כיצד עלי לקבל מידע על זיהום ב SARS-CoV-2?

**המלצה 10:** ההורים צריכים לקבל מידע מאתרים רשמיים של הרשויות כמו WHO, המרכזים לבקרת מחלות ולמניעתן (CDC), או ממקורות אחרים שמאושרים על ידי הרשויות האלה, ולא מתוך חיפוש באינטרנט או במדיה החברתית. (המלצה חזקה, איכות ראיות נמוכה).

### רציונל

התפרצויות של קוביד-19 ומחלות זיהומיות חדשות אחרות עשויות להיות פחד בחברה בגלל אופיייהם המתפתחים וחוסר הוודאות בהם. המדיה החברתית מלאה במידע מגוון ומנוגד אודות המגיפה וחינוך הבריאות, אך סקרים הראו כי הנתונים שהוצגו על ידי רשויות הממשלה אמינים יותר. אתרים רשמיים של WHO ו-CDCs- הלאומיים מעדכנים מידע על המגיפה והמניעות במהירות. האפוטרופוסים צריכים לתת ילדיהם מידע המבוסס ראיות על קוביד-19 ולעזור להם לתרגל המניעות והתנהגויות היגיינה. המידע העדכני ביותר בנושא בריאות הציבור באתרים רשמיים אלה הוא מידע חשוב העוזר לתכנון פעילויות כמו טיול משפחה או לימודים בחו"ל.

### סיכום ראיות

הייתה סקירה מהירה שכוללת שישה סקרי דגימה אנונימיים ברשת אחרי התפרצות קוביד-19 עם 15,869 משתתפים, ו-18 סקרים במהלך מגיפות SARS ו-MERS עם מעל 20,000 משתתפים. לא היו ראיות ישירות בחינוך לבריאות להורים אחרי התפרצות קוביד-19. מחקרים רבים גילו כי הציבור לא ידע כיצד להתמודד עם מחלות זיהומיות חדשות. כמה סקרים הראו כי לאנשים היה יחס טוב ופרקטיקה טובה על קוביד-19, אך יש צורך להמשיך לחזק את חינוך לבריאות הציבור של תושבים. מחקר אחד הראה כי פחד וסטיגמטיזציה של חולים פוטנציאליים עם SARS התגלו בתחילת ההתפרצות, מכיוון שהתקשורת העולמית דיווחה על סיפורים דרמטיים מאסיה בתקשורת המודפסת, בטלוויזיה ובאינטרנט. מחקר אחד גילה כי איומים חדשים בריאותיים מדווחים יתר על המידה בתקשורת ההמונית בהשוואה לאיומים מוכרים על בריאות הציבור. שני מחקרים הראו כי מידע בריאותי מאתרים ללא כוונת רווח, ממשלתית ואקדמית מדויק יותר מאשר מאתרים מסחריים ומדיות בבעלות פרטית. חמישה מחקרים הדגימו כי מטיילים דתיים חסרי ידע על MERS במהלך ההתפרצות MERS, ויש צורך לבצע סקרי בריאות וחינוך לבריאות בהם. שלושה מחקרים מסין הראו כי אחרי התערבות בחינוך לבריאות, הוגברה המודעות כיצד למנוע SARS או MERS, ושופרה ההתנהגות הבריאותית (69).

באירור 1 מוצג דרכי הסקר והניהול של ילדים עם סכנה גבוהה להתפשטות קוביד-19.

## דיון

### סיכום

הנחיה הזאת מכסה את ה- קוביד-19 בקרב ילדים מתחת לגיל 18, ומשקפת את ההבדלים בין ילדים למבוגרים מבחינת אבחון, הערכה וניהול, כמו גם את צורכים של ילדים בגילים שונים. לצורך הערכה ואבחון של ילדים חולים בקוביד-19 אנחנו מאמינים שהתבוננות בבית היא אפשרות חשובה ומתאימה מכיוון שרוב הילדים שנפגעים על ידי SARS-CoV-2 הם בדרך כלל אסימפטומטיים ונוכחים בתסמינים קלים יותר מאשר מבוגרים. אין להשתמש בסריקות CT בדיקות דימות אבחנתיות. ביחס לטיפול תרופתי, אין הוכחות קליניות ישירות ליעילות של תרופות אנטי-ויראליות, מיקרוביאליות, סטרואידים או IVIG בטיפול בילדים חולים בקוביד-19. בהתחשב בתופעות הלוואי הפוטנציאליות, הזמינות של משאבי המטופל, והעדפות המטופלים הקשורים להתערבויות האלה, אף אחת מהתרופות הללו לא הומלצה, למעט במסגרת ניסוי קליני. אמהות מניקות צריכות להמשיך להניק אם מצבן מאפשר זאת, אך עם הגנה מתאימה. ראשית יש לבחון ילדים ולפנות את משפחותיהם להתייעצות באמצעות רפואה טלפונית בטלפון או באינטרנט, דבר שיכול לקדם את השימוש הרציונלי במשאבים רפואיים ולהפחית את הסיכון לזיהום בבית החולים. על ההורים אפוטרופוסים לקבל מידע בריאות אמין באופן קבוע מערוצים רשמיים, ולהעביר זאת לילדיהם.

### הפצה ויישום

הנחיה הזאת תפורסם במספר שפות הכוללות אנגלית, סינית, יפנית, רוסית, גרמנית, צרפתית, איטלקית, וייטנאמית, תאילנדית, ספרדית, ערבית, פורטוגזית, פולנית, צ'כית, רומנית, בורמטית, הונגרית, עברית, הינדית, טורקית ומלאית. משתתפי קבוצת העבודה של ההנחיה יקדמו תחילה את ההנחיה במדינות שלהם, המשתרעים על אוכלוסייה של 3.65 מיליארד. הנחיה הזאת תקודם באמצעות המרכז לשיתוף פעולה של ארגון הבריאות העולמי ליישום הנחיות ותרגום ידע והנחיות הרשת הבינלאומית. קבוצת העבודה של ההנחיות תשתף את כל החומרים הרלוונטיים הקשורים להנחיה, וכן תאסוף משוב ממשתמשי הקצה ותעדכן את ההנחיות באתר הרישום ההנחיות הבינלאומיות בנושא הנחיות ומרכז קליני הלאומי לבריאות והפרעות ילדים. נפתח גם הנחיה או חוברת גרסאות פומביות מקוונות ומוכנות בקלות על בסיס הנחיה הזאת, כך שילדים ומטפלים שלהם יוכלו להבין טוב יותר את העצות לניהול קוביד-19 בילדים. בהתחשב

בהבדלים במדיניות ובמערכות, משאבים, היתכנות והון עצמי בריאותיים במדינות, אנו נסייע למדינות ואזורים להתאים את ההנחיות להקשרן המקומי.

## **חוזקות ומגבלות**

להנחיה שלנו יש כמה נקודות חוזק. ראשית, לידיעתנו, הנחיה הזאת היא ההנחיה הבינלאומית הראשונה לייעוץ מהיר לניהול ילדים חולים בקוביד-19 על בסיס גישת ההדרכה של ארגון הבריאות העולמי. שנית, המלצותינו הנתמכות בבדיקות מהירות וההנחיות שלנו מבוססות על סקירה שיטתית של ההנחיות הקיימות בנושא לקוביד-19 (15). שלישית, וירוס קורונה הופיע לראשונה בסין ורוב המאמרים המוקדמים בנושא קוביד-19 פורסמו בכתבי עת רפואיים סיניים. בנוסף לספרות בשפה האנגלית, סקרנו את כל המחקרים הרלוונטיים כולל נתונים קליניים מקוריים שפורסמו בסניית בעזרת מרכז המחקר הקליני הלאומי לבריאות והפרעות לילדים (בית החולים צ'ונגקינג לילדים) והמרכז הלאומי למחקר קליני למחלות זיהומיות (שנזן בית החולים העממי השלישי).

יש לשקול את ההמלצות שלנו בעקבות המגבלות: ראשית, מספר המקרים שאושרו אצל ילדים עדיין קטן למדי, ומכאן שלא קיימות ראיות איתנות. העדויות עדיין מתפתחות והדברים עשויים להשתנות. שנית, רוב העדויות הן של מבוגרים עם קוביד-19, או שחולצו ממחלות אחרות אצל מבוגרים. ההכללה של תוצאות מבוגרים לילדים לגבי ההשלכות הנפשיות, הפיזיות והחברתיות של הסגר קפדני עשויה להיות מוטלת בספק. עם זאת, רבות מההמלצות שלנו מציעות להגביל התערבויות כדי להימנע מאבחנת יתר וטיפול בהן, ואיכות הראיות התומכות בפגיעותן של התערבויות אלו היא מתונה או אפילו גבוהה.

## **פערי מחקר**

דו"ח של ארגון הבריאות העולמי, יוניצ"ף (קרן החירום הבינלאומית לחירום של האו"ם) וה-Lancet דחק לאחורונה במחקר עתידי להתמקד בילדים, במיוחד בבריאות הנפשית של ילדים בתקופת מניעה ובקרה של מגיפת הנפש (70,71). בהתבסס על ההמלצות והעדויות להנחיה הזאת, זיהינו את פערי המחקר הבאים להנחות מחקר עתידי :

האם ילדים מדבקים מאוד שנדבקו ב בהשוואה למבוגרים(שפיכה ויראלית, עומס נגיפי, נוגדן בסרום-SARS-CoV-2)?

אבאיזה מצב צריכים ילדים שנמצאו במגע עם חולי קוביד-19 להיבדק ב-PCI SARS-CoV-2 ?

אמה היעילות והבטיחות של תרופות אנטי-ויראליות לטיפול בילדים חולים בקוביד-19?

אמה היעילות והבטיחות של גלוקוקורטיקואידים מערכתיים (מינון נמוך ומשך זמן קצר) לטיפול בילדים חולים בקוביד-19?

אכיצד ההסגר משפיע על מצבם הפסיכולוגי של ילדים חולים בקוביד-19?

האם על גורמי בריאות הציבור לסגור את בתי הספר, ומה ההשפעה של סגירת בתי הספר לילדים ולבקרת מחלות?

## Acknowledgments

We thank Dr. Sarah Louise Barber, Dr. Yu-Lung Lau, Prof. Youning Liu, and Prof. Jürgen Schwarze for doing external review. We thank Dr. Wilson Were and Mansuk Daniel Han for reviewing the key terms, clinical questions and recommendations. We thank Dr. Yao Zhao, Jihong Dai, Jian Luo, Qubei Li, Donghong Peng, Chang Shu and Daiyin Tian for providing human resources. We thank Dr. Feng Xiao for giving advice on the pathway and terminology. We thank the members of the Rapid Review group for their work (Zijun Wang, Yuyi Tang, Meng Lv, Yinmei Yang, Xufei Luo, Liping Huang, Qianling Shi, Jing Liao, Yangqin Xun, Nan Yang, Qinyuan Li, Yelei Gao, Jingyi Zhang, Rui Liu, Shuya Lu, Muna Baskota, Qingxia Shi, Chenglin Wang, Jianjian Wang, Xia Wang, Xingmei Wang, Xiaoqing Wang, Shuangyuan Yang, Siyi Che, Xin Long, Xin Chen, Wei Li, Hui Zhai). *Funding:* National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China) (NCRCCHD- 2020-EP-01); Special Fund for Key Research and Development Projects in Gansu Province in 2020; The fourth batch of "Special Project of Science and Technology for Emergency Response to COVID-19" of Chongqing Science and Technology Bureau; Special funding for prevention and control of emergency of COVID-19 from Key Laboratory of Evidence Based Medicine and Knowledge Translation of Gansu Province (GSEBMKT- 2020YJ01); The Fundamental Research Funds for the Central Universities (lzujbky-2020-sp14); Newton international fellowship from The Academy of Medical Science (NIF004/1012); UK National Institute of Health Research GOSH Biomedical Research Centre.

## Footnote

*Provenance and Peer Review:* This article was submitted to ATM as a revised version along with the incisive peer review comments after rejection from another esteemed journal. Given the revisions and the wide concern and pressing importance of research relating to COVID-19, the article was managed via the rapid communication pathway and underwent internal review.

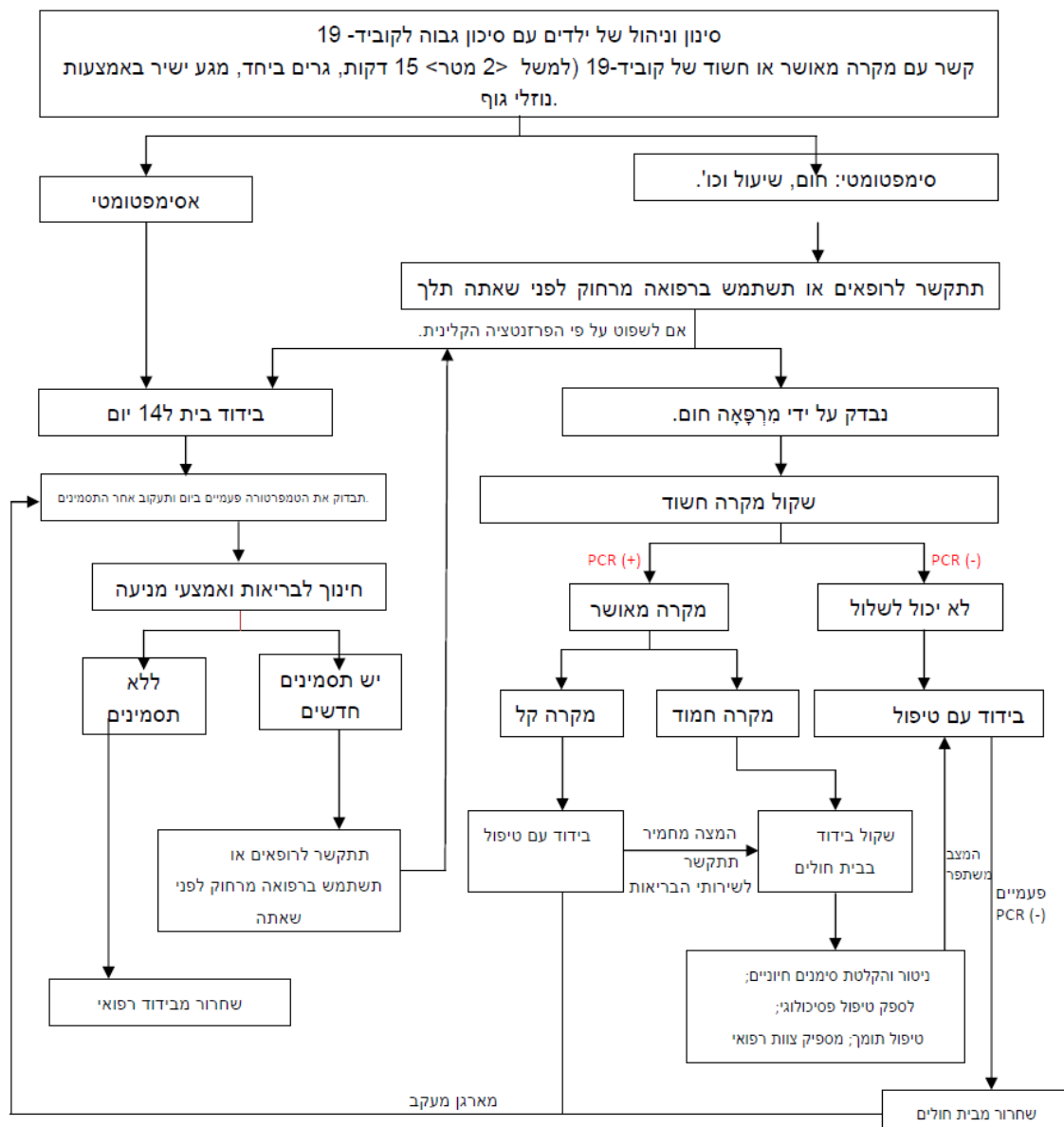
*Reporting Checklist:* The authors have completed the RIGHT reporting checklist. Available at <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3754>

*Conflicts of Interest:* All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3754>). WMW reports that he is currently working for WHO and the position is responsible officer for pediatric care guidelines. The other authors have no conflicts of interest to declare.

*Ethical Statement:* The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

*Open Access Statement:* This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-Non Commercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

## ר באיור 1 סינון וניהול של ילדים עם סיכון גבוה לקוביד-19





1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med* 2019; 382: 727-33.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-06.
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA* 2020; 323:707-08.
4. WHO. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It. Feb 11, 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed March 16, 2020).
5. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020; 323: 709-10.
6. WHO. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic. March 12, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (accessed March 16, 2020).
7. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; published online Feb 13. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
8. Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 509–16.
9. Kucharski AJ, Althaus CL. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill* 2015; 20: 14-8.
10. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432: 904–06.
11. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR* 2020; 69: 422-26.
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
13. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020; published online Feb 28. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
14. Zhao S, Cao J, Qian L, et al. A Quality Evaluation of Guidelines on Five Different Viruses Causing Public Health Emergencies of International Concern. *Ann Transl Med* 2020; 8:500.
15. Schünemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. Transparent development of the WHO rapid advice guidelines. *PloS Med* 2007; 4: e119.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-26.
17. Yang K, Chen Y, Li Y, et al. can China master the guideline challenge? *Health Res Policy Sys* 2013; 11: 1.

18. The United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). Convention on the Rights of the Child. 1989. <https://digitalcommons.ilr.cornell.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1007&context=child>
19. Li W, Zhou Q, Tang Y, et al. Protocol for the development of a rapid advice guidelines for management of children with SARS-CoV-2 infection. *Ann Palliat Med* 2020; published online Feb 21. doi: 10.21037/apm.2020.02.33.
20. WHO. WHO handbook for guideline development. 2014. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22083en/> (accessed March 16, 2020).
21. Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. *Ann Intern Med* 2017; 166: 128-32.
22. Norris SL, Meerpohl JJ, Akl EA, et al. The skills and experience of GRADE methodologists can be assessed with a simple tool. *J Clin Epidemiol* 2016; 79: 150-8.
23. Wang Z, Zhou Q, Wang C, et al. A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
24. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-69.
25. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395: 912-20.
26. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020. published online Feb 13. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
27. Lloyd-Smith JO, Galvani AP, Getz WM. Curtailing transmission of severe acute respiratory syndrome within a community and its hospital. *Proc Biol Sci* 2003; 270: 1979-89.
28. Kucharski AJ, Althaus CL. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill* 2015; 20: 14-8.
29. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432: 904-6.
30. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. published online Feb 28. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
31. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J Clin Med.* 2020; 9: E538.
32. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2000062.
33. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-1207.
34. Zhou Q, Gao Y, Wang X, et al. Nosocomial Infections Among Patients with COVID-19, SARS and MERS: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
35. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD013574.

36. Gao Y, Liu R, Zhou Q, et al. Application of Telemedicine During the Coronavirus Disease Epidemics: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
37. Jin Y, Cai L, Cheng Z, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7:4.
38. Maternal and Fetal Physician Professional Committee of the Chinese Physician Association of Obstetricians and Gynecologists. Expert advice on new coronavirus infections during pregnancy and puerperium. *Chin J Perinatal Med* 2020; 23: 73-79.
39. Chinese Medical Association Radiology Branch. Radiological diagnosis of novel coronavirus pneumonia: expert recommendations from the Chinese Medical Association Radiology Branch. *Chin J Radiol.* 2020. published online Feb 8. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.0001.
40. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; 346: f2360.
41. Lv M, Wang M, Yang Nan, et al. Chest Computed Tomography for the Diagnosis of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
42. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 7. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
43. Chen Z, Fu J, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 5. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
44. Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020. 2020 Mar 25. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5
45. Holshue M, Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
46. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020. published online Apr 29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
47. Shi Q, Zhou Q, Wang X, et al. Potential Effectiveness and Safety of Antiviral Agents in Children with Coronavirus Disease 2019: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
48. Wang J, Tang Y, Ma Y, et al. Efficacy and Safety of Antibiotic Agents in Children with COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
49. Lu S, Zhou Q, Hang L, et al. Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.

50. ZM Chen, Fu JF, Q Shu, et al. Diagnosis and treatment recommendation for pediatric coronavirus disease-19. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2020, 49: 1.
51. Pediatric Branch of Guangdong Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of new coronavirus pneumonia in paediatrics of guangdong province. *Guangdong Med*, 2020, 41 (3) : 217-21.
52. Chinese society of pediatrics. Recommendations for diagnosis and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children (1 edition) . *Chinese journal of pediatrics*. 2020, 58 : 169-174.
53. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*, 2020;doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
54. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.
55. Desborough MJ, Miller J, Thorpe SJ, Murphy MF, Misbah SA. Intravenous immunoglobulin-induced haemolysis: a case report and review of the literature. *Transfus Med* 2014; 24: 219-26.
56. Listed NA. A guide to contraindications to childhood vaccinations. *Paediatrics & Child Health* 2000; 5:13-14.
57. Zhang J, Yang Y, Yang N, et al. Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin for Children with Severe COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
58. Chan S, Leung D, Chui H, et al. Parental response to child's isolation during the SARS outbreak. *Ambul Pediatr* 2007; 7: 401-04.
59. Chan SS, Leung DY, Wong EM, et al. Balancing infection control practices and family-centred care in a cohort of paediatric suspected severe acute respiratory syndrome patients in Hong Kong. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 20-27.
60. Luo X, Lv M, Wang X, et al. Supportive care for patient with respiratory diseases: an umbrella review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
61. WHO.Guideline: Protecting, Promoting and Supporting.Breast feeding in Facilities Providing Maternity and Newborn Services.2017. <https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/breastfeeding-facilities-maternity-newborn/en/>(accessed Mar.30.2020).
62. NHC. Department of Maternal and Child Health of National Health Council, Notice on strengthening maternal disease treatment and safe midwifery during the prevention and control of COVID-19. February 8, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/202002/4f80657b346e4d6ba76e2cfc3888c630.shtml>(accessed Mar.30.2020).
63. NCIRD. Interim Guidance on Breastfeeding for a Mother Confirmed or Under Investigation For COVID-19. March 17, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/pregnancy-guidance-breastfeeding.html>(accessed Mar.30.2020).
64. NCIRD.Division of Viral Diseases, Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings. February 18, 2020.

- [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html#anchor\\_1582067978854Interim](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html#anchor_1582067978854Interim)(accessed Mar.30.2020).
65. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. March 12,2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)(accessed Mar.30.2020).
  66. AAP. Management of Infants Born to Mothers with COVID-19. April 2,2020. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers>(accessed Mar.30.2020)
  67. Yang N, Che S, Zhang J, et al. Breastfeeding of Infants Born to Mothers with COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
  68. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7:CD006207.
  69. Li W, Liao J, Li Q, et al. Public Health Education for Parents During the Outbreak of COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
  70. Clark H, Coll-Seck AM, Banerjee A, et al. A future for the world's children? A WHO–UNICEF–Lancet Commission. *The Lancet* 2020; 395: 605-08.
  71. Wang G, Zhang Y, Zhao J, et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *The Lancet* 2020; 395: 945-47.

# נספח 1

## הגדרות בסיסיות

1. זיהום אסימפטומטי

ילדים שנחשפו למקרה מאושר או חשוד של קוביד-19 ונבדקים חיוביים ל-SARS-CoV-2 ללא ביטויים של סימפטומים קליניים וממצאים לא תקינים של דימות חזה (1, 2).

2. מקרה שאישר

מקרה חשוד עם לפחות אחד מהסוגים הבאים של ראיות פתוגניות (1):

(1) תוצאה חיובית לבדיקת SARS-CoV-2 על ידי רוורס טרנסקריפצן PCR (RT-PCR) לבדיקת חומצה גרענית בדגימות נשימה או דם או צואה.

(2) רצף גנים נגיפי המראה הומוגניות גבוהה ל-SARS-CoV-2 בדגימות נשימה או דם או צואה.

3. איש קשר

איש קשר מוגדר כאדם העוסק באחד מהאפשרויות הבאות (1):

(1) מי שהייה באותה הסביבה הקרובה של חולה קוביד-19 (כולל דירות, בתים, כיתה התכנסויות).

(2) נסיעה יחד בסמיכות (1 מ') עם חולה-קוביד-19 בכל סוג של הובלה.

(3) חשיפה ישירה לנוזלי גוף או דגימות כולל אירוסולים

עד כה אין קריטריונים נפרדים ליצירת קשר ספציפית לילדים.

4. תקופת דגירה

תקופת הדגירה מתייחסת למרווח שבין החשיפה ל-SARS-CoV-2 לבין הופעת הסימפטומים. תקופת הדגירה של קוביד-19 היא בדרך כלל 1 עד 14 יום, וברוב המקרים בין 3 ל-7 ימים (3). תקופת הדגירה הארוכה ביותר שנצפתה הייתה 24 יום במחקר אחד (4).

5. מקרה קל

ילדים עם זיהום SARS-CoV-2 המציגים דלקת בדרכי הנשימה העליונות (עם חום, שיעול ו / או עייפות), ללא ביטוי לדלקת ריאות (2,5).

6. מסלול ההולכה

הדרך העיקרית להעברת SARS-CoV-2 היא דרך טיפות נשימה ומגע (6). העברה עלולה להתרחש באמצעות אירוסול כאשר היא נחשפת לריכוזים גבוהים של אירוסולים בסביבה יחסית סגורה למשך זמן רב (7) ובדרך צואתית-פה (8). לא הוברר עדיין אם העברה יכולה להתרחש דרך דרכי השתן, או מאם לתינוק ברחם (9), באופן יחסי או דרך חלב אם.

## 7. בידוד

אם ילדים מתבקשים להסגר, עליהם להישאר בבית ולהימנע מללכת לשטח ציבורי או להשתתף במפגשים חברתיים במשך 14 יום לאחר מועד חשד למגע המגיפה שלהם או לחשיפה ל-SARS-CoV-2. בנוסף, המטפלים שלהם צריכים לדווח על כל הסימפטומים של קוביד-19 באופן מיידי לספקי הבריאות שלהם. יש להשתמש בצידוד הגנה אישי ושיטות היגיינה בעת הצורך במגע (10,11).

## 8. נגיף קורונה החדשה (SARS-CoV-2)

נגיף קורונה החדשה (CoV) הוא זן חדש של נגיף קורונה שלא זוהה בעבר בבני אדם. הנגיף שגרם להתפרצות של מחלת נשימה שהתגלה לראשונה בוואהן בסין, נקרא תסמונת הנשימה החריפה (12) Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). זהו נגיף RNA מעטף השייך לנגיף (13) Betacoronavirus, בקוטר 60-140 ננומטר. המאפיינים הגנטיים של SARS-CoV-2 שונים מאלה של תסמונת הנשימה החריפה של הנשימה (SARS-CoV) ושל תסמונת הנשימה המזרח תיכונית (MERS-coronavirus) (13) (CoV). הגנום של SARS-CoV-2 מוצע להיות זהה ב-88% לגנום של שני עטורי Sorron הנגזרים מסוג SARS (עטלף-SL-CoVZC45 ובת-SL-CoVZXC21) (13). השם הרשמי שניתן על ידי ארגון הבריאות העולמי למחלה הנגרמת על ידי SARS-CoV-2 הוא מחלת וירוס Coronavirus 2019 (קוביד-19) (12).

## 9. מקרה חמור

ילדים חולים בקוביד-19 העומדים בקריטריונים של דלקת ריאות קשה (כמו טכמת, תחושת נשימה, מצוקה בדרכי הנשימה, היפוקסמיה, שינוי הכרה או בעיות בהאכלה) או מחלה קריטית (כמו אי ספיקת נשימה, הלם ספיגה או אי ספיקת איברים אחרת הדורשת טיפול אינטנסיבי) (5,14).

## 10. מקרה חשוד (אדם שנחקר)

ילדים שהייתה להם היסטוריה של קשר עם חולי קוביד-19 והיה להם אחד מהתנאים הבאים:

- (1) כל מחלה בדרכי הנשימה החריפות) חום ו / או תסמיני נשימה(1);
- (2) תסמינים אחרים כגון תסמיני מערכת העיכול) הקאות ו / או שלשול(4);
- (3) ממצאים בהדמיית חזה לא תקינים ללא סימפטום(15).

- 1 World Health Organization (WHO). Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) Interim guidance. 2020 [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (accessed Feb 27, 2020)
- 2 Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 20. [PMID: 32034659] doi: <https://xs.scihub.ltd/https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- 3 Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; published online Jan 29. [PMID: 31995857] doi:10.1056/NEJMoa2001316
- 4 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. [PMID: 32109013] doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 5 World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (accessed Mar 13, 2020)
- 6 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 Spreads. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html> (accessed Mar 4, 2020)
- 7 National Health Commission of the People's Republic of China (NHC). New coronavirus pneumonia prevention and control program (7nd ed.) (in Chinese). 2020 <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf> (accessed Mar 3, 2020).
- 8 Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; published online Feb 20. [PMID: 32142773] doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.20023721>
- 9 Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020; 395: 809–15. [PMID: 32151335] doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
- 10 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Guidance for Preventing the Spread of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Homes and Residential Communities <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.html> (accessed Mar 6, 2020)
- 11 World Health Organization (WHO). Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. 2020 [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts) (accessed Feb 04, 2020)
- 12 World Health Organization (WHO). Naming the coronavirus disease (COVID-2019) and the virus that causes it. 2020 [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed Mar 15, 2020)



- 13 Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-74. [PMID: 32007145] doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- 14 World Health Organization (WHO). Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses. 2013. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373\\_eng.pdf;jsessionid=C5285C6B799D7D1036F9354B896D2C32?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373_eng.pdf;jsessionid=C5285C6B799D7D1036F9354B896D2C32?sequence=1) (accessed Mar 15, 2020)
- 15 Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-23. [PMID: 31986261] doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9