

Stellungnahme der DGPI, GPP, API, GKJR, DGPK und STAKOB zur klinischen Präsentation und zur medikamentösen Behandlung von Kindern mit COVID-19 – Update November 2020

Autoren:

Tobias Tenenbaum^{1*}, Robin Kobbe^{1,2}, Fabian Speth³, Arne Simon¹, Jennifer Neubert^{1*}

*Korrespondenzautoren

Weitere Autoren:

Für die DGPI¹:

Prof. Dr. Johannes Hübner

Prof. Dr. Markus Hufnagel

Für den STAKOB²:

Michaela Niebank

Für die GKJR³:

Prof. Dr. Tim Niehues

Prof. Dr. Johannes-Peter Haas

Für die GPP⁴:

Prof. Dr. Matthias Kopp

PD Dr. Tobias Ankermann

Für die API⁵:

Dr. Ales Janda

Prof. Dr. Ansgar Schulz

Für die DKPK⁶:

Prof. Dr. Nikolaus Haas

*Korrespondenzautoren:

Prof. Dr. Tobias Tenenbaum

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Theodor-Kutzer Ufer 1-3

68167 Mannheim

Tel: 0621-383-2324

Fax: 0621-383-3818

E-mail: Tobias.Tenenbaum@umm.de

PD Dr. Jennifer Neubert

Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie

Universitätsklinikum Düsseldorf

Moorenstr. 5

40225 Düsseldorf

Tel.: 0211-81-18297/-17687 (Pforte)

Fax: 0211-81-16539

Email: jennifer.neubert@med.uni-duesseldorf.de

Die Kontaktdaten aller Autoren finden sich im Anhang der Stellungnahme.

Vorbemerkung

Die DGPI hat am 07.04.2020 gemeinsam mit der GPP, API, GKJR, DGPK sowie in Zusammenarbeit mit dem Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger beim Robert-Koch-Institut (STAKOB) eine Stellungnahme zur medikamentösen Behandlung von Kindern mit COVID-19 veröffentlicht [1]. Dieses Dokument ergänzt die „Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19“ des STAKOB (letzte Fassung vom 25.11.2020) um pädiatrische Aspekte [2]. Ergänzend möchten wir noch auf die Stellungnahme der DGKJ-Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) zur medikamentösen Behandlung von Kindern mit COVID-19 hinweisen (<https://www.dgkj.de/unsere-arbeit/wissenschaft/stellungnahmen>).

Das hier vorliegende Dokument (Stand 24. November 2020) aktualisiert die bisherige Stellungnahme der DGPI, GPP, API, GKJR, DGPK und des STAKOB und löst sie ab. Eine Kerngruppe von Autoren hat die bisherige Stellungnahme unter Berücksichtigung der neusten Literatur erstellt. In einem internen Diskussionsprozess per email und Telefonkonferenz wurden kritische Punkte intensiv diskutiert. Aufgrund weiterhin fehlender kontrollierter Studien bei Kindern handelt es sich bei diesem Dokument um einen Expertenkonsens, der jeweils zeitnah aktualisiert wird, wenn wichtige neue Erkenntnisse vorliegen. Die aktuellste Version wird immer auf der DGPI Homepage zu finden sein.

Bezüglich der aktuellen Epidemiologie, der Diagnostik und der Maßnahmen zur Infektionsprävention- und -kontrolle wird auf die Internetressourcen des RKI verwiesen [3]. Zum Umgang mit Neugeborenen SARS-CoV-2-positiver Mütter verweisen wir auf die entsprechenden Stellungnahmen unter Federführung bzw. Beteiligung der DGPI [4, 5]. Aktuelle Ergebnisse der DGPI Surveys zu stationär behandelten Kindern und Jugendlichen mit COVID 19 bzw. mit Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) finden sich unter <https://dgpi.de/aktuelles/covid-19/>.

Schlüsselpunkte zur Therapie von COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen

- Nach bisherigen Erkenntnissen verläuft die COVID-19 Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen meist mild und selbstlimitierend. Hinzu kommt eine große Anzahl an asymptomatischen Infektionen.
- Die aktuelle medikamentöse COVID-19 Therapie-Empfehlung orientiert sich am klinischen Schweregrad des individuellen Verlaufs und berücksichtigt dabei auch die aktuelle Phase der Infektion. Entsprechend kommen derzeit antivirale und/oder anti-inflammatorische Therapien im individuellen Krankheitsverlauf zum Einsatz.
- Eine antivirale Therapie mit Remdesivir kann frühzeitig bei Pneumonie und Sauerstoffbedarf oder im Falle einer Pneumonie bei besonders vulnerablen Patienten mit hohem Risiko für einen komplizierten Verlauf erwogen werden. Der klinische Nutzen von Remdesivir ist allerdings umstritten. Remdesivir ist ab dem 12 LJ. zugelassen, bei jüngeren Kindern ist die Gabe off-label.
- Eine systemische anti-inflammatorische Therapie mit Steroiden wird in der späteren Phase der Inflammation bei schwer und kritisch kranken Kindern mit Pneumonie und Sauerstoffbedarf und/oder notwendiger Atmungsunterstützung sowie bereits früh bei hyperinflammatorischen Krankheitsverläufen empfohlen.
- Systemische Steroide sollen nicht routinemäßig bei asymptomatischen, milden und moderaten COVID-19 Verläufen eingesetzt werden.
- Im Falle eines primär hyperinflammatorischen Krankheitsverlaufes (sog. PIMS-TS bzw. MIS-C) besitzen die meisten Patienten SARS-CoV-2 Antikörper, die Virus-PCR ist häufig bereits negativ. Es zeigen sich im Blut deutlich erhöhte Entzündungswerte und Zeichen einer Endothelaktivierung. In Abhängigkeit der individuell führenden klinischen Zeichen erfolgt eine direkte immunmodulatorische bzw. anti-inflammatorische und anti-koagulatorische Therapie. Es wird empfohlen die Behandlung interdisziplinär abzustimmen.
- Eine Inhalationstherapie sollte, sofern benötigt, bevorzugt über ein Dosieraerosol mit Spacer oder eine Pulverinhalation erfolgen. Vernebler sollten aufgrund des Risikos einer vermehrten Aerosolexposition nicht eingesetzt werden, wenn für die entsprechenden Medikamente andere Applikationsformen vorliegen.
- Weitere additive Maßnahmen richten sich nach der AWMF Leitlinie zur Behandlung der pädiatrischen ambulant erworbenen Pneumonie (pCAP)[6].
- Alle stationär behandelten Kinder mit COVID-19 und PIMS-TS bzw. MIS-C Fälle sollten in den Surveys der DGPI erfasst werden (<https://dgpi.de/covid-19-survey-der-dgpi>).

Erreger und Transmission

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2), ein positiv-strängiges umhülltes RNA-Virus, wurde im Januar 2020 als Ursache der sogenannten Corona Virus Disease-19 (COVID-19) identifiziert. Die Infektion der Zielzellen erfolgt über den ACE2-Rezeptor/TMPRSS2-Weg. Eine hohe ACE-2-Dichte besteht im Atemwegstrakt, sowie im Darm, in Gefäßzellen, in der Niere, im Herzmuskel und in anderen Organen. 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) und Aerosolen, aber auch im Blut, Speichel, Stuhl, sowie in Gewebeproben aus Nieren, Leber, Herz, dem ZNS und der Haut nachgewiesen werden konnte [3, 7, 8]. Das im Stuhl nachgewiesene SARS-CoV-2 ist wahrscheinlich nicht mehr infektiös [9-11]. Der Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-2 ist die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel, die beim Atmen, Husten, Sprechen, Singen und Niesen entstehen. Je nach Partikelgröße bzw. den physikalischen Eigenschaften unterscheidet man zwischen den größeren Tröpfchen und kleineren Aerosolen, wobei der Übergang zwischen beiden Formen fließend ist (www.rki.de/covid-19-steckbrief) [12, 13]. Chirurgische Masken schützen gegen Tröpfchen- und Aerosolbildung bei Coronaviren unter Studienbedingungen effektiver als bei Influenza [8]. Patienten mit COVID-19 Verdacht / Nachweis müssen nach den aktuellen Vorgaben des Robert Koch-Instituts (RKI), und den Vorgaben der jeweiligen Klinik-Leitung isoliert werden. Die jeweils aktuell gültigen Empfehlungen zu COVID-19 finden sich auf der Seite des RKI (www.rki.de/covid-19).

Viruslast bei Kindern

Kinder mit nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion zeigen eine vergleichbare Viruslast im Nasopharynx wie Erwachsene und sind auch bei asymptomatischem Verlauf ansteckend. Die Datenlage, ob jüngere Kinder weniger infektiös sind als Erwachsene ist umstritten. Die höchste Viruslast ist meist kurz vor Symptombeginn sowie in den ersten 5 Tagen nach Symptombeginn nachweisbar [11, 14-16]. Die Dynamik der Virusausscheidung bei Kindern ist bislang nicht gut untersucht und vermutlich länger als bei Erwachsenen[17].

Transmissionsraten zwischen Kindern und ihrem Umfeld

Die Daten sind weltweit inhomogen, evtl. aufgrund unterschiedlicher nationaler Inzidenzen und Teststrategien, verschiedener Alterszusammensetzungen und Interaktionen innerhalb von Familien sowie jeweils unterschiedlichen Vorsichtsmaßnahmen. Bis zu zwei Drittel der Kinder mit viruspositiven Familienmitgliedern bleiben negativ für SARS-CoV-2-Antikörper und Virus-Direktnachweis. In diesem Zusammenhang werden protektive Faktoren bei Kindern diskutiert, wie präformierte und ggf. kreuzreaktive Antikörper gegen saisonale Viren einschließlich anderer Coronavirus-Stämme sowie Besonderheiten in der ACE2-Expression und der Zusammensetzung des T-Zell Repertoires. Die Übertragungsrate von Kindern auf Erwachsene wird bei Kleinkindern niedriger als bei Jugendlichen eingeschätzt und beträgt schätzungsweise ca. 5% bzw. 20%. Die Ansteckungsrate zwischen Kindern ist situativ unterschiedlich und beträgt in der Schule 0 - 13%, bei Übernachtungen in einem geschlossenen Raum zwischen 51% bei 6-10 Jährigen und 33% bei 18-21 Jährigen [18-25].

Epidemiologie

Fallzahlen in Deutschland

Nahezu täglich werden neue Daten zur SARS-CoV-2 Infektion bei Kindern publiziert. Mittlerweile sind auch zahlreiche Reviews und Meta-Analysen zu der Häufigkeit und der klinischen Symptomatik von COVID-19 bei Kindern publiziert worden [26-29].

Laut COVID-19 Dashboard vom 24.11.2020 wurden bei einer Gesamtzahl von 942.687 COVID-19 Fällen in Deutschland 17.733 Kinder zwischen 0-4 Jahren und 56.562 Kinder zwischen 5-15 Jahren registriert. Kinder älter als 15 Jahre werden in die Erwachsenenzahlen eingerechnet [30]. Im DGPI-Survey, der von Krankenhausärzten gemeldete stationäre Fälle erfasst, wurden bis zum 24.11.2020 bereits 427 Aufnahmen registriert, davon waren 7% Neugeborene, 8% aller Patienten wurden auf einer Intensivstation behandelt, ein Kind ist verstorben.

Der Vergleich zwischen gemeldeten COVID-19 Fällen und bevölkerungsweiten Antikörper-Tests in Deutschland und den weltweit untersuchten Fällen zeigen, dass viele Infektionen bei Kindern asymptomatisch sind oder auch bei bestehenden Vorerkrankungen nur mit leichten Erkältungssymptomen verlaufen, und Kinder somit als Indexfälle unterschätzt werden könnten. Ein Antikörper-Screening bei Kindern wies auf eine 6-fach höhere SARS-CoV-2 Exposition hin, als zuvor nachgewiesen wurden. Die Großzahl der Kinder mit COVID-19 Erkrankungen benötigen keine stationäre Aufnahme, es zeigt sich keine Geschlechterwendigkeit [18, 31-36].

Zusammenfassend scheinen in der bisherigen Literatur in der Größenordnung von circa 5% aller vermuteten, getesteten und erkrankten Fälle Kinder zu sein [37-39].

Klinische Symptomatik und Einteilung in Schweregrade:

Symptome

Die klinische Präsentation der Kinder mit COVID-19 ist sehr variabel. In der bislang größten europäischen Studie mit 582 Kindern mit nachgewiesener SARS-CoV2 Infektion hatten 379 (65%) Fieber, 313 (54%) eine obere Atemwegsinfektion, 143 (25%) eine untere Atemwegsinfektion, 128 (22%) gastrointestinale Symptome, 70/255 (28%) Kopfschmerzen (bei Kindern über 5 Jahren), 92 (16%) waren insgesamt asymptomatisch. Der Anteil der Kinder, die intensivpflichtig wurden, war bei Kindern mit einer Grunderkrankung dreimal so hoch wie ohne (17.2% vs. 5.2%) [40]. In der Meta-Analyse von Ding et al. wurden aus 195 Studien letztlich 33 ausgewählt und 14 ausgewertet. Hierbei waren 17.4% (95% CI = 9.1–27.3) der infizierten Kinder asymptomatisch. Fieber (51.2%, 95% CI = 40.2–62.2) und Husten (37.0%, 95% CI = 25.9–48.8) waren die häufigsten Symptome. Milchglasartige Veränderungen im CT traten bei 53.9% (95% CI 37 = 38.4–68.7) der Kinder, die eine CT Untersuchung bei V.a. Pneumonie erhalten haben [26]. In einer weiteren Meta-Analyse, die 5.829 Kinder mit SARS-CoV-2 Infektion einschloss, waren 20% asymptomatisch, 33% mild und 51% moderat erkrankt. Auch in dieser Analyse waren die häufigsten Symptome Fieber (51%) und Husten (41%). Interessanterweise war Erbrechen in 33% der Fälle berichtet worden [27]. Die Meta-Analyse von Mantovani et al. zeigte bezüglich der klinischer Symptome, CT und Laborergebnisse vergleichbare Ergebnisse zu anderen Studien [28].

Neurologische und kutane bzw. systemische vaskulitische Komplikationen wurden meistens in Assoziation mit hyperinflammatorischen Verläufen berichtet. COVID-19 kann auch bei Kindern einen schweren Verlauf nehmen, ca. 10% der stationär aufgenommenen Kinder wird laut Literatur und DGPI-Survey intensivmedizinisch behandelt [41-45]. Inwieweit Kinder mit COVID-19 Erkrankung großzügiger auf Intensivstationen aufgenommen wurden lässt sich aus den bisherigen Daten nicht ableiten.

Zusammenfassend werden zu Beginn der Erkrankung meist nachfolgende Symptome beobachtet:

- **Fieber und Husten (ca. 50%)**
- **Halsschmerzen/Pharyngitis (ca. 30%), Rhinitis (ca. 15%), Störungen im Geruchs- und Geschmackssinn (ca. 6%)**
- **Myalgien und Kopfschmerzen (jeweils ca. 20-30%)**
- **Durchfall und/oder Erbrechen (ca. 10-20%)**

Einteilung der COVID-19 Schweregrade (angelehnt an [46])

Potentielle Risiken für einen schweren COVID19 Verlauf haben möglicherweise Kinder Alter <1 Jahr. Allerdings sprechen klinische Daten von nicht aufgenommen Kindern nicht zwingend dafür. Die Rolle internistischer Grunderkrankungen für den Krankheitsverlauf ist in Studien auch nicht abschließend evaluiert. In seltenen Fällen folgt der initialen viralen replikatorischen, und ggf. einer klinischen asymptomatischen Phase, eine hyperinflammatorische Phase [47] mit ARDS und/oder es zeigt sich eine teils lebensbedrohliche pädiatrische multisystemische hyperinflammatorische Erkrankung (PIMS-TS), auch MIS-C genannt (multisystem inflammatory syndrome in children), (s. auch Kapitel PIMS-TS). Ein hyperinflammatorischer Krankheitsverlauf wird häufiger bei älteren Kindern (Mittelwert ~9 Jahre) als bei jüngeren beobachtet [26-28, 48].

- **Asymptomatische Infektion**
- **Milde Erkrankung:** Fieber und/oder Müdigkeit und/oder Symptome der oberen Atemwege.
→keine Pneumonie
- **Moderate Erkrankung:** obige Symptome plus Atemwegssymptome wie Husten/leichte Tachypnoe und/oder reduzierte Nahrungsaufnahme und/oder Zeichen einer Lungenentzündung im Röntgen- oder Ultraschall.
→Pneumonie ohne Sauerstoffbedarf
- **Schwere Erkrankung:** obige Symptome plus eines der nachfolgenden Symptome:
 - SpO₂ < 92% der Raumluft
 - Tachypnoe (unabhängig von Fieber und Schreien): Atemfrequenz (Atemzüge/Minute) > 60 (< 3 Monate); > 50 (3-12 Monate); > 40 (1-5 Jahre); > 30 (> 5 Jahre) sowie Dyspnoe, Zyanose, intermittierende Apnoe
 - Systemische Symptome: Schläfrigkeit, Lethargie, Krampfanfälle, Dehydrierung
 - Sepsis→Pneumonie mit Sauerstoffbedarf
- **Kritische Erkrankung:**
 - (Pädiatrisches) akutes Atemnotsyndrom (ARDS)[49]
 - Sepsis-assoziierte Organfunktionsstörung [50]
 - Septischer Schock
 - Koma
- **Hyperinflammatorischer Krankheitsverlauf:**
 - ARDS
 - PIMS- TS/MIS-C

Diagnostik und Laborwerte:

Erreger-Diagnostik

- SARS-CoV-2 PCR aus Naso-/Oropharyngealabstrich nach Vorgaben des RKI bei akuten Symptomen (www.rki.de/covid-19).
- Im stationären Setting Serum asservieren für potentiellen Antikörpernachweis bei V.a. hyperinflammatorisches Syndrom.
- Abhängig von der epidemiologischen Lage auch Antigen- oder PCR-Testung auf Influenza und RSV (ggf. Multiplex PCR und bakterieller Erregerabstrich/Sputum).

Spezifisch veränderte Laborwerte bei Kindern [26-28, 48]

- Bei milden ambulanten Fälle zeigen sich nur vereinzelt Laborauffälligkeiten: bei ca. 30% eine Leukopenie ($<5.500/\mu\text{l}$) und/oder Lymphopenie $<1200/\mu\text{l}$, bei ca. 20% eine erhöhte Creatininkinase (CK) [26]. CRP, LDH und D-Dimere sind meist normal. Bei persistierendem Fieber (>3 Tage) ist eine Laborkontrolle sinnvoll.
- Patienten mit schwerem und/oder hyperinflammatorischem Verlauf zeigen häufig nachfolgende Laborveränderungen: Lymphopenie $<800/\mu\text{l}$, Thrombozytopenie, Nachweis von Fragmentozyten, IL-6 >100 pg/ml, CRP ≥ 50 mg/l, Ferritin >700 $\mu\text{g/l}$, schnell steigende LDH, erhöhte Werte für Transaminasen, Laktat, D-Dimere und Troponin sowie ein erniedrigtes Albumin. Bei Patienten mit einem Makrophagenaktivierungssyndrom oder sekundärer HLH können weitere Laborauffälligkeiten auftreten z.B. ein erhöhter löslicher IL-2-Rezeptor, erhöhte Triglyceride, erniedrigtes Fibrinogen oder Panzytopenie.
- Bei erhöhten Entzündungswerten wie CRP und insbesondere PCT sind auch bakterielle Koinfektionen zu bedenken, die allerdings bei Kindern nur in ca. 5% der Fälle beobachtet wurden [35].

Laborwerte und weitere Diagnostik die bei stationärer Behandlung einen Nutzen zur Bewertung des Krankheitsverlaufs haben, sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tabelle 1: Laborwerte und weitere Diagnostik bei COVID-19

Laborparameter	Ergebnis und prognostischer Wert
Differentialblutbild Ggf. mit Blutaussstrich	Frage nach Leukozytose, I/T Ratio und Lymphopenie Frage nach Thrombopenie Frage nach Fragmentozyten, bei Hämolyse oder gravierender Thrombozytopenie (< 100.000/μl)
Klinische Chemie	Elektrolyte, BGA, Laktat, LDH Leber- und Nierenwerte, Harnstoff CrP, Procalcitonin, Ferritin, CK, CK-MB, Trop-I/-T, pro-BNP (ggf. IL-6, löslicher IL-2-Rezeptor, Triglyzeride, Haptoglobin, Immunglobuline IgG, IgA, IgM)
Gerinnungsparameter	D-Dimere, Fibrinogen, AT III Ggf. erweiterte Gerinnungsdiagnostik: F VIII-Aktivität, von-Willebrand-Antigen (Marker der Endothelzellaktivierung); Antiphospholipid-Antikörper
Serum	asservieren für SARS-CoV-2 Antikörper und ggf. weitere Virus-Serologien
Blutkulturen, ggf. Sputum	Zur bakteriologische Diagnostik
<p>Weitere mikrobiologische Diagnostik: Tiefer Nasen-Rachenabstrich auf SARS-CoV-2 und in der Saison auf Influenza, RSV (ggf. Multiplex PCR – Mehrfachinfektionen mit anderen respiratorischen Viren und potentiell schweren Verläufen sind beschrieben); bei beatmeten Patienten, wenn stabil auch ggf. BAL zur Untersuchung auf weitere pathogene Erreger (mitunter ist die BAL noch SARS-CoV-2 PCR-positiv, der Nasenrachenabstrich nicht mehr).</p> <p>Urin: Streifentest, wenn auffällig: Detailanalyse (Elektrolyte, Eiweiß, Myoglobin, Sediment) und Erregersuche</p>	

Apparative Diagnostik [26-28, 48]

- SpO₂ Messung, EKG und im Einzelfall Echokardiographie (bei EKG-Pathologie, Troponin- oder proBNP-Erhöhung)
- Bildgebung: Indikation nach klinischem Verlauf, ab der Kategorie „moderate Verläufe“ zeigen die Patienten häufig radiologische Zeichen einer Pneumonie im CT, teils auch schon im konventionellen Röntgen [27, 28].
 - 36% uni-lateraler Fokus (DD bakterielle Pneumonie)
 - 64% bi-lateraler Befund (milchglasartig)
- Die Indikation zum CT erfolgt nach klinischem Verlauf (z.B. schwere pulmonale Symptome, aber uneindeutiges Röntgen-Bild). Ein CT zur Primärdiagnostik ist nicht indiziert.

Pediatric inflammatory multisystem syndrom (PIMS-TS) bzw. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [51-61].

Im klinischen und epidemiologischen Zusammenhang der COVID-19 Pandemie wurde im Frühjahr ein neues pädiatrisches Hyperinflammationssyndrom in Europa und Nordamerika beschrieben. Diese schwere akute hyperinflammatorische Erkrankung kann letal verlaufen, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und anti-inflammatorisch und intensivmedizinisch behandelt wird.

Es gibt verschiedene Terminologien und Diagnosekriterien für diese Hyperinflammation in Zusammenhang mit SARS-CoV-2: *Pediatric inflammatory multisystem syndrom* (Royal college of pediatrics and child health, UK), *Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C* (WHO, CDC).

MIS-C tritt typischerweise 2-4 Wochen nach einer SARS-CoV-2 Infektion auf. Dies erklärt auch warum ein relevanter Anteil der Patienten einen positiven serologischen Nachweis präsentiert [62]. MIS-C kann auch bei Patienten auftreten die initial einen asymptomatischen Verlauf hatten. Obwohl klinische Gemeinsamkeiten auftreten können, unterscheidet sich die Pathophysiologie und das Altersspektrum von MIS-C von der des Kawasaki-Syndroms [63]. Eine genetische Prädisposition spielt möglicherweise eine Rolle. In den bislang publizierten Studien scheinen Faktoren wie Ethnizität (Afro-Amerikaner, Afro-Caribbeans und Hispanics), Trisomie 21 und Übergewicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert zu sein [62].

Von der CDC wird von einem MIS-C gesprochen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

Eine Person im Alter von <21 Jahren mit Fieber, Entzündungserscheinungen im Labor und Anzeichen einer klinisch schweren Erkrankung, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert, mit Multisystem (>2) Organbeteiligungen (kardial, renal, respiratorisch, hämatologisch, gastrointestinal, dermatologisch oder neurologisch);

UND

Es liegen keine alternativen plausiblen Diagnosen vor (u.a. Ausschluss einer bakteriellen Infektion v.a. toxische Schocksyndrome durch Staphylokokken- oder Streptokokken, Ausschluss anderer Ursachen für eine Myokarditis z.B. durch Enteroviren)

UND

Positiver Nachweis einer aktuellen oder kürzlich erfolgten SARS-CoV-2-Infektion durch RT-PCR /Serologie /Antigentest; oder COVID-19-Exposition innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Auftreten der Symptome

Von der WHO wird von einem MIS-C gesprochen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

Kinder und Jugendliche bis 19 Jahre mit Fieber (>48h)

UND

mindestens 2 der folgenden Kriterien

- a) Exanthem, beidseitige nicht purulente Konjunktivitis oder Entzündungsreaktionen an Haut-/Schleimhaut (oral, Hand, Fuß)**
- b) Arterielle Hypotension oder Schock**
- c) Myokardiale Dysfunktion, Perikarditis, Valvulitis oder Koronarpathologien (einschließlich echokardiographischer Zeichen oder erhöhtes Troponin/NT-proBNP),**
- d) Vorliegen einer Koagulopathie (PT, PTT, d-Dimere Erhöhung).**
- e) Akute gastrointestinale Probleme (Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen)**

UND

- erhöhte Inflammationsparameter (CrP, PCT, BSG)**
- ohne das Vorliegen einer anderen eindeutigen Ätiologie* (z.B. bakterielle Sepsis, Staphylokokken- oder Streptokokken-Toxic Shock Syndrome)**

UND

- Evidenz einer COVID-19 Erkrankung (RT-PCR, Antigen-Test, Serologie positiv) oder wahrscheinlichem Kontakt mit einem COVID-19 Fall**

***Anmerkung: Das klinische Bild eines Kawasaki(-like) Syndroms oder Toxic-Shock(-like) Syndroms soll mit erfasst werden.**

In der bislang größten publizierten Studie mit 570 MIS-C Patienten hatten 86% der Patienten eine Organbeteiligung von 4 oder mehr Organen. Fast alle Patienten (99.1%) hatten eine positive SARS-CoV-2 Serologie (als Hinweis auf eine para- oder postinfektiöse Spätreaktion) mit oder ohne Nachweis von SARS-CoV-2 in der RT-PCR (max. 33%). Typisch auffällige Laborwerte waren erhöhtes Fibrinogen, D-Dimere, Troponin, proBNP, CRP, IL-6, Ferritin und eine Thrombozytopenie [51, 62]. Eine anderweitige Infektion durch Bakterien oder Viren muss ausgeschlossen werden. Die apparative Diagnostik umfasst Ruhe-EKG mit Rhythmusstreifen, (repetitive) Echokardiografie, ggf. Kardio-MRT, Röntgen bzw. CT-Thorax, Sonographie Abdomen und je nach Klinik neurologische Diagnostik. Zwei Drittel der Patienten hatten keine zugrundeliegende Ko-Morbidität. Die häufigsten Symptome waren eine gastrointestinale (90.9%), kardiovaskuläre (86.5%) und mukokutane Beteiligung. Ein relevanter Anteil der Patienten hatte schwere Komplikationen (kardiale Dysfunktion, Schock, Myokarditis, Aneurysma, Nierenbeteiligung). 64% der Patienten mussten intensivmedizinisch behandelt werden. In einem kürzlich erschienenen systematischen Review mit über 650 publizierten MIS-C Fällen waren 71% der Patienten intensivpflichtig. Koronaraneurysmata werden in ca. 20% der Fälle beobachtet. Die Mortalität lag bei 1.7% und somit höher als bei primär respiratorischen COVID-19 Verläufen [51, 64-66].

Auch wenn es klinische und laborchemische Überlappungen zu dem Kawasaki Syndrom und dem Toxic Shock Syndrom gibt, so unterscheidet sich MIS-C durch viele Aspekte von beiden Erkrankungen aus. So sind die Patienten mit MIS-C im Schnitt älter als Patienten mit einem Kawasaki Syndrom, die Patienten haben häufiger eine kardiale Beteiligung, gastrointestinale Symptome und werden deutlich häufiger intensivmedizinisch behandelt. Zudem liegt ein geringeres Ansprechen auf IVIG vor, die kardiale Beteiligung tritt in Form einer Myokarditis auf und es kommt häufig zu einer Thrombopenie (im Gegensatz zur typischen Thrombozytose beim Kawasaki Syndrom) [50].

Die hyperinflammatorische Komponente einer COVID-19 Erkrankung und der zeitliche Verlauf ermöglichen nicht immer eine klare Abgrenzung zur akuten Infektion. Daher sollte PIMS-TS/MIS-C vielmehr als lebensbedrohliche, hyperinflammatorische Verlaufsform (bzw. Komplikation) der pädiatrischen SARS-CoV-2 Infektion und nicht als eigene Entität betrachtet werden.

Ein Teil der COVID-19 Patienten entwickelt eine Hyperinflammation, die den Diagnosekriterien einer sekundären Virus-getriggerten hämophagozytischen Lymphohistiozytose (sHLH) entspricht [67, 68].

Mortalität pädiatrischer COVID-19

Insgesamt verläuft die COVID-19 Erkrankung nach den bisherigen Erfahrungen bei Kindern deutlich milder als bei Erwachsenen. Schwere Verläufe oder gar Todesfälle stationärer Patienten sind eher selten und liegen bei <1% [40, 69]. Bis zum 18.08.2020 waren dem RKI drei COVID-19-Todesfälle bei unter 20-Jährigen übermittelt worden (0-9 Jahre n=1, 10-20 Jahre n=2). Die verstorbenen Personen waren im Alter zwischen 3 und 18 Jahren, alle hatten Vorerkrankungen („Letalität“ n=3 von 20.883 = 0,014%.) Bis zum 03.11.2020 (laut Lagebericht des RKI) sind dem RKI 6 COVID-19-Todesfälle bei unter 20-Jährigen übermittelt worden. Die verstorbenen Personen waren im Alter zwischen 0 und 17 Jahren, bei zwei der Verstorbenen ist bekannt, dass sie Vorerkrankungen hatten. Diese Daten sind jedoch noch nicht vollständig validiert. In besonders vulnerablen pädiatrischen Patientengruppen (z.B. in der Frühphase nach Organ-Transplantation, kideronkologische Patienten mit Leukopenie unter einer intensiven Chemotherapie, oder mit Down Syndrom) ist die Sterblichkeit unklar. Bei onkologischen Kindern konnte in einem Survey zumindest keine erhöhte Morbidität festgestellt werden [70, 71]. Für Kinder mit kardialen Grunderkrankungen ergeben sich im Gegensatz zu Erwachsenen bisher keinerlei Hinweise auf eine erhöhte Morbidität oder Mortalität unabhängig von der kardiopulmonalen Grunderkrankung.

Medikamentöse Behandlung

Bislang (Stand 24.11.2020) liegt zu keinem Medikament eine ausreichende Evidenz für die klinische Wirksamkeit bei COVID-19 bei Kindern vor. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf zahlreichen Studien und Expertenmeinungen bei Erwachsenen.

Die Behandlung von Patienten mit COVID-19 soll weiterhin vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien erfolgen (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>). Da nur ein kleiner Teil aller infizierten Kinder schwerwiegende Symptome zeigt, bleibt der Einsatz von spezifischen Arzneimitteln aus Sicht der Autoren in der Regel hospitalisierten Kindern vorbehalten. Der Einsatz der verschiedenen Medikamente kann je nach Schweregrad (**Tabelle 2**) des klinischen Verlaufs und in Abhängigkeit von Risikofaktoren begründet werden.

Tabelle 2: Mögliche Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad der COVID-19 Erkrankung

Schwere der Erkrankung	Symptomatische Therapie	Antivirale Therapie	Antiinflammatorische Therapie**
Mild	b. Bedarf Antipyrese	-	-
Moderat	AWMF pCAP [6]	- (ggf. Hochrisikopatienten)	-
Schwer	AWMF pCAP [6]	(+)*	+
Kritisch	AWMF pCAP [6]	(+)*	+
PIMS / MIS-C	AWMF Sepsis [72]	-	+

* aktuell noch direkter Virusnachweis in den Atemwegen und Beginn der Erkrankung <7(-10) Tage.

** Über die Fortsetzung einer vorbestehenden antiinflammatorischen Therapie (bei chronisch kranken Patienten) wird individuell entschieden [73].

Vor Anwendung eines spezifischen antiviralen oder antiinflammatorischen Arzneimittels als off-label Therapie soll eine sehr sorgfältige Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses erfolgen. Der Übergang der replikativen viralen in eine hyperinflammatorische Phase der Erkrankung ist neben den PIMS/MIS-C Fällen auch bei primär respiratorischer Erkrankung im Sinne eines ARDS/SIRS beschrieben, es scheint auch partielle Überlappungen der Krankheitsbilder zu geben [74]. Die antiinflammatorischen Aspekte der PIMS/MIS-C Therapie, einschließlich dem möglichen Einsatz von Zytokininhibitoren, können somit auch bei COVID-19 assoziierten ARDS/SIRS (sog. „kritische COVID-19 Fälle“) diskutiert werden [73]. In diesen seltenen Fällen, wäre somit auch eine Überlappung bzw. Kombination mit antiviralen Therapien, als Einzelfallentscheidung, denkbar. Bei schweren Fällen stehen über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk die Behandlungszentren des Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) und verschiedene DGI-Zentren zur individuellen Falldiskussion und Beratung über mögliche weitere Therapien zur Verfügung. Die Kontaktdaten aller beteiligten STAKOB-Zentren und DGI-Zentren sind unter www.rki.de/stakob-ibn zu finden.

Interaktionen und potentielle Nebenwirkungen von eingesetzten Medikamenten wie Remdesivir und Steroiden mit anderen Medikamenten können kritische unerwünschte Nebenwirkungen auslösen, müssen grundsätzlich berücksichtigt werden und limitierten teils den uneingeschränkten Einsatz [75, 76]. Unter dem folgendem Link können Arzneimittelinteraktionen der verschiedenen antiviralen Arzneimittel eingesehen werden: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

Antivirale 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 werden. Die Studienlage ist weiterhin 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 gut definiert. Im Einzelfall ist z.B. zu prüfen, ob Patienten mit organischen oder immunologischen Risikofaktoren für einen sehr schweren respiratorischen Krankheitsverlauf früh in der replikativen viralen Phase (bei Auftreten von Symptomen) eine antivirale Therapie erhalten sollten.

Arzneimittel, für die *in vitro* eine Hemmung der Virusreplikation gezeigt werden konnte, wie z.B. Remdesivir [77-79], (Hydroxy-) Chloroquin [78, 80-82], Lopinavir/Ritonavir [83, 84], wurden bei Erwachsenen in klinischen Studien eingesetzt. Im Gegensatz zu Remdesivir werden mittlerweile

sowohl (Hydroxy-) Chloroquin als auch Lopinavir/Ritonavir aufgrund negativer Studienergebnisse mit fehlender Wirksamkeit *in vivo* nicht mehr empfohlen [85].

Insbesondere Hydroxychloroquin wurde aufgrund der Vorerfahrungen mit dem Medikament im Kindesalter als Antirheumatikum und Chloroquin als Anti-Malariamedikament als Therapieoption bei Kindern mit pCAP und Risikofaktoren angesehen. In einer großen retrospektiven Analyse mit 1.438 Patienten zeigte weder Hydroxychloroquin allein noch in Kombination mit Azithromycin eine signifikante Reduktion der Mortalität bei hospitalisierten Patienten [86]. Auch bei milder Erkrankung zeigte in einer randomisiert-kontrollierten Studie bei 504 COVID-19 Patienten weder die Mono- noch die Kombinationstherapie einen klinischen Benefit [87]. Der systematische Review von Siemieniuk et al. kommt daher zu dem Schluss, dass Hydroxychloroquin wahrscheinlich weder das Sterblichkeitsrisiko noch den Bedarf an Beatmungen reduziert. Das Evidenzniveau war dabei für diese wie auch weitere untersuchte Effekte gering [88].

Weitere Substanzen durchlaufen aktuell die klinische Prüfung. Neutralisierende Antikörper wie Bamlanivimab (LY-CoV555) [89] oder Antikörper-Cocktails sind aktuell im medialen Fokus [90]. Am 9. November 2020 hat die FDA für Bamlanivimab 700mg (appliziert als intravenöse Einzeldosis) eine Emergency Use Authorization (EUA) für die Behandlung von COVID-19 Patienten ab dem 12. Lebensjahr erteilt. Die Gabe ist für Patienten mit milder bis moderater COVID-19 geplant. Die Bamlanivimab- Gabe sollte zeitnah (≤ 3 Tage) nach dem positiven Testergebnis und innerhalb von 10 Tagen nach Symptombeginn erfolgen (siehe auch die Pressemeldung der Food and Drug Administration (FDA) unter <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>).

Remdesivir

Remdesivir ist in der replikativen viralen Krankheitsphase von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer **Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert**, durch die europäische Kommission (EMA) bedingt zugelassen worden [2, 91]. Studien bei Kindern, die eine ausreichende Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern zeigen, fehlen jedoch bislang. Auch **bei Kindern < 12 Jahren bzw. <40 kg mit dem klinischen Bild oder Risiken eines schwerwiegenden Verlaufs kann** dennoch die **möglichst frühzeitige off-label Therapie mit Remdesivir über 5 Tage** (unter Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses) **erwogen werden (Tabelle 3)**.

Die Indikationsstellung zur Therapie sollte sehr sorgfältig erfolgen, sowohl hinsichtlich einer eingeschränkten Evidenz als auch einer nur begrenzten Verfügbarkeit von Remdesivir bei steigenden Patientenzahlen.

Aus virologisch-pharmakodynamischen Aspekten ist der Beginn **möglichst frühzeitig innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn**, in Ausnahmefällen bis zu 10 Tagen zu wählen. Bei erwachsenen Patienten unter nicht-invasiver oder invasiver Beatmungstherapie einschließlich ECMO wurde kein Nutzen der Medikation gezeigt [92-96].

Trotz der Zulassung von Remdesivir besteht weiterhin nur eine eingeschränkte Verfügbarkeit. Im Rahmen einer Initiative des BMG und der Europäischen Kommission ist Remdesivir in ausgewählten Apotheken in Deutschland verfügbar. Eine Auflistung der bevorratenden Apotheken sowie eine Prozessbeschreibung zum Abruf des Arzneimittels finden sich auf der Internetseite des RKI (www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung).

Tabelle 3: Übersicht der Dosierungsempfehlungen für Remdesivir

Patientenkategorie	Therapie mit Remdesivir
Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre) mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg ^{1,2,3,4}	<p><u>Tag 1:</u> Aufsättigungsdosis 200 mg Remdesivir intravenös als Einzeldosis</p> <p><u>Ab Tag 2:</u> 100 mg Remdesivir intravenös als tägliche Einzeldosis</p> <p>Die Behandlung mit Remdesivir sollte über 5 Tage erfolgen.</p>
Kinder (bis 11 Jahre) mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg ^{1,2,3,5}	<p><u>Tag 1:</u> Aufsättigungsdosis 5 mg/kg Körpergewicht intravenös als Einzeldosis</p> <p><u>Ab Tag 2:</u> 2,5 mg/kg Körpergewicht intravenös als tägliche Einzeldosis</p> <p>Die Behandlung mit Remdesivir sollte über 5 Tage erfolgen.</p>
<p>¹ COVID-19-Pneumonie und Sauerstoffpflichtigkeit.</p> <p>² Die Pharmakokinetik von Remdesivir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht bekannt. Patienten mit einer GFR < 30ml/min dürfen nicht mit Remdesivir behandelt werden; es besteht eine Kontraindikation.</p> <p>³ Die Pharmakokinetik von Remdesivir bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob eine Dosisanpassung für diese Patienten erforderlich ist. Die Anwendung sollte nur nach strenger Indikationsprüfung erfolgen.</p> <p>⁴ Mädchen/junge Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine effektive Empfängnisverhütung praktizieren.</p> <p>⁵ möglichst lyophilisiertes Pulver verwenden, um die Exposition zu Sulfobutylether-β-Cyclodextrin Natriumsalz (SBECD) zu begrenzen.</p>	

Vor und unter Therapie sollte der Patient auf Funktionsstörungen von Leber und Niere engmaschig überwacht werden. Häufige potentielle Nebenwirkungen sind in **Tabelle 4** aufgeführt.

Tabelle 4: Übersicht der Nebenwirkungen von Remdesivir bei Erwachsenen*

Nebenwirkung	Frequenz
Transaminasenerhöhung	Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Kopfschmerz	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Übelkeit	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Exanthem	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Hypersensitivität	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Infusionsbedingte Reaktion	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

*www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf

Zu **Remdesivir** gab es vor der COVID-19 Pandemie bei pädiatrischen Patienten nur Erfahrungen 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 [79].

In zwei aktuellen randomisierten Studien mit gut 1.300 meist erwachsenen COVID-19 Patienten zeigte sich eine mäßige Evidenz für Remdesivir zur effektiven Reduktion der Zeit bis zur klinischen Besserung und möglicherweise einer Reduktion der Mortalität bei schweren COVID-19 Fällen. In der Studie von Wang et al. [93] wurden 237 in Hubei, China, bei Beigel et al. [92] 1.062 Patienten multizentrisch-multinational eingeschlossen. In dieser Studie wurden hospitalisierte Patienten mit unterer Atemwegserkrankung eingeschlossen und randomisiert. Die Patienten, die Remdesivir erhielten, hatten eine mediane Genesungsphase von 10 Tagen (95% Konfidenzintervall [KI], 9 bis 11), im Vergleich zu 15 Tagen (95% CI, 13 bis 18) bei Placebo (Recovery-Rate, 1,29; 95% KI, 1,12 bis 1,49; $P < 0.001$, log-rank Test). Die Kaplan–Meier Schätzung ergab eine Sterblichkeit von 6,7% bei Behandlung mit Remdesivir und 11,9% mit Placebo an Tag 15 sowie 11,4% bzw. 15,2% an Tag 29 (Hazard Ratio, 0,73; 95% KI, 0,52 bis 1,03). In der kleineren Studie von Wang et al. war die Gabe von Remdesivir bei Patienten mit schwerer COVID-19 Erkrankung nicht mit einer schnelleren Genesung assoziiert (Hazard Ratio 1,23 [95% KI 0,87–1,75]).

In einer retrospektiven Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass sich an Tag 14 74,4% der Remdesivir-Kohorte (312 Patienten) versus 59,0% der Non-Remdesivir-Kohorte (818 Patienten) erholt hatten (adjusted odds ratio [aOR] 2,03: 95% Konfidenzintervall [KI]: 1,34–3,08, $P < .001$). An Tag 14 waren 7,6% der Remdesivir-Kohorte und 12,5% der non-Remdesivir-Kohorte verstorben (aOR 0,38, KI: 0,22–0,68, $P = .001$) [95].

In einer großen randomisierten Studie mit 596 Teilnehmer, die die Behandlung mit Remdesivir mit 10 versus 5 Tagen versus Standardbehandlung verglich, konnte bei moderater COVID-19 Erkrankung kein signifikanter klinischer Nutzen nachgewiesen werden [96]. In einer weiteren randomisierten Studie mit 397 Teilnehmer, die ebenso die Behandlung mit Remdesivir mit 10 versus 5 Tagen verglich, konnte bei schwerer COVID-19 Erkrankung ohne Beatmungsnotwendigkeit kein signifikanter klinischer Nutzen nachgewiesen werden [97]. Allerdings war diese Studie nicht Placebo-kontrolliert.

Die systematische Analyse von Rochwerg et al. schlussfolgerte aus den o.g. Studien, dass Remdesivir wahrscheinlich keinen Effekt auf die Notwendigkeit der Beatmung und einen allenfalls geringen Effekt auf die Hospitalisationsdauer hat [94]. Die klinische Leitlinie aus dem British Medical Journal (BMJ) empfahl daher zunächst die Behandlung mit Remdesivir über 5-10 Tage nur bei schwerer Erkrankung. Das Risiko für Nebenwirkungen ist im Vergleich zu Placebo zudem erhöht, insbesondere kann die Behandlung mit Leberwerterhöhung und Nierenfunktionseinschränkung einhergehen.

In der kürzlich vorveröffentlichten SOLIDARITY-Studie wurden, durch die WHO koordiniert, in 405 Krankenhäusern in 30 verschiedenen Ländern insgesamt 11.266 schwerkranke COVID-19 Patienten randomisiert, von denen nach Protokoll 2.750 mit Remdesivir behandelt wurden. Die Einschlusskriterien und der Zeitpunkt der Behandlung und damit die Heterogenität der Probanden unterschieden sich stark zu den bisherigen Studien. Das Medikament zeigte keinen signifikanten Überlebensvorteil, keine Senkung der Notwendigkeit zur Intubation und auch keine Verkürzung der Hospitalisierungsdauer im Vergleich zu lokalem Behandlungsstandard ohne antivirales Medikament [98].

Die WHO hat sich am 20.11.2020 mit einer schwachen, bzw. bedingten Empfehlung in ihrer Leitlinie (Therapeutics and COVID-19: living guideline) gegen die Anwendung von Remdesivir ausgesprochen, unabhängig vom klinischen Stadium der COVID-19 Erkrankung (<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>).

Diese Empfehlung beruht maßgeblich auf dem in der Solidarity-Studie und in einer Meta-Analyse der Daten aus allen kontrollierten Studien nicht gezeigten positiven Effekt von Remdesivir auf die Sterblichkeit (<http://press.psprings.co.uk/bmj/november/remdesivir.pdf>). Ergebnisse aus Untergruppen werden hierbei nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der Solidarity-Studie liegen bisher nicht als Volltextpublikation vor und die Vorpublikation erlaubt aus Sicht der Autoren nur eine eingeschränkte Beurteilung der Ergebnisse. Eine Bewertung aller neueren Daten, auch aus dieser Studie, wird aktuell durch die EMA durchgeführt (<https://www.ema.europa.eu/en/news/update-remdesivir-ema-will-evaluate-new-data-solidarity-trial>).

Konvaleszenten-Plasma

Als weitere Therapieoption wurde die Behandlung mit Konvaleszenten-Plasma (im Englischen „convalescent plasma“), also gespendeten Plasmaprodukten von Patienten, die eine COVID-19 Erkrankung mit nachweislicher Antikörperproduktion durchgemacht haben (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-convalescent-plasma-potential-promising-covid-19-treatment>). Es liegen keine ausreichenden Daten vor, damit aktuell eine Empfehlung für oder gegen die Verwendung von Konvaleszenten-Plasma für die Behandlung von COVID-19 abgegeben werden kann [99-103]. Insbesondere gibt es keine ausreichende Evidenz für eine Behandlungsempfehlung für Konvaleszenten-Plasma bei Kindern. Die zuletzt publizierte randomisierte und kontrollierte Studie mit 464 Patienten über 18 Jahren in Indien zeigte keinen Effekt auf die Entwicklung einer schweren Erkrankung oder Sterblichkeit nach 28 Tagen [103]. Zahlreiche Einzelfallbeschreibungen und mehrere Publikationen von Fallserien zur Gabe von Konvaleszenten-Plasma, vereinzelt auch bei Kindern, berichten zwar über Behandlungserfolge, jedoch muss hierbei von einem möglichen „reporting bias“ ausgegangen werden. Auch müssen mögliche schwere Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Daher sollte Konvaleszenten-Plasma möglichst nur in randomisierten Studien oder im Einzelfall bei ausgezerrter antiviraler Therapie (Remdesivir) bzw. bestehenden Kontraindikationen als Heilversuch der letzten Eskalationsstufe bei früh kritisch kranken Patienten eingesetzt werden. Zuvor empfehlen wir Kontakt zu einem der STAKOB-Beratungszentren (s.o.) aufzunehmen.

Behandlung der Hyperinflammationskomponente (spätere Krankheitsphase)

Systemische Glukokortikoide

Ebenso wie bei Erwachsenen wird bei Kindern keine routinemäßige Kortikosteroid-Gabe empfohlen (**Tabelle 5**). Aufgrund überzeugender Daten bei Erwachsenen (Kinder und Jugendliche waren in den vorhandenen Studien unterrepräsentiert) erscheint jedoch **bei kritisch kranken Kindern (mit Sauerstoffbedarf und notwendiger Atmungsunterstützung) frühestens 5-7 Tage nach Symptombeginn oder relevant erhöhten Inflammationsparametern als Hinweis auf eine Hyperinflammation (PIMS/MIS-C)** eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden sinnvoll. Bei Patienten ohne O₂-Bedarf oder Atmungsunterstützung ist nach den vorliegenden Daten eine Therapie mit Dexamethason als nicht sinnvoll zu erachten, da Auswertungen der RECOVERY-Studie bei Erwachsenen sogar auf einen nachteiligen Effekt bei frühem Einsatz mit Erhöhung der Mortalität hindeuten (s.u.).

Tabelle 5: Übersicht der Dosierungsempfehlungen von Kortikosteroiden

Patientenkategorie	Therapie mit Kortikosteroiden *
Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr ^{1,2}	<p>Dexamethason 0,2-0,4 mg/kg Körpergewicht¹ (maximale Tagesdosis: 6 mg) intravenös oder per os einmal täglich (für 7 bis maximal 10 Tage)</p> <p>oder[#]</p> <p>Methylprednisolon₂ intravenös 1-2 mg/kg Körpergewicht (maximale Tagesdosis: 80 mg) intravenös für 3 Tage, dann Reduktion</p> <p>oder</p> <p>ggf. Hydrocortison (3 x 2(-4)mg/kg, bei Jugendlichen > 40Kg: Hydrocortison 50 mg intravenös alle 8 Stunden)</p>

* Die Wirkung dieser Empfehlung für schwer kranke Kinder und Jugendliche ist nicht erwiesen, da sie in den vorhandenen Studien unterrepräsentiert waren

Keine spezifische Zulassungsindikation für COVID-19, aber Zulassung von Dexamethason und Prednisolon für „schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen“

¹ Verwendete Dosierung aus RECOVERY-Studie (Studieneinschluss von Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre ab 09. Mai 2020)

www.recoverytrial.net/results/study-protocol-archive

WHO-Empfehlung spezifiziert den Gebrauch Dexamethason oder Hydrocortison, [Therapeutics and COVID-19: living guideline](#).

² publizierte Dosierung die u.a. beim pädiatrischen Hyperinflammationssyndrom eingesetzt wurde (PIMS/MIS-C, siehe unten)

Es wird empfohlen, den Blutzuckerspiegel bei Patienten mit schwerem und kritischem COVID-19 zu überwachen.

In der Behandlung des ARDS bei Erwachsenen wurde schon früh in der COVID-19 Pandemie ein möglicher klinischer Vorteil von niedrigdosiertem Hydrocortison diskutiert [104, 105]. Initiale Leitlinien zur intensivmedizinischen Behandlung von COVID-19 Patienten, angelehnt an die „Surviving Sepsis Campaign“ [106], sprachen sich für den Einsatz von Steroiden bei COVID-19 und ARDS aus. Es bestanden jedoch gewisse Bedenken, dass die Steroidtherapie in der Frühphase von COVID-19 die Virusreplikation und -Ausscheidung prolongieren könnte [107-109].

Mittlerweile ist der Einsatz von Dexamethason (Erwachsene: Dexamethason 6 mg per os oder intravenös 1xtgl.) oder von Hydrocortison (Erwachsene: Hydrocortison 50 mg intravenös alle 8 Stunden) zum Standard bei schwerer und kritischer COVID-19 Erkrankung im Erwachsenenalter

geworden [2]. In einem kürzlich erschienen systematischen Review und einer Netzwerk Meta-Analyse wurden nach strengen Kriterien (GRADE) 35 Studien mit 16.588 COVID-19 Patienten analysiert, davon wurden 27 in die Auswertung eingeschlossen. Im Vergleich zur Standardbehandlung reduzierte die systemische Steroidtherapie das Sterblichkeitsrisiko [moderates Evidenzniveau; 31 Todesfälle weniger auf 1.000 Patienten (KI 55-5)], die Notwendigkeit der Beatmung [moderates Evidenzniveau; 28 Fälle weniger auf 1.000 Patienten (KI 45-9)], und die Hospitalisationsdauer [moderates Evidenzniveau; mittlerer Unterschied -1.0, KI -1.4 bis -0.6 Tage] [88]. Systemische Steroide reduzierten zudem die Notwendigkeit von Beatmungen [110]. Die empfohlene Therapiedauer der systemischen Steroidbehandlung beträgt 7-10 Tage.

In der aktuellen Therapieempfehlung der WHO wurde der Einsatz von Steroiden bei schwerer und kritischer COVID-19 Erkrankung aufgrund signifikanter Reduktion der Mortalität empfohlen (moderates Evidenzniveau). In einem „aktiven“ systematischem Review und einer Netzwerk Meta-Analyse wurden 8 randomisierte Studien mit 7.184 Teilnehmern ausgewertet. Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion der 28-Tage Sterblichkeit bei kritischer Erkrankung [moderates Evidenzniveau; 87 Todesfälle weniger auf 1.000 Patienten (KI 124-41)] und schwerer Erkrankung [moderates Evidenzniveau; 67 Todesfälle weniger auf 1.000 Patienten (KI 100-27)]. Andererseits erhöhten systemische Steroide das Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit nicht schwerer Erkrankung [geringes Evidenzniveau; absolute Effektschätzung 39 mehr Todesfälle auf 1.000 Patienten (KI 12 weniger bis 107 mehr)].

Insgesamt sind die o.g. Ergebnisse und Empfehlung auf große nationale (RECOVERY [111], DEXA-COVID [112], CoDEX [113], CAPE-COVID [114]) und internationale (REMAP-CAP) klinische Studien zurückzuführen [115].

Zusammenfassende Beurteilung: ein ungezielter Einsatz von systemischen Glukokortikoiden bei COVID-19 erkrankten Kindern kann aufgrund der o.g. Studienergebnisse (bei Erwachsenen) derzeit nicht empfohlen werden, nach aktuellem Wissenstand (bei Erwachsenen) sollten Glukokortikoide schweren und kritisch erkrankten COVID-19 Patienten vorbehalten bleiben [116]. COVID-19 geht laut bisheriger Studienlage bei Kindern selten mit bronchialer Obstruktion einher, welches eine mögliche Indikation für Glukokortikoide bei milder Erkrankung wäre. Ob systemische Steroide bei COVID-19 und exazerbiertem Asthma bronchiale ohne Sauerstoffbedarf eingesetzt werden sollten, ist aktuell nicht geklärt. Die Sorge vor einer bakteriellen Superinfektion ist bei Kindern nicht belegbar [117].

Behandlung des Hyperinflammationssyndrom PIMS-TS/ MIS-C

Es gibt **keine allgemein gültigen Therapieempfehlungen** für die Behandlung von PIMS-TS/ MIS-C. Therapieempfehlungen und Protokolle wurden von verschiedenen Organisationen herausgegeben und basieren größtenteils auf Expertenmeinungen, gestützt durch Fallserien, retrospektive Kohortenstudien, pathophysiologische Überlegungen oder Daten aus der hyperinflammatorischen COVID-19 Erkrankung von Erwachsenen [51-61].

Nach internationalen Empfehlungen in diesen Publikationen sollte die Therapie in Abhängigkeit der klinischen Präsentation schrittweise mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) und/oder Steroiden sowie ASS eingeleitet werden [118]. Wiederholte Laborkontrollen und kardiales Monitoring sollten zur Therapiesteuerung genutzt werden.

Patienten mit MIS-C sollten interdisziplinär betreut werden (u.a. Intensivmedizin, Infektiologie, Rheumatologie, Kardiologie). Aufgrund der Variabilität in der klinischen Präsentation und der Inflammation sollte die immunmodulatorische Therapie individuell festgelegt werden. Insbesondere bei schwerem Verlauf und fehlendem Ansprechen auf IVIG und Steroide erscheint eine Therapie mit Biologika wie Anakinra (IL1 Rezeptorantagonist) oder Tocilizumab (monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor) sinnvoll (**Tabelle 6**). Neuere Studien bei Erwachsenen mit pneumonischem COVID-19 Verlauf, die in den letzten Wochen publiziert wurden, zeigen jedoch lediglich einen moderaten oder keinen signifikanten Effekte von Tocilizumab (z.T. in randomized controlled trials (RCTs)). Bei Anakinra liegen bislang nur Fallserien vor, diese sind noch unzureichend um eine klare Empfehlung für oder gegen den Einsatz dieser Immunmodulation bei Erwachsenen mit pneumonischem Verlauf auszusprechen [119-122]. Die Therapie und Überwachung beim Einsatz von Anakinra oder Tocilizumab sollte daher möglichst eng mit einem pädiatrischen Rheumatologen abgesprochen und bestenfalls in einer Kinderklinik mit entsprechenden Fachabteilungen erfolgen.

Ein relevanter Anteil der Patienten muss zudem auch intensivmedizinisch betreut werden. In diesem Rahmen kommen häufig bei kritischen kranken COVID-19 Patienten vasoaktive und inotrope Medikamente und ggf. ECMO zum Einsatz. Die Behandlung erfolgt dann auch entsprechend aktueller Empfehlungen der pädiatrischen Intensivmedizin. Bei allen Kindern mit kritischer COVID-19 Erkrankung muss ein entsprechendes Sepsis-workup und eine Sepsis-Therapie entsprechend aktueller Leitlinien erfolgen [72].

Tabelle 6: Behandlung des Hyperinflammationssyndrom PIMS-TS/ MIS-C

Kategorie	Therapie des Hyperinflammationssyndrom PIMS-TS/ MIS-C ⇒ frühzeitige Behandlung
<p>PIMS-TS/ MIS-C (Nicht-Kawasaki Phänotyp)</p>	<p>Intravenöse Immunglobuline (IVIg): 2 g/kg (max. 80 g) in 1 ED über 12 h¹</p> <p>plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei schwerem Verlauf: Methylprednisolon intravenös 20-30 mg/kg (max. 1 g/d) in 1 ED für 3 Tage, anschließend p.o. Tapering² - bei mittelschwerem Verlauf: Prednisolon 2 mg/kg (maximale Tagesdosis: 80 mg) täglich in 2 ED, langsam reduzieren <p>Ergänzt durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASS low-dose 3-5 mg/kg, max 100 mg bei Thrombozyten $\geq 450,000/\mu\text{L}$ - Heparinisierung³ (ggf. in Kombinationstherapie mit ASS) diskutieren bei Neugeborenen, Jugendlichen, eingeschränkter Herzfunktion und Kontraindikation für ASS (bspw. Thrombozytopenie) <p>Bei unzureichendem Ansprechen bzw. Nichtansprechen: Fortsetzung Steroide plus Anti-IL-1 oder Anti-IL-6-Therapie (bei Kindern <2 Jahren und v.a. bakterielle Superinfektion IL-1 bevorzugen aufgrund Zulassung und historischer klinischer Erfahrung)</p>
<p>PIMS-TS/ MIS-C mit Kawasaki-Phänotyp</p>	<p>Intravenöse Immunglobuline (IVIg): 2 g/kg (max. 80 g) in 1 ED über 12 h¹</p> <p>plus</p> <p>Acetylsalicylsäure (ASS): 30-50 mg/kg in 4 ED, nach 48-72 h Fieberfreiheit auf 3-5 mg/kg/d reduzieren (ggf. in Kombinationstherapie mit Heparinisierung³, s.o.)</p> <p>Je nach Risiko Scores⁴</p> <p>plus Prednisolon 2 mg/kg (bei schwerer Erkrankung i.v. Prednisolon-Puls)</p>

	<p>Bei unzureichendem Ansprechen bzw. Nichtansprechen: ggf. 2. Gabe IVIG, Fortsetzung Steroide plus Anti-IL-1 oder Anti-IL-6-Therapie (bei Kindern <2 Jahren und V.a. bakterielle Superinfektion IL-1 bevorzugen aufgrund Zulassung und historischer klinischer Erfahrung). Ggf. auch TNF-Inhibition (Infliximab).</p>
<p>Dosierungen Biologika: Bei schwerem Verlauf, fehlendem Ansprechen, Zytokinsturm (Cytokine release Syndrom)</p>	<p>Anakinra (Kineret[®]) 2-4 mg/kg/d Anfangsdosis (max. 100 mg als Einzeldosis) , repetitive Gaben alle (8-)24h für die Dauer des Zytokinsturms, danach langsame Dosisreduktion um 10-30% pro Tag⁵</p> <p>Tocilizumab (Roactemra[®]) i.v. (enges Kreislaufmonitoring nach SOP): bei < 30 kgKG: 12 mg/kg in 1 ED i.v. bei > 30 kgKG: 8 mg/kg in 1 ED i.v. max. 800 mg</p> <p>Ggf. einmaliges Wiederholen nach 12-24h wie bei CRS (Fachinfo)</p>

¹ auf enges Kreislaufmonitoring wie bei Transfusionen achten, repetitive Laborkontrollen bzgl. Thrombozyten, Inflammationsparameter, Leberwerte und Endothelaktivierung sowie EKG/Echokardiographie. Auf den Flüssigkeitshaushalt muss geachtet werden, eine Volumenüberladung vermeiden, bei kardialer Dysfunktion ggf. IVIG auf 2 Gaben verteilen.

² Die Dosis richtet sich nach dem Ausmaß der Inflammation

³ Heparinisierung mit unfraktioniertem Heparin (UFH) oder niedrig molekularen /low molecular weight heparin (LMWH). In Abhängigkeit von Alter, Schweregrad der Erkrankung und ggf. vorbestehenden Risikofaktoren kann auf eine therapeutische Antikoagulation eskaliert werden.

⁴ AWMF Leitlinie Kawasaki-Syndrom [123]

⁵ Höhere Anakinra-Dosierung (4-10 mg/kg/d) können insbesondere bei Kindern in Abhängigkeit der Hyperinflammation notwendig sein (ggf. repetitive Gaben alle 8h Dosierungen bis 300mg/Tag sind in der Literatur beschrieben [119/120]). CAVE: Rebound Effekt mit SIRS bei abruptem Absetzen => immer ausschleichen!

Adjuvante Therapien

Antikoagulation

Aufgrund von Thromboseneigung gehört bei stationär behandelten erwachsenen COVID-19 Patienten eine mindestens prophylaktische Antikoagulation zum Therapiestandard und scheint hier auch einen Überlebensvorteil zu haben [124]. Bei schwer bis kritisch kranken Kindern und Jugendlichen erscheint mit zunehmendem Alter eine zumindest prophylaktische Antikoagulation (i.v. Heparinisierung oder low-molecular weight heparin, LMH) ± low-dose ASS (außer bei Thrombopenie) sinnvoll (versus high-dose ASS bei MIS-C/PIMS mit Kawasaki Phänotyp). In Abhängigkeit von Alter, Schweregrad der Erkrankung und ggf. vorbestehenden Risikofaktoren kann auf eine therapeutische Antikoagulation eskaliert werden. Hier wird die Rücksprache mit in der Pädiatrie erfahrenen Intensivmediziner oder Hämostaseologen empfohlen.

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 [125].

Behandlung mit Bronchodilatoren

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 (und wenn möglich der Patient einen MNS über dem Inhalator) 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.

NSAIDs

Der Einsatz von Ibuprofen (NSAID; non-steroidal anti-inflammatory drug) bei COVID-19 erkrankten Patienten wurde zunächst kritisch diskutiert [126]. Die WHO empfahl daher zu Beginn der Pandemie bevorzugt Paracetamol zur Antipyrese. Die Empfehlung wurde aufgrund der fehlenden Evidenz zurückgenommen [127].

Antibiotika

Pädiatrische Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (pCAP) sollen analog der aktuellen AWMF Leitlinien für pCAP und Antibiotic Stewardship in der Pädiatrie behandelt werden und die Indikation für eine stationäre Aufnahme wie bislang anhand klinischer, laborchemischer und/oder radiologischer Gesichtspunkte erfolgen [6, 128]. Bei einer klinisch schweren oder komplizierten Pneumonie, laborchemischen (PCT, CRP-Anstieg) oder mikrobiologischen Hinweisen auf eine bakterielle Infektion ist auch bei Patienten mit COVID-19 nach Asservierung von ausreichend mikrobiologischem Material eine kalkulierte antibiotische Therapie nach der S2k-Leitlinie der pCAP (z.B. mit Ampicillin-Sulbactam i.v.) sinnvoll. Bei V.a. Sepsis erfolgt die Behandlung nach der S2k-Leitlinie „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode“ [72, 129].

Referenzen

1. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie.: **Stellungnahme der DGPI, GPP, API, GKJR und STAKOB zur medikamentösen Behandlung von Kindern mit COVID-19 (Stand 07.04.2020)**. <https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentoesee-behandlung-von-kindern-mit-covid-19/> 2020.
2. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (STAKOB): **Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19**. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Therapie_Tab.html 2020.
3. RKI: **COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2)**. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html 2020.
4. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) im Einvernehmen mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM). **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.
5. Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) DGfGuGD, Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Nationale Stillkommission (NKS). **Update 10/2020 Empfehlungen zu SARS-CoV-2/COVID-19 in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett** https://www.dggg.de/fileadmin/documents/Weitere_Nachrichten/2020/Update_COVID_Empfehlungen.pdf 2020.
6. Rose M, Liese J, Barker M: **S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP)**. AWMF Register Nr 048-013 2017.
7. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, Warren JL, Geng B, Muenker MC, Moore AJ, et al: **Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2**. *N Engl J Med* 2020, **383**:1283-1286.
8. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP, Yen HL, Li Y, Ip DKM, Peiris JSM, et al: **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks**. *Nat Med* 2020, **26**:676-680.
9. 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.
10. 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.
11. ECDC: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/transmission>. 2020.
12. Haslbeck K SK, Hohlfeld J, Seume J, Koch W: **Submicron droplet formation in the human lung**. *Journal of aerosol science* 2010, **41**:429-38.
13. Ji YC, Qian H, Ye J, Zheng XH: **The impact of ambient humidity on the evaporation and dispersion of exhaled breathing droplets: A numerical investigation**. *Journal of Aerosol Science* 2018, **115**:164-172.
14. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, et al: **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019**. *Nature* 2020, **581**:465-469.

15. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kociolek LK: **Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *JAMA Pediatr* 2020, **174**:902-903.
16. Jones TC MB, Veith T, Zuchowski M, Hofmann J, Stein A,: **An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age 2020.**
https://zoonosen.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/virologie-ccm/dateien_upload/Weitere_Dateien/analysis-of-SARS-CoV-2-viral-load-by-patient-age.pdf 2020.
17. Xu CLH, Raval M, Schnall JA, Kwong JC, Holmes NE: **Duration of Respiratory and Gastrointestinal Viral Shedding in Children With SARS-CoV-2: A Systematic Review and Synthesis of Data.** *Pediatr Infect Dis J* 2020, **39**:e249-e256.
18. Hippich M, Holthaus, L., Assfalg, R., Zapardiel Gonzalo, J.M, Kapfelsperger,H., Heigermoser, M., Haupt, F., Ewald, D.A., Welzhofer, T.C., Marcus, B.A., Heck, S., Koelln, A.,Stock, J., Voss, F., Secchi, M., Piemonti, L., Rosa, K.d.l., Protzer, U., Boehmer, M., Achenbach, P.,Lampasona, V., Bonifacio, E., Ziegler, A.-G.: **Public health antibody screening indicates a six-fold higherSARS-CoV-2 exposure rate than reported cases in children.** *Med* 2020.
19. Felsenstein S, Hedrich CM: **SARS-CoV-2 infections in children and young people.** *Clin Immunol* 2020, **220**:108588.
20. Park YJ, Choe YJ, Park O, Park SY, Kim YM, Kim J, Kweon S, Woo Y, Gwack J, Kim SS, et al: **Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020.** *Emerg Infect Dis* 2020, **26**:2465-2468.
21. Stein-Zamir C, Abramson N, Shoob H, Libal E, Bitan M, Cardash T, Cayam R, Miskin I: **A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020.** *Euro Surveill* 2020, **25**.
22. Danis K, Epaulard O, Benet T, Gaymard A, Campoy S, Botelho-Nevers E, Bouscambert-Duchamp M, Spaccaferri G, Ader F, Mailles A, et al: **Cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the French Alps, February 2020.** *Clin Infect Dis* 2020, **71**:825-832.
23. Heavey L, Casey G, Kelly C, Kelly D, McDarby G: **No evidence of secondary transmission of COVID-19 from children attending school in Ireland, 2020.** *Euro Surveill* 2020, **25**.
24. Dub T EE, Hagberg L, Sarvikivi E, Virta C, Jarvinen A, Osterlund P, Ikonen N, Haveri A, Melin M, Lukkarinen TJ, Nohynek H: **Transmission of SARS-CoV-2 following exposure in school settings: experience from two Helsinki area exposure incidents.** *medRxiv* 2020.
25. Szablewski CM, Chang KT, Brown MM, Chu VT, Yousaf AR, Anyalechi N, Aryee PA, Kirking HL, Lumsden M, Mayweather E, et al: **SARS-CoV-2 Transmission and Infection Among Attendees of an Overnight Camp - Georgia, June 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020, **69**:1023-1025.
26. Ding Y, Yan H, Guo W: **Clinical Characteristics of Children With COVID-19: A Meta-Analysis.** *Front Pediatr* 2020, **8**:431.
27. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, Zhang J, Dong C, Na R, Zheng L, et al: **A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *J Med Virol* 2020.
28. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A: **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis.** *Pediatr Res* 2020.
29. Zhang L, Peres TG, Silva MVF, Camargos P: **What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases.** *Pediatr Pulmonol* 2020, **55**:2115-2127.
30. RKI: **Täglicher Lagebericht des RKIzur Coronavirus-Krankheit-2019(COVID-19).** 2020:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html
31. 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.

32. 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.
33. Haiyan Qiu JW, Liang Hong, Yunling Luo, Qifa Song, Dong ChenHaiyan 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.
34. 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.
35. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, Naqvi R, Petershack M, Moreira A: **COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review.** *EClinicalMedicine* 2020, **24**:100433.
36. Qiu C, Cui C, Hautefort C, Haehner A, Zhao J, Yao Q, Zeng H, Nisenbaum EJ, Liu L, Zhao Y, et al: **Olfactory and Gustatory Dysfunction as an Early Identifier of COVID-19 in Adults and Children: An International Multicenter Study.** *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020, **163**:714-721.
37. 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.
38. Wu J, Feng CL, Xian XY, Qiang J, Zhang J, Mao QX, Kong SF, Chen YC, Pan JP: **[Novel coronavirus pneumonia (COVID-19) CT distribution and sign features].** *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020, **43**:E030.
39. Livingston E, Bucher K: **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** *JAMA* 2020.
40. Gotzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancella L, Calo Carducci FI, Gabrovská N, Velizarova S, Prunk P, Osterman V, et al: **COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study.** *Lancet Child Adolesc Health* 2020, **4**:653-661.
41. Montenegro F, Unigarro L, Paredes G, Moya T, Romero A, Torres L, Lopez JC, Gonzalez FEJ, Del Pozo G, Lopez-Cortes A, et al: **Acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by the novel coronavirus disease (COVID-19): a practical comprehensive literature review.** *Expert Rev Respir Med* 2020:1-13.
42. Kow CS, Hasan SS: **Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis.** *J Med Virol* 2020.
43. Derespina KR, Kaushik S, Plichta A, Conway EE, Jr., Bercow A, Choi J, Eisenberg R, Gillen J, Sen AI, Hennigan CM, et al: **Clinical Manifestations and Outcomes of Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 in New York City.** *J Pediatr* 2020.
44. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, Gillen JK, Perez MM, Soshnick SH, Conway EE, Jr., et al: **Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City.** *J Pediatr* 2020, **224**:24-29.
45. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, Ushay HM, Cabana MD, Medar SS: **Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City.** *J Pediatr* 2020, **223**:14-19 e12.
46. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, Dona D, Pierantoni L, Lo Vecchio A, Nicolini G, Bianchini S, Krzysztofciak A, Galli L, et al: **Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease.** *Ital J Pediatr* 2020, **46**:139.
47. Siddiqi HK, Mehra MR: **COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal.** *J Heart Lung Transplant* 2020, **39**:405-407.
48. Patel NA: **Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature.** *Am J Otolaryngol* 2020, **41**:102573.

49. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G: **Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference.** *Pediatr Crit Care Med* 2015, **16**:428-439.
50. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, Nadel S, Schlapbach LJ, Tasker RC, Argent AC, et al: **Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children.** *Pediatr Crit Care Med* 2020, **21**:e52-e106.
51. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, Acosta S, Naqvi R, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al: **Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review.** *EClinicalMedicine* 2020, **26**:100527.
52. Pain CE, Felsenstein S, Cleary G, Mayell S, Conrad K, Harave S, Duong P, Sinha I, Porter D, Hedrich CM: **Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms.** *Lancet Rheumatol* 2020, **2**:e376-e379.
53. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, Bensaid P, Pichard S, Kouider H, Morelle G, et al: **Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort.** *Ann Rheum Dis* 2020, **79**:999-1006.
54. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L: **An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study.** *Lancet* 2020, **395**:1771-1778.
55. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, Lin R, Tang LF, Wang TL, Wang W, et al: **Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus.** *World J Pediatr* 2020, **16**:240-246.
56. Royal college of Paediatrics and Child Health: **COVID-19. Guidance for paediatric services.** <https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-guidance-paediatric-services> 2020.
57. Centers for Disease Control and Prevention: **Information for Pediatric Healthcare Providers. Coronavirus.** <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html> 2020.
58. American Academy of Pediatrics: **Critical Updates on COVID-19.** <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/> 2020.
59. Calvo C, Lopez-Hortelano MG, Vicente JCC, Martinez JLV, Grupo de trabajo de la Asociacion Espanola de Pediatria para el brote de infeccion por Coronavirus cceMdS: **Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the <<new coronavirus>> SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group.** *An Pediatr (Engl Ed)* 2020, **92**:241 e241-241 e211.
60. Wahezi DM, Lo MS, Rubinstein TB, Ringold S, Ardoin SP, Downes KJ, Jones KB, Laxer RM, Pellet Madan R, Mudano AS, et al: **American College of Rheumatology Guidance for the Management of Pediatric Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic: Version 1.** *Arthritis Rheumatol* 2020.
61. Paediatric Rheumatology European Society: **Updated PRES recommendations for coronavirus outbreak.** <https://www.pres.eu/news/newsstory.html?id=29> 2020.
62. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, Roguski K, Wallace B, Prezzato E, Koumans EH, et al: **COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020, **69**:1074-1080.
63. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, Tan Z, Zicari S, Ruggiero A, Pascucci GR, et al: **The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19.** *Cell* 2020.
64. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, Barranco MA, Macted AM, Rosenberg ES, Easton D, et al: **Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State.** *N Engl J Med* 2020, **383**:347-358.

65. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, Newburger JW, Kleinman LC, Heidemann SM, Martin AA, et al: **Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents.** *N Engl J Med* 2020, **383**:334-346.
66. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S: **A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection.** *Pediatr Infect Dis J* 2020, **39**:e340-e346.
67. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hh Across Speciality Collaboration UK: **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** *Lancet* 2020.
68. Quan C, Li C, Ma H, Li Y, Zhang H: **Immunopathogenesis of Coronavirus-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Potential Infection-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.** *Clin Microbiol Rev* 2020, **34**.
69. Onder G, Rezza G, Brusaferro S: **Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy.** *JAMA* 2020, **323**:1775-1776.
70. Wolfs TFW, Attarbaschi A, Balduzzi A, Bernardo ME, Bomken S, Borkhardt A, Bourquin JP, Dufour C, Gennery A, Grainger J, et al: **COVID-19 - Impact on Childhood Haematology Patients.** *Hemasphere* 2020, **4**:e465.
71. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, Balduzzi A, Provenzi M, Rizzari C, Rives S, Del Pozo Carlavilla M, Alonso MEV, Dominguez-Pinilla N, et al: **Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment.** *Eur J Cancer* 2020, **132**:11-16.
72. AWMF: **S2k -Leitlinie 024-02 5 „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode“** https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-025l_S2k_Sepsis_nach_Neonatalperiode_2016-04.pdf 2020.
73. Janda J SC, Heeg M, Minden K, Hedrich CM, Kallinich T, Hinze6 C, Schulz A, Speth F: **COVID-19:Behandlungsstrategien der deutschsprachigen Kinderrheumatologen.** *Z Rheumatol* 2020, **79**:710–717.
74. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, Behrens EM, Ferris A, Kernan KF, Schulert GS, et al: **American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1.** *Arthritis Rheumatol* 2020.
75. University of Liverpool: **Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies.** <http://www.covid19-druginteractions.org/> 2020.
76. Wang Y, Zhu LQ: **Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019.** *World J Pediatr* 2020.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.

82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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, **382**:1787-1799.
86. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, et al: **Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State.** *JAMA* 2020, **323**:2493-2502.
87. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, Damiani LP, Marcadenti A, Kawano-Dourado L, Lisboa T, et al: **Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19.** *N Engl J Med* 2020.
88. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, Pardo-Hernandez H, Rochweg B, Lamontagne F, Han MA, et al: **Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis.** *BMJ* 2020, **370**:m2980.
89. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, et al: **SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19.** *N Engl J Med* 2020.
90. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, Ni M, Wei Y, Mohammadi K, Musser B, et al: **REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters.** *Science* 2020.
91. EMA: **Veklury** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>.
92. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, et al: **Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report.** *N Engl J Med* 2020.
93. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, et al: **Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.** *Lancet* 2020, **395**:1569-1578.
94. Rochweg B, Agarwal A, Zeng L, Leo YS, Appiah JA, Agoritsas T, Bartoszko J, Brignardello-Petersen R, Ergon B, Ge L, et al: **Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline.** *BMJ* 2020, **370**:m2924.
95. Olender SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, Wang S, Walunas TL, Swaminathan S, Slim J, et al: **Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care.** *Clin Infect Dis* 2020.
96. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, Ogbuagu O, Malhotra P, Mullane KM, Castagna A, et al: **Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA* 2020, **324**:1048-1057.
97. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn MY, Nahass RG, et al: **Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19.** *N Engl J Med* 2020.
98. WHO Solidarity trial consortium HP, Richard Peto, Quarraisha Abdool Karim, Marissa Alejandria, Ana Maria Henao-Restrepo, César Hernández García, Marie-Paule Kieny, Reza Malekzadeh, Srinivas Murthy, Marie-Pierre Preziosi, Srinath Reddy, Mirta Roses Periago,

- Vasee Sathiyamoorthy, John-Arne Røttingen, Soumya Swaminathan, : **Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results.** *medRxiv* 2020.
99. Tanne JH: **Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients.** *BMJ* 2020, **368**:m1256.
 100. Roback JD, Guarner J: **Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges.** *JAMA* 2020.
 101. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, Kong Y, Ren L, Wei Q, Mei H, et al: **Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA* 2020, **324**:460-470.
 102. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, Wood EM, Lamikanra AA, Roberts DJ, McQuilten Z, et al: **Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review.** *Cochrane Database Syst Rev* 2020, **10**:CD013600.
 103. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, Collaborators PT: **Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial).** *BMJ* 2020, **371**:m3939.
 104. 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.
 105. 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.
 106. 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.
 107. 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.
 108. 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.
 109. 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.
 110. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo YS, Diaz J, Agarwal A, Appiah JA, Arabi Y, Blumberg L, Calfee CS, et al: **A living WHO guideline on drugs for covid-19.** *BMJ* 2020, **370**:m3379.
 111. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, et al: **Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report.** *N Engl J Med* 2020.
 112. Villar J, Anon JM, Ferrando C, Aguilar G, Munoz T, Ferreres J, Ambros A, Aldecoa C, Suarez-Sipmann F, Thorpe KE, et al: **Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: study protocol for a randomized controlled superiority trial.** *Trials* 2020, **21**:717.
 113. Tomazini BM, Maia IS, Bueno FR, Silva M, Baldassare FP, Costa ELV, Moura RAB, Honorato MO, Costa AN, Cavalcanti AB, et al: **COVID-19-associated ARDS treated with DEXamethasone (CoDEX): study design and rationale for a randomized trial.** *Rev Bras Ter Intensiva* 2020, **32**:354-362.
 114. Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, et al: **Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis.** *JAMA* 2020.

115. Writing Committee for the R-CAP1, Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, van Bentum-Puijk W, Berry L, Bhimani Z, et al: **Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial.** *JAMA* 2020.
116. Russell CD, Millar JE, Baillie JK: **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** *Lancet* 2020, **395**:473-475.
117. Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M: **Corticosteroids for pneumonia.** *Cochrane Database Syst Rev* 2017, **12**:CD007720.
118. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, Kaleem M, Tulloh R, Peters MJ, Almond S, et al: **A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process.** *Lancet Child Adolesc Health* 2020.
119. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, Sacco E, Naccache JM, Bezie Y, Laplanche S, et al: **Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study.** *Lancet Rheumatol* 2020, **2**:e393-e400.
120. Iglesias-Julian E, Lopez-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, Barraza-Vengoechea JC, Delgado-Lopez PD, Colazo-Burlato M, Ubeira-Iglesias M, Montero-Baladia M, Lorenzo-Martin A, Minguito-de-la-Iglesia J, et al: **High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients.** *J Autoimmun* 2020:102537.
121. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, et al: **Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19.** *N Engl J Med* 2020.
122. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, Group C-C: **Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Intern Med* 2020.
123. Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler: **Kawasaki Syndrom.** http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/2019_11_27_Kawasaki_LL_final.21.10.2019.li.pdf.
124. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, Arvind V, Bose S, Charney AW, Chen MD, et al: **Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19.** *J Am Coll Cardiol* 2020, **76**:1815-1826.
125. DGP/GPP: https://www.paediatriische-pneumologie.eu/fileadmin/pdf_Dokumente/2020/Covid19-2020_final1.pdf. 2020.
126. Day M: **Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen.** *BMJ* 2020, **368**:m1168.
127. WHO. <https://twitter.com/who/status/1240409217997189128> 2020.
128. 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.
129. AWMF: **S2k Leitlinie 024-008 - Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen.** https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-008l_S2k_Bakterielle_Infektionen_Neugeborene_2019-02.pdf 2020.

Abkürzungsverzeichnis

API	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Immunologie
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
COVID-19	CoronavirusDisease-19
CP	Konvaleszenten Plasma
CQ	Chloroquin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
GKJR	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
GPP	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
sHLH	sekundäre Virus getriggerte hämophagozytische Lymphohistiozytose
HCQ	Hydroxychloroquin
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



Anhang

Kontakt Daten der Autoren (in alphabetischer Reihenfolge)

PD Dr. med. habil. Tobias Ankermann
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Strasse 3, Haus C
24105 Kiel
Tel: 0431 500 20165
E-Mail: ankermann@pediatrics.uni-kiel.de

PD Dr. Robin Kobbe
I. Medizinische Klinik und Poliklinik (Gastroenterologie mit Sektionen Infektiologie und Tropenmedizin)
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Tel: 040 7410 52980
E-Mail: r.kobbe@uke.de

PD Dr. Jennifer Neubert
Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel: 0211 81 18297/ 17687 (Pforte)
E-Mail: jennifer.neubert@med.uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas
Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gemeinnützige GmbH
Gehfeldstr. 24, 82467 Garmisch-Partenkirchen
Tel: 08821 7011101
E-Mail: haas.johannes-peter@rheuma-kinderklinik.de

Prof. Dr. Nikolaus Haas
Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
LMU Ludwig Maximilians Universität
Klinikum der Universität München
Tel: 089 4400 73941
E-Mail: Nikolaus.Haas@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Johannes Hübner
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Lindwurmstr. 4
80337 München
Tel: 089 4400 52811 (Pforte)
E-Mail: johannes.huebner@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Markus Hufnagel
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Mathildenstr. 1
79106 Freiburg
Tel: 0761 270 43000 (Pforte)
E-Mail: markus.hufnagel@uniklinik-freiburg.de

Dr. Aleš Janda, M.Sc., Ph.D.
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Kinderrheumatologie und Immunologie
Universitätsklinikum Ulm
Eythstraße 24
89075 Ulm
Tel: 0731 500 57154
E-Mail: ales.janda@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. Matthias Kopp
Ärztlicher Leiter Medizinbereich Kinder und Jugendliche
Insel Gruppe AG, InseleSpital
Freiburgstrasse 15
3010 Bern, Schweiz
E-Mail: matthias.kopp@insel.ch

Michaela Niebank
Robert Koch-Institut
Informationsstelle des Bundes für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (IBBS)
Nordufer 20
13353 Berlin
Tel: 030 18754 4395
E-Mail: niebankm@rki.de

Prof. Dr. Tim Niehues
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Helios Klinikum Krefeld GmbH
Lutherplatz 40
47805 Krefeld
Tel: 02151 32 2301
E-Mail: tim.niehues@helios-gesundheit.de

Prof. Dr. Ansgar Schulz
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Kinder-Hämatologie und -Onkologie
Eythstraße 24
89075 Ulm
Tel: 0731 500 57154
E-Mail: ansgar.schulz@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. med. Arne Simon
Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße, Gebäude 9
66421 Homburg/Saar
Tel: 06841 1628399
E-Mail: Arne.Simon@uks.eu

Dr. Fabian Speth
Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Tel: 040 7410 20400
E-Mail: fspeth@uke.de

Prof. Dr. Tobias Tenenbaum
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Theodor-Kutzer Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel: 0621 383 2324
E-Mail: Tobias.Tenenbaum@umm.de