

Literaturüberblick zur SARS-CoV-2 Infektion bei Kindern (Stand 20.03.2020)

C. Zurl, W. Zenz, D.S. Kohlfürst, V. Strenger

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz,
für die AG Infektiologie der ÖGKJ
(Korrespondenz: volker.strenger@medunigraz.at)

Diese Zusammenfassung der Informationen zu pädiatrischen COVID-19 Patienten beruht auf Daten aus Publikationen in (größtenteils peer-reviewten) wissenschaftlichen Journalen, Publikationen der chinesischen, italienischen und internationalen Gesundheitsbehörden sowie Erfahrungsberichten von chinesischen und italienischen ÄrztInnen. Umfassende Informationen zu COVID-19 bei Kindern werden erst langsam verfügbar.

Häufigkeit und Schwere der Erkrankung bei Kindern

Kinder erkranken wesentlich seltener als Erwachsene. Eine Auswertung der ersten knapp 45.000 laborbestätigten COVID-Fälle in China zeigt, dass Kinder <10 Jahren nur 0,9% (416 Kinder) und Kinder zwischen 10 und 19 Jahren nur 1,2% (549 Kinder) der Fälle ausgemacht haben (1). Diese Auswertung bezieht sich nur auf Fälle, welche in der Regel aufgrund von (relevanter) Symptomatik getestet wurden. Wie viele Patienten (inkl. Kindern) erkrankt sind, aber aufgrund einer milden Symptomatik nicht getestet wurden, ist naturgemäß unbekannt. Während die Gesamtsterblichkeit in dieser Analyse 2,3% betragen hat, ist kein Kind <10 Jahren (von 416) und ein Kind von 549 (entsprechend 0,18%) zwischen 10 und 19 Jahren verstorben (1). Eine später veröffentlichte Arbeit berichtet über den Tod eines 10 Monate alten Säuglings in Wuhan mit einer Invagination (2). In einer Untersuchung zu den ersten 2003 Todesfällen in Italien mit Stand 17.03.2020 zeigte sich kein pädiatrischer Todesfall (3). Von bisher fast 25.000 Fällen in Italien waren ebenso wie in China nur selten Kinder und Jugendliche betroffen. So waren nur 0,5% der PatientInnen 0-9 Jahre alt und 0,7% im Alter von 10-19 Jahre (4).

In der bisher größten pädiatrischen Arbeit mit über 2000 Kindern, welche auch Verdachtsfälle inkludiert, waren Kinder aller Altersstufen betroffen. Ein signifikanter Geschlechterunterschied zeigte sich nicht. Zirka 4% der Fälle verlief asymptomatisch und fast 90% zeigten einen milden oder moderaten Verlauf. Schwere Verläufe waren insgesamt selten (6%), jedoch waren Kinder unter 1 Jahr am häufigsten von einem schweren Verlauf betroffen. Allerdings waren in dieser Altersgruppe knapp 80% der Fälle lediglich Verdachtsfälle (ohne SARS-CoV-2-Laborbestätigung), sodass die Autoren davon ausgehen, dass ein nicht unbeträchtlicher Teil dieser schweren Verläufe durch andere Viren (v.a. RSV) und nicht durch SARS-CoV-2 verursacht gewesen sein könnte (5).

In der bereits erwähnten Analyse der ersten knapp 45.000 laborbestätigten COVID-Fälle in China wird die Rate der intensivpflichtigen, pädiatrischen Patienten nicht angegeben (1). Es existieren jedoch einzelne Berichte (als Teil von Fallserien bzw. in persönlicher Kommunikation) von intensivpflichtigen pädiatrischen Patienten, jedoch sind Daten zu Grund- bzw. Begleiterkrankungen, Alter, Schwere oder Organmanifestationen bisher nicht ausreichend beschrieben (2, 6).

Vertikale Transmission

Bisher gibt es keine ausreichenden Hinweise, dass SARS-CoV-2 vertikal übertragen wird. In zwei kleinen Fallkohorten mit je neun an COVID-19 erkrankten Mütter, wurden die Neugeborenen allesamt negativ getestet (7, 8). Ebenso war die Testung von Amnionflüssigkeit, Nabelschnurblut und Muttermilch negativ (7). Jedoch zeigten sich in einer dieser Kohorten vermehrte fetale Komplikationen wie

Frühgeburtlichkeit oder respiratorischer Stress, wobei der direkte Zusammenhang mit SARS-CoV-2 nicht geklärt ist. Ebenso könnten diese Komplikationen eher indirekt durch die Erkrankung der Mutter (z.B. wegen frühzeitiger Sectio) als durch eine Infektion des Kindes erklärt werden (8). So muss natürlich auf neonatalen Intensivstationen damit gerechnet werden, dass aufgrund einer SARS-CoV-2-Erkrankung der Mutter eine prämatüre Entbindung indiziert wird und die Frühgeborenen behandelt werden müssen. In einem Fallbericht aus China wurde ein Neugeborenes einer SARS-CoV-2 positiven Mutter 36 Stunden nach der Geburt positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Die Testung von Nabelschnurblut, Plazentagewebe und Muttermilch waren negativ. Es ist daher unklar, ob es sich um eine vertikale oder postpartale Übertragung handelt. Der klinische Verlauf des Säuglings war mild (9).

In der Muttermilch SARS-CoV-2 positiver Mütter wurde bisher keine Virus-RNA nachgewiesen (7). Von den meisten Fachgesellschaften wird das Stillen durch SARS-CoV-2 positive Mütter (bzw. Füttern abgepumpter Mutter-Milch) empfohlen. Dabei sollte aber in jedem Fall das Übertragungsrisiko durch Tröpfcheninfektion berücksichtigt werden (Mundschutz und Händehygiene).

Klinik

Typische Symptome beim Erwachsenen sind – nach einer Inkubationszeit von meist 5-6 Tagen (seltener 1-14 Tagen) - unter anderem Fieber (88%), trockener Husten (68%) und Abgeschlagenheit (38%). Seltener kommt es zum Auftreten von Kurzatmigkeit (19%), Myalgie/Arthralgie (15%) Kopfschmerzen (14%) und Halsschmerzen (14%), Erbrechen (5%) oder Diarrhoe(4%) (10). Von italienischen Kollegen wird berichtet, dass anfangs die respiratorischen Symptome fehlen können und bei manchen Erkrankten primär nur Fieber und Abgeschlagenheit auftreten, jedoch eine reduzierte Oxygenierung auffällt (persönliche Kommunikation). Der Großteil der Erkrankungen verläuft mild. Asymptomatische Verläufe sind beschrieben, wobei die Häufigkeit dieser bei Erwachsenen noch unklar ist. Nach chinesischen Daten entwickelten 75% der initial asymptomatischen Patienten im Verlauf Symptome, sodass durchwegs asymptomatische Verläufe derzeit als eher selten angesehen werden (geschätzte 1-3%) (11). Bei Kindern sind asymptomatische Verläufe in bis zu 16% der Gesamtkohorte (2) und in einzelnen Altersgruppen sogar in über 30% beschrieben (5), wobei hier teilweise unklar ist, ob es im weiteren Verlauf zu Symptomen gekommen sind.

Bei Erwachsenen beträgt die Zeit bis zur Genesung für leichte Fälle ca. 2 Wochen, während sie für schwerwiegende Fälle mit 3-6 Wochen angegeben wird. Inwieweit sich Inkubationszeit und Erkrankungsdauer bei Kindern von denjenigen bei Erwachsenen unterscheiden, ist noch nicht ausreichend untersucht (10). In einer Arbeit mit 171 Kindern wird die mediane Fieberdauer mit 3 Tagen und die maximale Dauer mit 16 Tagen angegeben (2). In einer kleinen Fallkohorte mit sieben Kindern in der frühen Phase der Epidemie in Wuhan zeigten sich Fiebertage zwischen 3 und 11 Tagen (6).

Bei den wenigen detaillierten Berichten über spezifische Symptome bei Kindern mit COVID-19 wird Fieber in 40-100% und Husten in 40-100% der symptomatischen Fälle beschrieben. Weitere beschriebene Symptome sind Pharyngitis (5-40%), Rhinitis (10-30%) und Diarrhoe (10-30%) (2, 6, 12-16). Eine Arbeit berichtet über drei neonatale Fälle in China. Bei diesen zeigte sich Kurzatmigkeit, Husten, Fieber und Gastroösophagealer Reflux (17).

Eine Virausscheidung kann (bei Erwachsenen) bereits 1-2 Tage vor Auftreten von Symptomen beobachtet werden. Bei Kindern wurde dies noch nicht untersucht. Nach Abklingen der Infektion kann es insbesondere bei Kindern noch mehr als einen Monat zum Ausscheiden von Virus-RNA über den Stuhl kommen (12, 15), wobei deren Infektiosität unklar ist (11).

Labor- und radiologische Befunde

Laboruntersuchungen bei Kindern zeigten neben normalen oder erniedrigten Gesamt-Leukozyten auch eine Lymphopenie oder Neutropenie. In schweren Fällen kann es zu erhöhten LDH-Werten oder Leberwerten kommen. CRP und PCT sind häufig normal (14).

In den durchgeführten CT Untersuchungen zeigen sich bei Kindern - ähnlich wie bei Erwachsenen - vorzugsweise fleckförmige, milchglasartige Trübungen (18).

Erkrankung bei Kindern mit Risikofaktoren

Bei Erwachsenen sind (in teilweise univariaten und daher nicht ganz repräsentativen Analysen) als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf u.a. kardiovaskuläre Grunderkrankungen, Diabetes mellitus, chronische respiratorische Erkrankungen, arterielle Hypertonie und maligne Erkrankungen (bzw. deren Therapie) genannt (1, 19). Daten zu Kindern mit Risikofaktoren und Grunderkrankungen (primäre und sekundäre Immundefizienz, maligne Grunderkrankung, chronische respiratorische Erkrankungen wie Cystische Fibrose, kardiale Erkrankungen, etc.) werden in den bisherigen pädiatrischen Analysen kaum erwähnt (1, 5). In einer Arbeit mit 171 Kindern mussten drei Kinder intensivmedizinisch behandelt werden, welche unterschiedliche Vorerkrankungen hatten (nicht näher definierte Hydronephrose, Leukämie in Erhaltungstherapie, Invagination) (2).

Ob sich aus der Tatsache, dass so wenige Erkrankungsfälle bei Kindern mit Grunderkrankungen berichtet werden, ableiten lässt, dass diese weniger gefährdet sind als Erwachsene mit Risikofaktoren, ist in Diskussion. Auch italienische Kollegen berichten lediglich von Einzelfällen von SARS-CoV-2-erkrankten Kindern mit oben genannten Risikofaktoren (persönliche Kommunikation).

Testung

Der Nachweis von SARS-CoV-2 erfolgt mittels RT-PCR. Als Material kann neben einem naso- oder oropharyngealen Abstrich auch Sputum, BAL oder Trachealsekret herangezogen werden. Ein negatives Ergebnis schließt eine Infektion nicht mit Sicherheit aus und sollte bei anhaltendem Verdacht wiederholt werden (20). Eine Testung vor Symptombeginn kann trotz vorliegender Infektion negativ sein, da es erst ca. 1-2 Tage vor Symptombeginn zur Virus-Ausscheidung kommt (11).

Therapie und Management

Wichtiger Bestandteil des Managements von bestätigten COVID-19 PatientInnen ist die frühzeitige Isolierung zur Verhinderung der weiteren Transmission. Bei stationärer Aufnahme sollte neben strengsten Isolationsmaßnahmen eine regelmäßige Überwachung hinsichtlich des klinischen Zustands und der Vitalparameter (insbesondere der Oxygenierung) erfolgen, um frühzeitig – die bei Erwachsenen oft als plötzlich einsetzend beschriebene - Verschlechterung des Krankheitsverlaufes zu erkennen (21).

Die Datenlage zu spezifischen therapeutischen Maßnahmen insbesondere bei Kindern ist noch sehr schwach. Bisher gibt es keine zugelassenen Medikamente zur Therapie von COVID-19 bei Erwachsenen und Kindern. Eine publizierte Arbeit aus China empfiehlt bei Kindern inhalativ Interferon-alpha-2 sowie Lopinavir/Ritonavir (21). In einer randomisiert-kontrollierten Studie mit 199 Erwachsenen mit schwerem Verlauf zeigte Lopinavir/Ritonavir jedoch keinen signifikanten Vorteil (22). Der Einsatz von Kortikosteroiden sollte vermieden werden und nur in speziellen Situation oder schweren Fällen in Betracht gezogen werden (21, 23). Remdesivir, welches ursprünglich zur Therapie von Ebola entwickelt wurde, zeigt *in vitro* eine Hemmung von SARS-CoV-2 (24) und wurde bei Erwachsenen bereits in einzelnen Fallserien eingesetzt. Klinische Studien hierzu sind im Laufen. Daten zum Einsatz bei Kindern sind jedoch bisher nicht bekannt. (Hydroxy-)Chloroquin zeigt ebenso eine *in vitro* Aktivität (24, 25), jedoch sind auch hier bisher nur wenige Daten und ausschließlich bei Erwachsenen bekannt. Ein Kind erhielt auf einer Intensivstation intravenöse Immunglobuline (6). Allerdings ist nicht anzunehmen, dass

in handelsüblichen, gepoolten Immunglobulin-Präparaten spezifische Antikörper gegen dieses neuartige Virus enthalten sind.

Eine Entlassung bzw. Entisolierung sollte erst nach Genesung und dem Nachweis von zwei negativen PCR Tests im Abstand von mindestens 24 Stunden erfolgen (10).

Kinder als Überträger

Aufgrund der milden und eventuell auch asymptomatischen Verläufe bei Kindern, werden diese oft als eine wichtige Quelle der Transmission genannt. Dies wurde jedoch noch nicht systematisch untersucht und belegt. In einer Arbeit von 20 Kindern waren in 65% auch andere Familienmitglieder betroffen, die Transmissionsrichtung ist hier jedoch nicht untersucht (13). Auch italienische Kollegen berichten, dass die pädiatrischen Erkrankungsfälle großteils in familiären Clustern auftreten und die Kinder eher von Erwachsenen im häuslichen Umfeld infiziert wurden (persönliche Kommunikation). Eine verlässliche Aussage zu diesem Thema kann derzeit nicht gemacht werden.

Conclusio

Bisherige Daten zu pädiatrischen COVID-19 Fällen sind rar, nehmen jedoch von Tag zu Tag zu. Kinder erkranken im Vergleich zu Erwachsenen wesentlich seltener und haben meist einen mildereren Verlauf. Schwere und kritische Verläufe sind selten, Todesfälle werden vereinzelt berichtet. Ob Säuglinge oder Kinder mit Vorerkrankungen ein höheres Risiko für schwere Verläufe haben, werden weitere Daten zeigen.

Auch wenn Kinder seltener und milder betroffen sind, müssen pädiatrische Einrichtungen auf die Anforderungen dieser Pandemie (Isolationsmaßnahmen, Schutz der MitarbeiterInnen, Diagnostik, Behandlung, ggf. Intensiv-Behandlung, Management von Patienten mit erkrankten Eltern) vorbereitet sein.

Literatur

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020.
2. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *New England Journal of Medicine*. 2020.
3. Istituto Superiore di Sanità R. Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia Il presente report è basato sui dati aggiornati al 17 Marzo 20202020. Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_17_marzo-v2.pdf.
4. Istituto Superiore di Sanità R. Epidemia COVID-192020 16.03.2020. Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino%20sorveglianza%20integrata%20COVID-19_16%20marzo%202020.pdf.
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020.
6. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *The New England journal of medicine*. 2020.
7. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10226):809-15.
8. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational pediatrics*. 2020;9(1):51-60.

9. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
10. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)2020 18.03.2020]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update2020 12 March 2020 18.03.2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>.
12. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
13. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric pulmonology*. 2020.
14. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *The Pediatric infectious disease journal*. 9000;Online First.
15. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine*. 2020.
16. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z-J. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *Jama*. 2020.
17. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *Journal of medical virology*. 2020.
18. Li W, Cui H, Li K, Fang Y, Li S. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatric radiology*. 2020.
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020.
20. Robert Koch Institut (RKI). Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 2020 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html].
21. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World journal of pediatrics : WJP*. 2020.
22. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
23. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Information for Pediatric Healthcare Providers 2020 [18.03.2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>.
24. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*. 2020;30(3):269-71.
25. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.