

Stellungnahme der DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP und STAKOB zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 – Update Februar 2022

Autoren:

Für die DGPI:

Prof. Dr. Tobias Tenenbaum*
Prof. Dr. Markus Hufnagel
Prof. Dr. Markus Knuf
PD Dr. Robin Kobbe
PD Dr. Jennifer Neubert
Dr. Hanna Renk
PD Dr. Henriette Rudolph
Dr. Nicole Töpfer

Für die API:

Dr. Ales Janda
Prof. Dr. Horst von Bernuth

Für die DGKJ:

Prof. Dr. Reinhard Berner

Für die DGPK:

Prof. Dr. Nikolaus Haas
PD Dr. Andre Jakob

Für die GPP:

PD Dr. Tobias Ankermann

Für die GKJR:

Prof. Dr. Johannes-Peter Haas
Dr. Fabian Speth

Für die GPOH:

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Für den STAKOB:

Dr. Agata Mikolajewska

*Koordinator:

Prof. Dr. med. Tobias Tenenbaum
Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
Sana Klinikum Lichtenberg
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Fanningerstr. 32; 10365 Berlin

Tel. Sekretariat: Frau Wagner 030 / 5518 5131

Fax Sekretariat: 030 / 5518 5300

Email: tobias.tenenbaum@sana-kl.de

Die Kontaktdaten aller Autoren finden sich im Anhang der Stellungnahme.

Vorbemerkung

Die DGPI hat am 24.11.2020 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) erste Aktualisierung der 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 um pädiatrische Aspekte [2]. Das Dokument ist nun in 2 Abschnitte gegliedert, in einen für die Diagnostik und Therapie der akuten SARS-CoV-2 Infektion und einen für das PIMS-TS/MIS-C.

Das hier vorliegende Dokument (Stand Februar 2022) aktualisiert die bisherige Stellungnahme der DGPI, API, DGPK, GPP, GKJR und des STAKOB und löst sie ab. Die DGKJ und GPOH sind als Fachgesellschaften hinzugekommen. 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 auf der DGPI Homepage zu finden sein.

Bezüglich der aktuellen Epidemiologie, Erregerübertragung, der Basisdiagnostik 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 des 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 Klinik, Diagnostik und 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 Anzahl an asymptomatischen Infektionen. Patienten mit Risikofaktoren können potentiell einen schweren Verlauf nehmen.
- Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Pandemie müssen die aktuellen Empfehlungen im Kontext der zirkulierenden Virusvarianten und der Impfquote ggf. im Verlauf adaptiert werden.
- Die aktuelle medikamentöse COVID-19 Therapie-Empfehlung orientiert sich am individuellen Risikoprofil, 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.
- Aufgrund weiterhin fehlender kontrollierter Studien bei Kindern handelt es sich bei den Therapieempfehlungen um einen Expertenkonsens.
- Fieber als Symptom kann mit den üblichen antipyretischen physikalischen und medikamentösen Maßnahmen (NSAID wie Paracetamol oder Ibuprofen) behandelt werden. Es gibt keine Hinweise, wonach die Benutzung von NSAID negative Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf hat.
- Bei Ungeimpften oder Risiko-Patienten mit potentiell schlechtem Impfansprechen kann in einer frühen Infektionsphase einer SARS-CoV2 Infektion (<5-7 Tage Symptome) eine Therapie mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern (nMABs) erwogen werden.
- Bei Ungeimpften oder Risiko-Patienten mit potentiell schlechtem Impfansprechen kann in einer frühen Infektionsphase einer SARS-CoV2 Infektion (<5-7 Tage Symptome) eine Kurztherapie für 3 Tage mit Remdesivir erwogen werden.
- Eine antivirale Therapie einer akuten SARS-CoV2 Infektion mit Remdesivir kann frühzeitig bei Pneumonie und Sauerstoffbedarf durchgeführt werden.
- Eine systemische anti-inflammatorische Therapie mit Steroiden kann bei Kindern mit Pneumonie und Sauerstoffbedarf und/oder mit notwendiger Atmungsunterstützung bei akuter SARS-CoV2 Infektion eingesetzt werden.
- Bei Verschlechterung des klinischen Verlaufs in der Akutphase der COVID-19 Erkrankung kann eine zusätzliche anti-inflammatorische Therapie zu Steroiden durchgeführt werden.
- Systemische Steroide sollen nicht bei asymptomatischen, milden und moderaten COVID-19 Verläufen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf zur Behandlung eingesetzt werden.
- Weitere additive Maßnahmen sollen sich nach den allgemeinen Therapiestandards, z.B. wie der AWMF Leitlinie zur Behandlung der pädiatrischen ambulant erworbenen Pneumonie richten (pCAP) und Sepsis jenseits der Neugeborenenperiode richten.
- Im Falle eines hyperinflammatorischen Krankheitsverlaufes (PIMS/MIS-C) besitzen die meisten Patient:innen SARS-CoV-2 Antikörper, die Virus-PCR ist häufig bereits negativ. Es zeigen sich im Blut deutlich erhöhte Entzündungswerte und im Labor Hinweise einer Endothelaktivierung. In Abhängigkeit der individuell führenden klinischen Zeichen erfolgt eine direkte immunmodulatorische bzw. anti-inflammatorische und anti-koagulatorische Therapie.
- Zur Behandlung von PIMS/MIS-C sollte primär eine Kombinationstherapie aus der intravenösen Gabe von Immunglobulinen und Steroiden erfolgen. Besonderheiten bei entsprechender Risikokonstellation werden in der Stellungnahme präzisiert.

- Alle Patient:innen mit PIMS-TS/MIS-C ohne Kontraindikation sollten mit niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) behandelt werden.
- Eine prophylaktische oder Voll-Heparinisierung soll bei Patient:innen mit PIMS/MIS-C von der Organdysfunktion und einer vermehrten Gerinnungsaktivierung abhängig gemacht werden, insofern keine Blutungsneigung besteht.
- Die PIMS/MIS-C Behandlung soll interdisziplinär abgestimmt werden.
- Alle stationär behandelten Kinder mit COVID-19 und PIMS/MIS-C Fälle sollten in den Surveys der DGPI erfasst werden (<https://dgpi.de>).

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkung	2
Schlüsselpunkte zur Klinik, Diagnostik und Therapie von COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen	3
I. Klinik, Diagnostik und der Therapie der akuten SARS-CoV-2 Infektion	5
Klinische Symptomatik	5
Einteilung der Schweregrade	7
Diagnostik und Laborwerte bei akuter COVID19 Erkrankung	7
Therapie der akuten SARS-CoV-2 Infektion (COVID-19)	10
Antivirale Therapie	12
Behandlung der Hyperinflammationskomponente (spätere Krankheitsphase)	20
Adjuvante Therapien im Kindesalter bei COVID-19 Infektion	25
Therapie, für die keine Wirksamkeit gezeigt werden konnte	26
II. Klinik, Diagnostik und Therapie bei Pediatric inflammatory multisystem syndrom (PIMS) bzw. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)	28
Klinische Symptomatik von PIMS/MIS-C	28
Diagnostik und Laborwerte bei PIMS/MIS-C	30
Therapie bei PIMS/MIS-C	34
Therapieverlauf und Entlassmanagement	39
Referenzen	40
Abkürzungsverzeichnis	50
Anhang	51

I. Klinik, Diagnostik und der Therapie der akuten SARS-CoV-2 Infektion

Klinische Symptomatik und Einteilung in Schweregrade bei COVID-19

Klinische Symptomatik

Die klinischen Symptome der Kinder mit COVID-19 sind sehr variabel. In einer der ersten multizentrischen europäischen Studien (ptbnet, Pediatric Tuberculosis Network European trials Group) mit 582 Kindern mit nachgewiesener SARS-CoV-2- 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%) [6]. Im ersten Bericht der prospektiven multizentrischen Erhebung von Kindern mit gesicherter SARS-CoV-2-Infektion der DGPI, bei der 169 Kinderkliniken aus Deutschland bis zur Auswertung kumulativ 1501 Patient:innen bis zum Alter von 19 Jahren gemeldet hatten, waren 19 % der Kinder asymptomatisch. Die häufigsten Manifestationen der COVID-19-Erkrankung waren Fieber (46 %), Symptome im HNO-Bereich (31 %) und an den unteren Atemwegen (31 %), am Gastrointestinaltrakt (21 %), am neuromuskulären System (9,2 %) und am Herz-Kreislaufsystem (6,9 %). Symptome und Zeichen an anderen Organsystemen wurden mit geringerer Häufigkeit berichtet [7]. 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 [8]. In einer weiteren Meta-Analyse, die 5829 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 wurde Erbrechen in 33% der Fälle berichtet [9]. In einer deutschen Untersuchung aus 7 Kinderarztpraxen waren bei Kindern mit Nachweis von SARS-CoV-2 (n = 19 aus 738 Kindern mit klinisch akuter Infektion) in der Primärversorgung am häufigsten eine Rhinorrhoe (52,6 %), eine obstruktive Rhinopathie (63,2%) und Fieber (31,6 %) berichtet worden[10].

Die Meta-Analyse von Mantovani et al. zeigte bezüglich der klinischen Symptome und Laborergebnisse vergleichbare Ergebnisse zu anderen Studien [11]. Weitere Meta-Analysen pädiatrischer Daten zu SARS-CoV-2 infizierten bzw. an COVID19 erkrankten Kindern und systematische Reviews bestätigen diese ersten Berichte [12-15].

Eine sehr große prospektive Befragung von Eltern („adult proxy“) von Kindern mit SARS-CoV-2 Nachweis (n = 1734) aus Großbritannien via smartphone-app zeigte eine mittlere Krankheitsdauer von 6 Tagen (IQR 3-11). In dieser Erhebung berichteten die Eltern als häufigsten Symptomen von Müdigkeit (65 %), Kopfschmerzen (60 %) und in bis zu 60 % von einer Anosmie. Das Symptom Anosmie war bei Kindern im Alter von 5-11 (20 %) Jahren sehr viel seltener berichtet worden als bei Kindern im Alter von 12-17 Jahren [16]. In dieser Arbeit persistierten bei 1,8% der Kinder die Symptome länger als 56 Tage (Long- oder Post-COVID). Andere Studien zu Long-COVID im Kindesalter ergaben heterogene Ergebnisse mit teilweise deutlich höheren Prävalenzen (4-66%). Diese Studien hatten mehrere Limitationen [17]. Die häufigsten Symptome, die in Zusammenhang mit Long-COVID zusammengebracht werden, waren Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Schlafprobleme, Anosmie, Atembeschwerden. Aussagekräftige Daten zur Häufigkeit von Long-COVID im Kindesalter werden in verschiedenen Projekten erfasst.

COVID-19 kann auch bei Kindern einen schweren Verlauf nehmen, ca. 10% der stationär aufgenommenen Kinder wird laut Literatur und DGPI-Survey intensivmedizinisch behandelt [18-22]. Inwieweit Kinder mit COVID-19 Erkrankung im Vergleich zu Kindern mit anderen Infektionserkrankungen großzügiger hospitalisiert und auf Intensivstationen aufgenommen wurden lässt sich aus den bisherigen Daten nicht ableiten. Neurologische und kutane bzw. systemische vaskulitische Komplikationen wurden überwiegend in Assoziation mit hyperinflammatorischen Verläufen berichtet.

Kinder mit Grunderkrankungen (pulmonal, neurologisch, syndromal, kardiovaskulär, Adipositas, Immunsuppression) sowie Kinder <1 Jahr scheinen ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf zu haben [23-26]. Bei COVID-19 erkrankten onkologischen Patient:innen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation hatten laut einer multinationalen Studie ca. 13% einen schweren Verlauf [27]. Bei Erwachsenen zählen zu den vulnerablen Patient:innen (alphabetische Reihenfolge): Adipositas, Alter, Diabetes mellitus, Immundefizienz- oder -suppression, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankung (aktiv), Lungenerkrankung (chronisch), Nierenerkrankung (chronisch) u. a.. Das Vorliegen mehrerer Komorbiditäten scheint das Risiko für schwere Verläufe zu erhöhen.

Zusammenfassend werden nachfolgende Symptome beobachtet [18-22, 28, 29]:

- **Fieber (40-64 %)**
- **Husten (ca. 30-40%)**
- **Erbrechen (4-20 %)**
- **Durchfall (3-20 %)**
- **Rhinitis 11- 63%**
- **Halsschmerzen/Pharyngitis (7-10 %)**
- **Myalgien (7-10 %)**
- **Kopfschmerzen (4,4 – 60%)**
- **Fatigue (bis 65%)**
- **Störungen im Geruchs- und Geschmackssinn (ca. 3,5-60%)**

Ein kürzlich erfolgter Vergleich von Kindern, die vor oder nach Aufkommen der Delta-Variante erkrankten, ergab in einer US-amerikanischen Studie mit 10.245 Kindern keine signifikanten Veränderungen bei der Hospitalisierungsrate (6.2 vs. 6.0 %). Doch das Risiko einer schweren Erkrankung war in der Delta-Welle signifikant niedriger (10.3 vs. 14.6 %) [30]. Im Rahmen der Omikron-Welle scheint die Symptomatik bei den Kindern v.a. die oberen Atemwege zu betreffen und der Schweregrad milder zu sein. Es liegen Berichte und Erfahrungen aus den USA, Großbritannien und Südafrika und dem aktuellen deutschlandweiten COVID-19 Survey (sowie aus persönlicher Kommunikation) vor, wonach die Hospitalisierungsrate geringer ist und die Verweildauer kürzer als in den bisherigen Wellen mit anderen Virusvarianten [31-35]. Des Weiteren treten insbesondere weniger Geruchsverlust, aber mehr Halsschmerzen auf. In Bezug auf die Häufigkeit von PIMS/MIS-C in der Omikron-Welle lässt sich nach aktuellem Stand noch nichts Abschließendes sagen. Aufgrund der hohen Infektionszahlen bei Kindern, ist potentiell auch mit einem vermehrten Nachweis von PIMS/MIS-C Fällen zu rechnen.

Einteilung der Schweregrade (angelehnt an [36])

Die klinische Symptomatik der akuten SARS-CoV-2 Infektion lässt sich in verschiedene Schweregrade einteilen:

- **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 klinische Zeichen einer Lungenentzündung
- →**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)[37]
 - Sepsis-assoziierte Organfunktionsstörung [38]
 - Septischer Schock
 - Koma
- **Hyperinflammatorischer Krankheitsverlauf:**
 - ARDS
 - PIMS- TS/MIS-C

Diagnostik und Laborwerte bei akuter COVID19 Erkrankung

Erreger-Diagnostik:

- SARS-CoV-2 PCR aus Naso-/Oropharyngealabstrich nach Vorgaben des RKI bei akuten Symptomen (www.rki.de/covid-19).
- Bei unklaren Verläufen bzw. immunsupprimierten Kindern kann eine repetitive SARS-CoV-2 PCR mit Angabe der Ct Werte für die Verlaufsbeurteilung und den therapeutischen Einsatz von monoklonalen Antikörpern sinnvoll sein (siehe auch Therapie)[27].
- Vor Gabe von monoklonalen AK sollte je nach aktueller Zirkulation von bestimmten Virusvarianten eine variantenspezifische PCR durchgeführt werden.
- Aktuell ist die Omikron-Variante vorherrschend, bei der der nMAB Sotrovimab, der auch eine Wirksamkeit gegen alle bisherigen Varianten zeigt, eingesetzt werden kann. Eine Sequenzierung ist dann nur bei prolongiertem viral shedding (v.a. bei Immunsupprimierten) oder bei ungewöhnlichen Verläufen sinnvoll.

- Abhängig von der epidemiologischen Lage auch Antigen- oder PCR-Testung auf Influenza und RSV (ggf. Multiplex PCR und bakterieller Erregerabstrich/Sputum).
- Anti-S-IgG Serologie bei stationärer Aufnahme, wenn eine Gabe von monoklonalen Antikörpern (mAbs) in Erwägung gezogen wird.
- Anti-S-IgG Serologie bei V.a. hyperinflammatorisches Syndrom im stationären Setting.

Spezifisch veränderte Laborwerte bei Kindern [8, 9, 11, 39, 40]:

- Bei milden ambulanten Fällen 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 Creatinkinase (CK) [8]. CRP, LDH und D-Dimere sind meist normal. Bei persistierendem Fieber (>3 Tage) ist eine Laborkontrolle sinnvoll.
- Patient:innen 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 Patient:innen 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 aber trotzdem einen relevanten Risikofaktor für eine intensivmedizinische Behandlung darstellen [7, 41].

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

Apparative Diagnostik [8, 9, 11, 39]:

- 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 Patient:innen häufig radiologische Zeichen einer Pneumonie im CT, teils auch schon im konventionellen Röntgen.
 - 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.

Tabelle 1: Laborwerte und weitere Diagnostik bei akuter SARS-CoV-2 Infektion (COVID-19)

Laborparameter	Ergebnis und prognostischer Wert
Differentialblutbild ggf. mit Blutausstrich	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, Albumin 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)
Gerinnungsparameter	D-Dimere, Fibrinogen, AT III Ggf. erweiterte Gerinnungsdiagnostik: F VIII-Aktivität, von-Willebrand-Antigen (Marker der Endothelzellaktivierung); Antiphospholipid-Antikörper
Serum	Anti-S-IgG Serologie bei stationärer Aufnahme, wenn eine Gabe von monoklonalen Antikörpern (mAbs) in Erwägung gezogen wird und bei hyperinflammatorischem Syndrom im stationären Setting. Ggf. Serum asservieren für SARS-CoV-2 Antikörper und weitere Virus-Serologien.
Blutkulturen, ggf. Sputum	Zur bakteriologischen Diagnostik
Mikrobiologische/ Virologische 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 Patient:innen, 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). Ein Ct-Wert von > 30 geht nach bisherigen Erfahrungen mit einem Verlust der Anzüchtbarkeit einher (Achtung: Abhängigkeit von Abstrichqualität und Testdetails, siehe www.rki.de/covid-19-diagnostik)
Urin: Streifentest, wenn auffällig: Detailanalyse (Elektrolyte, Eiweiß, Myoglobin, Sediment) und Erregersuche	

Therapie der akuten SARS-CoV-2 Infektion (COVID-19)

Auch nach 2 Jahren COVID-19 Pandemie (Stand Februar 2022) liegt zu keinem Medikament eine ausreichende Evidenz für die klinische Wirksamkeit bei COVID-19 bei Kindern vor. Die aktuellen Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf zahlreichen Studien bei Erwachsenen. Diese Studien schließen vereinzelt auch die Behandlung von Jugendlichen ein. Die hier vorliegenden Empfehlungen bei Kindern beziehen sich daher zum einen auf die aktuellen Therapieempfehlungen in der S3 Leitlinie zur stationären Behandlung von COVID-19 Patient:innen sowie die Therapiehinweise von STAKOB und Fachgruppe COVRIIN, und zum anderen auf Publikationen mit pädiatrischen Daten und Erfahrungen der Autoren selbst [42, 43]. International wurden einige Leitlinien zur Behandlung von COVID-19 bei Kindern publiziert. Auch hier stützen sich die meisten Empfehlungen auf Daten aus Studien bei Erwachsenen. Teilweise haben diese allerdings an Aktualität verloren, da sie früh in der Pandemie veröffentlicht wurden [44-46].

Die Behandlung von Patient:innen 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 (eine Ausnahme bilden monoklonale Antikörper, z.B. Sotrovimab). Der Einsatz der verschiedenen Medikamente kann in Abhängigkeit von Risikofaktoren und dem Infektionszeitpunkt, sowie nach Schweregrad (**Tabelle 2**) des klinischen Verlaufs begründet werden. Gerade für Risikokinder mit Immunsuppression (z.B. in der Onkologie) über 12 Jahren steht der Einsatz von neutralisierenden Antikörpern für die Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP), Postexpositionsprophylaxe (PEP) und therapeutische Behandlung potentiell zur Verfügung. Allerdings müssen hier die entsprechenden Zulassungen und die Wirksamkeit gegen spezifische Varianten Berücksichtigung finden.

Tabelle 2: Prophylaxe- und Therapieoptionen bei entsprechendem Risikoprofil der Betroffenen und Schweregrad von COVID-19

	Symptomatische Therapie	Antivirale Therapie	Antiinflammatorische Therapie**	Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörpern
PrEP	-	-	-	- (ggf. Hochrisiko-Patient:innen)
PEP	-	-	-	- (ggf. Hochrisiko-Patient:innen)
Mild	b. Bedarf Antipyrese	- (ggf. Hochrisiko-Patient:innen)	-	- (ggf. Hochrisiko-Patient:innen)
Moderat	AWMF pCAP [47]	- (ggf. Hochrisiko-Patient:innen)	-	- (ggf. Hochrisiko-Patient:innen)
Schwer	AWMF pCAP [47]	(+)*	+	-
Kritisch	AWMF pCAP [47]	(+)*	+	-
PIMS / MIS-C	AWMF Sepsis [48]	-	+	-

* Antivirale Therapie nur bei aktuellem Virusnachweis und max. 5-7 Tage nach Symptombeginn bei milder/moderater Erkrankung. Bei schwerem COVID-19 ebenso (hier nur Remdesivir denkbar). Bei kritischer Erkrankung würde man KEINE antivirale Therapie mehr geben (bei invasiver Beatmung sogar schlechteres Outcome).

Neutralisierende monoklonale Antikörper ebenso max. 5-7 Tage nach Symptombeginn bei milder/moderater Erkrankung. Bei schwerer Erkrankung nur bei max. Low-Flow-O2 und bei Nachweis von Seronegativität.

** Über die Fortsetzung einer vorbestehenden antiinflammatorischen Therapie (bei chronisch kranken Patient:innen) wird individuell entschieden [49].

Die Behandlung einer COVID-19 Infektion hat zwei wesentliche Ansätze, einen antiviralen und einen antiinflammatorischen/immunmodulatorischen. Für den jeweiligen Einsatz ist die Erkrankungsphase entscheidend, in der sich die Patient:innen zu dem Zeitpunkt der Therapieentscheidung befinden (**Abbildung 1**)

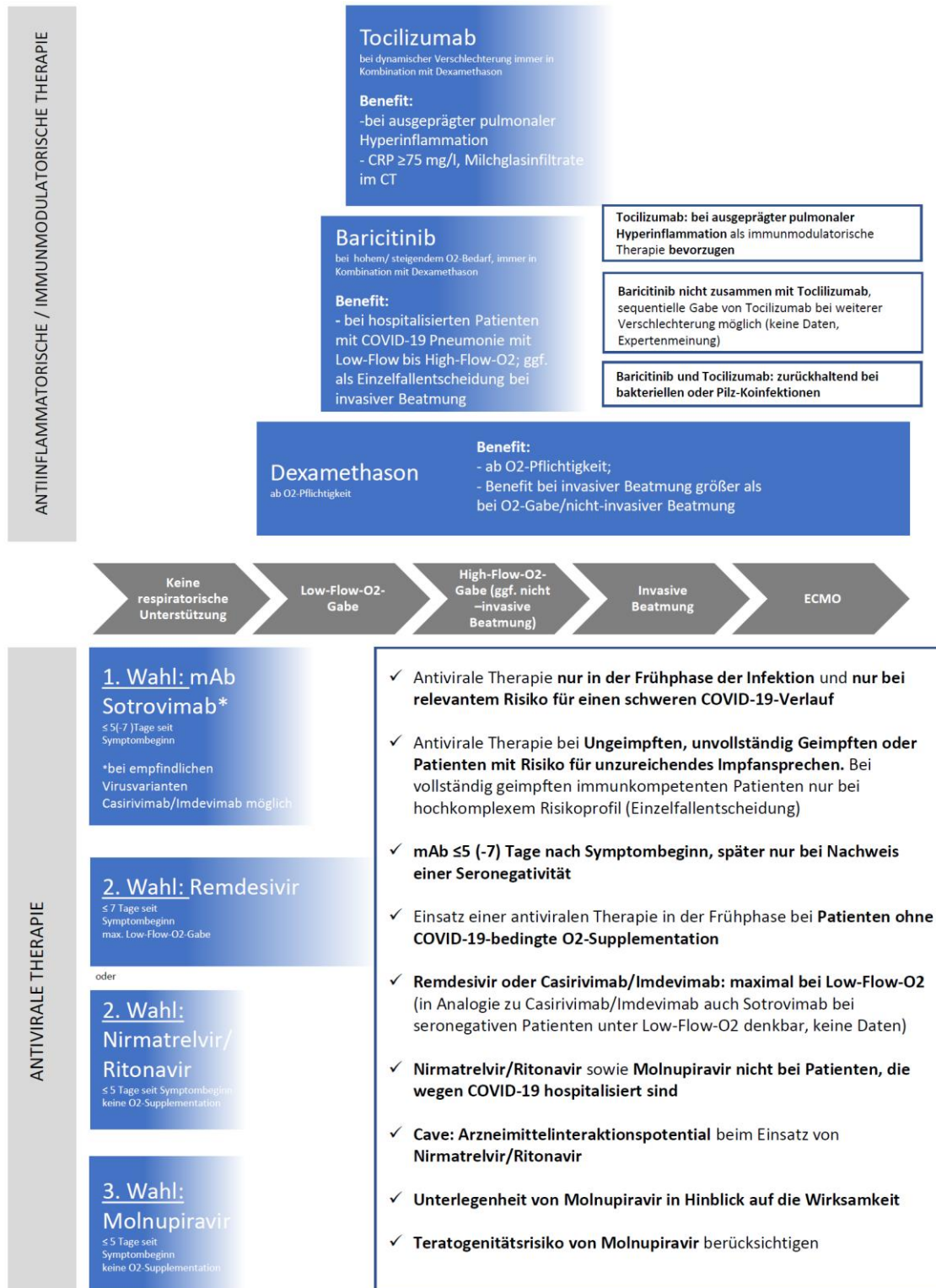


Abbildung 1: Einsatz der ausgewählten antiviralen und antiinflammatorischen Medikamente im zeitlichen Kontext in Abhängigkeit vom Schweregrad / Atmungsunterstützung und Phase der akuten COVID-19 Erkrankung (ohne PIMS/MIS-C). Die Details zu den jeweiligen Medikamenten sowie ausführliche Empfehlungen sind im weiteren Text zu finden (Quelle: STAKOB-Empfehlung - Stand 11.02.2021; unveröffentlicht).

Vor Anwendung eines spezifischen antiviralen oder antiinflammatorischen Arzneimittels, im Kindesalter i.d.R. 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 [50]. 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. In diesen seltenen Fällen, wäre somit auch eine Überlappung bzw. Kombination mit antiviralen Therapien, hoher Viruslast vorausgesetzt, 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), die DGPI Geschäftsstelle 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 folgendem Link www.rki.de/stakob-ibn zu finden.

Interaktionen und potentielle Nebenwirkungen von eingesetzten Medikamenten wie Remdesivir, Tocilizumab, Anakinra und Steroiden mit anderen Medikamenten können kritische unerwünschte Nebenwirkungen auslösen, müssen grundsätzlich berücksichtigt werden und limitierten teils den uneingeschränkten Einsatz [51, 52]. Unter 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 mit zugelassenen antiviralen Medikamenten in der Pädiatrie bislang nicht etabliert. 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 nur durch Erfahrungen bei internistischen Patient:innen definiert. Im Einzelfall ist z.B. zu prüfen, ob Patient:innen mit organischen oder immunologischen Risikofaktoren für einen sehr schweren respiratorischen Krankheitsverlauf früh in der replikativen viralen Phase (noch vor oder direkt bei Auftreten von Symptomen) eine antivirale Therapie erhalten sollten. Aktuelle Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bei Erwachsenen mit COVID-19 im ambulanten Bereich liegen vor [53].

Neutralisierende monoklonale Antikörper (nMABs)

SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper senken bei Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf und COVID-19-assoziierten Symptomen bei früher Verabreichung die Rate schwerer Verläufe, gemessen an Vorstellungen in Notaufnahmen und Krankenhausaufnahmen [54-56]. Seit dem 12. November 2021 ist die Kombination aus Casirivimab und Imdevimab (Ronapreve®) für die Behandlung von Patienten ≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg, die keine Sauerstoffsupplementation benötigen und ein Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen zugelassen und als frühzeitige Therapie (≤ 5 Tage nach Symptombeginn) empfohlen. Darüber hinaus ist die Kombination aus Casirivimab und Imdevimab für die Prophylaxe zugelassen [57, 58]. Ende Dezember 2021 wurde ein weiterer monoklonaler Antikörper-Präparat für die Behandlung von Patienten ≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg, die keine Sauerstoffsupplementation benötigen und ein Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen

zugelassen (Sotrovimab, Xevudy®)(Tabelle 3)[59]. Die monoklonalen Antikörper haben unterschiedliches neutralisierendes Potenzial gegen die SARS-CoV-2-Virusvarianten [43, 60]. Zu beachten ist, dass Casirivimab/Imdevimab-Kombination gegen Omikron-Variante nicht wirksam ist [61]. Die Substanzauswahl ist daher von der aktuellen epidemiologischen Situation abhängig, sofern keine Sequenzierung oder Mutationsanalyse vorliegen. Eine Übersicht bietet die Zusammenstellung der Fachgruppe COVRIIN [43].

Basierend auf den Ergebnissen der RECOVERY-Studie [62] wurde die Kombination Casirivimab und Imdevimab off-label auch bei ungeimpften bzw. unvollständig geimpften sauerstoffpflichtigen Patient:innen (bzw. bei Patient:innen mit relevantem Risiko für unzureichendes Impfansprechen trotz vollständiger Impfung) eingesetzt, sofern diese seronegativ sind bzw. das Zeitfenster von 7 Tagen seit Symptombeginn nicht überschritten ist (in diesem Zeitraum geht man von einer Seronegativität aus). Die Antikörperkombination Casirivimab und Imdevimab wurde in Deutschland bereits seit mehreren Monaten im Rahmen individueller Heilversuche eingesetzt, so dass eine ausreichende klinische Erfahrung in Bezug auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit vorliegt.

Sotrovimab (Xevudy®) ist in Deutschland momentan der einzig verfügbare monoklonale Antikörper, der gegen die Omikron-Variante wirkt. Zur klinischen Wirksamkeit von Sotrovimab bei Patient:innen in fortgeschrittenen Erkrankungsphasen gibt es allerdings bisher keine Daten. Die bisher identifizierte Evidenz zeigt einen Nutzen von Sotrovimab für die kombinierten Endpunkte Hospitalisierung oder Tod bis Tag 28 und mindestens Progression zu Sauerstofftherapiebedarf oder Tod bis Tag 29 bei Patientinnen und Patient:innen mit mindestens einem Risikofaktor (Alter \geq 55 Jahre, medikamentös therapierter Diabetes mellitus, BMI $>$ 30, chronische Nierenerkrankung (GFR $<$ 60), Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, moderates bis schweres Asthma)[56]. Das Sotrovimab ist erst seit Januar 2022 verfügbar und kann ähnlich wie Casirivimab und Imdevimab über in ausgewählten Apotheken (sog. Stern- und Satellitenapotheken) bezogen werden [63].

Tabelle 3: Übersicht der Dosierungsempfehlungen von Sotrovimab (Xevudy®)

Patientenkategorie	Therapie mit Sotrovimab (Xevudy®)
Erwachsene mit relevanten Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf und in der Frühphase der Erkrankung (\leq 5 Tage nach Symptombeginn, keine O2-Supplementation)	Einmalig 500 mg i.v.
Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg	Einmalig 500 mg i.v.
Wichtigste Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • selten allergische Reaktionen bis zur Anaphylaxie • lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Der Einsatz ist grundsätzlich bei ungeimpften/unvollständig geimpften Patient:innen oder Patient:innen mit Risiko für unzureichendes Impfansprechen (z.B. bei Immunsuppression) sinnvoll. In Anbetracht der schlechteren Neutralisationseffekte der aktuell verwendeten Impfstoffe gegen die vorherrschende Omikron-Virusvariante ist in ausgewählten Situationen mit vorliegendem hohem und komplexen Risikoprofil auch der Einsatz bei Geimpften zu diskutieren. Ein Einsatz >7 Tage nach Symptombeginn ist, wenn überhaupt, nur bei nachgewiesener Seronegativität gerechtfertigt [55, 64].

Weiterer zugelassener neutralisierender Antikörper-Präparat Regdanvimab (Regkirona®) (zugelassen für die Therapie nur für Erwachsene) ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar [65].

Weitere monoklonale Antikörper befinden sich in der Entwicklung. Die Kombination aus Tixgevimab und Cilgavimab (AZD7442, Evusheld®) wird aktuell von der EMA bewertet (COVID-19 treatments: under evaluation | European Medicines Agency (europa.eu)). Diese Antikörperkombination zeichnet eine sehr lange Halbwertszeit ab und könnte dadurch für einen Einsatz in der Prophylaxe gut geeignet sein.

Klinische Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen sind derzeit begrenzt und eine routinemäßige Anwendung bei allen von der STIKO-genannten Risiken zur Impfpriorisierung wird explizit nicht empfohlen. Stattdessen sollte eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden, wenn eine monoklonale Antikörpertherapie für Kinder in Betracht gezogen wird, insbesondere bei Patient:innen mit primären oder sekundären humoralen Immundefekten, also einer Unfähigkeit eine Impfantwort oder natürlich Antikörperantwort aufzubauen. Die Verabreichung prophylaktischer monoklonaler Antikörper bei Kindern ist nur in Einzelfällen gerechtfertigt und stellt keine Alternative zur aktiven Immunisierung dar. Sie sollte vornehmlich Patientengruppen angeboten werden, welche durch Immunsuppression, z.B. im Rahmen einer hämato-onkologischen Grunderkrankung oder einem angeborenen oder anderweitig erworbenen Immundefekt ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf im Falle einer SARS-CoV-2 Infektion aufweisen.

Gerade seit Beginn der Omikron-Welle und der damit verbundenen zunehmenden Infektion jüngerer Patientenkollektive nimmt allerdings der Anteil an potentiellen Risikopatient:innen aus der o.g. Gruppe insbesondere mit hämato-onkologischen Patient:innen unter 12 Jahren zu. Leider fehlen insbesondere in dieser Patientengruppe verlässliche Daten zur Therapie mit nMABs sowohl im Hinblick auf UAW als auch den Benefit. Es bleibt aktuell bei Einzelfallentscheidungen, die idealerweise im Team aus Infektiologen und Kinder-Hämatonkologen entschieden werden sollten. Es bestehen in Deutschland bisher vor allem unveröffentlichte Einzelfallberichte einiger hämato-onkologischer Zentren vornehmlich in Hochrisiko-Situation wie z.B. der Induktionstherapie bei ALL. Vor PrEP oder PEP ist hierbei eine Berücksichtigung der vorherrschend zirkulierenden Virusvariante von SARS-CoV-2 essentiell.

Wir verweisen an dieser Stelle auf die kürzlich erschienene Empfehlung zur Anwendung monoklonaler Antikörper pädiatrischer Fachgesellschaften und insbesondere die darin genannten Voraussetzungen für die Durchführung einer SARS-CoV-2 PrEP mit nMABs wie ein Mindestalter von 12 Jahren [66].

Remdesivir

Remdesivir (Veklury®) ist ein RNA-abhängiger Inhibitor viraler RNA-Polymerase und 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 (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder nicht-invasive Beatmung)**, durch die europäische Kommission (EMA) bedingt zugelassen worden [67-69]. Ende Dezember 2021 erfolgte eine Erweiterung der Zulassung auf die frühzeitige Therapie **bei Patient:innen ohne Sauerstoffbedarf, jedoch mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf, basierend auf den Ergebnissen der PINETREE-Studie [70]**. Bei erwachsenen Patient:innen unter mechanischer Beatmungstherapie einschließlich ECMO wurde kein Nutzen der Medikation gezeigt [69, 71-74]. Weitere Informationen finden sich auf der Seite der European Medicines Agency (EMA).

Experten sehen den Stellenwert von Remdesivir aktuell hauptsächlich in der frühzeitigen (≤ 7 Tage seit Symptombeginn) Behandlung von Patient:innen mit relevantem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Insbesondere die *in vitro* nachgewiesene Wirksamkeit gegen die Omikron-Virusvariante macht diese Substanz besonders attraktiv [75]. Der potenzielle Nutzen bei Pneumonie mit Sauerstoffbedarf ist auch auf dieses Zeitfenster begrenzt [69, 76, 77]. Studien bei Kindern, die eine ausreichende Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern zeigen, fehlen bislang. Dennoch kann auch **bei Kindern < 12 Jahren bzw. <40 kg mit dem klinischen Bild oder Risiken eines schwerwiegenden Verlaufs die möglichst frühzeitige Therapie mit Remdesivir über 5 Tage (ohne Sauerstoffbedarf: über 3 Tage)** (unter Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses) **erwogen werden (Tabelle 4)**. Eine Verlängerung der Therapie kann bei schwer immunsupprimierten Patient:innen mit persistierend hoher Viruslast auf zu 10 Tage erwogen werden.

Aus virologisch-pharmakodynamischen Aspekten kann bei Risiko-Patient:innen (z.B. Patient:innen unter Immunsuppression oder in hämato-onkologischer Therapie) eine **3-tägige Infusion** mit Remdesivir **möglichst frühzeitig innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn** erfolgen, insofern kein nMABs zur Verfügung steht[70].

In der internationalen SOLIDARITY-Studie bei Erwachsenen zeigte Remdesivir keinen signifikanten Überlebensvorteil, keine Senkung der Notwendigkeit zur Intubation und auch keine Verkürzung der Hospitalisierungsdauer im Vergleich zu lokalem Behandlungsstandard ohne antivirales Medikament. Die Studie wurde durch die WHO koordiniert. In 405 Krankenhäusern in 30 verschiedenen Ländern wurden insgesamt 11.266 schwerkranke COVID-19 Patient:innen 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. Die WHO hat sich 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. Ergebnisse aus Untergruppen wurden hierbei nicht berücksichtigt [77].

Mittlerweile liegen auch einige Publikation zum Einsatz von Remdesivir bei Kindern vor. In einem kürzlichen veröffentlichten Review wurde ein gutes Sicherheitsprofil beschrieben[78, 79]. Vereinzelt wurde aber über Bradykardien berichtet [80]. In einer Beobachtungsstudie mit 77 Kindern Jahren zeigte sich ein guter klinischer Verlauf ohne relevante Nebenwirkungen bei compassionate use von Remdesivir bei diesen Kindern [81]. Das mittlere Alter betrug 14 Jahre, IQR 7-16 Jahre, 79% litten unter einer Komorbidität. In 90% der Fälle wurde Sauerstoff benötigt, in 51% eine invasive Beatmung. Nach 28 Tagen waren 83% genesen. Von den beatmeten Kindern waren 90% extubiert, 80% klinisch

gebessert, 67% entlassen. In der Kohorte gab es 4 Todesfälle, 3 sind auf COVID19 zurückzuführen. Als Nebenwirkung wurden Transaminasenerhöhung Grad 1-2 in 61% der Fälle beobachtet. In einer kleinen spanischen Beobachtungsstudie mit 8 Kindern, mittleres Alter 5 Jahre, ICR 4 Monate-11.6 Jahre) hatten die Hälfte chronische Vorerkrankungen, 6 Patient:innen waren intensivpflichtig. Es wurden keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet, 7 Patient:innen konnten erfolgreich behandelt werden, ein Patient verstarb. Die Behandlung mit Remdesivir erfolgte allerdings in einem späten COVID-19 Erkrankungsstadium [82]. In einer kleinen Fallserie wurde von 2 neonatologischen Fällen berichtet, einem Reifgeborenen und einem 3 Wochen alten ehemaligen Frühgeborenen, beide erkrankten kritisch, sind nach Behandlung aber vollständig genesen [83]. Ein weiterer neonatologischer Fall mit einem ARDS und kompliziertem Verlauf konnte nach Remdesivir-Behandlung genesen entlassen werden [84].

Tabelle 4: 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 3 bei früh präventiver (ambulanter), ansonsten 5 Tage (max. 10 Tage) bei stationärer therapeutischer Gabe 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>

¹ COVID-19-Pneumonie und Sauerstoffpflichtigkeit.

² Die Pharmakokinetik von Remdesivir bei Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht bekannt. Patient:innen mit einer GFR < 30ml/min dürfen nicht mit Remdesivir behandelt werden; es besteht eine Kontraindikation.

³ Die Pharmakokinetik von Remdesivir bei Patient:innen mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob eine Dosisanpassung für diese Patient:innen erforderlich ist. Die Anwendung sollte nur nach strenger Indikationsprüfung erfolgen.

⁴ Mädchen/junge Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine effektive Empfängnisverhütung praktizieren.

⁵ möglichst lyophilisiertes Pulver verwenden, um die Exposition zu Sulfobutylether-β-Cyclodextrin Natriumsalz (SBECD) zu begrenzen.

Vor und unter Therapie sollte der Patient auf Funktionsstörungen von Leber und Niere engmaschig überwacht werden. Häufige potentielle Nebenwirkungen sind in **Tabelle 5** aufgeführt.

Tabelle 5: 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

Folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Remdesivir finden sich in der aktuellen STAKOB Empfehlung:

- Tägliche Kontrolle der Leberfunktionsparameter und Verzicht auf bzw. Unterbrechung der Behandlung mit Remdesivir bei folgenden Laborkonstellationen:
 - Ausgangswert oder Anstieg der ALT \geq dem 5-Fachen der normalen Obergrenze (ggf. Wiederaufnahme der Remdesivirtherapie möglich, wenn ALT wieder $<$ dem 5-Fachen der normalen Obergrenze)
ODER
 - ALT Anstieg in Kombination mit Zeichen einer Hepatitis oder gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin, AP oder INR
- Tägliche Kontrolle der Nierenfunktionsparameter empfohlen und keine Behandlung mit Remdesivir bei einer GFR < 30 ml/min; dies auch aufgrund des renal ausgeschiedenen und potenziell nephrotoxischen Hilfsstoffs Betadex Sulfobutylether Natrium. Über die Anwendung bei Dialysepflichtigkeit liegen bisher nur wenige Daten vor. Diese ist ggf. im Einzelfall zu evaluieren unter Überwachung der Wirkstoffspiegel (TDM).
- Hypersensitivitätsreaktionen (einschließlich infusionsbedingter Reaktionen) und anaphylaktische Reaktionen; Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit bis zu einer maximalen Infusionsdauer von 120min; Unterbrechung der Behandlung mit Remdesivir bei klinisch relevanter Überempfindlichkeitsreaktion.
- Es wurden Fälle von z.T. schwerer Sinusbradykardie berichtet.
- Die Verwendung von starken Induktoren von P-Glykoproteinen (z. B. Rifampicin), welche die Plasmakonzentrationen von Remdesivir senken könnten, wird nicht empfohlen.

Zusammenfassend ist Remdesivir eine off-label Therapieoption bei früh progressiven Verläufen und bei Risikopatient:innen wie insbesondere hämato-onkologischen Patient:innen als Alternative bei nicht verfügbarer Therapiemöglichkeit mit nMABs. Zu beachten ist, dass im Kindesalter kardiovaskuläre Komplikationen während der Anwendung von Remdesivir beobachtet wurden, insbesondere auch Sinusbradykardien. Eine kontinuierliche EKG-Überwachung ist daher empfehlenswert, da auch COVID-19 selbst schwere kardiovaskuläre Komplikationen verursachen kann. Vor und unter Therapie sollten auch Funktion von Leber und Niere engmaschig überwacht werden.

Weitere orale antivirale Medikamente

Für Erwachsene zeigen zwei orale antivirale Medikamente für die frühe Infektionsphase einer SARS-CoV-2-Infektion in klinischen Studien Wirksamkeit: Zum einen der Polymerasehemmer Molnupiravir (Lagevrio®) sowie der Proteaseinhibitor Nirmatrelvir in Kombination mit Ritonavir (Paxlovid®). Beide Substanzen zeigten beim Einsatz ≤ 5 Tagen nach Symptombeginn bei Patient:innen mit Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf eine statistisch signifikante relative Reduktion von Hospitalisierung oder Tod (um 30% bei Molnupiravir bzw. 88% bei Nirmatrelvir/Ritonavir) und sind entsprechend der *in vitro* Daten gegen die Omikron-Variante wirksam [75, 85]. Die Kombination Nirmatrelvir/Ritonavir erhielt in der Europäischen Union am 27.01.2022 eine bedingte Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen, die keine Sauerstoffsupplementation benötigen und erhöhtes Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf haben [86]. Das Molnupiravir hat bereits seit November 2021 eine Empfehlung der EMA für den Einsatz als individueller Heilversuch in dieser Patientengruppe [87]. Beide Medikamente wurden ähnlich wie die monoklonalen Antikörper durch das Bundesministerium für Gesundheit zentral beschafft. Das Molnupiravir ist seit Anfang Januar 2022 in Deutschland verfügbar, das Nirmatrelvir in Kombination mit Ritonavir sollte voraussichtlich Mitte Februar 2022 verfügbar sein (**Tabelle 6**).

Fehlende klinische Studien bei Minderjährigen, sowie ausstehende Erfahrungen im breiten Einsatz bei Erwachsenen sowie der potenzielle mutagene Charakter von Molnupiravir und die daraus resultierende Kontraindikation bei Schwangeren und Stillenden sprechen auch deutlich gegen einen Gebrauch als individueller Heilversuch bei Kindern. Grundsätzliche Sicherheitsbedenken und nicht-kalkulierbare unerwünschte Nebenwirkungen verbieten daher die Anwendung von Molnupiravir bei Kindern und Jugendlichen zum aktuellen Zeitpunkt. Der Einsatz von Nirmatrelvir/Ritonavir kann allerdings auch nur als individueller Heilversuch angeboten werden, da keine pädiatrischen Daten vorliegen. Insbesondere potentielle Arzneimittelinteraktionen mit Ritonavir müssen berücksichtigt werden.

Tabelle 6: Übersicht der Dosierungsempfehlungen sowie Nebenwirkungsspektrum und Kontraindikationen von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) und Molnupiravir (Lagevrio®)

Patientenkategorie	Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)	Therapie mit Molnupiravir (Lagevrio®)
Erwachsene mit relevanten Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf und in der Frühphase der Erkrankung (≤ 5 Tage nach Symptombeginn, keine O2-Supplementation)	(300 mg+100 mg) 2x/d p.o. über 5 Tage <u>Dosisreduktion:</u> bei GFR 30-59 ml/min: (150 mg + 100 mg) 2x/d p.o.	800 mg 2x/d p.o. über 5 Tage
Kinder	Bei Kindern liegen bislang keine Daten vor. Einzelfallentscheidung!	Bei Kindern kontraindiziert!
Wichtigste Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie notwendige Kontrollen	<ul style="list-style-type: none"> • kontraindiziert bei GFR<30 ml/min • kontraindiziert bei schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) <ul style="list-style-type: none"> • Kontrolle der Leberwerte, insbesondere bei vorbestehenden Lebererkrankungen • <u>Ritonavir</u>: Dosisabhängige Hemmung („Booster“) und Metabolisierung über Cytochrom 450, v.a. Subenzymfamilie CYP3A4, in geringerem Maße CYP2D6. Dadurch viele Wechselwirkungen zu erwarten (siehe z.B. https://covid19-druginteractions.org/), auch Wirkungsverlust von Paxlovid möglich <ul style="list-style-type: none"> • kontraindiziert bei zahlreichen Medikamenten, z.B. Antiarrhythmika, zahlreiche Neuroleptika, Statine, Sedativa, Antikonvulsiva (siehe Fachinformation) 	<ul style="list-style-type: none"> • Embryo-/Teratogenität <ul style="list-style-type: none"> • effektive Kontrazeption bis 4 Tage (Frauen) bzw. 3 Monate (Männer) nach Therapieende notwendig) • Wenig Daten bei Leberinsuffizienz, keine Daten bei GFR<30 ml/min • Keine Anwendung bei Schwangeren, Stillenden oder bei Kindern

Behandlung der Hyperinflammationskomponente (spätere Krankheitsphase)

Systemische Glukokortikoide

Bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg), die eine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen ist Dexamethason für die Behandlung von COVID-19 zugelassen und ausdrücklich empfohlen [88, 89]. Aufgrund überzeugender Daten bei Erwachsenen (Kinder und Jugendliche waren in den vorhandenen Studien unterrepräsentiert) kann **bei Kindern mit Sauerstoffbedarf und ggf. notwendiger Atmungsunterstützung oder relevant erhöhten Inflammationsparametern als Hinweis auf eine Hyperinflammation (→ späte Hyperinflammation siehe Kapitel PIMS/MIS-C)** eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden erfolgen [90, 91]. Bei Patient:innen 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. Ebenso wie bei Erwachsenen wird bei Kindern keine generelle Kortikosteroid-Gabe empfohlen (**Tabelle 7**). Bei Patient:innen deren Grunderkrankung eine systemische Steroidbehandlung erfordert, sollen diese auch weiter erhalten.

Dexamethason, mit stark entzündungshemmender und immunmodulatorischer Wirkung, konnte eine Senkung der Mortalität bei Erwachsenen demonstrieren [90]. Die RECOVERY-Studie konnte unter Dexamethason-Therapie insgesamt eine Reduzierung der 28-Tage-Mortalität mit stärkstem Effekt in der Gruppe der Patient:innen mit invasiver Beatmung und einer bei Einschluss vorliegenden Krankheitsdauer von länger als 7 Tagen zeigen. Eine Metaanalyse von 9 randomisierten kontrollierten Studien (Cochrane Review mit insgesamt 7930 Patient:innen) zeigte für stationäre COVID-19-Patient:innen mit systemischen Steroiden eine Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 28 (RR 0,89, 95% CI 0,80 – 1,00, absolute Sterblichkeitsreduktion von 27.5% auf 24.5%) und einen signifikanten Vorteil in Bezug auf den Endpunkt Ventilator-free days innerhalb von 28 Tagen bei initial beatmeten Patient:innen (4 Tage vs. 2,6 Tage) [91]. Ohne Sauerstoff-Bedarf oder Atmungsunterstützung sind Steroide nicht sinnvoll und bei frühem Einsatz sogar mit erhöhter Mortalität assoziiert (RR 1.27, 95% CI 1,00-1,60). In einem früheren systematischen Review und einer Netzwerk Meta-Analyse wurden nach strengen Kriterien (GRADE) 35 Studien mit 16.588 COVID-19 Patient:innen 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 Patient:innen (KI 55-5)], die Notwendigkeit der Beatmung [moderates Evidenzniveau; 28 Fälle weniger auf 1.000 Patient:innen (KI 45-9)], und die Hospitalisationsdauer [moderates Evidenzniveau; mittlerer Unterschied -1.0, KI -1.4 bis -0.6 Tage] [92]. Systemische Steroide reduzierten zudem die Notwendigkeit von Beatmungen [93].

Kinder und Jugendliche waren in allen bisherigen Studien stark unterrepräsentiert, so dass keine evidenzbasierte Empfehlung möglich ist. Allerdings erscheint in Analogie zu den Daten für Erwachsene auch bei schwer und kritisch kranken Kindern (mit Sauerstoffbedarf und ggf. notwendiger Atmungsunterstützung und/oder relevant erhöhten Inflammationsparametern als Hinweis auf eine Hyperinflammation eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden sinnvoll. Die empfohlene Therapiedauer der systemischen Steroidbehandlung beträgt 7-10 Tage.

Sollten zusätzliche immunmodulatorische Medikamente (Tocilizumab oder JAK-Inhibitoren) angewandt werden, sollte die Gabe von Dexamethason fortgesetzt werden.

Tabelle 7: 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

¹ Verwendete Dosierung aus RECOVERY-Studie (Studieneinschluss von Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre) 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 Patient:innen mit schwerem und kritischem COVID-19 zu überwachen.

Blockade des Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptors

Der Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab (RoActemra®) ist in Deutschland für die Behandlung von Patient:innen ab 18 Jahren mit COVID-19 mit zusätzlichem O₂-Bedarf zugelassen [94]. Der Einsatz wird empfohlen bei stationären erwachsenen Patient:innen mit COVID-19 die trotz Dexamethason zunehmend Sauerstoff benötigen und **erhöhte Entzündungszeichen (CRP ≥ 75 mg/l) sowie zunehmende Milchglasinfiltrate als Ausdruck einer pulmonalen Hyperinflammation** aufweisen [89]. Bei diesen Patient:innen verringert Tocilizumab das Sterberisiko [95, 96]. Der Einsatz ist jedoch nur als off-label Option bei Kindern mit dynamischer Verschlechterung (maximal innerhalb der ersten 24 Stunden nach primärer Intubation), jedoch nicht bei bereits über längere Zeit intubierten Patient:innen sinnvoll. Die Gabe von Tocilizumab soll nur bei gleichzeitiger Therapie mit Dexamethason erfolgen [89]. Aufgrund der genannten Ergebnisse wird Tocilizumab derzeit in der AWMF S3-Leitlinie zur Behandlung von Patient:innen mit **rasch progredienter schwerer Erkrankung** empfohlen, sollte jedoch **nicht bei Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie nicht bei bestehender invasiver Beatmung** eingesetzt werden.

Tocilizumab (RoActemra®) ist zudem zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) und bei Morbus Still sowie bei schwerem oder lebensbedrohlichem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) nach CAR-T-Zell-Therapie zugelassen, so daß zu diesem Medikament auch pädiatrische Vorerfahrungen bestehen. Daten aus den großen *Open-Label*-Studien konnten bei einer Anwendung von IL-6-Rezeptor-Blockern (Tocilizumab und Sarilumab) in Kombination mit Kortikosteroiden ein verbessertes Outcome bei kritisch kranken Patient:innen zeigen [95, 96]. Die Ergebnisse der RECOVERY-Studie ergaben Hinweise auf eine reduzierte Mortalität bei hospitalisierten Patient:innen mit Sauerstoffbedarf und klinischer Inflammation, insbesondere in der frühen Erkrankungsphase Gabe (≤ 2 Tage nach stationärer Aufnahme) bei zusätzlicher Gabe von Kortikosteroiden. Dieser Effekt war tendenziell am stärksten bei Patient:innen, die noch keine invasive mechanische Beatmung benötigten. In dieser Patientengruppe reduzierte der Einsatz von Tocilizumab das Risiko für eine invasive Beatmung (RR 0.79 (95% CI 0.69-0.92)). Bei Patient:innen, die Tocilizumab erst nach der Intubation erhielten, hatte die Gabe von Tocilizumab keinen Effekt auf die Beendigung der invasiven Beatmung.

Ein Einsatz in späteren Krankheitsphasen bei Patient:innen mit protrahierten Verläufen ohne Zeichen einer Hyperinflammation sowie ein Einsatz als Ultima Ratio kurz vor drohender Intubation, nach bereits längerer NIV/High-Flow-O₂-Therapie ist aus Sicht der Autoren nicht mehr sinnvoll. Ebenso sollte eine zeitgleiche Kombination mit JAK-Inhibitoren wie Baricitinib, Tofacitinib und Ruxolitinib vermieden werden.

Bei einem Teil der Patient:innen entwickelt sich im Verlauf der akuten Erkrankung eine Situation, die einer sekundären, virusgetriggerten hämophagozytischen Lymphohistiozytose ähnelt (sHLH, „Zytokinsturm“). Diese Patient:innen zeigen oft eine massive Inflammation, hohes Fieber, meist deutlich erhöhte IL-6 und Ferritin-Spiegel. Als möglicher Therapie-Ansatz wird in dieser Situation eine Blockade des Interleukin-6 (IL-6)- Rezeptors diskutiert. Auch bei Verläufen mit Pneumonie und eingeschränktem arteriellem Sauerstoff-Partialdruck wird die Wirksamkeit einer Blockade des IL-6 Signalweges, z. B. mit IL-6-Rezeptorantagonisten (IL-6-RA) Tocilizumab, Sarilumab oder Siltuximab untersucht. Bei PIMS-TS bzw. MIS-C Patient:innen entwickelt sich im Gegensatz dazu erst 2-4 Wochen nach initialer Erkrankung bzw. (auch asymptomtischer) Infektion eine Hyperinflammation. Die vorliegenden Daten beziehen sich daher auf eine Situation, die häufiger im Erwachsenen-Setting auftritt und seltener bei Kindern zu beobachten ist.

Tocilizumab hemmt die Produktion von C-reaktivem Protein (CRP), daher sollte ein Abfall des CRP nicht als Marker für eine klinische Besserung verwendet werden. Auch eine Verringerung von PCT und Rebound der Marker nach Absetzen von Tocilizumab werden beobachtet [97, 98]. Eine Detektion von sekundären bakteriellen Infekten durch ausbleibenden CRP/PCT-Anstieg kann u.U. erschwert sein. Tocilizumab wird als einmalige gewichtsassozierte intravenöse Infusion zusätzlich zu Dexamethason verabreicht. Für den Nutzen einer zweiten Infusion (29 % in der RECOVERY-Studie, Säuglinge <1 Jahr waren ausgeschlossen) gibt es keinerlei Evidenz, insbesondere im Kindesalter.

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen von IL-6-RA gehören Infektneigung durch Immunsuppression, Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie, Exanthem, Nausea, Diarrhöen, Kopfschmerzen, Vertigo, arterielle Hypertonie, Hepatotoxizität (siehe auch Fachinformationen). Auch wenn in den bisherigen Studien keine Häufung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Behandlung von COVID-19 mit IL-6-RA im Vergleich zu Placebo beobachtet wurde, sollen die Patient:innen im Hinblick auf diese potenziellen UAW unbedingt überwacht werden. Vor Einleitung der Therapie mit Tocilizumab sollte

die Abnahme einer HBV-/HCV-Serologie und ein Quantiferon-Test erfolgen. Die Therapie sollte dadurch nicht verzögert werden, die Ergebnisse sind jedoch zeitnah zu würdigen. Bei nachgewiesenen oder vermuteten bakteriellen Infektionen oder Pilzinfektionen ist ein zurückhaltender Einsatz geboten.

Tabelle 8: Übersicht der Dosierungsempfehlungen von Tocilizumab

Patientenkategorie	Therapie mit Tocilizumab [99]
Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre) mit einem Körpergewicht von mind. 30 kg	8 mg/kg Körpergewicht intravenös als Einzeldosis über 60 min (max. 800mg)
Kinder (bis 11 Jahre) mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg	12 mg/kg Körpergewicht intravenös als Einzeldosis über 60 min

Kontraindikationen für den Einsatz von Tocilizumab: schwere unkontrollierte Infektionen anderen Ursprungs, ANC < 1000 Zellen/ μ l, Thrombozyten >50 000/ μ k, ALAT >5-fach des Normwertes oder erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Perforation.

Januskinase (JAK-) Inhibitoren

Eine weitere Option der immunmodulatorischen Therapie, welche bereits bei Erwachsenen in klinischen Studien geprüft wurde, ist die Modulation des Januskinase (JAK)-STAT Signalwegs.

Die Empfehlung zur Behandlung von erwachsenen COVID-19 Patient:innen zum Einsatz von Januskinase-Inhibitoren bei Patient:innen mit COVID-19-Pneumonie (mit hohem und/oder steigendem Sauerstoff-Bedarf) stammen aus der Metaanalyse der Daten aus den randomisierten kontrollierten Studien zu Baricitinib [89, 100-102], und jeweils einer Studie zu Tofacitinib [103] und Ruxolitinib [104].

Die genannten JAK-Inhibitoren zeigten in der untersuchten Gesamtpopulation (Patient:innen ohne und mit Low-Flow-Sauerstoff sowie NIV/High-Flow) einen verbesserten Krankheitsverlauf. Es zeigte sich ein positiver Einfluss auf die 28-Tage-Sterblichkeit mit einer Risikoreduktion von 10,2% auf 6,2%. Basierend auf den Daten zu Baricitinib ist der Einsatz auch bei Patient:innen mit High-Flow-Sauerstoffsupplementation sowie nicht-invasiver bzw. (mit hohem und/oder steigendem Sauerstoff-Bedarf) invasiver Beatmung (jedoch nicht bei ECMO) gerechtfertigt. Die Gabe soll mit Komedikation mit Dexamethason erfolgen. Eine gleichzeitige Gabe mit Tocilizumab soll nicht stattfinden, eine sequenzielle Therapie mit Tocilizumab bei weiterer Verschlechterung unter dem Januskinase-Inhibitor kann als Einzelfallentscheidung erwogen werden [89, 100-102].

Zur Bewertung der Effektivität und Sicherheit von JAK-Inhibitoren bei Kindern unter 18 Jahren sollte Patient:innen im Rahmen von Studien behandelt werden. Die FDA hat eine Notfallzulassung für stationär aufgrund einer COVID-19 Infektion behandelte Kinder >2 Jahre mit Bedarf einer Beatmung oder ECMO-Therapie veranlasst [105]. Obwohl die FDA Baricitinib (Olumiant®) die Indikation bei

Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung von COVID-19- Pneumonie mit Sauerstoffbedarf oder mechanischer Beatmung oder extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) ausgesprochen hat, ist der Einsatz von Baricitinib oder anderen JAK-Inhibitoren in Europa eine Off-Label-Anwendung und bedarf einer Einzelfallentscheidung.

Anakinra

Der rekombinante humane Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra erhielt in der Europäischen Union Ende Dezember 2021 eine Erweiterung der Zulassung für die Behandlung von Patient:innen mit Low- oder High-Flow-O₂-Supplementation mit erhöhtem Risiko eines weiteren schweren Verlaufs und mit erhöhtem Serumspiegel des löslichen Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptors (suPAR) von ≥ 6 ng/ml [106].

Die Erweiterung der Zulassung basiert auf den Ergebnissen der SAVE-MORE-Studie, die Vorteile der Therapie mit Anakinra (100 mg s.c. über 7-10 Tage; bei 86% der Patient:innen zusätzlich zu Dexamethason) bei Patient:innen mit Erhöhung von suPAR ≥ 6 ng/ml und mit überwiegend schwerer COVID-19 nach WHO-Kriterien [107] (91,6% der Studienpopulation) zeigte, d.h. bei Patient:innen mit respiratorischer Insuffizienz, jedoch ohne nicht-invasive oder invasive Beatmung [108] (**Tabelle 9**). In dem Interventionsarm erreichten signifikant mehr Patient:innen unter der Therapie mit Anakinra einen Vorteil in Hinblick auf den Endpunkt invasive mechanische Ventilation oder Tod als im Kontrollarm. Andere Studien konnten keinen Vorteil von Anakinra für die Behandlung von COVID-19-Pneumonie zeigen, wobei der suPAR-Serumspiegel bei den eingeschlossenen Patient:innen nicht bestimmt wurde [109, 110]. Somit stellt die Therapie mit Anakinra (zusätzlich zu Dexamethason) eine Therapieoption für Patient:innen mit Low-/High-Flow Sauerstoffsupplementation und suPAR ≥ 6 ng/ml, insbesondere wenn wirksame immunmodulatorischen Therapien mit besserer Evidenzlage (Tocilizumab, Baricitinib) nicht verfügbar sind. Für eine breitere Anwendung für die Behandlung von COVID-19, insbesondere ohne genannte Erhöhung von suPAR, fehlt derzeit eine Evidenzgrundlage. Es fehlen auch Vergleichsdaten zu JAK-Inhibitoren oder Tocilizumab. Unabhängig davon bleibt der Einsatz von Anakinra gemäß der Leitlinie für MAS-HLH bei kritisch kranken Patient:innen mit Hyperinflammationssyndrom [111].

Tabelle 9: Übersicht der Dosierungsempfehlungen von Anakinra

Patientenkategorie	Therapie mit Anakinra
Erwachsene mit Low-/ High-Flow O ₂ -Supplementation und suPAR ≥ 6 ng/ml	1x 100 mg/d s.c. über 10 Tage (bei Krea-Cl <30 ml/min oder Dialyse: 1x 100 mg alle 2 Tage)
Kinder	2-4 mg/kg/d s.c. in 2-3 ED (max. 100 mg/Gabe; ggf. 400 mg/d)

Kontraindikationen für den Einsatz von Anakinra: Hypersensitivität. Neutrophile $< 1.5 \times 10^9/l$, schwere unbehandelte Infektionen.

Adjuvante Therapien im Kindesalter bei COVID-19 Infektion

Es gibt **keine allgemein gültigen Therapieempfehlungen** für den Einsatz von adjuvanten Therapien bei COVID-19 Infektion im ambulanten oder stationären Setting. Im angehängten Abschnitt werden die aktuell vor allem diskutierten adjuvanten Behandlungsmethoden dargestellt. Eine klare Evidenz für besteht für keines der aufgeführten Medikamente im Kindesalter.

Antikoagulation

Aufgrund der Thromboseneigung gehört bei stationär behandelten erwachsenen COVID-19 Patient:innen eine an das individuelle Risikoprofil angepasste prophylaktische oder therapeutische Antikoagulation mit Heparin zum Therapiestandard und scheint hier auch einen Überlebensvorteil zu haben [112]. Außerhalb des PIMS/ MISC entwickelten 1-2% der Kinder thromboembolische Komplikationen wie TVT, pulmonale Embolie oder Sinusvenenthrombose im Verlauf einer Covid-Infektion. Es scheinen insbesondere Kinder >12 Jahre mit vorliegenden Risikofaktoren oder bereits vorliegender Thromboseprophylaxe betroffen zu sein [113, 114]. Bei PIMS Patient:innen besteht ein allgemein erhöhtes Thromboserisiko aufgrund der starken Endothelzellaktivierung [115]. Bei schwer kranken hospitalisierten Kindern und Jugendlichen > 12 Jahre sowie Patient:innen mit akuter COVID-19 Erkrankung und allen Kindern mit PIMS erscheint daher die prophylaktische Antikoagulation (low-molecular weight heparin, LMH) sinnvoll (siehe auch Kapitel PIMS/MIS-C Therapie, **Tabelle 13, Abbildung 3**). In Abhängigkeit von Alter, Schweregrad der Erkrankung und ggf. vorbestehenden Risikofaktoren kann auf eine therapeutische Antikoagulation eskaliert werden. Bei Patient:innen mit PIMS/MIS-C ist grundsätzlich eine low-dose ASS (außer bei Thrombopenie) sinnvoll (siehe auch PIMS/MIS-C Therapie). Insgesamt wird die Rücksprache mit in der Pädiatrie erfahrenen Intensivmediziner oder Hämostaseologen empfohlen.

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 (NSAR; nicht-steroidale Antirheumatika) bei COVID-19 erkrankten Patient:innen wurde zunächst kritisch diskutiert [116]. Die WHO empfahl daher zu Beginn der Pandemie bevorzugt Paracetamol zur Antipyrese. Die Empfehlung wurde aufgrund der fehlenden Evidenz zurückgenommen [117-121].

Antiinfektiva

Pädiatrische Patient:innen 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 [47, 122]. Bei einer klinisch schweren oder komplizierten

Pneumonie, laborchemischen (PCT, CRP-Anstieg) oder mikrobiologischen Hinweisen auf eine bakterielle Infektion ist auch bei Patient:innen mit COVID-19 nach Asservierung von ausreichend mikrobiologischem Material eine kalkulierte antiinfektive 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“ [48].

Therapie, für die keine Wirksamkeit gezeigt werden konnte

Im Laufe der Pandemie kamen zahlreiche Medikamente und Therapieansätze zum Einsatz, die teils in qualitativ hochwertigen Studien untersucht wurden, wo sich letztlich aber eine fehlende Wirksamkeit herausstellte. Folgenden Medikamente sollten daher nicht mehr verabreicht werden:

Budesonid / inhalative Kortikosteroide

Es besteht derzeit keine klare Indikation für einen Off-label-Einsatz von Budesonid oder anderen inhalativen Steroiden, weder bei ambulanten noch bei bereits hospitalisierten Patient:innen. Eine Bewertung der Studienlage findet sich unter https://pneumologie.de/covid-19/empfehlungen/klinische_versorgung) sowie in der gemeinsamen Stellungnahme der FG COVRIIN, STAKOB und DGI. In der aktuellen AWMF Leitlinie zur ambulanten COVID-19 Behandlung ist die Budesonid-Gabe umstritten (persönliche Kommunikation). In einer Stellungnahme der DGP und GPP wird festgehalten, dass inhalative Steroide im Rahmen der Dauertherapie bei z.B. Asthma bronchiale beibehalten werden sollen [123].

Colchicin

Aufgrund großer randomisiert kontrollierter Studien besteht keine Empfehlung zum Einsatz von Colchicin bei ambulanten oder stationären Patient:innen mit COVID-19 [124].

Fluvoxamin

Das Antidepressivum Fluvoxamin aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wurde aufgrund von seiner antientzündlichen und möglicherweise auch antiviralen Wirkung für den Einsatz im Frühstadium der SARS-CoV-2-Infektion in 2 randomisierten Placebo-kontrollierten Studien untersucht [125, 126]. In Anbetracht der unklaren Studienlage kann weder für noch gegen den Einsatz von Fluvoxamin eine Empfehlung abgegeben werden. Im Kindesalter gibt es hierzu keine Daten und wird daher auch nicht empfohlen.

Ivermectin (Scabioral®)

Das Anti-Parasitikum Ivermectin wurde und wird in verschiedenen klinischen Studien V.a bei Erwachsenen COVID-19-Patient:innen untersucht. Eine klinische Wirksamkeit konnte nicht nachgewiesen werden [127]. Somit ist eine Behandlung bei Kindern ebenso obsolet und soll im ambulanten Bereich nicht zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung eingesetzt werden.

Rekonvaleszenten-Plasma (RKP)

In der Frühphase der Pandemie wurde die Gabe von Rekonvaleszenten-Plasma als mögliche Therapieoption analysiert. Die Wirksamkeit von Rekonvaleszenten-Plasma wird seither kritisch und divergent diskutiert [128]. Aufgrund keiner bzw. geringer Wirksamkeitsnachweise bei hospitalisierten erwachsenen Patient:innen wird der Einsatz von Rekonvaleszenten-Plasma bei hospitalisierten Kindern nicht empfohlen werden.

Vitamin C

Das Antioxidanz Vitamin C wird häufig zur adjuvanten Behandlung („Substitutionstherapie“) von viralen Erkrankungen empfohlen. In einer Meta-Analyse von 6 randomisierten klinischen Studien mit kumulativ 572 Patient:innen zum Einsatz von Vitamin C in Konzentrationen von 50mg/kg/ Tag bis 24g/ Tage konnte kein Einfluss von einer Vitamin C Supplementation auf den Krankheitsverlauf gemessen an der Krankheitsschwere gezeigt werden [129]. Im Kindesalter fehlen hierzu randomisierte Studien. Ein abwechslungsreiche Vitamin-C-reiche Diät anstelle einer medikamentösen Substitutionstherapie sollte favorisiert werden.

Zink

Das Spurenelement Zink scheint effektiv in der Prophylaxe von Luftwegsinfektionen im Kindesalter. Allerdings stammen die Studien vor allem aus Regionen in denen Zink-Mangel weit verbreitet ist. Aktuell existiert keine Evidenz für den prophylaktischen Einsatz von Zink [130]. Bei Verdacht kann ein Zinkmangel ausgeschlossen oder ggfls. behandelt werden.

Lactoferrin

Das Glykoprotein Lactoferrin kommt in hohen Konzentrationen vor allem in Muttermilch vor. In verschiedenen in vitro und in vivo Studien konnten antivirale Effekte von Lactoferrin demonstriert werden [131]. In einer spanischen Pilotstudie an 75 ambulant behandelten Covid-19 positiven Patient:innen und 12 Kontrollpatienten zeigte sich eine rasche Genesung der mit Lactoferrin behandelten Patient:innen [132]. Aufgrund des aktuellen Datenstandes scheint der Einsatz von Lactoferrin sich positiv auf den Verlauf von viralen Infektionen auszuwirken, es fehlen allerdings randomisierte klinische Studien zum Einsatz im Kindesalter insbesondere mit COVID-Infektion weshalb der breite Einsatz nicht empfohlen werden kann [133].

Vitamin D

Das fettlösliche Vitamin D kann sowohl über die Nahrung aufgenommen werden, als auch vom menschlichen Körper selbst nach UV-B- Exposition synthetisiert werden. Über den Nutzen von Vitamin D in der Prävention sowie Behandlung von COVID-19- Erkrankungen wird derzeit intensiv diskutiert. Derzeit liegen keine Argumente vor, die eine Supplementation von Vitamin D bei Personen mit adäquatem Vitamin-D-Status mit dem Ziel der Prävention einer SARS-CoV-2-Infektion oder der Verringerung des Schweregrades einer COVID-19-Erkrankung begründen können [134-136]. Die aktuellen AWMF-S3-Leitlinie sowie die deutsche Gesellschaft für Ernährung sprachen sich aufgrund mangelnder Evidenz für eine verringerte Sterblichkeit nach Vitamin D3 Supplementation bei stationär behandelten COVID-19 Patient:innen gegen eine Vitamin D3 Supplementation bei Patienten ohne nachgewiesenen Defizit aus [137]. Bei kritisch kranken Patienten wird eine Substitution bei nachgewiesenem Vit. D-Defizit (≤ 30 nmol/l) entsprechend Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie sowie den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin durchgeführt [138, 139].

II. Klinik, Diagnostik und Therapie bei Pediatric inflammatory multisystem syndrom (PIMS) bzw. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)

Klinische Symptomatik von PIMS/MIS-C

Im klinischen und epidemiologischen Zusammenhang der COVID-19 Pandemie wurde ein neues pädiatrisches Hyperinflammationssyndrom 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 Patient:innen einen positiven serologischen Nachweis präsentiert [140]. MIS-C kann auch bei Patient:innen 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 [141]. In den bislang publizierten Studien scheinen Faktoren wie Ethnizität (Afro-Amerikaner, Afro-Caribbeans und Hispanics) und Übergewicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert zu sein [140].

Von der CDC wird von einem MIS-C gesprochen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (Tabelle 10):

CDC Kriterien MIS-C
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 (Tabelle 11):

WHO Kriterien MIS-C
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
a) erhöhte Inflammationsparameter (CrP, PCT, BSG)
b) 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 miterfasst werden.

In einer der größten publizierten Studie mit 570 MIS-C Patient:innen hatten 86% der Patient:innen eine Organbeteiligung von 4 oder mehr Organen. Fast alle Patient:innen (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 [140, 142]. 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 Patient:innen hatten keine zugrundeliegende Ko-Morbidität. Die häufigsten Symptome waren eine gastrointestinale (90.9%), kardiovaskuläre (86.5%) und mukokutane Beteiligung. Ein relevanter Anteil der Patient:innen hatte schwere Komplikationen (kardiale Dysfunktion, Schock, Myokarditis, Aneurysma, Nierenbeteiligung). 64% der Patient:innen mussten intensivmedizinisch behandelt werden. In einem kürzlich erschienenen systematischen Review mit über 650 publizierten MIS-C Fällen waren

71% der Patient:innen 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 [142-145].

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

Die hyperinflammatorische Komponente einer COVID-19 Erkrankung und der zeitliche Verlauf ermöglichen nicht immer eine klare Abgrenzung zur akuten Infektion. Daher sollte PIMS/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 Patient:innen entwickelt eine Hyperinflammation, die den Diagnosekriterien einer sekundären Virus-getriggerten hämophagozytischen Lymphohistiozytose (sHLH) entspricht [146, 147].

Diagnostik und Laborwerte bei PIMS/MIS-C

Bei klinischem Verdacht auf ein PIMS ist eine Stufendiagnostik* empfohlen [148-153]:

Initialdiagnostik:

Um die Diagnosekriterien eines PIMS zu erfüllen, müssen bestimmte Laborwerte pathologisch verändert sein.

- erhöhte Inflammationsparameter (CRP*, i.d.R. Werte ≥ 50 mg/l; BSG, PCT, IL-6) und
- Aktivierung der Gerinnung (Erniedrigung von Quick*, Verlängerung von PTT*, INR, erhöhte Werte für Fibrinogen*, D-Dimere*) und/oder
- Marker der kardialen Funktionsstörung (Erhöhung von NT-proBNP*, Troponin I/T*)

Zusätzlich gehören zur Erfassung des Krankheitsbildes und zur Abgrenzung von Differentialdiagnosen folgende Laborparameter zum Standard der Initialdiagnostik:

- Differenzial-Blutbild mit Blutausschicht. Beim PIMS zeigt sich meist eine Leukozytose und Lymphozytopenie. Es können eine Thrombozytopenie (seltener bzw. evtl. im Verlauf eine Thrombozytose) und normozytäre Anämie auftreten.
- Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff)
- Parameter der Leberschädigung (LDH, GOT, GPT, gGT, Bilirubin gesamt/direkt), der Leberfunktion (Cholinesterase, Albumin)
- Elektrolyt-Verschiebungen (Natrium, Kalium, Calcium)

* obligat zu bestimmende Laborparameter

Erregerdiagnostik:

Zum Nachweis eines PIMS gehört neben dem anamnestischen Hinweis auf eine stattgehabte SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19-Erkrankung der Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 oder seltener der Direktnachweis von SARS-CoV-2.

- Antikörper* gegen SARS-CoV-2 S-Protein; bei Patient:innen, die mit COVID-19 Spike-Protein-Impfstoffen geimpft sind, ist die zusätzliche Bestimmung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 Nukleokapsid sinnvoll, um zwischen einem COVID-19- oder COVID-19-Impfung getriggerten PIMS unterscheiden zu können. In Deutschland weisen 85% der PIMS-Patient:innen Antikörper gegen SARS-CoV-2 auf (<https://dgpi.de/pims-survey-update/>).
- SARS-CoV-2 Antigen oder SARS-CoV-2 PCR aus Naso-/Oropharyngealabstrich. Etwa 15% der PIMS-Patient:innen zeigen einen positiven SARS-CoV-2 Nachweis bei Erstdiagnose eines PIMS (<https://dgpi.de/pims-survey-update/>). Ggfl. kann der Erregernachweis von SARS-CoV-2 auch mittels PCR aus Stuhl erfolgen.

Weiterführende Labordiagnostik:

Bei Bestätigung der Diagnose PIMS können weitere Organfunktionsstörungen mittels Labordiagnostik untersucht und erfasst werden:

- Blutgasanalyse, Laktat im Plasma (Frage nach metabolischer Azidose)
- Weitere Akut-Phase-Proteine: Ferritin, Triglyzeride, Haptoglobin. Auf eine schwere Hyperinflammation zeigen folgende Laborveränderungen hin: Lymphopenie $<800/\mu\text{l}$, Thrombozytopenie, Nachweis von Fragmentozyten, IL-6 $>100\text{ pg/ml}$, Ferritin $>700\text{ }\mu\text{g/l}$, schnell steigende LDH, erhöhte Werte für Transaminasen, Laktat, D-Dimere und Troponin I/T sowie erniedrigtes Albumin. Bei Patient:innen mit einem Makrophagenaktivierungssyndrom oder sekundärer HLH können weitere Laborauffälligkeiten auftreten z.B. erhöhter löslicher IL-2-Rezeptor, erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes Fibrinogen oder Panzytopenie.
- Creatinkinase (Myositis-Marker), CK-MB (Myokarditis-Marker mit geringerer Sensitivität als Troponin I/T)
- Amylase, Lipase bei Bauchschmerzen (Frage nach Pankreatitis)
- Verbrauch von ATIII; erhöhte Werte für vWF:Antigen, vWF:Aktivität, FVIII können auf eine Aktivierung der Gerinnung bzw. der Gefäßwand hinweisen.
- Antiphospholipid-Antikörper (Erfassen eines sekundären Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom)

Zur Differenzialdiagnostik sind folgende Laborwerte empfohlen:

- Blutkultur(en) (DD Sepsis, v.a. invasive Staphylokokken- oder Streptokokken-Infektion)
- Antikörper gegen EBV, CMV, ggfls. PV-B19; ggfls. Blut-PCR gegen Adenoviren, Enteroviren
- Stuhl-PCR auf Viren (bei Gastroenteritis)
- Ferritin, Calprotectin im Serum (DD systemische Form einer juvenilen idiopathischen Arthritis/M. Still).

Laborwerte und weitere Diagnostik die bei stationärer Behandlung einen Nutzen zur Bewertung des Krankheitsverlaufs haben, sind in **Tabelle 12** zusammengefasst.

BGA, Laktat, Blutbild, Inflammationsparameter, Gerinnungswerte, Leber- und Nierenwerte, NT-proBNP und Troponin I/T sollten täglich wiederholt werden bis es zu einer klinischen und laborchemischen Stabilisierung gekommen ist.

Tabelle 12: Labordiagnostik bei PIMS/MIS-C:

Laborparameter	Ergebnis und prognostischer Wert
Differentialblutbild, ggf. mit Blutaussstrich	Frage nach Leukozytose, I/T Ratio und Lymphopenie Frage nach Thrombozytopenie Frage nach Anämie und Fragmentozyten, bei Hämolyse oder gravierender Thrombozytopenie (< 100.000/μl)
Klinische Chemie	Elektrolyte, BGA, Laktat, LDH, Albumin Leber- und Nierenwerte, Harnstoff CrP, Procalcitonin, Ferritin, CK, CK-MB, Troponin-I/-T, NT-pro-BNP (ggf. IL-6, löslicher IL-2-Rezeptor, Triglyzeride, Haptoglobin)
Gerinnungsparameter	D-Dimere, Fibrinogen, AT III Ggf. erweiterte Gerinnungsdiagnostik: F VIII-Aktivität, von-Willebrand:Antigen, von-Willebrand:Aktivität (Marker der Endothelzellaktivierung); Antiphospholipid-Antikörper
Serum	SARS-CoV-2 Antikörper
Mikrobiologische/ Virologische Diagnostik	Blutkulturen Tiefer Nasen-Rachenabstrich auf SARS-CoV-2 Antigen und/oder PCR Zur Differenzialdiagnostik: Serologie gegen EBV, CMV ggfl. Blut-PCR auf Adenoviren, Enteroviren ggfl. Stuhl-PCR auf Viren (bei Enteritis) Urin: Streifentest, wenn auffällig: Detailanalyse (Elektrolyte, Eiweiß, Myoglobin, Sediment) und ggf. Erregersuche

Apparative Diagnostik:

- SpO₂ Messung: Frage nach Hypoxämie
- EKG: Frage nach pathologische wie Q-Welle, T-Wellen-Inversion, ST-Hebungen oder ST-Senkungen
- Echokardiographie: innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme und weitere tägliche Kontrollen bei initialer Auffälligkeit, solange Anstieg der Parameter für Inflammation oder kardiale Funktion (NT-pro-BNP oder Troponin I/T). Frage nach myokardialer Dysfunktion, koronare Pathologie.
- Röntgen-Thorax: Frage nach pulmonalen Infiltraten, Zeichen eines ARDS, Kardiomegalie.
- Sonographie Abdomen: Frage nach Hepatosplenomegalie, Aszites, Darmwandverdickung, mesenteriale Lymphadenopathie, Gallenblasenhydrops, Appendizitis.

Das EKG sollte nach 48 Stunden wiederholt werden und bei auffälligen Befunden, v.a. Arrhythmien um ein 24-Stunden-EKG ergänzt werden. Bei eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (<50%) ist eine tägliche Echokardiographie-Kontrolle angeraten, ansonsten eine Wiederholung des Herzultraschalls nach 7-14 Tagen (bzw. vor Entlassung) und nach 4-6 Wochen (insb. Frage nach Entwicklung von Coronaraneurysmata). Persistiert eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung oder besteht der Verdacht auf distal gelegene Coronarpathologien ist ein Cardio-MRT bzw. Cardio-CT indiziert. Ein Vorschlag zum diagnostischen Vorgehen bei Folgeuntersuchungen wurde kürzlich publiziert [154].

Therapie bei PIMS/MIS-C

Es gibt derzeit noch **keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen** für die Behandlung von PIMS-TS/MIS-C auf der Basis von RCT-Studiendaten. Therapieempfehlungen und Protokolle wurden von verschiedenen Fachorganisationen [150, 155, 156] herausgegeben und basieren auf Expertenmeinungen, gestützt durch Kohortenstudien und Fallserien sowie pathophysiologische Überlegungen in der pädiatrischen Population [157-160]. Hinzu kommt, dass es sich um ein sehr heterogenes Krankheitsbild betreffend den klinischen Aspekt und die Schwere der Erkrankung handelt.

Alle Patient:innen mit Verdacht auf PIMS-TS/MIS-C sollten zunächst **stationär** behandelt werden. Die Erkrankung verläuft mit unterschiedlicher Dynamik und auch eine initial milde Präsentation kann sich dramatisch verschlechtern. Die publizierten Daten zeigen, dass 60-80% der Patient:innen mit PIMS-TS/MIS-C **intensivmedizinisch** behandelt werden müssen[48]. Eine relevante kardiale Beteiligung, hämodynamische Instabilität bzw. Schock (**Abbildung 2**) fordern eine unmittelbare Aufnahme auf Intensivstation.

Die Patient:innen sollten **interdisziplinär betreut werden** (u.a. Intensivmedizin, Infektiologie, Rheumatologie/ Immunologie, Kardiologie). Aufgrund der Variabilität in der klinischen Präsentation und des unterschiedlichen Ausmaßes der systemischen Inflammation und der Koagulopathie, sollte die Art und Intensität der medikamentösen Therapie individualisiert festgelegt und ggf. eskaliert werden.

Differenzialdiagnostisch müssen andere Ursachen eines Schocks bzw. der Hyperinflammation in Erwägung gezogen werden (**Abbildung 2**). Eine empirische **antibiotische Therapie** ist bei klinisch vermuteter Sepsis indiziert. Zu Beginn der Behandlung kann es notwendig sein, eine zweigleisige Therapie aus antibiotischer und antiinflammatorischer Behandlung gleichzeitig zu starten. Wenn sich die Verdachtsdiagnose einer Infektion nicht bestätigt, soll die Antibiotika-Therapie auch kurzfristig wieder abgesetzt werden. Weil PIMS-TS/MIS-C durch eine post-infektiöse immunologisch vermittelte Reaktion verursacht wird, ist eine spezifische anti-SARS-CoV-2 Therapie (Virostatika, spez. Antikörper usw.) nur selten indiziert. Allerdings müssen alle Patient:innen bei Aufnahme mit einem PCR-Test getestet werden, weil sie in seltenen Fällen noch das SARS-CoV-2 Virus ausscheiden können und entsprechende hygienische Maßnahmen nötig sind.

Die hier vorgeschlagene Therapie des PIMS-TS/MIS-C wurde aus dem Therapieschema für das Kawasaki-Syndrom [161] abgeleitet und soll in Abhängigkeit der klinischen Präsentation schrittweise erfolgen (**Abbildung 2, Abbildung 3, Tabelle 13**). Bei ausreichend begründetem Anfangsverdacht sollte möglichst frühzeitig die Behandlung begonnen werden. Ziel ist es, mit einer möglichst frühen Therapie einen Progress der Inflammation und mögliche Langzeitschäden zu verhindern. Die Dauer der antiinflammatorischen Therapie erfolgt mindestens bis zur Normalisierung der Entzündungsparameter. Alle Patient:innen mit gesicherter Diagnose sollten mit **hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIG)** behandelt werden. Bei unklaren Fällen und weniger schwerer Präsentation kann klinisch zugewartet werden, die Diagnostik sollte im Verlauf allerdings kurzfristig wiederholt werden.

In mehreren Studien wurde ein positiver Effekt einer zusätzlichen frühen **Glukokortikoid-Therapie** nachgewiesen, so dass bei Patient:innen mit schwerem Krankheitsbild eine gleichzeitige Steroidbehandlung empfohlen werden kann [158, 159, 162, 163]. Bei Patient:innen mit kardialer Beteiligung oder Schock sollte bereits initial mit einer hochdosierten Steroid-Stosstherapie behandelt werden. Bei kardialer Dekompensation kann es hämodynamisch notwendig sein, die IVIG-Dosis auf 2 Tage aufzuteilen und ggf. Steroide fraktioniert über 24 Stunden zu geben. Alle notwendigen

kreislaufstabilisierenden intensivmedizinischen Maßnahmen (z.B. der Einsatz von Katecholaminen, Milrinone usw.) sollen ergriffen werden.

Auf eine Verabreichung von Glukokortikoiden zusätzlich zu IVIG kann bei klinisch wenig beeinträchtigten Patient:innen ohne jegliche kardiale Beteiligung auf Normalstation initial verzichtet werden. Bei unzureichendem Ansprechen auf IVIG sollte ohne Verzögerung eine Steroidbehandlung in Abhängigkeit von der dann vorliegenden klinischen Situation erfolgen. Sollte eine Therapie mit IVIG-Therapie nicht in einem angemessenen Zeitraum begonnen werden können, kann alternativ eine hochdosierte Steroid-Therapie ggf. in Kombination mit einer Anakinra-Therapie angewendet werden[164] (9). Eine Wiederholung der IVIG-Infusion wird nicht empfohlen (1)[150]. Insbesondere bei schwerem Verlauf und unzureichendem oder fehlendem Ansprechen auf IVIG und Steroide sollte die Therapie mit einer **Zytokin-Blockade** (Biologika) wie Anakinra (IL-1 Rezeptorantagonist), Infliximab (monoklonaler Antikörper gegen den Tumor-Nekrose-Faktor alpha) oder Tocilizumab (monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor) eingeleitet werden und erfolgt dann zunächst in Kombination mit der Steroidtherapie (s.o.).

Aktuell gibt es keine Daten, die eine Empfehlung rechtfertigen, welche Zytokin-Blockade primär eingesetzt werden sollte. Die meisten publizierten Studien [157](4) berichten über die Anwendung von **Anakinra** und wird auch am häufigsten als Anti-Zytokin-Therapie erster Wahl empfohlen [155]. Ein Vorteil dieses Medikamentes ist eine kurze Halbwertszeit. Das ermöglicht einen flexiblen Einsatz, auch wenn eine bakterielle Superinfektion nicht ausgeschlossen werden kann. Anakinra wird sogar bei Patient:innen mit Sepsis verwendet. Für Vorzug des Anakinra-Einsatzes spricht zusätzlich jahrelange Erfahrung mit dieser Therapie bei Patient:innen mit Hyperinflammation (Makrophagenaktivierungssyndrom /MAS/, systemische juvenile Arthritis) und Zulassung auch für kleine Kinder (ab 8 Monaten). Das Absetzen soll ausschleichend erfolgen, weil bei einer abrupten Beendigung ein Rebound-Phänomen droht. Auch Therapie mit **Infliximab** oder **Tocilizumab** ist unter Berücksichtigung der Kontraindikationen (mögliche bakterielle Superinfektion für beide Präparate; MAS und schwere Herzinsuffizienz bei Infliximab) möglich [150, 165]. Die Therapie und Überwachung beim Einsatz einer Zytokin-Blockade sollte möglichst eng mit einem pädiatrischen Rheumatologen/Immunologen abgesprochen.

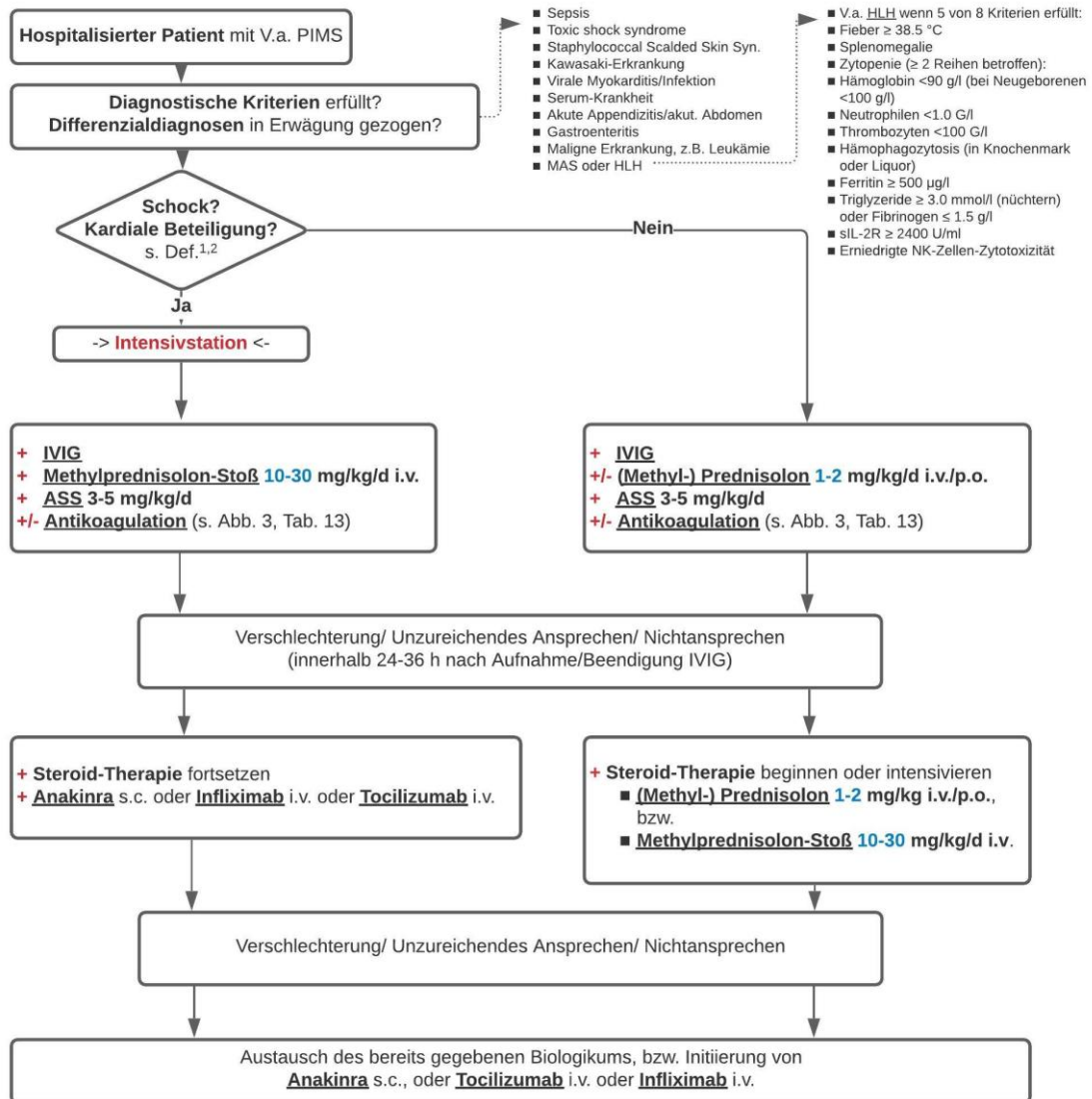
Patient:innen mit PIMS-TS/MIS-C sind wegen des Hyperinflammationszustandes und Endothelitis durch thrombotische Ereignisse gefährdet [162]. Alle Patient:innen ohne Kontraindikation sollten mit niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure (**ASS**) behandelt werden (**Abbildung 3, Tabelle 13, [166]**). Eine zusätzliche **Antikoagulationstherapie** mit z.B. niedermolekularen Heparin, entsprechend den Kriterien in **Abbildung 3**, kann im Einzelfall notwendig werden.

Tabelle 13. Anti-inflammatorische und anti-thrombotische Therapie.

	Medikament	Applikation	Dosierung	Kommentar
Anti-inflammatorische Therapie	IVIG	i.v.	2 g/kg (max. 100 g) in 1 ED über 12-16 Stunden	Auf den Flüssigkeitshaushalt muss geachtet werden; eine Volumenüberladung soll vermieden werden. CAVE: bei Herzinsuffizienz <u>ggf. auf 2 Gaben verteilen</u> (d.h. 1 g/kg/d über 2 Tage). Wiederholung der IVIG-Therapie ist nicht empfohlen.
	Methylprednisolon-Stoß	i.v.	10-30 mg/kg/d für 3 Tage (max. 1 g)	Im Anschluss 2 mg/kg/d (max. 80 mg), langsam reduzieren über 2-6 Wochen.
	(Methyl-) Prednisolon	i.v./ p.o.	1-2 mg/kg/d in 1-2 ED (max. 80-100 mg)	Langsam reduzieren über 2-6 Wochen. Ggf. ZNS-gängiges Dexamethason 10 mg/m ² KOF/d bei V.a. ZNS-Befall und/oder sHLH.
	Anakinra (anti IL-1)	s.c.	2-4 mg/kg/d in 2-3 ED (max. 100 mg/Gabe; ggf. 400 mg/d)	Höhere Anakinra-Dosierungen (4-10 mg/kg/d) können evtl. nötig sein (ggf. repetitive Gaben alle 8h; Dosierungen bis 400 mg/d möglich). Nach Abklingen des Zytokinsturms langsame Dosisreduktion um 10-30% pro Tag CAVE: Rebound Effekt mit SIRS bei abruptem Absetzen! Bei Kindern < 2 Jahren und V.a. bakterielle Superinfektion ist die IL-1-Inhibition gegenüber der IL-6-Inhibition zu bevorzugen aufgrund von Zulassung und historischer klinischer Erfahrung.
	Tocilizumab (anti IL-6)	i.v.	bei < 30 kg: 12 mg/kg in 1 ED bei > 30 kg: 8 mg/kg in 1 ED (max. 800 mg)	Ggf. einmaliges Wiederholen nach 8-12 h. CAVE: Bei Infektion können CRP und Fieber als Biomarker nicht benutzt werden. Relative Kontraindikation Patient:innen mit Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS).
	Infliximab (anti-TNF-alpha)	i.v.	(5-)10 mg/kg in 1 ED	Kontraindiziert bei Patient:innen mit MAS.

Anti-thrombotische Therapie	Heparin, unfractioniertes (UF)	i.v.	Initialdosis 50-100 E/kg Heparin i.v. über 10 Minuten Erhaltungsdosis: 20-30 E/kg/h Heparin bei Kindern < 1 Jahr 20-25 E/kg/h Heparin bei Kindern > 1 Jahr	In Abhängigkeit von Alter, Schweregrad der Erkrankung insb. auch Herzinsuffizienz, Vorhandensein von Thromben und ggf. vorbestehenden Risikofaktoren kann auf eine therapeutische Antikoagulation eskaliert werden. CAVE: Ziel-PTT von 60-85 Sekunden; Laborkontrollen 4 h nach initialer Gabe, im Verlauf 2-3x täglich.
	Heparin, niedermolekulares (LWM)	s.c.	100-150 IE/kg/d in 2 ED	Heparinisierung in prophylaktischer Dosis in Erwägung ziehen bei Neugeborenen, Jugendlichen, Antikonzeption; indiziert bei eingeschränkter Herzfunktion, EKG Veränderungen, Z-Score $\geq 2,5$, D-Dimere ≥ 5 -fach oberhalb der Norm, und => oder Kontraindikation für ASS (z.B. Thrombozytopenie). LWM Heparin kann bei schwerer ventrikulärer Dysfunktion, Hinweisen auf myokardiale Ischämie oder Dimere ≥ 10 -fach oberhalb der Norm auf eine therapeutische Dosis eskaliert werden (Dosis ca. 220 IE/kg/d mit Anti-Xa-Kontrollen).
	Acetylsalicylsäure (ASS)	p.o.	3-5 mg/kg/d (max. 100 mg)	Kontraindiziert bei Thrombozytopenie (< 80 G/L), aktiver Blutung. Die niedrige thrombozytenaggregationshemmende Wirkung ist für mind. 4-12 Wochen gewünscht, bzw. längerfristig bei Vorliegen eines Koronararterienaneurysmas

Therapeutischer Algorithmus für Patienten mit PIMS-TS/MIS-C (für Details und Dosierung s. Tab. 13)



1) **Schock-Definition:** Trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution:

<u>Blutdruck</u> $< 5.P$	UND/ODER	Bedarf für <u>vasoaktive Medikamente</u>	UND/ODER	<u>2 von diesen Kriterien:</u>
Altersgruppe	Syst. RR			■ Unklare metabolische Azidose
0 T. – 1 Wo.	$< 59\text{ mmHg}$			■ Laktaterhöhung
1 Wo. – 1 Mo.	< 79			■ Oliguria (Urinproduktion $<0.5\text{ ml/kg/h}$)
1 Mo. – 1 J.	< 75			■ Rekapillarierungszeit $>5\text{ sec}$
1 – 5 J.	< 74			■ Temperaturunterschied zwischen Kern und Peripherie $>3^\circ\text{C}$
6 – 12 J.	< 83			
13 – 18 J.	< 90			

2) **Relevante kardiale Beteiligung:**

- systolische Dysfunktion der linken Kammer
- starke Erhöhung von Troponin T oder NT-proBNP
- Arrhythmie
- Koronararterienaneurysma

Abbildung 2. Therapeutischer Algorithmus für Patient:innen mit PIMS-TS/MIS-C. Adaptiert aus [150, 155, 167-169]. CAVE Kontraindikationen: ASS – Thrombozytopenie $< 80\text{ G/L}$, aktive Blutung, Blutungsneigung in Anamnese; Infliximab – bakterielle Infektion, Makrophagenaktivierungssyndrom, schwere Herzinsuffizienz; Tocilizumab – bakterielle Infektion.

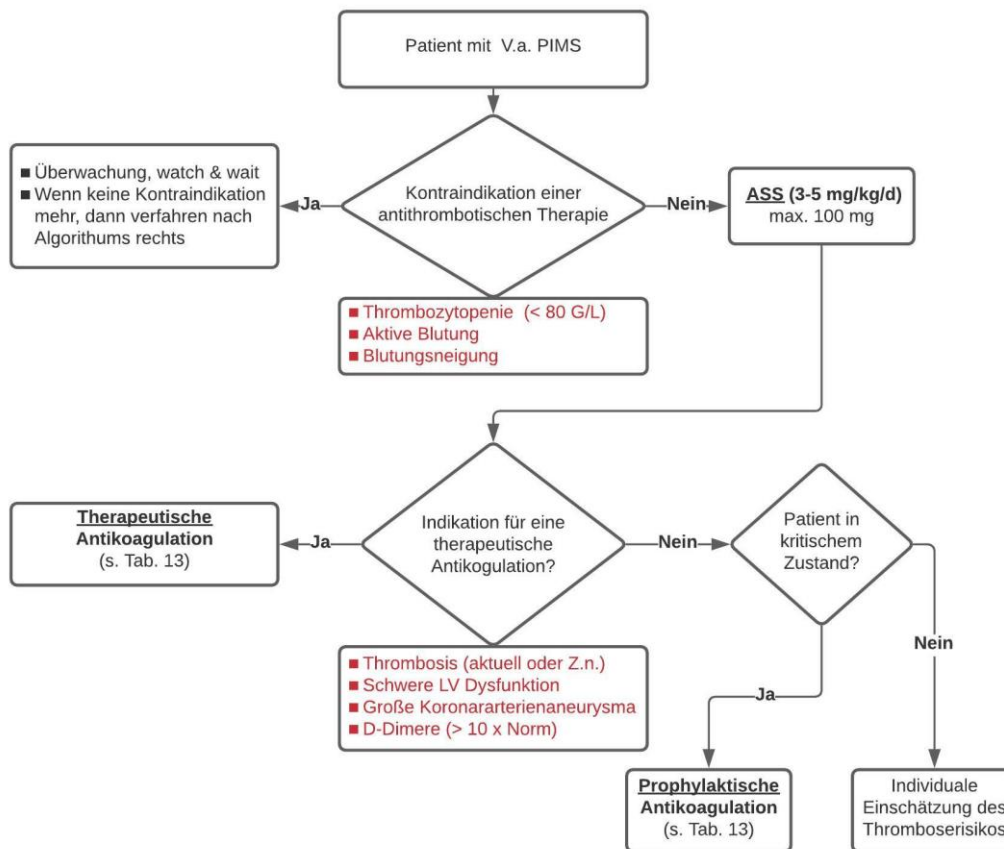


Abbildung 3. Anti-thrombotische Therapie in PIMS-TS/MIS-C. Adaptiert aus [166].

Therapieverlauf und Entlassmanagement

Nach ca. 5 d kann ein Prednisolon-Tapering beginnen, im Verlauf kann dann ca. alle 5 d dann weiter halbierend ausgeschlichen werden, mindestens bis zur Normalisierung des CRP und mindestens insg. 14 Tage. Im Einzelfall kann die Therapiedauer bis zu 6 Wochen betragen. Die ASS Therapie soll mind. 6-8 Wochen (nach Ende der Inflammation) erfolgen, dann nach Maßgabe der Kinder-Kardiologie. Aktuelle Fallserien zeigen trotz des meist dramatischen Beginns des PIMS/ MIS-C, ein sehr gutes kardiales Langzeit-Outcome. Grundlage dafür ist (wahrscheinlich) der frühe Einsatz von Prednisolon im Krankheitsverlauf [158, 159, 162, 163]. Meist zeigt sich eine Normalisierung der Herzenzyme innerhalb von 1 Woche; im Langzeitverlauf nach 3-6 Monaten in den allermeisten Fällen Restitutio ad integrum (trotz ca. 10% mit initial milden Coronar-Aneurysmata)[163]. Die Reduktion und Beendigung der Heparintherapie erfolgt in Abhängigkeit von Inflammation, D-Dimeren, Mobilisation und individuellen thrombogenen Risikofaktoren. Eine initiierte Antibiotikatherapie kann in Abhängigkeit vom Resultat der Blutkulturen und anderen mikrobiologischen Befunden sowie dem Therapieansprechen meist rasch nach 3(-5) Tagen beendet werden. Eine PIMS-Nachsorgestrategie wurde bereits im letzten Jahr veröffentlicht [154]. Alle Patient:innen sollen im PIMS Register der DGPI gemeldet werden [170].

Referenzen

1. DGPI: <https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentoesen-behandlung-kindern-covid-19/> 2020.
2. STAKOB: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.html 2022.
3. RKI: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html . 2022.
4. DGPI: <https://dgpi.de/aktualisierte-stellungnahme-von-dgpm-dggg-dgpgm-dgpi-und-gnpi-zu-sars-cov-2-covid-19-und-schwangerschaft-geburt-und-wochenbett-stand-30-06-2020/>. 2020.
5. DGGG: <https://www.dggg.de/stellungnahmen/empfehlungen-zu-sars-cov-2-covid-19-in-schwangerschaft-geburt-und-wochenbett-november-2021>. 2021.
6. 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**(9):653-661.
7. Armann J, Doenhardt M, Hufnagel M, Diffloth N, Reichert F, Haas W, Schilling J, Haller S, Hübner J, Simon A *et al*: **Risk factors for hospitalization, disease severity and mortality in children and adolescents with COVID-19: Results from a nationwide German registry**. *medRxiv* 2021:2021.2006.2007.21258488.
8. Ding Y, Yan H, Guo W: **Clinical Characteristics of Children With COVID-19: A Meta-Analysis**. *Front Pediatr* 2020, **8**:431.
9. 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.
10. Hoehl S, Schneider F, Eckrich M, Grundler TO, Jerkic PS, Lichtenstein G, Melcher B, Melcher H, Moebus R, Muhlfeld B *et al*: **COVID-19 among children seeking primary paediatric care with signs of an acute infection**. *Acta Paediatr* 2021, **110**(12):3315-3321.
11. 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.
12. Qi K, Zeng W, Ye M, Zheng L, Song C, Hu S, Duan C, Wei Y, Peng J, Zhang W *et al*: **Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis**. *Medicine (Baltimore)* 2021, **100**(15):e25230.
13. Toba N, Gupta S, Ali AY, ElSaban M, Khamis AH, Ho SB, Popatia R: **COVID-19 under 19: A meta-analysis**. *Pediatr Pulmonol* 2021, **56**(6):1332-1341.
14. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z: **Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis**. *Arch Dis Child* 2021.
15. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N: **Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review**. *Pediatr Pulmonol* 2020, **55**(10):2565-2575.
16. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, Murray B, Klaser K, Kerfoot E, Chen L *et al*: **Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2**. *Lancet Child Adolesc Health* 2021, **5**(10):708-718.
17. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N: **How Common is Long COVID in Children and Adolescents?** *Pediatr Infect Dis J* 2021, **40**(12):e482-e487.
18. 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.
19. Kow CS, Hasan SS: **Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis**. *J Med Virol* 2020.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, Carpenter L, Pickard K, Mattiucci M, Fresia J *et al*: **Risk Factors for Severe COVID-19 in Children.** *Pediatr Infect Dis J* 2021, **40**(4):e137-e145.
24. Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, Chai SJ, Kawasaki B, Meek J, Anderson EJ, Weigel A, Monroe ML, Reeg L *et al*: **Risk Factors for Severe COVID-19 in Children.** *Pediatrics* 2021.
25. Shi T, Pan J, Katikireddi SV, McCowan C, Kerr S, Agrawal U, Shah SA, Simpson CR, Ritchie LD, Robertson C *et al*: **Risk of COVID-19 hospital admission among children aged 5-17 years with asthma in Scotland: a national incident cohort study.** *Lancet Respir Med* 2021.
26. DGPI: <https://dgpi.de/covid-19-survey-update/>. 2022.
27. Haeusler GM, Ammann RA, Carlesse F, Groll AH, Averbuch D, Castagnola E, Agyeman PKA, Phillips B, Gilli F, Solopova G *et al*: **SARS-CoV-2 in children with cancer or after haematopoietic stem cell transplant: An analysis of 131 patients.** *Eur J Cancer* 2021, **159**:78-86.
28. Centers for Disease Control and Prevention: **Symptoms of COVID-19.** <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html> 2021.
29. WHO: **Coronavirus disease (COVID-19).** <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1> 2022.
30. Martin B, DeWitt PE, Russell S, Anand A, Bradwell KR, Bremer C, Gabriel D, Girvin AT, Hajagos JG, McMurry JA *et al*: **Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative.** *JAMA Netw Open* 2022, **5**(2):e2143151.
31. DGPI: **Aktuelle Ergebnisse der Atemwegsinfektions-Erfassung: SARS-CoV-2 und PIMS-Erkrankungen.** <https://dgpi.de/sarscov2-erfassung-update/> 2022.
32. Vihta K-D, Pouwels KB, Peto TE, Pritchard E, House T, Studley R, Rourke E, Cook D, Diamond I, Crook D *et al*: **Omicron-associated changes in SARS-CoV-2 symptoms in the United Kingdom.** *medRxiv* 2022:2022.2001.2018.22269082.
33. Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY: **Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California.** *medRxiv* 2022:2022.2001.2011.22269045.
34. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R: **COVID infection severity in children under 5 years old before and after Omicron emergence in the US.** *medRxiv* 2022:2022.2001.2012.22269179.
35. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R: **Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron.** *medRxiv* 2022:2021.2012.2030.21268495.
36. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, Dona D, Pierantoni L, Lo Vecchio A, Nicolini G, Bianchini S, Krzysztofiak 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**(1):139.
37. 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**(5):428-439.

38. 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**(2):e52-e106.
39. Patel NA: **Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature.** *Am J Otolaryngol* 2020, **41**(5):102573.
40. Berksoy E, Kanik A, Cicek A, Bardak S, Elibol P, Demir G, Yilmaz N, Nalbant T, Gokalp G, Yilmaz Ciftdogan D: **Clinical and laboratory characteristics of children with SARS-CoV-2 infection.** *Pediatr Pulmonol* 2021, **56**(12):3674-3681.
41. 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.
42. Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) DIVI-uND, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP): **S3 Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“.** *AWMF-Register-Nr 113/001:113-001LGI_S113_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-119_2021-2010_2021.pdf* (awmf.org).
43. COVRIIN:
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/COVRIIN/Therapie_Versorgung/FG_COVRIIN/Therapie_Versorgung_node.html;jsessionid=CF54AFDC7A57F41CD6D8D04F468C2A19.internet072. 2022.
44. Fraile Navarro D, Tendal B, Tingay D, Vasilunas N, Anderson L, Best J, Burns P, Cheyne S, Craig SS, Erickson SJ *et al*: **Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce.** *Med J Aust* 2021.
45. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, Yarbrough A, Abzug MJ, MacBrayne CE, Soma VL *et al*: **Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.** *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021, **10**(1):34-48.
46. Miao H, Li H, Yao Y, Wu M, Lu C, Wang J, Tian M, Li Y, Luo P, Gu J *et al*: **Update on recommendations for the diagnosis and treatment of SARS-CoV-2 infection in children.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020, **39**(12):2211-2223.
47. Rose M LJ, Barker M: **S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP.** *AWMF Register Nr 048-013* 2017.
48. AWMF: **S2k -Leitlinie 024-02 5 „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode“**
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-025.html> 2020.
49. Janda J SC, Heeg M, Minden K, Hedrich CM, Kallinich T, Hinze6 C, Schulz A, Speth F: **COVID-19:Behandlungsstrategien derdeutschsprachigenKinderrheumatologen.** *Z Rheumatol* 2020, **79**:710–717.
50. 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.
51. Liverpool Uo: **Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies.** <http://www.covid19-druginteractions.org/> 2020.
52. Wang Y, Zhu LQ: **Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019.** *World J Pediatr* 2020.
53. AWMF: **DEGAM Living Guideline: SARS-CoV-2 / Covid-19 -Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte.** 2022, AWMF Reg. Nr. 053-054.

54. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, Hebert C, Perry R, Boscia J, Heller B *et al*: **Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19**. *N Engl J Med* 2021, **385**(15):1382-1392.
55. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, Xiao J, Hooper AT, Hamilton JD, Musser BJ *et al*: **REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19**. *N Engl J Med* 2021, **385**(23):e81.
56. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, Sarkis E, Solis J, Zheng H, Scott N *et al*: **Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab**. *N Engl J Med* 2021, **385**(21):1941-1950.
57. RKI: **Ronapreve- summary of product characteristics**. www.rki.de/covid-19-risikogruppen 2021.
58. EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_en.pdf
59. **Sotrovimab- summary of product characteristics**. . https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_en.pdf 2021.
60. NIH: **SARS-CoV-2 Variants & Therapeutics - Therapeutic Activity Explorer**. <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity> 2021.
61. Roche: **Ronapreve does not retain neutralising activity against the Omicron variant** [20211216_Roche statement on Ronapreve Omicronpdf](https://www.roche.com/press-releases/2021/20211216_Roche_statement_on_Ronapreve_Omicron.pdf) 2021.
62. Group RC, Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, Spata E, Staplin N, Emberson JR, Prudon B *et al*: **Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial**. *medRxiv* 2021:2021.2006.2015.21258542.
63. RKI: www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung
64. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, Musser BJ, Soo Y, Rofail D, Im J *et al*: **REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19**. *N Engl J Med* 2021, **384**(3):238-251.
65. EMA: **Regkirona- summary of product characteristics**. https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=regkirona 2021.
66. DGPI: <https://dgpi.de/sarscov2-prae-expositionsprophylaxe-mit-neutralisierenden-monoklonalen-antikoerpern/>. 2021.
67. EMA: **Veklury** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>.
68. STAKOB: **Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19**. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.html
69. 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.
70. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M *et al*: **Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients**. *N Engl J Med* 2022, **386**(4):305-315.
71. 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**(10236):1569-1578.
72. 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.
73. 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.

74. 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**(11):1048-1057.
75. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, André E, Leyssen P, Neyts J, Jochmans D: **Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern.** *bioRxiv* 2022:2021.2012.2027.474275.
76. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, Metzendorf MI, Stegemann M, Benstoem C, Fichtner F: **Remdesivir for the treatment of COVID-19.** *Cochrane Database Syst Rev* 2021, **8**:CD014962.
77. Consortium WHOST, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernandez Garcia C, Kieny MP *et al*: **Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results.** *N Engl J Med* 2021, **384**(6):497-511.
78. Charan J, Kaur RJ, Bhardwaj P, Haque M, Sharma P, Misra S, Godman B: **Rapid review of suspected adverse drug events due to remdesivir in the WHO database; findings and implications.** *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021, **14**(1):95-103.
79. La Tessa A, Motisi MA, Marseglia GL, Cardinale F, Licari A, Manti S, Tosca M, Del Giudice MM, De Filippo M, Galli L *et al*: **Use of remdesivir in children with COVID-19 infection: a quick narrative review.** *Acta Biomed* 2021, **92**(S7):e2021524.
80. Rau C, Apostolidou S, Singer D, Avataneo V, Kobbe R: **Remdesivir, Sinus Bradycardia and Therapeutic Drug Monitoring in Children With Severe COVID-19.** *Pediatr Infect Dis J* 2021, **40**(12):e528-e529.
81. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, Lee P, Bonfanti P, Carter CC, Zhao Y *et al*: **Compassionate Use of Remdesivir in Children With Severe COVID-19.** *Pediatrics* 2021, **147**(5).
82. Mendez-Echevarria A, Perez-Martinez A, Gonzalez Del Valle L, Ara MF, Melendo S, Ruiz de Valbuena M, Vazquez-Martinez JL, Morales-Martinez A, Remesal A, Sandor-Bajusz KA *et al*: **Compassionate use of remdesivir in children with COVID-19.** *Eur J Pediatr* 2021, **180**(4):1317-1322.
83. Wardell H, Campbell JI, VanderPluym C, Dixit A: **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Febrile Neonates.** *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020, **9**(5):630-635.
84. Frauenfelder C, Brierley J, Whittaker E, Perucca G, Bamford A: **Infant With SARS-CoV-2 Infection Causing Severe Lung Disease Treated With Remdesivir.** *Pediatrics* 2020, **146**(3).
85. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martin-Quiros A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML *et al*: **Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients.** *N Engl J Med* 2021.
86. EMA: [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions#use-of-paxlovid-\(pf-07321332-and-ritonavir\)-for-treating-covid-19-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions#use-of-paxlovid-(pf-07321332-and-ritonavir)-for-treating-covid-19-section) 2021.
87. EMA: **EMA issues advice on use of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19.** <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19> 2021.
88. EMA: **EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation.** <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation#:~:text=Based%20on%20the%20review%20of%20available%20data%2C%20EMA,an%20injection%20or%20infusion%20%28drip%29%20into%20a%20vein> 2020.
89. AWMF: **Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - Living Guideline.** <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/113-001LG.html> 2021, **Registernummer 113 - 001LG.**

90. 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**. *N Engl J Med* 2021, **384**(8):693-704.
91. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Mueller A, Nothacker M, Kley K, Metzendorf MI, Fischer AL, Kopp M, Stegemann M *et al*: **Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19**. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, **8**:CD014963.
92. 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.
93. 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.
94. EMA: **EMA recommends approval for use of RoActemra in adults with severe COVID-19**. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-roactemra-adults-severe-covid-19> 2021.
95. Group RC: **Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial**. *Lancet* 2021, **397**(10285):1637-1645.
96. Investigators R-C, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, Annane D, Beane A, van Bentum-Puijk W *et al*: **Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19**. *N Engl J Med* 2021, **384**(16):1491-1502.
97. Kooistra EJ, van Berkel M, van Kempen NF, van Latum CRM, Bruse N, Frenzel T, van den Berg MJW, Schouten JA, Kox M, Pickkers P: **Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients**. *Crit Care* 2021, **25**(1):281.
98. Hofmaenner DA, Wendel Garcia PD, Ganter CC, Brugger SD, Buehler PK, David S: **What every intensivist should know about Tocilizumab**. *Crit Care* 2021, **25**(1):262.
99. FDA: **Fact sheet for healthcare providers. Emergency use authorization for actemra (tocilizumab)**. <https://www.fda.gov/media/150321/download> 2021.
100. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Alatorre-Alexander J, de Cassia Pellegrini R *et al*: **Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial**. *Lancet Respir Med* 2021, **9**(12):1407-1418.
101. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios GM, Hsieh L, Kline S *et al*: **Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19**. *N Engl J Med* 2021, **384**(9):795-807.
102. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC *et al*: **Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial**. *medRxiv* 2021:2021.2010.2011.21263897.
103. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, Kalil Filho R, Junior VM, Soeiro AM, Tognon AP *et al*: **Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia**. *N Engl J Med* 2021, **385**(5):406-415.
104. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, Huang L, Meng F, Huang L, Wang N *et al*: **Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial**. *J Allergy Clin Immunol* 2020, **146**(1):137-146 e133.
105. FDA: **Baricitinib EUA Fact Sheet for HCP**. <https://www.fda.gov/media/143823/download> 2021.
106. EMA: **EMA recommends approval for use of Kineret in adults with COVID-19**. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret> 2021.

107. WHO: **Therapeutics and COVID-19: living guideline.** <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1> 2022.
108. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, Fragkou A, Rapti A, Damoulari C, Fantoni M *et al*: **Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial.** *Nat Med* 2021, **27**(10):1752-1760.
109. group C-C: **Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial.** *Lancet Respir Med* 2021, **9**(3):295-304.
110. Investigators TR-C, Derde LPG: **Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial.** *medRxiv* 2021:2021.2006.2018.21259133.
111. La Rosee P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, Birndt S, Gil-Herrera J, Girschikofsky M, Jordan MB *et al*: **Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults.** *Blood* 2019, **133**(23):2465-2477.
112. 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**(16):1815-1826.
113. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, Cohen CT, Diaz R, Diorio C, Goldenberg NA *et al*: **Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C.** *Blood* 2021, **138**(2):190-198.
114. Aguilera-Alonso D, Murias S, Martinez-de-Azagra Garde A, Soriano-Arandes A, Pareja M, Otheo E, Moraleda C, Tagarro A, Calvo C, Group E-AW: **Prevalence of thrombotic complications in children with SARS-CoV-2.** *Arch Dis Child* 2021, **106**(11):1129-1132.
115. Menon NM, Srivaths LV: **Thromboembolism in children with multisystem inflammatory syndrome: a literature review.** *Pediatr Res* 2022.
116. Day M: **Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen.** *BMJ* 2020, **368**:m1168.
117. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I: **Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients.** *Clin Microbiol Infect* 2020, **26**(9):1259 e1255-1259 e1257.
118. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, Stovring H, Johansen NB, Brun NC, Hallas J *et al*: **Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study.** *PLoS Med* 2020, **17**(9):e1003308.
119. Lund LC, Reilev M, Hallas J, Kristensen KB, Thomsen RW, Christiansen CF, Sorensen HT, Johansen NB, Brun NC, Voldstedlund M *et al*: **Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Adverse Outcomes Among Patients Hospitalized With Influenza.** *JAMA Netw Open* 2020, **3**(7):e2013880.
120. Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, Hardwick HE, Docherty AB, Thwaites RS, Openshaw PJM *et al*: **Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study.** *Lancet Rheumatol* 2021, **3**(7):e498-e506.
121. Drake TM, Riad AM, Fairfield CJ, Egan C, Knight SR, Pius R, Hardwick HE, Norman L, Shaw CA, McLean KA *et al*: **Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study.** *Lancet* 2021, **398**(10296):223-237.
122. 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.
123. DGP/GPP: <https://www.pneumologie.de/covid-19> . 2020.

124. Mikolajewska A, Fischer AL, Piechotta V, Mueller A, Metzendorf MI, Becker M, Dorando E, Pacheco RL, Martimbianco ALC, Riera R *et al*: **Colchicine for the treatment of COVID-19**. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, **10**:CD015045.
125. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avidan MS *et al*: **Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial**. *JAMA* 2020, **324**(22):2292-2300.
126. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, Dos Santos CVQ, de Souza Campos VH, Nogueira AMR, de Almeida A *et al*: **Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial**. *Lancet Glob Health* 2022, **10**(1):e42-e51.
127. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S: **Ivermectin for preventing and treating COVID-19**. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, **7**:CD015017.
128. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Diaz Martinez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Izcovich A, Mangala S, Ge L, Han MA *et al*: **Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis**. *BMJ* 2021, **374**:n2231.
129. Rawat D, Roy A, Maitra S, Gulati A, Khanna P, Baidya DK: **Vitamin C and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**. *Diabetes Metab Syndr* 2021, **15**(6):102324.
130. Arentz S, Hunter J, Yang G, Goldenberg J, Beardsley J, Myers SP, Mertz D, Leeder S: **Zinc for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 and other acute viral respiratory infections: a rapid review**. *Adv Integr Med* 2020, **7**(4):252-260.
131. Chang R, Ng TB, Sun WZ: **Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19**. *Int J Antimicrob Agents* 2020, **56**(3):106118.
132. Gabriel Serrano IK, Arturo Albors, Eva Diaz, Mar Oroval, Guillen Hueso, and Juan M Serrano **Liposomal Lactoferrin as Potential Preventative and Cure for COVID-19**. *Int J Res Health Sci* 2020, **8**(1):8-15.
133. Costagliola G, Spada E, Comberati P, Peroni DG: **Could nutritional supplements act as therapeutic adjuvants in COVID-19?** *Ital J Pediatr* 2021, **47**(1):32.
134. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Diaz JF, Lopez Miranda J, Bouillon R, Quesada Gomez JM: **"Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study"**. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020, **203**:105751.
135. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, Silva CBR, Franco AS, Macedo MB, Dalmolin HHH *et al*: **Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial**. *JAMA* 2021, **325**(11):1053-1060.
136. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, Mikolajewska A, Metzendorf MI, Benstoem C, Meybohm P, Becker M, Skoetz N, Stegemann M *et al*: **Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review**. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, **5**:CD015043.
137. DGE: **Vitamin D und COVID-19**. <https://www.dge.de/presse/pm/vitamin-d-und-covid-19/> 2021.
138. DEGEM: **Zur Ernährungstherapie bei SARS-CoV-2 Infektionen: Klinische Ernährung in der Intensivmedizin**. <https://www.dgem.de/leitlinien> 2018.
139. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, Pirlich M, Singer P, endorsed by the EC: **ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection**. *Clin Nutr* 2020, **39**(6):1631-1638.
140. 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**(32):1074-1080.
141. 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.
 142. 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.
 143. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, Barranco MA, Maxted AM, Rosenberg ES, Easton D *et al*: **Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State.** *N Engl J Med* 2020, **383**(4):347-358.
 144. 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**(4):334-346.
 145. 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**(11):e340-e346.
 146. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hlh Across Speciality Collaboration UK: **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** *Lancet* 2020.
 147. 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**(1).
 148. Dionne A, Son MBF, Randolph AG: **An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2.** *Pediatr Infect Dis J* 2022, **41**(1):e6-e9.
 149. Freitas J, Sanpera J, Dessouki T, Rainsley V, Nyirenda M, Canet Tarres A, Thomas J: **Fifteen-minute consultation: An approach to the management of PIMS-TS in a district general hospital.** *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2021.
 150. 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 2.** *Arthritis Rheumatol* 2021, **73**(4):e13-e29.
 151. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F: **Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review.** *Eur J Pediatr* 2021, **180**(7):2019-2034.
 152. Nijman RG, De Guchtenaere A, Koletzko B, Ross Russell R, Copley S, Titomanlio L, Del Torso S, Hadjipanayis A: **Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics.** *Front Pediatr* 2020, **8**:490.
 153. DGPI: **PIMS-Survey der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI).** <https://dgpi.de/pims-survey-update/> 2022.
 154. Jakob A HM: **Inflammation bei pädiatrischem COVID-19: Nachsorge von Kindern bei PIMS.** *Dtsch Arztebl* 2021, **118**(40):A1814/1502.
 155. Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, Schobi N, Ritz N, Aebi C, Agyeman P, Albisetti M, Bailey DGN, Berger C *et al*: **Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland.** *Front Pediatr* 2021, **9**:667507.
 156. 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* 2021, **5**(2):133-141.

157. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, Singh-Grewal D, Bharath S, Sajjan S, Bayry J: **Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison.** *Nat Rev Rheumatol* 2021, **17**(12):731-748.
158. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, Leger PL, Galeotti C, Claude C, Wiedemann A *et al*: **Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.** *JAMA* 2021, **325**(9):855-864.
159. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, Loftis LL, Tarquinio KM, Singh AR, Heidemann SM *et al*: **Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes.** *N Engl J Med* 2021, **385**(1):23-34.
160. McArdele AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, Broderick C, Nijman R, Tremoulet AH, Munblit D *et al*: **Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.** *N Engl J Med* 2021, **385**(1):11-22.
161. AWMF: **Kawasaki-Syndrom.** <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/185-003.html> 2020, **Registernummer 185 - 003.**
162. Del Borrello G, Giraudo I, Bondone C, Denina M, Garazzino S, Linari C, Mignone F, Pruccoli G, Scolfaro C, Spadea M *et al*: **SARS-COV-2-associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study.** *J Thromb Haemost* 2021, **19**(2):522-530.
163. Matsubara D, Chang J, Kauffman HL, Wang Y, Nadaraj S, Patel C, Paridon SM, Fogel MA, Quartermain MD, Banerjee A: **Longitudinal Assessment of Cardiac Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19 Infections.** *J Am Heart Assoc* 2022, **11**(3):e023251.
164. Licciardi F, Baldini L, Dellepiane M, Covizzi C, Moggi R, Pruccoli G, Orsi C, Rabbone I, Parodi E, Mignone F *et al*: **MIS-C Treatment: Is IVIG Always Necessary?** *Front Pediatr* 2021, **9**:753123.
165. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, Tilford B, Charaf Eddine A, Sethuraman U, Ang JY: **SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment.** *Eur J Pediatr* 2021, **180**(5):1581-1591.
166. Bansal N, Azeka E, Neunert C, Kim JS, Murray J, May L, Kirk C, Lorts A, Rosenthal D, VanderPluym C: **Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Anti-thrombosis Guideline of Care for Children by Action.** *Pediatr Cardiol* 2021, **42**(7):1635-1639.
167. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric S: **International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics.** *Pediatr Crit Care Med* 2005, **6**(1):2-8.
168. Gebara BM: **Values for systolic blood pressure.** *Pediatr Crit Care Med* 2005, **6**(4):500; author reply 500-501.
169. Pachlopnik Schmid J VB, Ehl S: **Classification, clinical manifestation and diagnosis of HLH.** *Histiocytic Disorders* 2017:173-187.
170. DGPI: <https://dgpi.de/pims-survey-update/>. 2022.

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
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

Prof. Dr. med. Reinhard Berner
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Tel.: 351 458 2508/2440
E-Mail: Reinhard.Berner@uniklinikum-dresden.de

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

PD Dr. Jennifer Neubert
KIJU Praxis Neuss
Am Hasenberg 44
41462 Nuess
Tel: 0213166591200
E-Mail: neubert@kiju-neuss.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. 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

PD Dr. med. André Jakob
Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Klinikum der Universität München - Campus Grosshadern
Marchioninstr. 15, 81377 München
Tel.: 089 4400 73941
E-Mail: Andre.Jakob@med.uni-muenchen.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

Univ.-Prof. Dr. med. Markus Knuf
Klinikum Worms
Gabriel-von-Seidl-Straße 81
67550 Worms
Tel: 06241-501-3600
E-Mail: Markus.Knuf@klinikum-worms.de

Prof. Dr. Thomas Lernbecher
Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern Kai 7
60590 Frankfurt
Tel. 069 6301 83481
E-Mail: Thomas.Lehrnbecher@kgu.de

Dr. med. Agata Mikolajewska
Robert Koch-Institut
Informationsstelle des Bundes für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (IBBS)
Nordufer 20
13353 Berlin
Tel: 030 18754 4395
E-Mail: stakob@rki.de

Dr. Hanna Renk
Pädiatrische Infektiologie
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen
Tel.: 070712962250
Email: Hanna.Renk@med.uni-tuebingen.de

PD Dr. Henriette Rudolph
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Kinder-Hämatologie und -Onkologie
Theodor-Stern-Kai 1-7
60590 Frankfurt
Tel: 069-6301-5040
E-mail: henriette.rudolph@kgu.de

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@sana-kl.de

Dr. Nicole Töpfner
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Anstalt des öffentlichen Rechts des Freistaates Sachsen
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Tel. 0351 458-18715
E-Mail: nicole.toepfner@uniklinikum-dresden.de