

Gyors tanácsadási irányelvek a COVID-19-es gyermekek kezelésére

Enmei Liu^{1,2,3#}, Rosalind L. Smyth^{4,5#}, Zhengxiu Luo^{1,2,3}, Amir Qaseem⁶, Joseph L. Mathew⁷, Quan Lu⁸, Zhou Fu^{1,2,3}, Xiaodong Zhao^{1,2,3}, Shunying Zhao⁹, Janne Estill^{10,11}, Edwin Shih-Yen Chan^{12,13}, Lei Liu^{14,15}, Yuan Qian¹⁶, Hongmei Xu^{1,2,3}, Qi Wang^{17,18}, Toshio Fukuoka^{19,20}, Xiaoping Luo²¹, Gary Wing-Kin Wong²², Junqiang Lei²³, Detty Nurdianti²⁴, Wenwei Tu²⁵, Xiaobo Zhang²⁶, Xianlan Zheng^{1,2,3}, Hyeong Sik Ahn^{27,28,29,30}, Mengshu Wang²³, Xiaoyan Dong³¹, Liqun Wu³², Myeong Soo Lee^{33,34,35,36}, Guobao Li^{14,15}, Shu Yang^{37,38}, Xixi Feng³⁹, Ruiqiu Zhao^{1,2,3}, Xiaoxia Lu⁴⁰, Zhihui He⁴¹, Shihui Liu⁴², Weiguo Li^{1,2,3}, Qi Zhou⁴³, Luo Ren^{1,2,3}, Yaolong Chen^{44,45,46,47,48,49}, Qiu Li^{1,2,3}

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.

Bevezetés

A COVID-19 gyors elterjedésével az egész világon nagy kihívásokat támaszt a közegészségügyi biztonság és az orvosi szolgáltatási rendszer számára. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2020. március 12-én a COVID-19-et globális világjárványnak nyilvánította. (1-6). A COVID-19 új fertőző betegség, illetve annak SARS-CoV-2 elnevezésű kórokozó vírusa általában jelent veszélyt minden emberre. Alapvető regenerációs indexe R_0 körülbelül 3,3 (1,4-től 6,5-ig terjed). Fertőzőképessége hasonló a SARS-hoz, de magasabb, mint a MERS és az influenza (7-10). Április 15-éig kb. 2 millió beazonosított fertőzöttet tartottak nyilván világszerte, közülük a 18 évesnél fiatalabb COVID-19-betegek konkrét létszáma ismeretlen, de az összes fertőzött kb. 2%-át teszi ki (11–12).

Az esetsorozatok jelentései azt mutatják, hogy a felnőttkori COVID-19-hez képest a gyerekek esetében a fertőződés fő oka a már beteg családtagokkal való együttélés, elsősorban tünetmentes és enyhe fertőzések fordulnak elő, amelyek meglehetősen különböznek a felnőttektől (13).

A közegészségügyi politikákra vonatkozó jelenlegi COVID-19-cel kapcsolatos klinikai gyakorlati iránymutatások elsősorban a felnőttek körében lehetséges fertőzések megelőzésére, a betegek diagnosztizálására és kezelésére összpontosítottak, kevés figyelmet fordítva a gyermekekre (14). A fenti megfontolások alapján egy nemzetközi multidiszciplináris munkacsoport kidolgozta ezt a gyors tanácsadási útmutatót a COVID-19-es gyermekek kezelésére, a WHO és a GRADE munkacsoport (15-17) által javasolt módszerek és folyamat felhasználásával. Az iránymutatás a Nemzetközi Iránymutatási Jelentési Szabványra (JOB) hivatkozással készült el.

Módszer

Hatály és meghatározások

Ez az iránymutatás a SARS-CoV-2-vel (18) fertőzött 18 évnél fiatalabbak kezelésére összpontosít, ideértve a szűrést, a diagnózist, a kezelést és a betegek oktatását. Az iránymutatás felhasználói gyermekek COVID-19 prevenció és ellenőrző munkatársak, például gyermekorvosok, klinikai gyógyszerészek, körorvosok és ápolók az általános kórházakban, gyermekkórházakban és elsődleges klinikákban szerte a világon. Az 1. melléklet a COVID-19 kifejezéseinek és járványtani jellemzőinek a meghatározását tartalmazza.

Iránymutató munkacsoport létrehozása

Az iránymutatás 2020. január 26-án jelent meg. A munkacsoport 67 tagja 11 országból származik, és három csoportra oszlik: 1) Iránymutatás-fejlesztési csoport, amely 39 különféle tudományágat képviselő testületből áll, beleértve fertőző osztály orvosait, tüdőgyógyászokat, közegészségügyi szakértőket, klinikai gyógyszerészeket, metodológusokat, ápolónőket, egészségügyi közgazdászokat, körorvosokat, jogi szakértőket és globális egészségügyi kutatókat; 2) Gyors felülvizsgálati csoport, amely 26 metodológusból és gyermekgyógyászból áll, a fő felelőssége a klinikai kérdések összegyűjtése, a gyors szisztematikus felülvizsgálat elvégzése és a bizonyítékok minőségének osztályozása; és 3) A betegek képviselői, azaz két gyermek gondviselője, akik elsősorban a szavazási folyamatban vesznek részt az iránymutatás teljes szövegére vonatkozó javaslatok és visszajelzés céljából. Valamennyi résztvevőt felkérték az összeférhetetlenségről szóló nyilatkozat kitöltésére.

Az iránymutatás fejlesztési folyamata

Az iránymutatás regisztrálása és a protokoll. Az iránymutatást a Nemzetközi Gyakorlati Iránymutatások Nyilvántartási Platformján regisztrálták (regisztrációs szám: IPGRP-2020CN008), és az iránymutatás protokollját közzétették (19). Ez az iránymutatás a 2014-ben kiadott "*WHO Iránymutatások Fejlesztési Kézikönyvét*" követi, és a RIGHT-on (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) alapul. (16,17,20,21).

A klinikai kérdések gyűjtése és rangsorolása. Az iránymutatás fejlesztési törzstagjai, köztük három légzéses gyermekgyógyász és egy metodológus kezdetben 20 klinikai kérdést azonosított a megbeszélés után, majd ezeket e-mailben küldték el a testület tagjainak, hogy értékeljék a fontosságukat. A tíz legfontosabb klinikai kérdést választották ki az iránymutatáshoz. A klinikai kérdések gyűjtésének és rangsorolásának módszerét a protokoll részletezi.

A bizonyítékok szintézise és értékelése. A kiválasztott klinikai kérdések alapján a gyors felülvizsgálati csoport gyors rendszeráttekintést (rapid reviews) dolgozott ki a klinikai kérdésekre vonatkozó javaslatok támogatására. Tekintettel a COVID-19-cel közzétett korlátozott számú tanulmányra, egyes klinikai kérdésekben a gyors felülvizsgálati csoport közvetett bizonyítékként a SARS-ról, a MERS-ről és az influenzáról szóló vizsgálatokat is tartalmazott. A GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) megközelítést használták a bizonyítékok minőségének és az javaslatok erősségének értékeléséhez (1. táblázat). (17,22). Valamint elkészítették a felmérésekre vonatkozó döntési táblázatot. (Evidence-to-Decision, EtD).

A javaslatok megfogalmazása. A GDG és a PR részt vett a Delphi felmérések két fordulójában, 2020. február 24-én és 28-án, megvitatták az EtD táblázatokat, illetve megszavazták az előzetes javaslatokat. A Delphi két fordulójában 186 visszajelzési javaslatot gyűjtöttek össze. A betegek preferenciáinak és értékeinek, valamint a beavatkozások költségeinek, előnyeinek és káros hatásainak átgondolása után végül tíz javaslatot fogalmaztak meg. Ennek az iránymutatásnak a bizonyítékokon alapuló valós idejű felfrissítése a Nemzeti Gyermekegészségügyi és Betegségkutató Orvostudományi Központ hivatalos weboldalán (<https://www.chcmu.com/>) és a Nemzetközi Gyakorlati Iránymutatások Nyilvántartási Platformján (<http://www.guidelines-registry.org>) található.

1. táblázat A bizonyítékok minőségi osztályozása és az ajánlott intenzitás besorolása	
A bizonyítékok minősége	Leírás
Kiváló minőségű bizonyíték	Nagyon bízunk benne, hogy a valódi hatás közel áll a hatás becsléséhez
Mérsékelt minőségű bizonyíték	Közepesen magabiztosak vagyunk a hatásbecslésben: A valódi hatás valószínűleg közel áll a hatás becsléséhez, de előfordulhat, hogy lényegesen eltérő.
Alacsony minőségű bizonyítékok	A hatásbecslésbe vetett bizalmunk korlátozott: a valódi hatás valószínűleg lényegesen különbözik a hatás becslésétől.
Nagyon alacsony minőségű bizonyítékok	Nagyon kevés a bizalom a hatás becslésében: A valódi hatás valószínűleg lényegesen különbözik a hatás becslésétől.
Ajánlott intenzitás besorolása	Leírás
Erős	A beavatkozás előnyei jelentősen meghaladják a beavatkozás hátrányait, vagy a beavatkozás hátrányai meghaladják az előnyöket
Gyenge	A beavatkozás előnyei meghaladhatják a beavatkozás hátrányait, vagy a beavatkozás hátrányai meghaladhatják az előnyöket, vagy az előnyök és hátrányok közötti kapcsolat nem egyértelmű

Javaslatok

1. Klinikai kérdés: Milyen tünetei vannak a COVID-19-es gyermekeknek, és kinek van további vizsgálata?

1. Javaslat: A COVID-19 leggyakoribb tünete gyermekeknél a láz és / vagy köhögés, ritkábban jelentkezik hányás és hasmenés. Azokat a gyermekeket, akik érintkezésbe kerültek COVID-19-betegekkel, a gondviselőjük meg kell figyelje a tünetek megjelenésére vonatkozóan (gyenge javaslat, mérsékelt minőségű bizonyíték).

Indoklás

A gyermekeknél a COVID-19 fő tüneteinek ismerete segít a gondviselőnek és az orvosoknak a gyanús esetek azonnali felderítésében. A SARS-CoV-2-vel fertőzött gyermekeknek valószínűleg csak enyhe tüneteik vannak a felnőttekkel összehasonlítva, és a gyermekek kb. egyötöde tünetmentes. A gyermekek kevesebb mint felénél van láz vagy köhögés, illetve egyharmaduknál figyelhető meg láz és köhögés egy időben. Csak az esetek kis részében fordul elő hányás és hasmenés.

Bizonyítékok összefoglalása

A gyors felülvizsgálat 49 tanulmányt tartalmazott (25 esetjelentés, 23 esetsorozat és egy kohorszvizsgálat) 1667 gyermekkel. Az eredmények azt mutatták, hogy az esetek 83%-a (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 78%–88%) a családok klaszterében jelentkezett, és a gyermekek 48%-ának (95% CI: 39–56%) volt láza, 39%-ának (95% CI: 30%–48%) köhögése, 30%-ának (95% CI: 18%–42%), mind láza, mind köhögése, és 19% (95% CI: 14%–23%) volt tünetmentes. A gyermekek csupán 3%-ának (95% CI: 2–4%) volt súlyos tünete. A gyermekek 7%-ának (95% CI: 5–9%) hasmenése volt, 6%-ánál (95% CI: 4–9%) hányinger vagy hányás is előfordult (23).

2. Klinikai kérdés: Hogyan kell kezelni egy gyermeket, aki COVID-19-beteggel érintkezett?

2. Javaslat: Azoknak a gyermekeknek, akik érintkeztek COVID-19-beteggel, otthon kell maradniuk házi karanténban 14 napig, amennyiben nincsen tünetük. Ez alatt az idő alatt az iskolai munkájuknak folytatódnia kell, továbbá külön foglalkoznunk kell az ilyen gyermek pszichológiai egészségével. Ha bármilyen tünet jelentkezik, a gondviselőknak konzultálniuk kell az egészségügyi szervekkel és/vagy háziorvosukkal (országspecifikus rendelkezések szerint) telefonon vagy az interneten keresztül (gyenge javaslat, alacsony bizonyítékminőség).

Indoklás

A légzőcseppek és a velük való érintkezés a legfőbb útja a SARS-CoV-2 terjedésének. A SARS-CoV-2 nozokomiális fertőzésének esélye magas (24). A prognózis kedvező a gyermekek számára, és ritkán számoltak be halálos áldozatokról gyermekek esetében. A gondviselőknél el kell mondaniuk a gyermeknek, mi történik és miért, el kell magyarázniuk, meddig fog tartani, továbbá értelmes tevékenységet kell nekik biztosítani a karantén ideje alatt (25). Telefonos vagy internetes konzultáción keresztül a háziorvos vagy klinikusok további tanácsokkal láthatják el, hogy a gyermek állapotától függően hogyan járjon el. Egy esetsorozatok szerint a gyermekek inkubációja valószínűleg hosszabb, mint a felnőtteknél (14).

Bizonyítékok összefoglalása

Egy áttekintés szerint az R0 alapvető szaporodási száma a COVID-19-nél (tartomány: 1,4–6,5) nagyjából hasonló, mint a SARS-nál (tartomány: 1,5–5), valamint magasabb, mint a MERS-nél (0,3–0,8 tartomány) és az influenzánál (tartomány: 2–3) (26–29). A legtöbb SARS-CoV-2-vel fertőzött gyermek eddig tünetmentes volt, vagy csak enyhe tüneteket mutatott. A COVID-19-beteg felnőtteknél az inkubációs időszak általában 2-től 14 napig terjed (30-33). A gyors áttekintés magába foglalta 40 nozokomiális koronavírus-fertőzés esetét (esettanulmányok és esetsorozatok) 22 519 beteggel, de egyik tanulmány sem mutatott a COVID-19-cel rendelkező gyermekekre közvetlen bizonyítékot. A megerősített betegek körében a COVID-19, SARS és MERS korai kitöréseivel járó nozokomiális fertőzések aránya 44% (95% CI: 0,35–0,53), 36% (95% CI: 0,23–0,49) és 56% (95 % CI: 0,08–,04), (34). A modellező tanulmányok gyors áttekintése azt mutatta, hogy előrejelzések szerint a megerősített vagy a gyanús eseteknek kitett emberek karanténja csökkenti a lehetséges esetek kialakulásának 44–81%-át és a halálesetek 31–63%-át, összevetve azzal, ha nem lennének ilyen intézkedések (35). A távorvoslás alkalmazásának gyors áttekintése a koronavírus-járványok során kilenc keresztmetszeti vizsgálatot tartalmazott, 100 659 konzultációval. A COVID-19-járvány idején az embereket leginkább a tünetek (64,2%), a járványhelyzet és a közegészségügyi intézkedések (14,5%), valamint a pszichológiai problémák (10,3%) érdekelték. A SARS-járvány ideje alatt a tünetek, a megelőzés és a kezelés, valamint a pszichológiai problémák miatt konzultációt kérők aránya 35,0%, 22,0% és 23,0% volt. A távorvoslás segíthet a betegséget feltételezők szűrésében és a tanácsadásban, de figyelembe kell venni a forródrótot hívó személyek nyomon követésének korlátozott lehetőségeit, és az összes gyanús eset azonosításának nehézségeit (36).

3. Klinikai kérdés: Kell-e CT-vizsgálatot végezni a COVID-19-ces gyermekek diagnosztizálására és megfigyelésére?

3. Javaslat: A CT-vizsgálatot nem szabad rutinszerűen alkalmazni a COVID-19 diagnosztizálására gyermekeknél, bár ez hasznos lehet a súlyos légzési tünetekkel küzdő gyermekek megfigyelésében (erős javaslat, alacsony bizonyítékminőség).

Indoklás

A radiológiai vizsgálatot széles körben használják a COVID-19 diagnosztizálására felnőtteknél, és a COVID-19-iránymutatásokban ajánlottak (37-39). A tanulmányok kimutatták, hogy a gyermekeknél a COVID-19 tünetei általában enyhék, ezért a CT-vizsgálat eredményei nem járnak semmiféle különösebb elváltozással. Noha a CT-vizsgálat mint diagnosztikai eszköz előnyei a COVID-19-ces gyermekeknél bizonytalanok, jó minőségű bizonyítékok vannak arra, hogy a CT káros hatással van a gyermekekre (40). A CT-vizsgálat előnyeinek és hátrányainak kiegyensúlyozása után azt javasoljuk, hogy ne használják rutinszerűen a COVID-19-gyanús gyermekeknél. Ha további bizonyítékok merülnek fel a súlyos tünetekkel küzdő gyermekeknél, a CT-vizsgálat hasznos lehet a betegség súlyosságának monitorozására.

Bizonyítékok összefoglalása

A gyors áttekintés 104 tanulmányt tartalmazott (83 esetsorozat és 21 esettanulmány), összesen 5694 esettel. Az összes kutatásban a CT-vizsgálatot diagnosztikai eszközként használták a COVID-19-ces betegeknél. A mellékelt tanulmányok közül hét a COVID-19-ces gyermekekre összpontosított. A reverz transzkripció polimeráz

lánreakció (RT-PCR) eredményeit referenciaként felhasználva a metaanalízis kimutatta, hogy a mellkas CT letapogatásának összes érzékenysége korosztálytól függetlenül 99% (95% CI: 97%–100%). Gyermekekben azonban a CT érzékenysége csak 66% volt (95% CI: 11%–100%). A leggyakoribb képalkotó megnyilvánulás a csiszolt üveg homályossága (GGO) volt, amelyet a betegek 75%-ánál (95% CI: 68%–82%) találtak. A kétoldalú részvétel összesített valószínűsége 84% (95% CI: 81%–88%). Ezért valószínűleg korlátozott a mellkas CT-vizsgálatának szerepe a COVID-19-cs gyermekek diagnosztizálásában (41).

4. klinikai kérdés: Kell-e vírusellenes gyógyszereket, például Ribavirint, Interferont, Remdesivirt (GS-5734), Lopinavirt / Ritonavirt vagy Oszeltamivirt használni a gyermekek COVID-19-kezelésére?

4. Javaslat: A COVID-19-gyermekek kezelésére szolgáló vírusellenes gyógyszereket csak klinikai vizsgálatok keretében szabad felhasználni (határozott javaslat, alacsony bizonyítékminőség).

Indoklás

A legtöbb vírusos betegség önkorlátozó betegség, amely nem igényel különösebb antivirális kezelést. Számos útmutató olyan vírusellenes gyógyszereket javasol, mint például a Lopinavir / Ritonavir (LPV / r), interferon (IFN), Arbidol és hidroxiklorokin a COVID-19 kezelésére (38,42,43). Kínában szinte minden, a COVID-19-ben szenvedő gyermek vírusellenes kezelést kapott (44). Nincs azonban bizonyíték a vírusellenes kezelés hatékonyságáról a COVID-19-cs gyermekeknél. A közzétett tanulmányok kimutatták, hogy az LPV / r nem hatásos a COVID-19 ellen, és a Remdesivir hatékonysága továbbra is ellentmondásos (45-46).

Bizonyítékok összefoglalása

A gyors áttekintés 23 vizsgálatot tartalmazott (hat randomizált kontrollcsoport-vizsgálat és 17 kohorszvizsgálat) 6008 beteggel. A vizsgálatok egyike sem tartalmazott közvetlen bizonyítékot a COVID-19-cs gyermekeknél. COVID-19-ben szenvedő felnőtteknél a Lopinavir / Ritonavir alkalmazása nem befolyásolta a mortalitást (relatív kockázat [RR] = 0,77, 95% CI: 0,45–1,30) és a negatív PCR-teszt valószínűségét (RR = 0,98, 95 % CI: 0,82–1,18). Az Arbidolnak nem volt pozitív hatása a negatív PCR-teszt valószínűségére (RR = 1,27, 95% CI: 0,93–1,73). A hidroxiklorokin hatékonyan elősegítette a radiográfiás rendellenességek remisszióját (RR = 1,47, 95% CI: 1,02–2,11) és csökkentette a láz időtartamát (súlyozott átlagkülönbség [WMD] = - 0,90 nap, 95% CI: 1,48–0,31), de nem volt összefüggésben a negatív PCR-eredmény valószínűségével (RR = 0,93, 95% CI: 0,73–1,18). A fenti antivirális gyógyszereket kapó betegek és a megfelelő kontrollcsoportok között sem volt statisztikailag szignifikáns különbség a mellékhatások előfordulási gyakoriságában (47).

5. Klinikai kérdés: Kell-e antibiotikumot használni COVID-19-cel rendelkező gyermeknél?

5. Javaslat: Az antibiotikumokat nem szabad alkalmazni a COVID-19-es gyermekeknél, ha nincs bizonyíték a bakteriális fertőzésre is (határozott javaslat, közepes bizonyítékminőség).

Indoklás

Az antibiotikumok általában nem ajánlottak vírusos fertőzések esetén, kivéve az egyidejű vagy másodlagos bakteriális fertőzésben szenvedő betegeket. A COVID-19 iránymutatásai következetesen javasolják az antibiotikumok, különösen a széles spektrumú antibiotikumok használatát. A COVID-19-esetek között, 1,0%-tól 27,3%-ig volt másodlagos bakteriális fertőzés, például *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, míg az antibiotikumokkal kezelt betegek aránya 13% és 100% között volt. Az antibiotikumok korai profilaktikus alkalmazása SARS-betegekben valószínűleg diszbakteriózist okozott.

Bizonyítékok összefoglalása

A gyors áttekintés hat vizsgálatot tartalmazott (öt esetsorozat, egy kohorszvizsgálat) 626 beteggel az antibiotikumok hatékonyságáról a koronavírusal fertőzött betegek számára, és 33 vizsgálatot az antibiotikumok jelenlegi helyzetéről, és 3203 COVID-19-betegnél a bakteriális koinfekciókról. A COVID-19-es gyermekekről nincsenek közvetlen bizonyítékok. 349 súlyos MERS-betegségben szenvedő felnőtt esetében a makrolidterápiák nem mutatták egymástól függetlenül a 90 napos mortalitás szignifikáns különbségét (korrigált esélyarány [OR] = 0,84, 95% CI 0,47–1,51) és a MERS-CoV RNS clearance (korrigált kockázati arány) szignifikáns különbségével [HR] = 0,88, 95% CI 0,47– 1,64) a kontrollcsoporthoz képest. A szekunder fertőzésben szenvedő 14 SARS-betegnél az antibiotikumok hatékonyan enyhítik a tüneteket (50,0%) és csökkentik a leukociták teljes számát (61,5%), és támogatják az antibiotikumok alkalmazását, ha a bakteriális koinfekció megerősített. A COVID-19-cel szenvedő gyermekeken végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az antibiotikumok használati aránya az etiológiai bizonyítékok hiánya ellenére 19,4% és 100% között volt, a leggyakoribb típusok a Meropenem és a Linezolid. Ezenfelül 29, a COVID-19-cel szenvedő felnőttekkel végzett vizsgálat feltárta, hogy az összes beteg 13,2–100%-a kapott antibiotikumot, a leggyakoribb típusok a kinolonok, cefalosporinok és makrolidok. Ugyanakkor a betegeknek csak 1,0–27,3%-ánál volt bakteriális koinfekció; a leggyakoribb kórokozók a Gram-negatív baktériumok, például az *Acinetobacter baumannii*, a *Klebsiella pneumoniae* és a *Haemophilus influenzae* (48).

6. Klinikai kérdés: Kell-e szisztémás kortikoszteroidokat alkalmazni súlyos COVID-19-es gyermekek kezelésére?

Javaslat 6: Szisztémás glükokortikoidot nem kell rutinszerűen alkalmazni a COVID-19-es gyermekek esetében (erős javaslat, alacsony bizonyítékminőség). A súlyos COVID-19-es gyermekek esetében csak alacsony dóziszú és rövid ideig tartó szisztémás glükokortikoid-terápia alkalmazható klinikai vizsgálatok keretében (gyenge javaslat, nagyon alacsony bizonyítékminőség).

Indoklás

A szisztémás glükokortikoidok nagyon hatékony gyulladáscsökkentő szerek, de súlyos légzőszervi vírusfertőzésekben való alkalmazásuk továbbra is ellentmondásos. A bizonyítékok azt mutatják, hogy a szisztémás glükokortikoidoknak nincsenek előnyeik a COVID-19, a SARS és a MERS súlyos esetei, valamint a súlyos

mellékhatások ellen, például nagy adagok beadása után a combcsont feji részének elhalása is bekövetkezhet.

Bizonyítékok összefoglalása

A gyors áttekintés 23 vizsgálatot tartalmazott (egy RCT, 22 kohorszvizsgálat) 13 815 beteggel. A COVID-19-es gyermekektől nem álltak rendelkezésre közvetlen bizonyítékok. A COVID-19-es felnőtteknél a szisztémás glükokortikoidok alkalmazása nem csökkentette a halálozást (RR = 2,00, 95% CI: 0,69–5,75) vagy a tüdőgyulladás időtartamát (WMD = -1 nap, 95% CI: -2,91–0,91). SARS-ban szenvedő betegekben a glükokortikoidok szintén nem csökkentették a halálozást (RR = 1,52, 95% CI: 0,89–2,60), a láz időtartamát (WMD = 0,82 nap, 95% CI: -2,88–4,52) vagy a tüdőgyulladás felszívódásának időtartamát. (WMD = 0,95 nap, 95% CI: -7,57–9,48). A szisztémás glükokortikoidos terápia meghosszabbította a kórházi tartózkodás időtartamát a COVID-19- (WMD = 2,43 nap, 95% CI: 1,42–3,43), SARS- (WMD = 6,83 nap, 95% CI: 1,48–12,17) és MERS-betegekben. (WMD = 6,30 nap, 95% CI: 2,36–10,24). A nagy dózisú glükokortikoidok hosszú távú használata növeli a SARS-ban szenvedő betegek mellékhatásainak kockázatát, például a koinfekciót is (RR = 3,52, 95% CI: 2,33–5,32) (49).

7. Klinikai kérdés: Kell-e intravénás immunoglobulint alkalmazni súlyos COVID-19-es gyermekeknél?

7. Javaslat: Intravénás immunoglobulint (IVIG) nem kell súlyos COVID-19-cel rendelkező gyermeknél használni (erős javaslat, alacsony bizonyítékminőség)

Indoklás

Az IVIG alternatív kezelés az agammaglobulinémiában szenvedő gyermekek számára, és hatékony kezelés a Kawasaki-betegség kezelésére. Számos kínai iránymutatás javasolja az IVIG-et súlyos COVID-19-betegek (50-52) számára. A súlyos COVID-19-ben szenvedő betegek egyharmada részesült IVIG-ben Kínában (53). A COVID-19-ben szenvedő betegek gyógyulási plazmájától eltérően az IVIG nem tartalmaz SARS-CoV-2 semlegesítő antitestet (54). A bizonyítékok azt mutatják, hogy az IVIG súlyos SARS-ban szenvedő betegek kezelésére történő alkalmazásának nincs jelentős előnye. Az IVIG azonban növelheti a transzfúzióval átadott betegségek kockázatát, és késleltetheti az oltást (55,56). Ezen túlmenően az IVIG költsége magas.

Bizonyítékok összefoglalása

A gyors áttekintés hat vizsgálatot (egy RCT, négy esetsorozat és egy esettanulmányt) tartalmazott 198 beteggel. A COVID-19-es gyermekektől nem álltak rendelkezésre közvetlen bizonyítékok. Az ARDS-ben szenvedő felnőtt COVID-19-es betegek túlélése nem javult az IVIG alkalmazásával (P = 0,051). A súlyos SARS-ban szenvedő felnőtteknél az IVIG nem csökkentette a halálozást (18,1%, szemben a 23,8%-kal), vagy a szokokomiális koinfekciók kockázatát (65,2% vs. 52,4%) a kontrollcsoporthoz képest, és nem volt szignifikáns különbség a nosokomiális fertőzés előfordulásában az ALI (50,0% vs. 38,5%) és az ARDS (81,8% vs. 75,0%) között (57).

8. Klinikai kérdés: Mi a megfelelő támogató ellátás a súlyos COVID-19-es gyermekek számára?

8. Javaslat: A súlyos COVID-19-cs gyermekek támogató gondozásának a következő formáit javasoljuk: elegendő számú megfelelő egészségügyi személyzet biztosítása (gyenge javaslat, alacsony bizonyítékminőség); a létfontosságú jelek szisztematikus ellenőrzése és rögzítése (gyenge javaslat, alacsony bizonyítékminőség); a légzőszervi és a szív- és érrendszeri tünetek támogató kezelése a klinikai igényeknek megfelelően (gyenge javaslat, alacsony bizonyítékminőség); és szükség esetén pszichológiai beavatkozás a gyermekek és családjaik számára (gyenge javaslat, alacsony bizonyítékminőség).

Indoklás

A támogató kezelések fontos és hatékony része a légzőszervi betegségekkel küzdő gyermekek kezelésének. A legkritikusabb állapotú betegeket az intenzív osztályon kezelik, és elengedhetetlen a megfelelő személyzet. A létfontosságú jelek monitorozása nagyon fontos, hogy légzési elégtelenség esetén időben beavatkozhassunk. A kritikus állapotú betegek esetében a halálozás csökkentése továbbra is a legfontosabb prioritás. Ezért azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak megfelelően a kiegészítő oxigénkezelésre, azonnal légzőszervi támogatást kell biztosítani. Fontos továbbá a keringés és a folyadék egyensúlyának támogatása. Ezeknek a beavatkozásoknak a hatása és a végrehajtásuk környezete miatt fontos a megfelelő tanulási tevékenységek (például a gyermeknek történő olvasás) és pszichológiai támogatás biztosítása. Fontos a szülők támogatása is, így az egészségügyi ellátásban részt vevőknek rendszeresen kell kommunikálniuk velük (58-59).

Bizonyítékok összefoglalása:

Egy összefogó, koordináló felülvizsgálat 18 szisztematikus áttekintést és metaanalízist tartalmazott a COVID-19-, SARS-, MERS- és influenzás betegeknél. Az eredmények azt mutatták, hogy az extrakorporális membrán oxigénellátása (ECMO) 25%–72%-kal csökkentette a H1N1 (influenza A vírus H1N1 altípus) betegek halálozását a kontrollcsoporthoz képest, ám statisztikailag szignifikáns különbség nem volt az ARDS-ben szenvedő betegek halálozásának csökkenésében. Ezenkívül az említett felülvizsgálat kimutatta, hogy a nővérek regisztrált számának növekedése alacsonyabb halálozással jár az ICU-kban (OR = 0,91, 95% CI, 0,86–0,96), műtéti betegeknél (OR = 0,84, 95% CI, 0,80–0,89), és orvosi betegeknél (OR = 0,94, 95% CI, 0,94–0,95). Az időszakos élettani jelek fokozott monitorozása a halál kockázatának mérsékelt csökkenésével jár a szokásos ellátáshoz viszonyítva (OR = 0,78, 95% CI, 0,61–0,99). Ezenkívül a felülvizsgálat azt is kimutatta, hogy a karantén pszichológiai hatása széles körű, jelentős és hosszú távú lehet. A tisztviselőknek az egyedeket a szükségesnél nem hosszabb ideig kell karanténba helyezni, egyértelmű indokolást kell adniuk a karanténra és a protokollokkal kapcsolatos információkra, és gondoskodniuk kell arról, hogy elegendő ellátást biztosítsanak (60).

9. klinikai kérdés: Ajánlott-e a COVID-19-cel rendelkező anyáknak továbbszoptatni a csecsemőiket?

9. Javaslat: A SARS-CoV-2-vel fertőzött szoptató anyáknak továbbra is szoptatniuk kell, ha saját egészségük megengedi (határozott javaslat, alacsony bizonyítékminőség). Az anyáknak megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük, amikor gyermekeikkel érintkeznek (határozott javaslat, alacsony bizonyítékminőség). Ha az anyát gyermekétől elkülönítve helyezik karanténba,

akkor a csecsemőt kifejt tej felhasználásával lehet táplálni (határozott javaslat, alacsony bizonyítékminőség).

Indoklás

Az anyatej a legjobb táplálékforrás a csecsemők számára, és számos tanulmány kimutatta, hogy a szoptatás többféle előnnyel jár. A WHO és más nemzetközi hatóságok ajánlják a szoptatást (61). Egyes irányelvek azt javasolják, hogy a SARS-CoV-2-vel fertőzött anyák szüneteltessék a szoptatást, míg mások a folytatását ajánlják. (62-67). A SARS-CoV-2 fő átviteli útjai cseppek és érintkezés útján valósulnak meg. A meglévő vizsgálatok kimutatták, hogy a COVID-19-es gyermekek tünetmentes vagy enyhe fertőzésekben szenvednek. Nincs bizonyíték arra, hogy a SARS-CoV-2 átjuthat az anyatejbe. Úgy véljük, hogy a szoptatás előnyei meghaladják az anya esetleges fertőzésével járó kockázatokat. A fertőzött anyáknak megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük, például kézmosást kell végezniük a csecsemő kezelése előtt, és arcmaszkot viselni, miközben szoros kapcsolatban vannak a babával, hogy elkerüljék a szoptatás más útjain történő átjutását.

Bizonyítékok összefoglalása

A gyors áttekintés hat tanulmányt tartalmazott (öt esettanulmány, egy esetsorozat) 58 szoptató anyával. Az adatok tizenhárom COVID-19-es anya anyatejének mintájából származtak. A vírusos nukleinsavteszt negatív volt. Nincs közvetlen bizonyíték arra, hogy a SARS CoV-2 átjuthat az anyatejbe. 42 influenzával fertőzött szülés utáni anya szoptatás előtt óvintézkedéseket tesz (kézhigiéncia és maszkok viselése). Az egy hónapos megfigyelés során egyetlen újszülött sem volt fertőzött influenzával (67). Egy szisztematikus felülvizsgálat kimutatta, hogy a maszkok viselése és a kézhigiéncia (maszkok viselése: OR = 0,32, 95% CI: 0,26–0,39 és a gyakori kézmosás: OR = 0,54, 95% CI: 0,44–0,67) csökkentheti a légzőszervi vírus áterjedésének kockázatát cseppek és érintés útján (68).

10. Klinikai kérdés: Mit tanácsoljunk a szülőknek, hogyan szerezzenek információt a SARS-CoV-2-fertőzésről?

10. Javaslat: A szülők az interneten vagy a közösségi médiában szokásos általános keresés helyett a hivatalos weboldalakról, például a WHO-tól, a Nemzeti Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központoktól (CDC) vagy más hatóságok által elismert forrásokból szerezzenek információkat.

Alaptétel

A COVID-19 vagy más új fertőző betegségek kitörése a fejlődő természetük és a bennük rejlő bizonytalanságok miatt gyakran pánikot keltenek. A közösségi média tele van változatos és egymásnak ellentmondó, összekevert információkkal a járványról és az egészségügyi oktatásról. A felmérések azt mutatják, hogy a hivatalos vagy hiteles hatóságok által kiadott adatok megbízhatóbbak. A WHO és a legtöbb ország CDC-honlapján időben frissítik a járványokkal és a megelőző intézkedésekkel kapcsolatos információkat. A gyermek gondviselőjének fel kell világosítaniuk a hozzájuk tartozó gyerekeket a COVID-19-ről szóló bizonyítékokon alapuló információkról, és segíteniük kell őket a megelőző intézkedések és a higiéniai viselkedés gyakorlásában. A legfrissebben közzétett információk ezeken a hivatalos

weboldalakon fontos referenciaként szolgálnak olyan tevékenység tervezéséhez, mint például családi utazás vagy a külföldi tanulás.

Bizonyítékok összefoglalása

A gyors és rendszeres értékelésünk összesen 24 egészségügyi oktatási tanulmányt tartalmazott, közülük hat névtelen internetes felmérés volt a COVID-19-ről, amelyekben összesen 15 869 ember vett részt; a többi 18 tanulmány pedig a SARS-ról és a MERS-ről szól, amelyekben több mint 20 000 ember vett részt.(69) Nincs közvetlen bizonyíték arra, hogy a szülők egészségügyi oktatást tartottak volna a gyerekeiknek a COVID-19 kitörése után. Számos tanulmány azt mutatja, hogy a nyilvánosság nem tudja, hogyan kell kezelni a hirtelen kitört fertőző betegségeket. Néhány felmérésből kiderül, hogy az emberek megfelelő ismeretekkel és magatartásmóddal bírnak a COVID-19-et illetően, ennek ellenére a lakosok közegészségügyi oktatása további fejlesztésre szorul.

Az egyik tanulmányból az derül ki, hogy a potenciális SARS-betegek között már megjelent egy olyan félelem, megbélyegzés, amely a globális médiumok (televízió, internet) által készített rengeteg és drámai jelentéshez, beszámolóhoz kapcsolódik a járvány kiindulóját illetően. Az egyik tanulmány rámutatott, hogy a felmerülő egészségügyi veszélyeket a tömegtájékoztatás eltúlozta az egészséget valóban fenyegető veszély mértékéhez képest. Két tanulmány azt sugallja, hogy a nonprofit, kormányzati és tudományos oldalakon található egészségügyi információk pontosabbak, mint a kereskedelmi és magánmédiai oldalakon lévők. Öt tanulmány kimutatta, hogy a vallási utazók nem rendelkeztek megfelelő ismeretekkel a MERS (közel-keleti légúti koronavírus) kitörése során, ezért nekik egészségügyi felmérések elvégzésére és egészségügyi oktatásra van szükségük. Három kínai tanulmány pedig arra utal, hogy az egészségügyi oktatás beavatkozásainak köszönhetően az emberek jobb tudással rendelkeznek a SARS-ról és a MERS-ről, ezért az egészségmegőrzés szempontjából megfelelőbben viselkednek.

A COVID-19 szempontjából magas kockázatú gyermekek szűrésével és kezelésével kapcsolatban lásd az 1. grafikont.

Vita

Összefoglaló

Ez a főleg a 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és kamaszoknak készült útmutató teljes mértékben tükrözi a gyermekek és felnőttek közötti különbségeket a COVID-19 diagnózisában, az értékelésében és a kezelésben, valamint a különféle korú gyermekek igényeit is: 1) Ami a gyermeki COVID-19 diagnózisát és az értékelését illeti, úgy véljük, hogy az otthoni karantén és megfigyelés a legmegfelelőbb megoldás, hiszen a COVID-19 klinikai tünetei viszonylag enyhébbek a gyermeknél, mint a felnőtténél, nem specifikus. A CT-vizsgálat nem használható rutinszerűen képalkotó tesztként a COVID-19 diagnózisához a gyermekek esetében; 2) Ami a COVID-19 gyógyítását illeti gyermekek esetében, jelenleg nincs közvetlen klinikai bizonyíték arra, hogy a vírusellenes gyógyszerek, antibakteriális gyógyszerek, hormonok vagy az IVIG a gyermekeket érintő COVID-19 esetében hatásosak lennének. A SARS és MERS nem azonos a COVID-19-cel, így az előző kettő

kapcsán kifejlesztett gyógyszertől sem várható, hogy az új koronavírus okozta megbetegedés gyógyításában hatásos legyen, ugyanakkor a közben szerzett kutatási tapasztalat kamatoztatható lehet a jelenlegi járvány esetében is. Ezért figyelembe véve a lehetséges mellékhatásokat, az erőforrások elérhetőségét, a betegek preferenciáit és más tényezőket, az útmutatóval foglalkozó munkacsoport nem javasolta beszedni ezen gyógyszerek egyikét sem (egyetlen klinikai vizsgálat esetében). Ehelyett ajánljuk a támogató kezelést, különösen a gyermekek pszichológiai támogató terápiáját; 3) Ami a szoptatást illeti, az anyák továbbra is szoptathatják a csecsemőket és a kisgyermekeket, ha az állapotuk jó, és a megfelelő védelmet is gyakorolják. 4) A környéki és a családi karantén, elszigeteltség fontos óvintézkedés a járvány kitörésekor. A szükségtelen orvoslátogatás és emberi csoportosulások elkerülése hatékonyan csökkentheti a fertőzés és a fertőződés veszélyét. Azt ajánljuk, hogy először telefonon vagy interneten keresztül nyújtott orvosi segítséggel vizsgálják át a gyermeket, és a szűrés után külön kezeljék. Ezzel elősegíthetjük az orvosi források észszerű felhasználását, és csökkenthetjük a fertőzésveszélyt a kórházban; 5) Ami a beteg felvilágosítását illeti, ebben az útmutatóban kiemeljük annak jelentőségét, hogy a szülőknek a hivatalos forrásból kell szerezniük hiteles egészségügyi információkat, és ez alapján kell tájékoztatniuk gyermekeiket. Ugyanakkor azt is hangsúlyozzuk, hogy a szülők a csak bizonyítékokon alapuló ismereteket adják át a gyerekeknek a COVID-19-ről.

Terjesztés és alkalmazás

1) Ez az útmutató több nyelven fog megjelenni, beleértve angolul, kínaiul, japánul, magyarul stb.; 2) Ezt az útmutatót a WHO Útmutató Alkalmazása és Tudásfordítási Együttműködés-központja és a Nemzetközi Útmutató Szövetsége által fogjuk terjeszteni; 3) Az útmutatóval foglalkozó munkacsoport a Nemzeti Gyermekegészségügyi és Betegségkutató Orvostudományi Központ honlapján létre fog hozni egy külön portált, hogy tároljon és megosszon minden, az útmutatóval kapcsolatos lényeges információt, valamint hogy visszajelzéseket gyűjtsön a felhasználóktól az útmutató frissítése érdekében; 5) Figyelembe véve az egészségügyi politika és rendszer országokénti különbségét, az orvosi erőforrás bőségét, a megvalósíthatóságot, a méltányosságot és más tényezőt, segíteni fogunk az adott országnak és területnek az útmutató helyi helyzetéhez igazításában.

Előny és hátrány

Az útmutató további előnnyel rendelkezik: 1) Tudomásunk szerint ez az első bizonyítékon alapuló útmutató a gyermeki COVID-19 kezelése kapcsán, amelyik a WHO-útmutató készítésének a szabályai és a gyors tanácsadó útmutató módszertana alapján készült; 2) Az itt olvasható javaslatot független gyors rendszerértékelések támasztják alá, amely egy már kiadott COVID-19-tájékoztató rendszerértékelésén alapul; 3) Mivel a koronavírus először Kínában kört ki, a legtöbb eredeti tanulmányt kínai vagy angol nyelven tettek közzé, így ez az útmutató átfogóbb bizonyítékokat tartalmaz.

Az útmutató további hátránnyal rendelkezik: 1) Gyermekeknél kevesebb az igazolt COVID-19-eset, ezért nagyon korlátozott, jó minőségű bizonyíték áll rendelkezésünkre. Ha új bizonyítékok jelennek meg, a mostani következtetés talán változni fog; 2) A legtöbb bizonyíték a felnőtt COVID-19-esetekből vagy más fertőző vírus feltételezéséből származik. De a gyermekek fizikailag, szellemileg, lelkileg és társadalmilag különböznek a felnőttektől, a szigorú karantén vagy

elszigeteltség által okozott hatások is eltérőek lehetnek. Az útmutatóban mindig azt hangsúlyozzuk, hogy az orvosi viselkedést szabályozni kell, és az eltúlzott, túldiagnosztizált orvosi kezelést el kell kerülni.

A jövőbeli kutatási irány

A WHO, az UNICEF és a *The Lancet* című orvosi magazin mostanában sürgeti a jövőbeli kutatást, amelyben a gyermekekre összepontosítanak, különösen a gyermekek szellemi egészségére a COVID-19 világméretű kitörésekor (70,71). Az iránymutatás javaslati és bizonyítékai alapján úgy véljük, hogy a következő kutatási irányok léteznek:

- Mennyire fertőzőek a beteg gyermekek a felnőttekhez képest? (R0, vírusterhelés, szérum antitest)
- Milyen esetben kell SARS-CoV-2-PCR-vizsgálatra menni a gyermeknek, ha COVID-19-beteggel kapcsolatba került?
- Mennyire biztonságos és hatékony a vírusellenes gyógyszer a COVID-19-fertőzött gyermeknél?
- Mennyire biztonságos és hatékony a szisztémás glükokortikoid-terápia a COVID-19-fertőzött gyermeknél?
- A karantén befolyásolja a COVID-19-fertőzött gyermek pszichológiai állapotát?
- Az egészségügyi osztálynak be kell zárnia az iskolát? Milyen hatással van a diákokra és a járványkontrollra?

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>

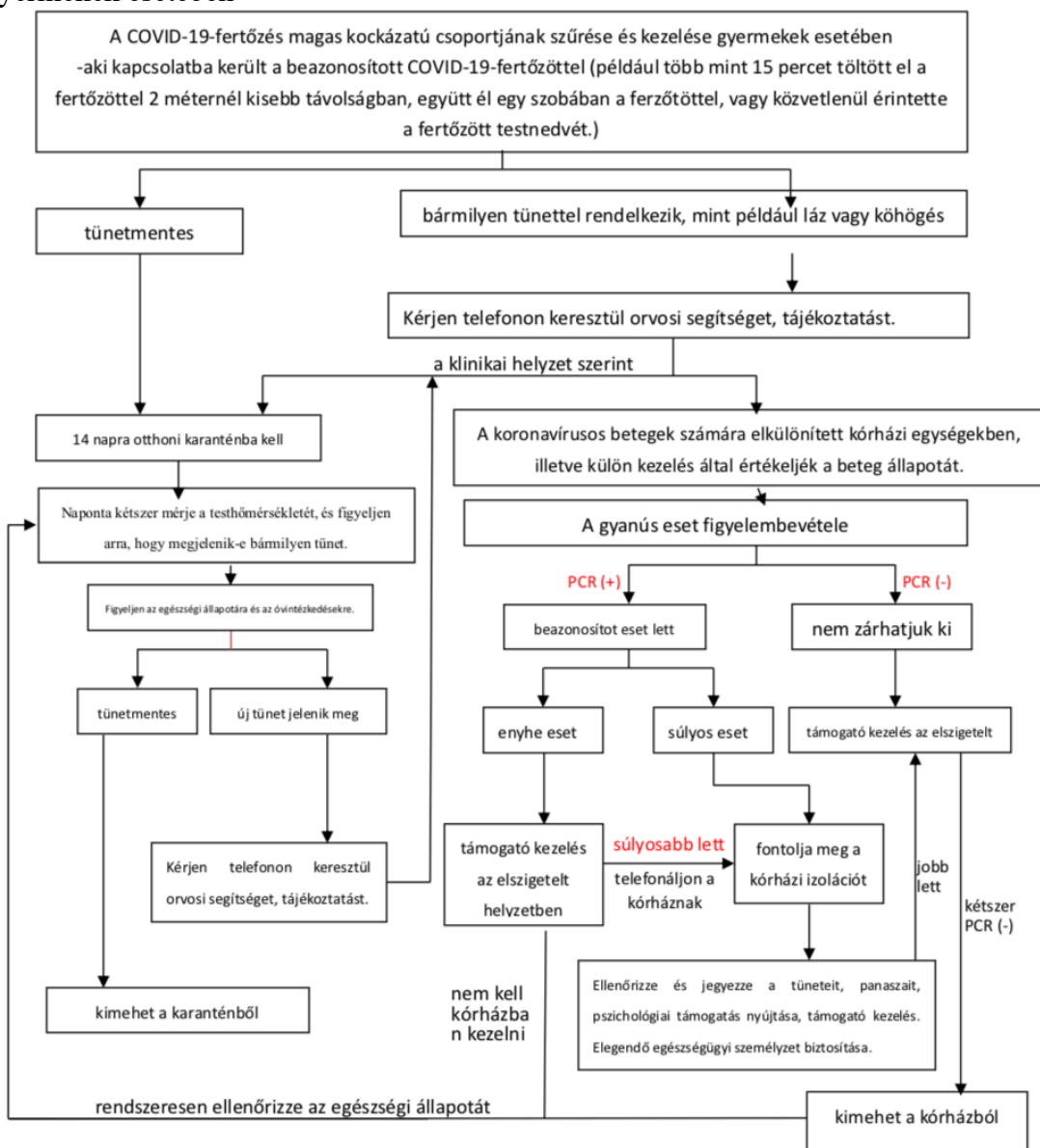
Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at

<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/>.

1. Grafikon A COVID-19-fertőzés magas kockázatú csoport szűrése és kezelése a gyermekek esetében



Hivatkozások

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 MG, 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(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.

Függelék 1

Alapvető definíciók

1. Tünetmentes fertőzött

Azok a gyermekek, akik igazolt vagy feltételezett COVID-19-fertőzöttel kerültek kapcsolatba és akiknél a SARS-CoV-2 pozitív lett klinikai tünetek, illetve rendellenes mellkasi képalkotás észlelése nélkül. (1, 2).

2. Az igazolt esetek

A feltételezett esetek, amelyek az alábbi patogén vagy szerológiai bizonyítékok egyikével rendelkeznek (1):

- (1) Pozitív eredmény a SARS-CoV-2-re a reverz transzkripció-polimeráz láncreakció (RT-PCR) vizsgálattal
- (2) A vírus génszekvenálása magas szintű homogenitást mutat a SARS-CoV-2-vel.
- (3) Az IgM antitest és az IgG antitest pozitív

3. Kapcsolatba kerülés

Az alábbiak egyikével rendelkezik (1):

- (1) A COVID-19-fertőzöttel ugyanabban a zárt térben tartózkodik (például lakásban, házban, tanteremben, bulin stb.)
- (2) A COVID-19-fertőzött közelében (1 méteren belül), ugyanazon járművel közlekedik.
- (3) Közvetlen érintkezik a COVID-19-fertőzött vérével, testnedvével, váladékával, ürülékével és levegő útján például köhögésével, tüsszentésével. Eddig nincsenek külön kritériumok kifejezetten a gyermekekkel való kapcsolattartáshoz.

4. Inkubációs időszak

Az inkubációs időszak a COVID-19-nek való kitettség és az első tünetek megjelenése közötti időintervallumra utal. A COVID-19 inkubációs időszaka 1–14 napra becsülhető, legtöbb esetben 3–7 nap, de a leghosszabb megfigyelt inkubációs időszak 24 nap (4).

5. Az enyhe eset

SARS-CoV-2 fertőzésben szenvedő gyermekek, akik felső légúti fertőzésben szenvednek (például láz, köhögés és/vagy fáradtság), tüdőgyulladás megnyilvánulása nélkül (2,5).

6. Az átadás módja

A vírus elsősorban emberről emberre terjed cseppfertőzés útján. Amikor egy fertőzött személy köhög vagy tüsszent, a kiáramló cseppek rákerülhetnek az ember szájára vagy orrába. Lehetséges az is, hogy valaki megérint egy olyan felületet vagy tárgyat, amin rajta van a vírus, majd a szájához, orrához, illetve szeméhez érve megfertőződik.

Fertőzött személy székletéből vagy a levegőből származó részecskék általi megfertőződés kockázata alacsony.

A SARS-CoV-2 elsősorban a cseppfertőzés és szoros érintkezés útján terjed. Előfordulhat, hogy levegőn keresztül is fertőzhet a vírus, ha viszonylag zárt térben, nagy koncentrációban van jelen a kórokozó, illetve az adott helyiségben hosszú ideig tartózkodunk (7). A széklet-orális átvitelre is kell figyelni. (8) Jelenleg a vírus húgyutakon keresztüli útvonala még nem tisztázottak. Azt sem tudjuk, hogy a vírus terjed-e csecsemőről anyára, vagy fordítva, az anyáról a csecsemőre anyatejen keresztül vagy perinatálisan.(9)

7. Karantén

Ha a gyermeknek gyanús vagy igazolt COVID-19-fertőzöttként karanténba kell kerülnie, 14 napig otthon kell maradnia és elkerülnie, hogy nyilvános helyre vagy összejövetelre menjen. Ha a gyermeknél a karanténban a COVID-19-cel kapcsolatos tünetek jelentkeznek, a gondviselője azonnal jelentse ezt a helyi egészségügyi intézménynek. Megfelelő óvintézkedést és kézhigiénéiát kell alkalmazni, ha érintkezésre van szükség a fertőzött gyermekkel.

8. Az új koronavírus SARS-CoV-2

Az új koronavírus COVID-19 a koronavírus egyik új törzse, amelyet korábban nem találtak emberekben. Most SARS-CoV-2-nek hívják (12). A COVID-19 egy burokkal rendelkező RNS vírus, amely a beta-koronavírusok közé tartozik, átmérője 60-140nm. (13)A SARS-CoV-2 genetikai jellemzői eltérnek a SARS-CoV-tól és a MERS-CoV-tól. (13) A jelenlegi kutatások azt mutatják, hogy a SARS-CoV-2 genomja 88%-ban megegyezik két denevérből származó SARS-szerű, bat-SL-CoVZC45 és bat-SL-CoVZXC2, koronavírus genomjával (13). Az Egészségügyi Világszervezet a SARS-CoV-2 által okozott betegséget COVID-19-nek nevezte el. (12)

9. A súlyos eset

A COVID-19-fertőzött gyermekek, akik súlyos tüdőgyulladás tüneteivel (például gyorslégzés, nehézlégzés, légszomj, hipoxémia, tudatzavar vagy táplálkozási zavar) vagy súlyos tüneteivel (például légzési elégtelenség, septicus sokk vagy más szervi elégtelenség, ami kapcsán ICU-kezelésre van szükség) (5,14) rendelkeznek.

10. A gyanús eset

Kapcsolatba került a COVID-fertőzöttel és az alábbiak egyikével rendelkezik:

- (1) Az akut légúti vírusfertőzéssel kapcsolatos tünete jelentkezik (például láz és/vagy légúti tünetek) (1);
- (2) Egyéb tünetek jelentkezik, mint például a gyomor-bélrendszeri tünetek (például hányás és/vagy hasmenés) (4);
- (3) Rendellenes a mellkasi képalkotó eljárás eredménye, de tünetmentes (15).

Hivatkozások

- 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 (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

...