

Behandlungsoptionen und Dosierungsempfehlungen bei SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen

Stand 2.4.2020

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Mit ‚kindermedika.at‘ entsteht eine evidenzbasierte Informationsplattform zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen in Österreich. Ab April 2021 sollen rund 200 Monographien mit Informationen zu den am häufigsten bei Kindern/Jugendlichen in Österreich eingesetzten Arzneimitteln auf der website www.kindermedika.at für KinderärztInnen, ApothekerInnen, KrankenpflegerInnen und allen Betroffenen frei zur Verfügung stehen. Das Projekt baut auf der Datenbank des in Holland bereits gut etablierten www.kinderformularium.nl auf.

Im Rahmen des Projekts wurden **Therapieoptionen und Dosierungsempfehlungen zur Behandlung von SARS-CoV-2 Infektionen bei Kindern und Jugendlichen** recherchiert. Da die Informationsplattform für Österreich derzeit noch nicht öffentlich zugänglich ist, möchten wir diese aktuell wichtige Information für Kinderärzte in Österreich verfügbar machen. Da sich die Datenlage laufend verändert, sind regelmäßige Aktualisierungen geplant.

Tabelle 1 führt mögliche **Therapieoptionen** an, entsprechend den vorläufigen Behandlungsempfehlungen COVID-19 des niederländischen Koordinationszentrums für antimikrobielle Therapie (SWAB), laufend an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst werden. Das vollständige Dokument ist unter <https://swab.nl/nl/covid-19> aufrufbar. Die im Weiteren angeführten **Dosierungsempfehlungen** beruhen auf den Quellen des SWAB, dem Review verfügbarer Evidenz durch ein holländisches Team aus pädiatrischen InfektiologInnen, klinischen PharmazeutInnen und pädiatrischen IntensivmedizinerInnen, sowie Pharmakokinetik-Modeling und Simulationen.

Tabelle 1: Therapieoptionen bei SARS-CoV-2 Infektion bei Kindern und Jugendlichen*

	Definition	Behandlung
Leichte Erkrankung	Keine stationäre Aufnahme erforderlich, kein Sauerstoffbedarf	Keine Behandlung
Moderate Erkrankung	Stationäre Aufnahme (nicht intensivpflichtig), zusätzliche Sauerstoffverabreichung erforderlich	Chloroquin oder Hydroxychloroquin
Schwere Erkrankung	Stationäre Aufnahme auf ICU oder IMCU; künstliche Beatmung oder ECMO erforderlich; klinische Verschlechterung unter initialer Therapie bei moderater Erkrankung	Chloroquin oder Hydroxychloroquin kombiniert mit Remdesivir oder Remdesivir als Monotherapie

* Lt. Empfehlungen des niederländischen Koordinationszentrums für antimikrobielle Therapie

HINWEISE:

Vorsicht: Es handelt sich um experimentelle Behandlungsoptionen. Es gibt keine Belege für die Wirksamkeit von Chloroquin, Hydroxychloroquin, Remdesivir oder Lopinavir/Ritonavir bei Kindern mit COVID-19. Eine optimale supportive Therapie stellt die Behandlungsgrundlage dar. Eine Therapie sollte erst nach Rücksprache mit einem pädiatrischen Infektiologen und nach sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile für den individuellen Patienten begonnen werden. Bei moderater Erkrankung bei Kindern ist der Einsatz einer medikamentösen Therapie nur bei entsprechender klinischer Notwendigkeit nach individueller Entscheidung gerechtfertigt. Klären Sie die Eltern über den experimentellen Charakter der Behandlung auf.

Falls eine medikamentöse Behandlung durchgeführt wird, ist gegebenenfalls eine Anpassung an den Krankheitsverlauf und die Virus-Clearance erforderlich.

Lopinavir/Ritonavir wird aufgrund der negativen Ergebnisse eines rezenten RCT^[22] nicht als Option in Tabelle 1 erwähnt. Da aber Daten für Lopinavir/Ritonavir bei Behandlung weniger schwer erkrankter Patienten oder bei früherem Therapiebeginn fehlen, wird diese Therapieoption nicht komplett ausgeschlossen und eine Dosierungsempfehlung angegeben. Weitere potentielle Therapieoptionen wie der IL-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab werden momentan in Studien getestet und werden berücksichtigt, sobald die Daten vorliegen.

Die Verfügbarkeit der unten angeführten Arzneistoffe kann aufgrund der aktuellen Situation stark eingeschränkt sein. Kontaktieren Sie bitte Ihren lokalen Ansprechpartner (Anstaltsapotheke etc.) vor Therapiebeginn.

Chloroquin

Der Einsatz bei SARS-CoV-2 Infektionen erfolgt off-label.

Eine Anleitung zur Herstellung eines Safts aus Tabletten finden Sie unter:

https://www.edqm.eu/sites/default/files/edqm_paedform_chloroquine_table.pdf

Pharmakokinetik

Die folgenden mittleren pharmakokinetischen Parameter wurden bei 83 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit Malaria [Obua et al. 2008] und bei 20 Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren beobachtet [Karunajeewa 2008].

	6-24 Monate (75 mg)	2-5 Jahre (150 mg)	5-10 Jahre (n=20, 30 mg/kg) Mittelwert (IQR)
C_{max} (mg/l) Mittelwert	0,79 ± 0,12	1,43 ± 0,24	-
T_{max} (h) Mittelwert	6,5 ± 1,2	6,9 ± 1,5	-
t_{1/2} (h)	-	-	233 (206-298)
Cl	2,84 (5,4% RSF) (l/h)	2,84 (5,4% RSF) (l/h)	0,8 (0.52-0.96) (l/h/kg)
V_d	230 (7,8% RSF) (l)	230 (7,8% RSE) (l)	154 (101-210) (l/kg)

RSF: Relativer Standardfehler; IQR: Interquartilsabstand

Darüber hinaus zeigen einige Studien, dass Kinder im Alter von <5 Jahre bis zur Hälfte niedrigere Chloroquinspiegel erreichen als ältere Kinder [Ursing et al. 2014, Ursing et al. 2016]. Zhao et al. (2014) zeigen auch, dass die Clearance von Kindern <5 Jahre höher ist als die von Kindern ab 5 Jahren. In einer Studie von Kadam (2016) über die Auswirkung des Ernährungszustands bei 25 Kindern im Alter von 5-12 Jahren auf pharmakokinetische Parameter wurde kein signifikanter Unterschied zwischen gut genährten und unterernährten Kindern festgestellt.

Dosierung

- **Oral**
 - **Neugeborene** ^{[11] [6]}
 - **Initialdosis: 1. Dosis an Tag 1:** 10 mg/kg/Dosis, einmalig.
 - **Erhaltungsdosis:** 12 Stunden nach der Initialdosis 5 mg/kg/Dosis und anschließend über 4 Tage 6 mg/kg/Tag in 2 Dosen.
 - **1 Monat bis 6 Monate** ^{[6] [5] [7] [9] [8] [11]}
 - **Initialdosis: 1. Dosis an Tag 1:** 10 mg/kg/Dosis, einmalig.
 - **Erhaltungsdosis:** 12 Stunden nach der Initialdosis 5 mg/kg/Dosis und anschließend über 4 Tage 8 mg/kg/Tag in 2 Dosen.
 - **6 Monate bis 12 Jahre** ^{[1] [21] [17] [18] [12] [11] [6] [8]}
 - **Initialdosis: 1. Dosis an Tag 1:** 10 mg/kg/Dosis, einmalig.
 - **Erhaltungsdosis:** 12 Stunden nach der Initialdosis 6 mg/kg/Dosis und anschließend über 4 Tage 12 mg/kg/Tag in 2 Dosen.
 - **12 Jahre bis 18 Jahre** ^{[1] [21]}
 - **Initialdosis: 1. Dosis an Tag 1:** 8 mg/kg/Dosis, einmalig.
 - **Erhaltungsdosis:** 12 Stunden nach der Initialdosis 4 mg/kg/Dosis und anschließend über 4 Tage 8 mg/kg/ Tag in 2 Dosen.

Vor und täglich während der Behandlung EKG durchführen und QT-Intervall überwachen. Therapie abbrechen bei Auftreten einer QT-Zeit Verlängerung.

Cave: Hypoglykämie

Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen bei Kindern > 3 Monate

GFR 50-80 ml/min/1.73 m²

Anpassung nicht erforderlich

GFR 30-50 ml/min/1.73 m²

Anpassung nicht erforderlich

GFR 10-30 ml/min/1.73 m²

Es kann keine allgemeingültige Empfehlung erteilt werden. Das Toxizitätsrisiko muss gegenüber der gewünschten Wirkung abgewogen werden.

GFR < 10 ml/min/1.73 m²

Es kann keine allgemeingültige Empfehlung erteilt werden.

Klinische Konsequenzen

Bei reduzierter Nierenfunktion wird die Halbwertszeit von Chloroquin verlängert. Chloroquin kann, insbesondere bei Langzeitanwendung, schwere Nebenwirkungen verursachen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern

In der Studie von Chandra (2015) wurden Erbrechen und Juckreiz als häufigste Nebenwirkungen berichtet. Studien von Ursing (2009, 2016 und 2020) haben gezeigt, dass Chloroquin selbst in hohen Dosen bis zu einer Gesamtdosis von 70 mg/kg von Kindern gut vertragen wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei Kindern

Kleinkinder sind besonders empfindlich gegenüber 4-Aminochinolinderivaten und relativ geringe Dosen können zu sehr schweren Intoxikationen führen (z. B. tödliche Atem- und Kreislaufinsuffizienz).

Chloroquin kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen. Das Ausmaß der QT-Zeit-Verlängerung kann mit zunehmender Chloroquin Konzentration steigen. Vor Behandlungsbeginn sollte ein EKG durchgeführt und nach Therapiestart die QT-Zeit täglich überwacht werden. Vorsicht bei angeborener oder anamnestischer QT-Verlängerung und/oder bekannten Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung.

Der Blutzuckerspiegel sollte überwacht werden. Cave: Hypoglykämie

Dosisbedingte Nebenwirkungen sind besonders in den ersten Tagen zu erwarten, wenn höhere Dosen verabreicht werden. Die wichtigsten und schwerwiegendsten Symptome einer Überdosierung sind Krämpfe, Koma, Verlängerung des QRS-Intervalls im EKG mit Rhythmusstörungen (ventrikuläre Arrhythmien), Bradyarrhythmien, ein nodaler Herzrhythmus, verlängerte QT-Zeit, AV-Block, ventrikuläre Tachykardie, Torsade de Pointes und Kammerflimmern, Hypotonie, Herzstillstand und Ateminsuffizienz mit Atemstillstand. Es kann eine schwere Hypokaliämie auftreten.

Wechselwirkungen

Eine Aufstellung wahrscheinlicher Arzneimittel-Interaktionen mit experimentellen Therapien von COVID-19 hat die Universität Liverpool veröffentlicht: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Hydroxychloroquin

Es gibt derzeit keine Zulassung in Österreich.

Dosierung

Oral

- **≥ 6 Jahre** ^{[1] [3]}
 - **Initialdosis: Tag 1:** 13 mg/kg/Tag in 2 Dosen, max: 400 mg/Dosis.
 - **Erhaltungsdosis: Tag 2-5:** 6,5 mg/kg/Tag in 2 Dosen, max: 200 mg/Dosis.
 - **Cave: Hypoglykämie**

Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen bei Kindern > 3 Monate

Vorsicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Dosisanpassungen können erforderlich sein.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern

Magen-Darm-Beschwerden, Hautveränderungen, Haarausfall, Myopathie, Schwindel, Tinnitus, Hypoglykämie.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei Kindern

Vor allem Kleinkinder reagieren empfindlich auf 4-Aminochinolinderivate und bereits sehr geringe Dosen können zu schweren Intoxikationen (wie tödlich verlaufender Atem- und Kreislaufinsuffizienz) führen.

Hydroxychloroquin kann das QT-Intervall verlängern: Das Ausmaß der Verlängerung der QT-Zeit kann mit zunehmender Konzentration von Hydroxychloroquin zunehmen. Führen Sie vor Beginn der Behandlung ein EKG durch. Seien Sie vorsichtig bei angeborenen oder dokumentierten erworbenen QT-Verlängerungen und / oder bekannten Risikofaktoren für QT-Verlängerungen.

Bei Dosen über 5 mg/kg des aktuellen Körpergewichts besteht ein höheres Retinopathie-Risiko, insbesondere wenn die Anwendung länger als 5 Jahre erfolgt. Das Risiko ist bei Niereninsuffizienz (eGRF < 60 ml/min) stark erhöht, weshalb die Dosierung angepasst werden muss. Ein Monitoring der Plasmaspiegel (Talspiegel) ist indiziert.

Obwohl die Evidenz für Retinopathie bei Kindern fehlt, empfiehlt sich eine ophthalmologische Untersuchung bei Kindern vor Beginn der Behandlung und danach in jährlichen Abständen. Die Behandlung mit Hydroxychloroquin sollte sofort bei ersten Anzeichen einer Retinopathie (z.B. Sehstörungen, Störungen im Farbsehen) beendet werden.

Retinopathien können auch nach Beendigung der Behandlung fortschreiten.

Wechselwirkungen

Eine Aufstellung wahrscheinlicher Arzneimittel-Interaktionen mit experimentellen Therapien von COVID-19 hat die Universität Liverpool veröffentlicht: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Remdesivir

Es gibt derzeit weltweit keine Zulassung.

Remdesivir ist ein Nukleosidanalogon mit antiviraler Breitbandwirkung - derzeit ist es weltweit in keiner Indikation zugelassen. Remdesivir hat in vitro und in vivo in Tiermodellen eine Aktivität gegen die viralen Pathogene MERS und SARS gezeigt, die ebenfalls Coronaviren und strukturell ähnlich wie COVID-19 sind. Die begrenzten präklinischen Daten zu Remdesivir bei MERS und SARS deuten darauf hin, dass Remdesivir möglicherweise gegen COVID-19 aktiv ist.

Es handelt sich um ein experimentelles Medikament, das bisher nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit COVID-19 eingesetzt wurde, so dass derzeit kein ausreichend fundiertes Verständnis der Wirkung dieses Medikaments besteht, um einen breiten Einsatz zu rechtfertigen. Es laufen mehrere Studien, die ersten Ergebnisse der chinesischen Studien werden für April 2020 erwartet.
Quelle: Gilead

Dosierung

Intravenös

- **< 40 kg** ^[1]
 - Initialdosis: 5 mg/kg/Tag in 1 Dosis
 - Erhaltungsdosis: 2,5 mg/kg/Tag in 1 Dosis für 9 Tage.

- **≥ 40 kg** ^[1]
 - Initialdosis: 200 mg/Tag, einmalig an Tag 1.
 - Erhaltungsdosis: 100 mg/Tag in 1 Dosis für 9 Tage

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern

Sicherheitsdaten aus Phase 1 Studien sind noch nicht veröffentlicht worden. Obwohl es Hinweise auf eine Virushemmung gibt, ist noch nicht klar, ob diese beim Menschen erreicht werden kann und welche Sicherheitsrisiken damit verbunden sind.

Wechselwirkungen

Eine Aufstellung wahrscheinlicher Arzneimittel-Interaktionen mit experimentellen Therapien von COVID-19 hat die Universität Liverpool veröffentlicht: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Lopinavir/Ritonavir

Der Einsatz bei SARS-CoV-2 Infektionen erfolgt off-label.

Pharmakokinetik

Saft

Die Therapie mit 230/57,5 mg/m² in 2 Einzeldosen (ED) pro Tag ohne Nevirapin und die Therapie mit 300/75 mg/m² in 2 ED pro Tag mit Nevirapin führten zu Plasmaspiegeln von Lopinavir, die denen von Erwachsenen glichen, welchen 400/100 mg in 2 ED pro Tag ohne Nevirapin verabreicht worden war. Die Mittelwerte (SD) der pharmakokinetischen Parameter sind in folgender Tabelle dargestellt:

Cmax (µg/ml)	Cmin (µg/ml)	AUC12 (µg•h/ml)
Kohorte zum Alter von ≥14 Tage bis < 6 Wochen (n = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Kohorte zum Alter von ≥6 Wochen bis < 6 Monaten (n = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Kohorte zum Alter von ≥6 Monaten bis < 12 Jahren (n = 53):		
8,2 (2,9) ^a	3,4 (2,1) ^a	72,6 (31,1) ^a
10,0 (3,3) ^b	3,6 (3,5) ^b	85,8 (36,9) ^b

a: Behandlung mit Kaletra Lösung zum Einnehmen 230/57,5 mg/m² zweimal täglich ohne Nevirapin

b: Behandlung mit Kaletra Lösung zum Einnehmen 300/75 mg/m² zweimal täglich mit Nevirapin

Tablette

Es sind wenig pharmakokinetische Daten zu Kindern unter 2 Jahren bekannt. Die pharmakokinetischen Eigenschaften bei einer gewichtsbasierten Dosierung von Kaletra 100/25 mg Tabletten zweimal täglich ohne Nevirapin wurden an insgesamt 53 Kindern untersucht. Die AUC, Cmax und C12 ± Standardabweichung von Lopinavir im Steady-state betragen 112,5±37,1µg•h/ml, 12,4± 3,5 µg/ml bzw. 5,71±2,99 µg/ml.

Die zweimal tägliche gewichtsbasierte Dosierung ohne Nevirapin ergab Lopinavir-Plasmakonzentrationen, die vergleichbar sind mit denen bei erwachsenen Patienten, die zweimal täglich 400/100 mg ohne Nevirapin erhielten. Die einmal tägliche Verabreichung von Kaletra an Kinder wurde nicht untersucht.

Dosierung

Oral

- **14 Tage bis 18 Jahre** ^[2]
 - 600/150 mg/m²/Tag in 2 Dosen, max. 800/200 mg/Tag

Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen bei Kindern > 3 Monate

GFR ≥10 ml/min/1.73m²: Dosisanpassung nicht erforderlich.

GFR <10 ml/min/1.73m²: Eine allgemeine Empfehlung zur Dosisanpassung kann nicht gegeben werden.

Wechselwirkungen

Eine Aufstellung wahrscheinlicher Arzneimittel-Interaktionen mit experimentellen Therapien von COVID-19 hat die Universität Liverpool veröffentlicht: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Referenzen

1. Niederländisches Koordinationszentrum für antimikrobielle Therapie (SWAB) in Zusammenarbeit mit mehreren Berufsverbänden (Krankenhausapotheke, Intensivmedizin, Zentrum für Infektionskrankheiten, Fachgesellschaft der Immunologen und Infektiologen usw.), Arzneimittelbehandlungsoptionen bei Patienten mit COVID-19 (Infektionen mit SARS-CoV-2) [Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2)], <https://swab.nl/nl/covid-19>, 20. März 2020
2. Unabhängige Einrichtung des niederländischen Gesundheitsministeriums [Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)], Vorläufige Behandlungsempfehlung COVID-19 [Voorlopig Behandeladvies COVID-19] - 3. März 2020
3. Yao, X. et al, In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), *Clin Infect Dis.*, 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
4. Karunajeewa, H. A., et al, Pharmacokinetics and efficacy of piperazine and chloroquine in Melanesian children with uncomplicated malaria, *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(1), 237-43
5. Kofoed, P. E., et al, Treatment of children with Plasmodium falciparum malaria with chloroquine in Guinea-Bissau., *Am J Trop Med Hyg*, 2002, 67(1), 28-31
6. Siqueira, A. M., Slow clearance of Plasmodium vivax with chloroquine amongst children younger than six months of age in the Brazilian Amazon., *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2014, 109 (5), 540-5
7. Kofoed, P. E., et al, Different doses of amodiaquine and chloroquine for treatment of uncomplicated malaria in children in Guinea-Bissau: implications for future treatment recommendations., *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007, 101 (3), 231-8
8. Wallace Manufacturing Chemists Ltd. , SmPC Malarivon syrup (29-11-2018), www.medicines.org.uk, 2018
9. Kofoed, P. E., et al, Paracetamol versus placebo in treatment of non-severe malaria in children in Guinea-Bissau: a randomized controlled trial., *Malar J*, 2011, 10, 148
10. Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC), Choroquine- last update Jan 20, 2020, www.vergiftigingeninfo.nl
11. Verscheijden, L. en Wildt de S., Dose simulations for pediatric population using Simcyp based on Zhao (2014) - manuscript in preparation, March 2020
12. Gao J., et al, Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies., *Biosci Trends*, 2020, doi: 10.5582
13. Kadam, P. et al, Evaluation of pharmacokinetics of single-dose chloroquine in malnourished children with malaria- a comparative study with normally nourished children., *Indian J Pharmacol* , 2016, 48 (5), 498-502
14. Ursing, J., et al , Chloroquine is grossly under dosed in young children with malaria: implications for drug resistance., *PLoS One*, 2014, 9 (1), e86801
15. Anez, A., et al., Evaluation of the paediatric dose of chloroquine in the treatment of Plasmodium vivax malaria, *Malar J*, 2016, 15(1), 371
16. Ursing, J., et al , High-Dose Chloroquine for Treatment of Chloroquine-Resistant Plasmodium falciparum Malaria, *J Infect Dis*, 2016, 213 (8), 1315-21
17. Ursing, J., et al. , High-Dose Chloroquine for Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria Is Well Tolerated and Causes Similar QT Interval Prolongation as Standard-Dose Chloroquine in Children., *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(3)
18. Ursing, J., et al, Chloroquine is grossly overdosed and overused but well tolerated in Guinea-bissau., *Antimicrob Agents Chemother* , 2009, 53 (1), 180-5
19. Obua, C. et al , Population pharmacokinetics of chloroquine and sulfadoxine and treatment response in children with malaria: suggestions for an improved dose regimen., *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65 (4), 493-501
20. Chandra, R. et al, Comparison of azithromycin plus chloroquine versus artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in children in Africa: a randomized, open-label study, *Malar J*, 2015, 14, 108
21. Zhao, Q. et al, Population pharmacokinetics of azithromycin and chloroquine in healthy adults and paediatric malaria subjects following oral administration of fixed-dose azithromycin and chloroquine combination tablets., *Malar J*, 2014, Jan (29), 13-36
22. Cao B et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19, *N Engl J Med*, 2020, Mar 18, doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]