

Stellungnahme der DGPI, GPP, API, GKJR und STAKOB zur medikamentösen Behandlung von Kindern mit nachgewiesener COVID-19 Infektion – Entwurf Stand 06.04.2020

Aufgrund der SARS-CoV-2 Pandemie hat sich die DGPI gemeinsam mit der GPP, API, GKJR sowie in Zusammenarbeit mit dem Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) dazu entschlossen, eine Stellungnahme zu möglichen Behandlungsoptionen bei Kindern mit CoronavirusDisease-19 (COVID-19) zu formulieren. Diese Stellungnahme ist aufgrund der bislang fehlenden Erkenntnisse aus kontrollierten Studien ein Expertenkonsens und wird regelmäßig und zeitnah aktualisiert, wenn wichtige neue Erkenntnisse vorliegen. Nahezu täglich werden neue Daten zur SARS-CoV-2 Infektion bei Kindern publiziert, die Qualität vieler (unter großem Zeitdruck generierter Publikationen) ist eingeschränkt und zum Teil sind die Methoden und Ergebnisse nicht von unabhängiger Stelle überprüfen. Aktuell hat auch die Kommission für Arzneimittelsicherheit bei Kindern (KASK) eine kurze Stellungnahme zur medikamentösen Behandlung von Kindern mit COVID-19 formuliert, diese wird in Kürze erscheinen.

Bezüglich der aktuellen Epidemiologie, Diagnostik und Infektionsschutzmaßnahmen verweisen wir auch auf die Seiten des RKI [1]. Spezielle Empfehlungen zur Diagnostik und Versorgung SARS-CoV-2-positiver pädiatrischer Patienten und pädiatrischer SARS-CoV-2 Verdachtsfälle wurden beispielsweise in Schleswig-Holstein veröffentlicht [2]. Zur Übertragung von einer SARS-CoV-2 positiven Schwangeren auf den Fetus (von einer Mutter auf ihr Neugeborenes) verweisen wir auf die entsprechende DGPI Stellungnahme [3].

Schlüsselpunkte

- **Nach bisherigen Erkenntnissen verläuft die COVID-19 Erkrankung bei Kindern meist milde und selbstlimitierend.**
- **Eine antivirale oder anti-inflammatorische Therapie ist derzeit nicht etabliert und sollte möglichst im Rahmen von kontrollierten Studien erfolgen.**
- **Die Behandlung kann im Rahmen eines individuellen Heilversuchs bei Kindern mit pädiatrischer ambulant erworbener Pneumonie und Risikoprofil und schwerem Verlauf auch außerhalb von kontrollierten Studien erwogen werden.**
- **Eine anti-inflammatorische/immunmodulatorische Therapie kann bei kritisch kranken Kindern erwogen werden.**
- **Die grundsätzliche Behandlung der pädiatrischen ambulant erworbenen Pneumonie erfolgt nach bisherigen AWMF Leitlinien.**
- **Systemische Glukokortikoide (p.o., i.v., rektal) sollen nicht routinemäßig eingesetzt werden.**
- **Bei Notwendigkeit einer Fiebersenkung können sowohl Paracetamol also auch Ibuprofen zur Fiebersenkung verwendet werden.**
- **Eine Inhalationstherapie sollte bevorzugt über ein Dosieraerosol mit Spacer oder eine Pulverinhalation erfolgen. Vernebler sollten für Medikamente, für die andere Applikationsformen zur Verfügung stehen, derzeit nicht zum Einsatz kommen.**
- **Alle stationär behandelten Kinder mit COVID-19 sollten im Survey der DGPI erfasst werden (<https://dgpi.de/covid-19-survey-der-dgpi>).**

Erreger und Transmission

SARS-CoV-2, ein positiv-strängiges umhülltes RNA Virus, wurde im Januar 2020 als Ursache des sogenannten CoronavirusDisease-19 (COVID-19) identifiziert. Die Infektion der Zielzellen erfolgt über den ACE2-Rezeptor/TMPRSS2-Weg. Sowohl bei Erwachsenen als auch Kindern betrifft die Erkrankung v.a. die Atemwege, wobei RNA des Erregers vor allem aus Atemwegsproben (Nasen-Rachen-Abstrich, Rachenspülwasser, BAL), aber auch im Blut und Stuhl nachgewiesen werden konnte. Das im Stuhl nachgewiesene SARS-CoV-2 ist wahrscheinlich nicht mehr infektiös [4, 5].

Epidemiologie und klinische Symptomatik

Fallzahlen

Bislang wurden laut John Hopkins Universität 1.016.401 COVID-19 Fälle weltweit bestätigt (Stand 03.04.2020). Nahezu täglich werden neue Daten zur SARS-CoV-2 Infektion bei Kindern publiziert, die Qualität vieler (unter großem Zeitdruck generierter Publikationen) ist eingeschränkt und zum Teil sind die Methoden und Ergebnisse nicht von unabhängiger Stelle überprüft. In der bislang größten Untersuchung von COVID-19 Patienten aus China, die PCR gesicherte und ungesicherte Fälle enthielt, konnten 72,314 Fälle vom Chinese Center for Disease Control and Prevention analysiert werden, davon waren ca. 1% Kinder unter 10 Jahren [6]. In einer Analyse aus der Patientenkohorte mit 44.672 bestätigten COVID-19 Fällen waren ca. 2% pädiatrische Fälle [7]. Aus Italien wurden ähnlich niedrige Fallzahlen berichtet, dort waren 1.2% der Fälle Kinder [8]. In den USA waren von 4.226 bestätigten COVID-19 Fällen 5% pädiatrisch. Zusammenfassend scheinen in der bisherigen Literatur in der Größenordnung 1-5% aller vermuteten, getesteten und erkrankten Fälle Kinder zu sein.

Symptome

Die klinische Präsentation der Kinder mit COVID-19 ist sehr variabel. In den bisherigen Studien sind häufig Fieber, Husten, Kopfschmerzen, Myalgien, Abgeschlagenheit, und seltener Rhinorrhoe, Halsschmerzen, Giemen und gastrointestinale Beschwerden als Symptome beschrieben worden. Zahlreiche nachgewiesene Infektionen verlaufen aber auch asymptomatisch [9-12].

Erwachsene COVID-19 Patienten zeigen neben dem o.g. geschilderten Symptomen häufig folgende Probleme: 1) plötzliche klinische Verschlechterung 1-2 Wochen nach Beginn der Erkrankung bzw. wenige Stunden bis Tage nach der stationären Aufnahme (bis zum akuten kardiorespiratorischen Arrest); 2) Lymphozytopenie, insbesondere NK-Zell-Mangel; 3) extrem hohe Entzündungswerte (Entzündungsmediatoren) wie CrP, IL-6, Ferritin; 4) kompromittierte Immunabwehr durch Milz- und Lymphknotenatrophie; 5) Vorwiegend Monozyten- und Makrophagen-Infiltration der Lunge; 6) Mimikry einer Vaskulitis, Hyperkoagulabilität und multiple Organschäden [13]. Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich eine Situation, die mit einer sekundären Virus getriggerten hämophagozytischen Lymphohistiozytose vereinbar ist (sHLH) [14]. Ein Score zur Evaluation eines HLH findet sich online (<https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome>). Möglicherweise ist in der späten Erkrankungsphase (Intensivstation, ARDS) weniger das Virus selbst, sondern vielmehr die überschießende Immunantwort auf die Infektion ausschlaggebend für den Verlauf.

Klinische Studien bei Kindern

In der ersten publizierten größeren Fallserie aus China mit 171 Kindern betrug der Altersmedian 6.7 Jahre (Altersspanne 1 Tag - 15 Jahre). Die Altersgruppen <1 Jahr, 1-5 Jahre, 6-10 Jahre und 11-15 Jahre waren ähnlich häufig betroffen. In der Mehrzahl der Fälle wurde eine Pneumonie diagnostiziert (64.9%), 19.3% hatten eine obere Atemwegsinfektion, 15.8% waren asymptomatisch.

Interessanterweise hatten 12 Patienten in der CT Hinweise auf eine Pneumonie ohne die sonst typischen klinischen Beschwerden wie Husten, Tachypnoe, Dyspnoe oder Fieber. Bilaterale milchglasartige Trübungen im CT fanden sich bei 32.7% der pädiatrischen Fälle, allerdings wurde in Asien das CT großzügig als Diagnostik eingesetzt. In Deutschland würde man bei wenig symptomatischen Kindern mit der CT Diagnostik zurückhaltender sein. Bei der Indikationsstellung muss die Strahlenbelastung berücksichtigt werden. Man muss sich die Frage stellen, ob das CT zusätzliche Informationen zum Röntgen-Thorax bietet. Drei Patienten mit Begleiterkrankung (Hydronephrose, Leukämie und Invagination) mussten intensivmedizinisch behandelt und beatmet werden [9].

In der bislang größten pädiatrischen Studie mit 2.143 Kindern aus China waren allerdings nur 1.412 (65,9%) Labor-bestaätigte COVID-19 Fälle. Das mediane Alter betrug 7 Jahre (Altersspanne 2-13). Die Kinder waren häufig asymptomatisch oder hatten milde bis moderate Symptome (90%); 94 (4.4 %), 1.091 (50.9 %) und 831 (38.8 %) der Patienten waren asymptomatisch, hatten milde oder moderate Symptome. Etwa 5.2% zeigten einen schweren (Sättigung unter 92%), 0.6% einen kritischen Verlauf (ARDS) [10]. Die schwerer erkrankten Patienten fanden sich in der Gruppe der jüngeren Kinder. Der Anteil der schweren und kritischen Fälle betrug für die Altersgruppe <1, 1-5, 6-10, 11-15 und ≥16 jeweils 10.6%, 7.3%, 4.2%, 4.1% und 3.0%.

In einer kleinen chinesischen Studie mit 39 Kindern hatten 53% im CT eine Pneumonie, 47% zeigten milde Symptome, 28% waren asymptomatisch, 19% hatten Zeichen einer oberen Atemwegsinfektion. Fieber trat in 36% der Fälle, Husten in 19% auf [11].

In einer weiteren Studie mit nur 10 Kindern (Altersspanne 3-131 Monate) zeigten 80% Fieber, 60% Husten, 40% Halsschmerzen und 20-30% Rhinorrhoe/nasale Verstopfung. Trotz milder Symptome wiesen 40% ein auffälliges Röntgenbild auf [12].

In einer Untersuchung von 9 Neugeborenen und Säuglingen (Altersspanne 1-11 Monate) hatten 4 Fieber, 2 obere Atemwegssymptome, ein Kind war asymptomatisch, bei 2 Kindern gab es keine klinischen Informationen [15]. Keiner der Patienten entwickelte klinisch eine Pneumonie.

In einer Studie, die italienische und chinesische Todesfälle (n=1.625) untersuchte, wurde von einem 14-jährigen Kind berichtet [16]. Ansonsten gibt bisher nur einen weiteren publizierten Todesfall bei einem SARS-CoV-2-positiven Säugling mit Invagination und Multiorganversagen [9]. In den Medien wurde auch von Todesfällen in den USA und Frankreich berichtet. Nähere Informationen wie Vorerkrankungen sind bei diesen Kindern nicht erwähnt worden.

Insgesamt verläuft die COVID-19 Erkrankung nach den bisherigen Erfahrungen in China und Italien bei Kindern deutlicher milder als bei Erwachsenen. Schwere Verläufe oder gar Todesfälle sind selten, wobei festzuhalten ist, dass hier die Datenlage zu wissenschaftlich bestaätigten Fällen spärlich ist.

Spezifisch veränderte Laborwerte bei Kindern

Derzeit gibt es für pädiatrische Fälle mit SARS-CoV-Infektion keine eindeutig wegweisenden laborchemischen Befunde. In der Analyse aus 171 COVID-19 positiven Kindern hatten nur 3.5% eine Lymphozytopenie [9]. In einer anderen kleinen Studie fanden sich laborchemisch eine Lymphozytopenie in 31%, Leukozytopenie in 19%, erhöhte CK-MB und leicht erhöhtes Procalcitonin in 17% bei schweren Fällen [11]. In einer weiteren Fallserie waren bei 10 Kindern die Leukozytenzahl, C-reaktives Protein, Procalcitonin, CK-MB, GPT, GOT, LDH und D-Dimere nicht pathologisch verändert

[12]. Zeichen einer bakteriellen Superinfektion der Pneumonie fanden sich nur selten, wurden aber nicht systematisch untersucht.

Medikamentöse Behandlung

Bislang (Stand 01.04.2020) liegt zu keinem Medikament (zu keiner Arzneimittel-Kombination) eine ausreichende Evidenz für die klinische Wirksamkeit bei COVID-19 vor. Derzeit werden zahlreiche Studien bei Erwachsenen initiiert. Aufgrund der fehlenden Evidenz soll die Behandlung von Patienten mit COVID-19 vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien erfolgen (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>). Die Möglichkeit pädiatrische Patienten in klinische Studien in Deutschland einzuschließen, besteht aktuell nur eingeschränkt (Stand 01.04.2020). Da nur ein kleiner Teil aller infizierten Kinder schwerwiegende Symptome zeigt, bleibt der Einsatz von spezifischen Arzneimitteln eine Einzelfallentscheidung. Der Einsatz der verschiedenen Medikamente kann je nach Schweregrad (s. **Tabelle 1, Abbildung 1**) des klinischen Verlaufs und in Abhängigkeit von Risikofaktoren begründet werden. Eine mögliche Orientierungshilfe können die Risikokriterien für eine schwere Virusinfektion wie z.B. Influenza entsprechend der aktuellen Impfpflicht darstellen [17], d.h. Kinder mit Risikofaktoren (z.B. klinisch relevantes Vitium cordis, Immunsuppression, angeborene Immundefekte, Cystische Fibrose und andere chronische Lungenerkrankungen mit eingeschränkter Lungenfunktion, schwere neurologische Beeinträchtigung mit rezidivierenden Atemwegsinfektionen wie z.B. progressive Muskeldystrophie, Down Syndrom, Hypophyseninsuffizienz) wären zu berücksichtigen. In allen Fällen muss vor Anwendung eines spezifischen antiviralen oder anti-inflammatorischen Arzneimittels als individueller Heilversuch ohne klinische Hinweise auf Wirksamkeit bei COVID-19 eine sehr sorgfältige Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses erfolgen. Von BfArM werden für den off-label use bei COVID-19 Therapiehinweise zu individuellen Heilversuchen erstellt (<https://bfarm.de>).

Bei Bedarf stehen die Behandlungszentren des Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) zur individuellen Falldiskussion und Beratung über mögliche weitere Therapien zur Verfügung. Die Kontaktdaten aller STAKOB-Zentren sind unter <http://www.rki.de/stakob> zu finden.

Antivirale und anti-inflammatorische Therapie

Neben der symptomatischen Therapie entsprechend der klinischen Präsentation (wie z.B. Sauerstofftherapie, Antipyrese) ist eine effektive kausale Behandlung der SARS-CoV-2 Infektion Medikamenten bislang nicht etabliert. Aktuell gibt es zahlreiche antivirale Arzneimittel, deren Wirksamkeit bei COVID-19 Patienten in klinischen Untersuchungen analysiert wird. Die Studienlage ist derzeit sowohl bei Erwachsenen vor allem aber auch bei Kindern unzureichend. Insbesondere Effekte der medikamentösen Therapie auf klinische Endpunkte wie Symptomverbesserung, Verkürzung der Krankheitsdauer etc. sind im Kindesalter bislang nicht untersucht. Auch der Zeitpunkt des Einsatzes bestimmter Medikamente ist bislang nicht definiert.

Arzneimittel, für die *in vitro* eine Hemmung der Virusreplikation gezeigt werden konnte, wie z.B. Remdesivir [18-20], (Hydroxy-) Chloroquin mit oder ohne Azithromycin [19, 21-23], Lopinavir/Ritonavir [24, 25], wurden bislang zum Teil als individueller Heilversuch bei Erwachsenen eingesetzt. Weitere Arzneimittel sind Kandidaten für die klinische Prüfung (u.a. Camostat [26, 27], Ribavirin [25, 28, 29], Interferon alfa-2a [25, 28, 29], Umifenovir [30],

Tocilizumab [31]). Studien mit diesen Medikamenten sind teils national wie international initiiert worden. Interaktionen dieser Arzneimittel mit anderen Medikamenten können kritische unerwünschte Nebenwirkungen auslösen und müssen daher grundsätzlich berücksichtigt werden [32]. Die Auflistung der Medikamente in dieser Stellungnahme ist keine Therapieempfehlung. Die Entscheidung über den Einsatz der Medikamente liegt im Ermessen und in der Verantwortung der behandelnden Ärzt*Innen (**Tabelle 2**). Potentielle Nebenwirkungen dieser Arzneimittel wie QT-Zeit Verlängerung, Torsades de pointes, Hepatitis, akute Pankreatitis, Granulozytopenie, zum Teil verzögert auftretende Anaphylaxie u.v.m. limitieren teils den uneingeschränkten Einsatz [33]. Eine Auflistung der wichtigsten Nebenwirkungen der vorgeschlagenen Arzneimittel zur Therapie von COVID-19 bei Kindern ist in **Tabelle 3** zu finden. Als weitere Therapieoption wurde die Behandlung mit konvaleszentem Plasma bei ersten kritisch kranken Patienten eingesetzt und die Untersuchung in größeren Studien ist geplant [34, 35].

Hydroxychloroquin erscheint aufgrund der Vorerfahrungen mit dem Medikament im Kindesalter als Antirheumatikum und Chloroquin als Anti-Malariamedikament als Therapieoption bei Kindern mit pCAP und Risikofaktoren denkbar [13]. Für die Therapie mit Hydroxychloroquin hat das BfArM aktuell Hinweise zu individuellen Heilversuchen bei COVID-19 Patienten veröffentlicht [36]. Dosisempfehlungen sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Aktuell sind international zahlreiche Studien mit Hydroxychloroquin bei COVID-19 aktiv oder am Rekrutieren (ClinicalTrials.gov).

Zu **Remdesivir** gibt es bislang Erfahrungen auch bei pädiatrischen Patienten aus der Ebola-Epidemie im Kongo 2018. Remdesivir zeigte dort bei guter Verträglichkeit einen potentiell positiven Effekt in Bezug auf Senkung der Viruslast und der Mortalität, schnitt aber deutlich schlechter als die zum Vergleich eingesetzten Medikamente ab [20]. Remdesivir ist zurzeit ausschließlich auf Einzelfallanfrage für Kinder und Schwangere erhältlich (<https://rdvcu.gilead.com>). Eine Studie zu Remdesivir bei COVID-19 mit Einschluss von Kindern ab 12 Jahren wurde initiiert (Clinicaltrials.gov; GS-US-540-5773, GS-US-540 5774). Der regulatorische Pfad zur Einfuhr der Substanz nach Deutschland erfolgt gegenwärtig auf der Basis von §79 (5) AMG, wozu eine Gestattung der jeweiligen Bezirksregierung notwendig ist. Diese müsste vom anfordernden Arzt bzw. von der Klinik bei der Bezirksregierung beantragt werden.

Der Einsatz eines antiviralen Medikaments wie Remdesivir bei Risikopatienten mit Pneumonie und Sauerstoffbedarf sowie bei Patienten mit intensivpflichtiger Pneumonie ist denkbar (**Tabelle 2**). Bei fehlender Verfügbarkeit dieses Medikamentes wäre ein Therapieversuch mit Hydroxychloroquin ggf. plus Azithromycin gerechtfertigt [23]. Die beiden aktuellen Publikationen der französischen Arbeitsgruppe (zwei Fallserien), die nur Erwachsene Patienten einschloss, wurden aus methodischen Gründen [sehr kritisch kommentiert](#) [37]. Im Erwachsenenalter ist diese Kombinationstherapie potentiell auch mit mehr Nebenwirkungen vergesellschaftet, andererseits zeigte sich in der französischen Studie keine „drop-outs“ wegen QTc Verlängerung. Interessanterweise zeigte der Einsatz von Chloroquin bei erwachsenen Patienten mit Lupus erythematodes eine gute Sicherheit in Bezug auf kardiale Nebenwirkungen [38].

Erwachsene Patienten mit schwer verlaufendem COVID-19 entwickeln meist ca. eine Woche nach Erkrankung Dyspnoe und Hypoxämie, wonach sich bei einem Teil der Patienten ein ARDS mit Multi-Organversagen entwickeln kann [39]. Bisherige Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass es zu einer massiven Inflammation in dieser späten Phase der COVID-19 Erkrankung kommen kann [40, 41]. Daher erscheint eine anti-inflammatorische Behandlung beispielsweise mit Tocilizumab (monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor) oder Anakinra (IL1 Rezeptorantagonist) als Therapieoption vorstellbar (**Tabelle 2**).

Systemische Glukokortikoide

COVID-19 geht laut bisheriger Studienlage bei Kindern selten mit massiver pulmonaler Obstruktion einher, welches eine mögliche Indikation für Glukokortikoide wäre. Ob systemische Steroide bei COVID-19 und exazerbiertem Asthma bronchiale eingesetzt werden sollten, ist aber nicht geklärt. Fälle hierzu sind bislang nicht publiziert. Andererseits kann es, wie oben dargestellt, in der Spätphase der Erkrankung zu einer überschießenden inflammatorischen Immunantwort kommen. Der optimale Zeitpunkt einer möglichen anti-inflammatorischen Behandlung ist nicht klar. In der Behandlung des ARDS bei Erwachsenen hat niedrigdosiertes Hydrocortison möglicherweise einen klinischen Vorteil [39, 42]. Leitlinien zur intensivmedizinischen Behandlung von COVID-19 Patienten wurden kürzlich von einem „Surviving Sepsis Campaign“ Expertengremium veröffentlicht [43]. Darin sprechen sich die Experten für den Einsatz von Steroiden bei COVID-19 und ARDS aus. Möglicherweise begünstigt aber die Steroidtherapie in der Frühphase von COVID-19 auch das „viral shedding“ und prolongiert so den Krankheitsverlauf [44-46]. Ein ungezielter Einsatz von systemischen Glukokortikoiden bei COVID-19 erkrankten Kindern kann daher derzeit nicht empfohlen werden [47].

Inhalative Steroide

In einer aktuellen Stellungnahme der DGP und GPP wird festgehalten, dass inhalative Steroide im Rahmen der Dauertherapie bei z.B. Asthma bronchiale beibehalten werden sollen [48].

NSAIDs

Der Einsatz von Ibuprofen (NSAID; non-steroidal anti-inflammatory drug) bei COVID-19 erkrankten Patienten wurde zunächst kritisch diskutiert [49]. Die WHO empfahl daher zu Beginn der Pandemie bevorzugt Paracetamol zur Antipyrese. Die Empfehlung wurde aufgrund der fehlenden Evidenz zurückgenommen [50]. In einem kürzlich veröffentlichten Mini-Review wurde ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Ibuprofen und komplizierter CAP diskutiert, aber eine eindeutige Kausalität ließ sich nicht zeigen. In dieser Analyse war der Anteil primärer schwerer bakterieller Pneumonien in der Gruppe von Kindern, die mit Ibuprofen vor stationärer Aufnahme behandelt wurden, größer.[51]. In einer prospektiven klinischen Beobachtungsstudie bei Kindern mit pCAP ergaben sich in der univariaten Analyse sowohl für Ibuprofen als auch für Paracetamol ein erhöhtes Risiko für lokale Komplikationen [52]. Daher sollte der Einsatz beider Medikamente nicht unkritisch erfolgen.

Antibiotika

Pädiatrische Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (pCAP) sollen analog der aktuellen AWMF Leitlinien für pCAP und Antibiotic Stewardship in der Pädiatrie behandelt werden [53, 54]. Bei einer schweren oder komplizierten Pneumonie, klinischen, laborchemischen oder mikrobiologischen Hinweisen auf eine bakterielle Infektion ist auch bei Patienten mit COVID-19 eine antibiotische Therapie (z.B. mit Ampicillin IV; bei komplizierter pCAP mit Ampicillin-Sulbactam IV) sinnvoll. Die Indikation für eine stationäre Aufnahme erfolgt wie bislang anhand klinischer, laborchemischer und/oder radiologischer Gesichtspunkte wie in den o.g. Leitlinien ausgeführt. Die meisten Kinder mit COVID-19 Erkrankungen werden aber keine stationäre Aufnahme benötigen. Patienten mit COVID-19 Verdacht / Nachweis müssen nach den aktuellen Vorgaben des RKI und der lokalen Klinik isoliert werden.

Antiobstruktive Inhalationstherapie

Zum klinischen Nutzen und zur Sicherheit des routinemäßigen Einsatzes einer Inhalationstherapie bei COVID-19 Erkrankten gibt es bislang keine Daten. Von einer Feucht-Inhalation raten wir aber ab. Sollte eine Feuchtinhalation notwendig sein, ist aufgrund der vermehrten Aerosolbildung von einer erhöhten Gefährdung der umgebenden Personen, insbesondere des medizinischen Personals, bei Patientenkontakt auszugehen. In diesem Fall sollte das Personal FFP3 Masken mit Ausatemventil tragen. Die Inhalationstherapie soll daher bevorzugt über ein Dosieraerosol mit Spacer oder über eine Pulverinhalation erfolgen. Vernebler sollten für Medikamente, für die andere Applikationsformen zur Verfügung stehen, derzeit nicht zum Einsatz kommen.

Präventive Maßnahmen

Auf einen vollständigen und zeitgerechten Impfschutz entsprechend der aktuellen STIKO-Empfehlungen (insbesondere Pneumokokken, Influenza) sollte bei den Kindern geachtet werden [17].

Referenzen

1. **RKI.** https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html 2020.
2. Naust B, Hillebrand, G., Ankermann, T., Kopp, M. Herting E., : **Empfehlung zur Diagnostik und Versorgung SARS-CoV-2-positiver pädiatr. Patienten und päd. SARS-CoV-2 Verdachtsfälle in Schleswig-Holstein.** https://www.kvshde/fileadmin/user_upload/dokumente/Praxis/Praxisfuehrung/Coronavirus/Aufnahmeindikation_SARS-CoV2-positiver_paediatrischer_Patienten_SH.pdf 2020.
3. (DGPM) SdDGfplDiEmdDGfGuGDudDGfPM: **Umgang mit Neugeborenen SARS-CoV-2 positiver Mütter mit oder ohne klinische Erkrankung (COVID-19).** <https://dgpi.de/stellungnahme-dgpi-dggg-dgpm-umgang-mit-neugeborenen-sars-cov-2-positiver-muetter/> 2020.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, et al: **Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding.** *Lancet* 2020, **395**:565-574.
5. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, et al: **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** *N Engl J Med* 2020, **382**:1199-1207.
6. Wu Z, McGoogan JM: **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** *JAMA* 2020.
7. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T: **[The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China].** *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020, **41**:145-151.
8. Livingston E, Bucher K: **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** *JAMA* 2020.
9. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, et al: **SARS-CoV-2 Infection in Children.** *N Engl J Med* 2020.
10. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S: **Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China.** *Pediatrics* 2020.
11. Haiyan Qiu JW, Liang Hong, Yunling Luo, Qifa Song, Dong Chen Haiyan Qiu*, Junhua Wu*, Liang Hong, Yunling Luo, Qifa Song, Dong Chen: **Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study.** *Lancet Infect Dis* 2020.
12. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, Zhang Y, Zhang H, Jia R, Liu P, et al: **A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features.** *Clin Infect Dis* 2020.
13. Wen Zhanga, Yan Zhaoa,, Fengchun Zhanga,, Qian Wanga, Taisheng Lib, Zhengyin Liu, Jinglan Wang, Yan Qine,, Xuan Zhanga, Xiaowei Yanf, Xiaofeng Zeng, Shuyang Zhangf: **The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China.** *Clinical Immunology* 2020, **214 (2020) 108393.**
14. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hlh Across Speciality Collaboration UK: **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** *Lancet* 2020.
15. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ: **Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China.** *JAMA* 2020.
16. Onder G, Rezza G, Brusaferro S: **Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy.** *JAMA* 2020.
17. (RKI) MdSISbRK-I: **Epidemiologisches Bulletin.** 22 August 2019 / Nr 34 2019.

18. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G: **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** *Cell Res* 2020, **30**:269-271.
19. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, et al: **Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.** *Nat Commun* 2020, **11**:222.
20. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A, et al: **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** *N Engl J Med* 2019, **381**:2293-2303.
21. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, et al: **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** *Clin Infect Dis* 2020.
22. Gao J, Tian Z, Yang X: **Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.** *Biosci Trends* 2020, **14**:72-73.
23. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, et al: **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** *Int J Antimicrob Agents* 2020:105949.
24. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, et al: **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** *N Engl J Med* 2020.
25. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, Jose J, Alraddadi B, Almotairi A, Al Khatib K, et al: **Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study.** *Clin Infect Dis* 2019.
26. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, et al: **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell* 2020.
27. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, Agudelo J, Carrion R, Jr., Nunneley JW, Barnard D, Pohlmann S, McKerrow JH, Renslo AR, Simmons G: **Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry.** *Antiviral Res* 2015, **116**:76-84.
28. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, Almakhlafi GA, Albarrak MM, Memish ZA, Albarrak AM: **Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis* 2014, **14**:1090-1095.
29. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H: **Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin.** *Sci Rep* 2013, **3**:1686.
30. Dong L, Hu S, Gao J: **Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *Drug Discov Ther* 2020, **14**:58-60.
31. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf.
32. Liverpool Uo: **Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies.** <http://www.covid19-druginteractions.org/2020>.
33. Wang Y, Zhu LQ: **Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019.** *World J Pediatr* 2020.
34. Tanne JH: **Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients.** *BMJ* 2020, **368**:m1256.
35. Roback JD, Guarner J: **Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges.** *JAMA* 2020.

36. Bfarm: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Presse/Corona/Hydroxychloroquin_in_Deutsch.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
37. Lowe D: **More on Chloroquine/Azithromycin. And On Dr. Raoult.** *Science Translational Medicine* 2020, https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2020/03/29/more-on-chloroquine-azithromycin-and-on-dr-raoult?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=09c7da52c4-briefing-dy-20200331&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-09c7da52c4-43622493.
38. Wozniacka A, Cygankiewicz I, Chudzik M, Sysa-Jedrzejowska A, Wranicz JK: **The cardiac safety of chloroquine phosphate treatment in patients with systemic lupus erythematosus: the influence on arrhythmia, heart rate variability and repolarization parameters.** *Lupus* 2006, **15**:521-525.
39. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, et al: **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet* 2020, **395**:507-513.
40. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al: **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** *Lancet* 2020, **395**:497-506.
41. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS: **Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.** *Clin Infect Dis* 2020.
42. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, et al: **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.** *JAMA Intern Med* 2020.
43. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, et al: **Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *Intensive Care Med* 2020.
44. Ogimi C, Greninger AL, Waghmare AA, Kuypers JM, Shean RC, Xie H, Leisenring WM, Stevens-Ayers TL, Jerome KR, Englund JA, Boeckh M: **Prolonged Shedding of Human Coronavirus in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Risk Factors and Viral Genome Evolution.** *J Infect Dis* 2017, **216**:203-209.
45. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, Wong VW, Chan PK, Wong KT, Wong E, et al: **Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients.** *J Clin Virol* 2004, **31**:304-309.
46. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, et al: **Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 2018, **197**:757-767.
47. Russell CD, Millar JE, Baillie JK: **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** *Lancet* 2020, **395**:473-475.
48. DGP/GPP: https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/Aktuelles/2020-03-16_Statement_Asthma_und_COVID-19_F.pdf. 2020.
49. Day M: **Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen.** *BMJ* 2020, **368**:m1168.
50. WHO. <https://twitter.com/who/status/1240409217997189128> 2020.
51. Skehin K, Thompson A, Moriarty P: **Is use of ibuprofen safe in children with signs and symptoms of lower respiratory tract infection?** *Arch Dis Child* 2020, **105**:408-410.
52. Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M: **Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia.** *Clin Respir J* 2018, **12**:253-261.
53. Rose M LJ, Barker M: **S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP.** *AWMF Register Nr 048-013* 2017.

54. Hübner J, von Both, J., Tenenbaum, T., , Weichert, S., Liese, J., Hufnagel, H., Pecar, A., , Strenger, V., Simon, A.: **Antibiotic Stewardship: Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin.** *AWMF-Registernummer 048/015* 2018.

Abkürzungsverzeichnis

API	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Immunologie
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
COVID-19	CoronaVirusDisease-19
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
GKJR	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
GPP	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
sHLH	sekundäre Virus getriggerte hämophagozytische Lymphohistiozytose
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
pCAP	pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie
RKI	Robert Koch-Institut
STAKOB	Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger
STIKO	Ständige Impfkommission

Es liegen (Stand 03.04.2020) keine wissenschaftlichen oder klinischen Daten als Grundlage für eine Evidenz-basierte Therapieempfehlung des COVID-19 bei Kindern vor. Eine Therapie sollte vorzugsweise im Rahmen von kontrollierten Studien erfolgen. Die Auflistung der Medikamente ist somit keine Therapieempfehlung. Die Entscheidung über den Einsatz der Medikamente liegt im Ermessen und in der Verantwortung der behandelnden Ärzt*innen. Ausführliche Informationen zu den Arzneimitteln wie Nebenwirkungen, Gegenanzeigen etc. sind entsprechend der Fachinformation dringend zu berücksichtigen.

Tabelle 1: Behandlungskriterien für pädiatrische COVID-19 Patienten

Behandlungskriterien		
Milde bis moderate Erkrankung pCAP ohne Sauerstoffbedarf Obere Atemwegsinfektion	Alle Behandlungsgruppen	Symptomatische Therapie
Schwere Erkrankung pCAP mit Sauerstoffbedarf	Risikogruppen*	Symptomatische Therapie Antivirale Therapie erwägen
Kritische Erkrankung Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung Sekundäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose/ Hyperinflammationssyndrom	Alle Behandlungsgruppen	Symptomatische Therapie Antivirale Therapie Immunmodulatorische Therapie erwägen Immunmodulatorische/immunsuppressive Therapie

*Risikogruppen angelehnt an die STIKO Empfehlung für Influenza Schutzimpfungen nach (RKI: Epidemiologisches Bulletin. 22 August 2019 / Nr. 34 2019).

Tabelle 2: Potentiell wirksame antivirale und immunmodulatorische Arzneimittel bei COVID-19 im Kindesalter (Auswahl von Arzneimitteln mit pädiatrischer Dosierungsempfehlung)*

Antivirale Therapie	Arzneimittel	Applikationsform	Dosierung			Dauer	Verfügbare Darreichungsform & Kommentare
			Formulierung	Gewicht	Dosis		
Entweder:	Remdesivir (GS-5734) [a]	i.v.	150 mg Ampullen / Infusionslösung	<40 kg	5 mg/kg loading dose, dann 2.5 mg/kg in 1 ED	9 Tage	Compassionate use (Gilead)# Patienten ab 12 J können in kontrollierte Studien eingeschlossen werden (u.a. Düsseldorf, München, Hamburg, Kiel) GS-US-540-5773 (severe) und GS-US-540-5774 (moderate) Clinicaltrials.org
				≥40 kg	200 mg loading dose, dann 100 mg in 1 ED		

Alternativ zu Remdesivir:	Lopinavir-Ritonavir (Kaletra®) [g]	Oral	Saft	3-5 kg	1 mL alle 12 h	7 Tage	Lösung/Saft: 80 mg/1mL Lopinavir; 20 mg/1mL Ritonavir Vorsicht bei Neonaten. Tabletten: 100/25 mg und 200/50 mg verfügbar.
				6-9 kg	1.5 mL alle 12 h		
				10-13 kg	2 mL alle 12 h		
				14-19 kg	2.5 mL alle 12 h		
				20-24 kg	3 mL alle 12 h		
			Tabletten	10-13 kg	200/50 mg morgens, 100/25 mg abends		
				14-24 kg	200/50 mg alle 12 h		
				25-34 kg	300/75 mg alle 12 h		
				> 35 kg	400/100 mg alle 12 h		
-	Hydroxy-chloroquin (HQC)	oral	Tabletten	Tag 1: 2 x 6.5 mg/kg (max. 2 x 400 mg) (loading dose) Ab Tag 2: 2 x 3 mg/kg tgl. (max. 2 x 200 mg/Tag)	5-10 Tage	Quensyl® 200 mg	

(Quensyl®) [b-d]

Zulassung ab 6
Jahre (Malaria,
Rheumatologie)

Besser verträglich
als Chloroquin

Orale
Lösung/Briefchen
(müssen ggf.
hergestellt
werden)

EKG vor Therapie,
nach 2 Tagen und
nach Ende; ggf. 24
h-Monitoring insb.
bei
Koadministration
mit Azithromycin

Kontrolle K- und
Mg-Spiegel
täglich, da NW bei
niedrigen E'lyten
steigen

-	Chloroquin (HQ) (Resochin®) [e, f]	Oral	Tabletten	<p>Tag 1: 2 x 8 mg/kg (loading dose)</p> <p>Ab Tag 2: 2 x 4 mg/kg</p> <p>Max. 2 x 500 mg/Tag (Tag 1-10)</p>	10 Tage	<p>Chloroquin (Resochin®) 250 mg</p> <p>Chloroquin (Resochin junior®) 81 mg</p> <p>Orale Lösung/Briefchen (müssen ggf. hergestellt werden)</p> <p>Zulassung ab 5 kgKG (Malaria)</p>	
Immunmodulatorische Therapie	Arzneimittel	Applikationsform	Dosierung			Dauer	Verfügbare Darreichungsform & Kommentare
			Formulierung	Gewicht	Dosis		
	Tocilizumab (Roactemra®) [h, i]	i.v.	80 / 200 / 400 mg Durchstechflaschen (20 mg/ml)	<p><30 kg</p> <p>≥30 kg</p>	<p>12 mg/kg in 1 ED i.v.</p> <p>8 mg/kg in 1 ED i.v. max. 800 mg</p> <p>(TOCIVID-19 Studie, clinicaltrials.gov:</p>	<p>Einmalig, ggf. nach 8 Stunden wiederholen</p>	<p>Zulassung ab 2 Jahre für Rheumatologie</p> <p>Dosierungen für Cytokinrelease Syndrom, CRS</p>

					2 x 8 mg/kg/d, max. 2 x 800 mg)		
	Anakinra (Kineret®) [j]	s.c.	100 mg Spritze (kann portioniert bei 4-8° C gelagert werden)		2-4 mg/kg/d in 1 ED s.c. alle 24h (bei Bedarf höhere Dosierung bis 4 mg/kg alle 6 Stunden)	Für die Dauer des Zytokinsturms. Danach langsame Dosisreduktion um 10-30% pro Tag	Zulassung ab 8 Monate und 10 kgKG für CAPS, M. Still CAVE: Rebound Effekt mit SIRS bei abruptem Absetzen => immer ausschleichen!

Zur Einfuhr von Remdesivir wird eine Genehmigung der vor Ort zuständigen Arzneimittel-Überwachungsbehörde (Bezirks- oder Landesregierung) zur Einfuhr benötigt, damit Remdesivir von Gilead aufgrund des § 79 Abs. 5 AMG - entgegen den Bestimmungen der §§ 72 ff. AMG - in den Geltungsbereich des AMG verbracht werden darf. Die hierfür erforderliche Feststellung des Bundesministeriums für Gesundheit nach § 79 Abs. 5 S. 5 AMG liegt durch die Bekanntmachung im Bundesanzeiger veröffentlicht am 27.02.2020 (Banz AT 27.02.2020 B4) vor. Die Verbringung des Produktes fällt damit unter die Ausnahmeermächtigung für Krisenzeiten gemäß § 79 Abs. 5 AMG. Die Einfuhrgenehmigung kann vorab (vorausschauend) beantragt werden, der Antrag bei Gilead ist jedoch Patienten-individuell zu stellen (Dr. Claudia Emmerich, PhD, +Medical Manager HIV Germany; Claudia.Emmerich@gilead.com)

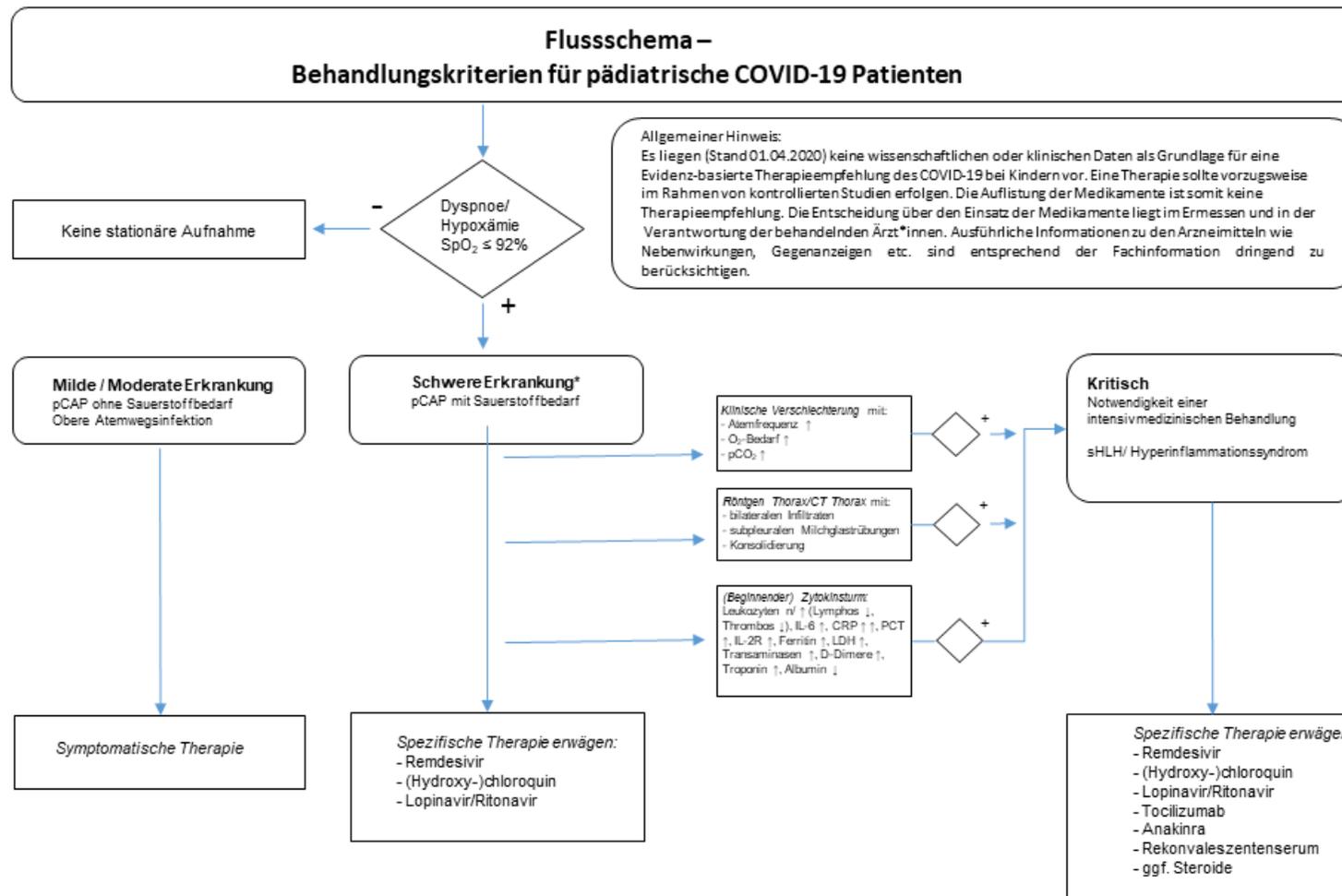
- [a] Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A, et al: A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019, 381:2293-2303
- [b] Fachinformation Hydroxychloroquin: <https://mein.sanofi.de/produkte/Quensyl/Downloads?id=1e8a9f80-25e3-417e-a339-7fa9ea9984d9>;
- [c] https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/_node.html
- [d] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237
- [e] Fachinformation Chloroquin: <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/r/resochinR-tabletten-250-mg-filmtabletten/>
- [f] Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Mar 20. pii: dkaa114. doi: 10.1093/jac/dkaa114.
- [g] https://www.chiva.org.uk/files/5115/7486/6089/ICH_Paed_HIV_Dosing_2019_v5_-_for_external_distribution.pdf
- [h] Fachinformation Tocilizumab (Roactemra®): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_de.pdf
- [i] Studie von Xu et al: Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizuman; ChinaXiv.202003.00026v1
- [j] Fachinformation Anakinra (Kineret®): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_de.pdf
- [k] Halyabar O, Chang MH, Schoettler ML, Schwartz MA, Baris EH, Benson LA, Biggs CM, Gorman M, Lehmann L, Lo MS, Nigrovic PA, Platt CD, Priebe GP, Rowe J, Sundel RP, Surana NK, Weinacht KG, Mann A, Yuen JC, Meleedy-Rey P, Starmer A, Banerjee T, Dedeoglu F, Degar BA, Hazen MM, Henderson LA. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Feb 14;17(1):7. doi: 10.1186/s12969-019-0309-6.

Tabelle 3: Wichtigste unerwünschte Wirkungen potentiell effektiver antiviraler und immunmodulatorischer Arzneimittel bei COVID-19 im Kindesalter*

Arzneimittel	Wichtigste unerwünschte Wirkungen (modifiziert nach Fachinformationen)
Remdesivir (GS-5734)	Übelkeit, Erbrechen, Hepatopathie
Hydroxychloroquin (Quensyl®)	Übelkeit, Appetitlosigkeit, Hautausschlag, Photosensitivität, Kopfschmerz, Schwindel, Hypoglykämie, Hepatotoxizität, verlängertes QTc-Intervall, reversible Hornhauttrübung, irreversible Makulopathie
Chloroquin (Resochin®)	Übelkeit, Appetitlosigkeit, Hautausschlag, Photosensitivität, Kopfschmerz, Schwindel, Hypoglykämie, Hepatotoxizität, verlängertes QTc-Intervall, reversible Hornhauttrübung, irreversible Makulopathie
Lopinavir-Ritonavir (Kaletra®)	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Urtikaria, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Neuropathie, Hepatopathie
Tocilizumab (Roactemra®)	Infusionsreaktion, Kopfschmerzen, Verdauungsstörung, Darmperforation, Infektion, Hepatotoxizität, Dyslipidämie, Neutropenie, Thrombozytopenie; nach Tocilizumab ist das CRP als Parameter für eine bakterielle Infektion nicht mehr informativ (ggf. fehlender Anstieg)
Anakinra (Kineret®)	Lokale Überempfindlichkeitsreaktion (Rötung, Schwellung, Brennen, Juckreiz, Schmerzen), allergische Reaktion (Hautausschlag, Dysphagie, Dyspnoe, Tachykardie), Kopfschmerzen, Leukopenie, Thrombozytopenie

*Ausführliche Informationen zu den Arzneimitteln zu Nebenwirkungen, Gegenanzeigen etc. sind entsprechend der Fachinformation dringend zu berücksichtigen.
Cave: Gegenanzeigen in der Fachinformation können dem Einsatz bei Patienten mit akuter Infektion widersprechen. Dennoch kann eine Therapie erwogen werden

Abbildung 1:



Schwere Erkrankungen sollten v.a. bei Risikopatienten (Vitium cordis (klinisch relevant), Immunsuppression, angeborener Immundefekt, cystische Fibrose oder andere chronische Lungenerkrankung mit eingeschränkter Lungenfunktion, schwere neurologische Beeinträchtigung mit rezidivierenden Atemwegsinfektionen (z.B. Muskeldystrophie), Down-Syndrom, Hypophyseninsuffizienz etc.) behandelt werden.