

Z Rheumatol 2020 · 79:710–717
<https://doi.org/10.1007/s00393-020-00854-8>
 Online publiziert: 18. August 2020
 © Der/die Autor(en) 2020

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
 U. Lange, Bad Nauheim



A. Janda¹ · C. Schuetz² · M. Heeg³ · K. Minden⁴ · C. M. Hedrich⁵ · T. Kallinich⁴ · C. Hinze⁶ · A. Schulz¹ · F. Speth⁷

¹ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

² Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland

³ Institut für Immundefizienz und Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

⁴ Charité Universitätsmedizin Berlin und Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin, Deutschland

⁵ Department of Women's & Children's Health, Institute of Life Course and Medical Sciences, University of Liverpool & Department of Paediatric Rheumatology, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust Hospital, Liverpool, Großbritannien

⁶ Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

⁷ Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Stammzelltransplantation und Immunologie, Abteilung Kinderreumatologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

COVID-19: Behandlungsstrategien der deutschsprachigen Kinderrheumatologen

Ergebnisse einer Online-Umfrage

Die SARS-CoV-2-Pandemie stellt Kinderheumatologen und Pädiater allgemein vor große Herausforderungen, wenngleich in Deutschland bislang erfreulicherweise nur wenige schwere stationäre Fälle zu verzeichnen sind. Noch gibt es keine gesicherte Evidenz zum Umgang mit einer vorbestehenden immunsuppressiven Dauermedikation während der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie und keine konkreten Therapieempfehlungen für Kinder, die an COVID-19 erkranken. Eine der häufigsten Fragen in Gesprächen unter Kollegen ist aktuell: „Wie würdet Ihr das bei Euch in der Klinik eigentlich handhaben?“ Anhand der Ergebnisse dieser Online-Umfrage wird

versucht, hierauf eine vorläufige Antwort zu geben.

Hintergrund

Rheumatologen und Immunologen spielen eine zunehmend wichtige Rolle in der strategischen Planung des Vorgehens bei immunsupprimierten Patienten während der SARS-CoV-2-Pandemie und generell bei Patienten mit Hyperinflammationskomponente im Rahmen von COVID-19 („corona virus disease 2019“) [15, 20].

Das Robert Koch-Institut (RKI) dokumentierte in Deutschland bisher 7131 COVID-19-Fälle bei Kindern (<15 Jahre alt; Stand am 19.06.2020), entsprechend 3,75% aller in Deutschland gemeldeten Erkrankungen [24]. Stationär behandelungsbedürftige Kinder mit COVID-19 werden in Deutschland über ein Register der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) erfasst, an welches bislang 162 Patienten mit COVID-

19-Erkrankung aus 84 Zentren (Stand in der 24. Kalenderwoche) gemeldet wurden. Dreizehn Prozent dieser Patienten waren intensivtherapiepflichtig [4, 10, 31]. Zudem werden SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Grunderkrankungen anhand eines Zusatzmoduls der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher oder im BiKeR-Register erfasst. Darüber wurden bisher bundesweit insgesamt 16 SARS-CoV-2-Infektionen bei Patienten mit rheumatischen Grunderkrankungen registriert (Stand am 12.06.2020). Eines dieser Kinder musste stationär behandelt werden und ist bedauerlicherweise verstorben [5].

Nach derzeitigem Erkenntnisstand verlaufen Erkrankungen mit SARS-CoV-2 bei gesunden Kindern häufiger asymptomatisch oder milder als bei älteren Personen [6, 14, 22, 31]. Obwohl Kinder mit rheumatischen Erkrankungen unter immunmodulatorischer und

Allein aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten für alle Geschlechter.

immunsuppressiver Therapie grundsätzlich als Risikopatienten bezüglich schwer verlaufender Virusinfektionen eingestuft werden [29, 30], handelt es sich bislang auch bei diesen Patienten in der überwiegenden Zahl der Fälle eher um milde COVID-19-Erkrankungen [17, 23]. Allerdings wurde kürzlich ein neues Hyperinflammationssyndrom („pediatric inflammatory multisystem syndrome“ [PIMS]; oder MIS-C für „multisystem inflammatory syndrome in children“) mit variablem Erkrankungsverlauf beschrieben und in Verbindung mit SARS-CoV-2 gebracht [12, 27].

Verschiedenste Stellungnahmen und Empfehlungen zum Umgang mit pädiatrischen COVID-19-Patienten wurden bereits veröffentlicht [2, 3, 7, 8, 11, 18, 26, 32]. Die rheumatologischen und immunologischen Fachgesellschaften haben Empfehlungen für die Behandlung von immunsupprimierten Patienten im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 publiziert [3, 9, 18, 26], welche hygienische und organisatorische Maßnahmen [3, 8, 26], den möglichen Umgang mit vorbestehenden immunmodulierenden und immunsuppressiven Therapien während der aktuellen Pandemie [9, 18] sowie mögliche medikamentöse Therapien bei milder bis schwer verlaufender COVID-19-Erkrankung betreffen [2, 7, 11]. Diese Stellungnahmen beruhen weitestgehend auf einer Extrapolation von Erfahrungen mit anderen, jedoch vergleichbaren infektiologischen und immunologisch/rheumatologischen Erkrankungen, kleinen Fallserien und somit letztendlich auf konsentierten Expertenmeinungen verschiedener Fachgesellschaften. Analog hierzu müssen im klinischen Alltag zahlreiche individuelle Therapieentscheidungen getroffen werden.

Der Online-Survey reflektiert das Meinungsbild der teilnehmenden deutschsprachigen Kinderrheumatologen zu folgenden Themen: a) Umgang mit vorbestehenden DMARD-Therapien bei ambulanten Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen, die an COVID-19 erkranken, und b) mögliche Therapiekonzepte bei stationären Patienten mit leichtem bis schwerstem Verlauf von COVID-19.

Methodik

Umfrage

Alle Mitglieder der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR; Gesamtzahl 303 Personen, davon sind 260 ärztlich tätig und 171 als Kinderrheumatologen zertifiziert) wurden mittels E-Mail-Verteiler zur Umfrage eingeladen. Die Umfrage wurde mittels SurveyMonkey® (www.surveymonkey.com) online gestellt und vom 11.05.2020 bis 19.05.2020 zur Beantwortung freigegeben. Erhoben wurden Daten über die Einrichtung der Teilnehmer, ihre Beschäftigungsdauer im Bereich der Kinderrheumatologie und ihre praktische Erfahrung bei der Betreuung von Patienten mit COVID-19. Abgefragt wurde der Umgang mit DMARDs im Falle ambulanter Patienten, die milde Symptome einer nachgewiesenen COVID-19-Erkrankung zeigten. Antwortmöglichkeiten umfassten, die Dauermedikation zu belassen, zu reduzieren oder auszusetzen. Die Option einer präemptiven DMARD-Reduktion im Rahmen der aktuellen COVID-19-Pandemie (ohne COVID-19-Erkrankung, SARS-CoV-2-Positivität oder Viruskontakt) wurde ebenfalls abgefragt. Ein zweiter Schwerpunkt bezog sich auf stationäre Patienten mit milder bis schwerster COVID-19-Erkrankung. Zunächst wurde ermittelt, ob eine andere COVID-19 gerichtete („off-label“) Therapie eingeleitet würde (nach ausführlicher und schriftlicher Aufklärung von Patienten/Eltern). Mögliche zur Behandlung von COVID-19 verwendete Medikamente wurden in einer Tabelle alphabetisch aufgelistet. Die Therapieauswahl sollte jeweils für einen „Standardpatienten“ bzw. einen „Patienten mit erhöhtem Risiko“ für einen schweren Verlauf einer Viruserkrankung (z. B. aufgrund einer relevanten Immundefizienz oder schweren kardiopulmonalen, nephrologischen bzw. neurodegenerativen Grunderkrankung) in unterschiedlichen COVID-19-Erkrankungsstadien (Stufe I: Pneumonie mit stationärem Aufenthalt und Sauerstoffbedarf; Stufe II: plus respiratorische Verschlechterung und/oder drohendem Zytokinsturm; Stufe III: kritisch kranker

Patient mit „acute respiratory distress syndrome“ [ARDS] bzw. Multiorganversagen) getroffen werden. Als Kriterien für Stufe II der COVID-19-Erkrankung wurden folgende Parameter angegeben: *klinische Parameter*: ↑ Atemfrequenz, ↑ O₂-Bedarf, ↑ pCO₂; Röntgen Thorax/CT Thorax mit bilateralen Infiltraten, subpleuralen Milchglasstrübungen oder Konsolidierung; *laborchemische Parameter*: ↓ Lymphozyten, ↓ Thrombozyten, ↑ IL-6, ↑↑ CRP, ↑ PCT, ↑ IL-2R, ↑ Ferritin, ↑ LDH, ↑ Transaminasen, ↑ D-Dimere, ↑ Troponin [11].

Datenanalyse

Die statistische Analyse der Unterschiede zwischen den jeweiligen Subgruppen der Teilnehmer (unterteilt nach Art der Einrichtung, Beschäftigungsdauer und Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit COVID-19) wurde mittels R (v 3.4.4) und dplyr (v 0.7.8) Software durchgeführt. „Double sided Fisher’s exact test“ und Cochran-Mantel-Haenszel-Test wurden angewendet.

Ergebnisse

Charakteristik der Umfrageteilnehmer (■ Tab. 1)

Die Umfrage wurde von 71 ärztlichen Kollegen der GKJR ausgefüllt, entsprechend 27,3 % aller ärztlichen GKJR-Mitglieder.

Umgang mit DMARDs im Rahmen der COVID-19-Pandemie

Drei Teilnehmer der Umfrage (4,2%), würden präventiv (d. h. ohne nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion) eine vorbestehende Dauertherapie bei Patienten mit klinisch inaktiver Grunderkrankung reduzieren bzw. absetzen. Diese 3 Kollegen würden v. a. eine aktuelle Steroidtherapie kritisch reevaluieren.

Die ■ Abb. 1 zeigt den Umgang mit der antirheumatischen Dauermedikation bei Kindern und Jugendlichen, die mit Zeichen einer beginnenden COVID-19-Erkrankung (mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion) zunächst ambulant geführt werden könnten. Zirka 10 % der

Z Rheumatol 2020 · 79:710–717 <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00854-8>
© Der/die Autor(en) 2020

A. Janda · C. Schuetz · M. Heeg · K. Minden · C. M. Hedrich · T. Kallinich · C. Hinze · A. Schulz · F. Speth

COVID-19: Behandlungsstrategien der deutschsprachigen Kinderreumatologen. Ergebnisse einer Online-Umfrage

Zusammenfassung

Hintergrund. Zuverlässige Daten zu Verlauf und Therapie von COVID-19 („corona virus disease 2019“) bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen unter Immunsuppression fehlen.

Ziel der Arbeit. Abbildung individueller Strategien der Mitglieder der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) im Umgang mit COVID-19.

Methodik. Mittels Online-Umfrage wurden im Mai 2020 das Meinungsbild der GKJR-Mitglieder zum Umgang mit DMARDs („disease-modifying anti-rheumatic drugs“) bei COVID-19-Erkrankung sowie die Bereitschaft zum Einsatz spezieller Therapieansätze bei Patienten mit unterschiedlicher Schwere von COVID-19 erhoben.

Ergebnisse. Es nahmen 71 Kollegen (27,3% aller befragten ärztlichen Mitglieder) an der Umfrage teil; davon hatten 28,2% bereits Patienten mit COVID-19 betreut. Über 95% der Teilnehmer lehnten eine

präventive Anpassung der antirheumatischen Therapie im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie ab. Bei ambulanten Patienten unter Immunsuppression mit nachgewiesener COVID-19-Erkrankung würden mehr als 50% der Teilnehmer folgende Therapien aussetzen: intravenöse hoch dosierte Steroide, Cyclophosphamid, Anti-CD20-Antikörper, sowie eine BAFF-, CTLA-4-, TNF- α -Blockade. Hingegen würden nichtsteroidale Antiphlogistika, Hydroxychloroquin (HCQ), orale Steroide, Mycophenolat, IL-1-Blockade sowie Immunglobuline (Ig) von >70% der Kollegen weiter fortgeführt. Bei stationären Patienten mit COVID-19 würden insgesamt 74,6% der Kollegen eine COVID-19-gerichtete Therapie erwägen. Bei stabilem Verlauf unter O₂-Therapie (Stufe I) würden am häufigsten HCQ (18,3%), Azithromycin (16,9%) und Ig (9,9%) in Betracht gezogen. Bei drohendem (Stufe II) bzw. manifestem Zytokinsturm (Stufe III) würden am häufigsten Anakinra

(40,8% bei Stufe II bzw. 46,5% bei Stufe III), Tocilizumab (26,8% bzw. 40,8%), Steroide (25,4% bzw. 33,8%) und Remdesivir (29,6% bzw. 38,0%) eingesetzt. Von vielen Kollegen wurde betont, dass die Therapiestrategie individuell und der klinischen Situation entsprechend angepasst werden soll. **Diskussion.** Die Ergebnisse der Online-Umfrage sind vor dem Hintergrund einer aktuell in Deutschland niedrigen Prävalenz von COVID-19 zu sehen und spiegeln somit theoretische Überlegungen der Befragten wider. Da Kinder derzeit nicht im Fokus von prospektiven COVID-19-Studien stehen, scheint der kontinuierliche und kritische kollegiale Fachaustausch bei Therapieentscheidungen umso wichtiger zu sein.

Schlüsselwörter

Kinder · Rheumatologie · COVID-19 · Therapie · SARS-CoV-2

COVID-19: treatment strategies of German-speaking pediatric rheumatologists. Results of an online survey

Abstract

Background. Reliable data on the course and treatment of pediatric COVID-19 („corona virus disease 2019“) in immunosuppressed patients with rheumatic diseases are missing.

Aim. Delineation of individual strategies of the members of the Society for Pediatric Rheumatology (GKJR) in cases of COVID-19.

Methods. In May 2020 all GKJR members were invited to take part in an online survey. Opinion data regarding an approach using disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) in cases of COVID-19 as well as the readiness to use new therapeutic agents in patients in different stages of the disease were collected.

Results. A total of 71 respondents (27.3% of all contacted pediatric rheumatologists) took part in the survey. Of these 28.2% had treated patients with COVID-19. Over 95% of the respondents did not support a preventive adaptation of the anti-rheumatic treatment

during the SARS-CoV-2 pandemic. In the case of outpatients under immunosuppression with proven COVID-19 more than 50% of the respondents would refrain from administering intravenous high-dose steroids, cyclophosphamide, anti-CD20 antibodies as well as BAFF, CTLA-4 and TNF-alpha blockades. Conversely, >70% of the respondents would continue the treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hydroxychloroquine (HCQ), oral steroids, mycophenolate, IL-1 blockade and immunoglobulins (Ig). In the case of inpatients 74.6% of respondents would consider targeted COVID-19 treatment. In stable patients with oxygen treatment (stage I) HCQ (18.3%), azithromycin (16.9%) and Ig (9.9%) were most frequently used. In cases of early signs (stage II) or a manifest cytokine storm (stage III) anakinra (40.8% for stage II and 46.5% for stage III), tocilizumab (26.8% and 40.8%, respectively), steroids (25.4% and

33.8%, respectively) and remdesivir (29.6% and 38.0%, respectively) were most frequently used. The need for a personalized approach based on the current clinical situation was emphasized by many respondents.

Conclusion. The currently low prevalence of COVID-19 in Germany limits the general clinical experience. Therefore, the presented results have to be interpreted with caution and mostly as hypothetical treatment considerations. It is to be expected that there will always be a limited amount of evidence on pediatric COVID-19; therefore, a continuous and critical exchange of expert opinions on the treatment strategies is important.

Keywords

Children · Rheumatic diseases · COVID-19 · Therapy · SARS-CoV-2

Tab. 1 Charakteristik der Umfrageteilnehmer ($n = 71$). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Einrichtungen unterschiedlicher Versorgungsstufen ($p = 0,765$), deren Berufserfahrung ($p = 0,222$) und deren persönlicher Erfahrung in der Betreuung von COVID-Patienten ($p = 0,109$)

| Typ der Einrichtung | |
|--|-------------|
| Universitätsklinik | 26 (36,6 %) |
| Nichtuniversitäre Klinik | 27 (38,0 %) |
| Praxis | 18 (25,4 %) |
| Beschäftigungsdauer in der Kinderrheumatologie | |
| <5 Jahre | 5 (7,0 %) |
| 5–10 Jahre | 16 (22,5 %) |
| >10 Jahre | 50 (70,4 %) |
| Erfahrung in der Behandlung von COVID-19-Patienten | |
| Ja | 20 (28,2 %) |
| Nein | 51 (71,8 %) |

Teilnehmer haben betont, dass die Therapiestrategie in dieser Situation von der Schwere der SARS-CoV2-Infektion, Aktivität der Grunderkrankung, Dosierung und Kombination von DMARDs sowie der Vorgeschichte des Patienten abhängig wäre. Manche Teilnehmer haben sich zu Medikamenten, die sie selbst nie anwenden, nicht geäußert.

Befragte aus den nichtuniversitären Kliniken und niedergelassenen Praxen gaben tendenziell etwas häufiger an, nachfolgende Medikamente bei ambulanter COVID-19-Erkrankung auszusetzen: subkutane TNF- α -Blockade (Nicht-Uniklinik: 15/27 und Praxis: 13/18 vs. Uniklinik: 6/26; $p = 0,008$), mTOR-Inhibitoren (10/27 und 11/18 vs. 4/26; $p = 0,014$), IL-1-Blockade (Canakinumab: 13/27 und 10/18 vs. 5/26; $p = 0,022$; Anakinra: 7/27 und 8/18 vs. 3/26; $p = 0,044$); Mycophenolat-Mofetil (6/27 und 9/18 vs. 3/26; $p = 0,022$) und intravenöse und subkutane Immunglobuline (1/27 und 3/18 vs. 0/26; $p = 0,025$). Auch die Berufserfahrung hat Einfluss auf den Umgang mit einer vorbestehenden antirheumatischen Dauertherapie, so würden Kollegen mit längerer Berufserfahrung seltener eine subkutane TNF- α -Blockade bei einer ambulant zu führenden COVID-19-Erkrankung auslassen (Erfahrung <5 Jahre: 3/5, 5 bis 10 Jahre: 10/16 vs. >10 Jah-

re: 21/50; $p = 0,006$), jedoch würden sie häufiger eine intravenöse Therapie mit Cyclophosphamid (3/5 vs. 14/16 und 38/50; $p = 0,030$) oder eine Prednisolonstoßtherapie (3/5 und 11/16 vs. 35/50; $p = 0,045$) pausieren. Hingegen hatte die praktische Erfahrung in der Behandlung von COVID-19-Erkrankten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf diese Therapieentscheidungen.

Therapieansätze bei pädiatrischen Patienten mit COVID-19

Eine COVID-19 gerichtete („off-label“) Therapie zusätzlich zu einer leitlinienkonformen Standardtherapie einer Pneumonie konnten sich 74,6% der Teilnehmer der Umfrage vorstellen. Diese Entscheidung war unabhängig von Einrichtung, Berufserfahrung sowie praktischer Erfahrung in der Behandlung von COVID-19-Patienten. Das Gesamtergebnis zu möglichen Therapieansätzen ist in **Abb. 2** dargestellt. Ein statistischer Unterschied zwischen Therapieansätzen für Standard- und Risikopatienten wurde nicht festgestellt.

Zusätzlich zu den vorgegebenen Antworten wurde von einem Befragten der mögliche Einsatz von niedrig dosiertem Heparin und ggf. Defibrotid vorgeschlagen.

Sieben Teilnehmer der Umfrage würden eine COVID-19-gerichtete („off-label“) Therapie nur nach Rücksprache mit Kollegen aus einer universitären Einrichtung oder der Intensivstation evtl. einsetzen. Ein Teilnehmer würde intravenöse Immunglobuline nur dann anwenden, wenn das Präparat nachweislich spezifische Anti-SARS-CoV-2-Antikörper enthielte. Mehrere Kollegen hoben die Heterogenität des klinischen Verlaufs von COVID-19 hervor und betonten, dass eine Therapieentscheidung immer individuell der klinischen Situation angepasst erfolgen sollte.

Diskussion

Der hier präsentierte Online-Survey gibt ein aktuelles Stimmungsbild der teilnehmenden deutschen Kinderrheumatologen zum Umgang mit Rheumapatienten während der SARS-CoV-2-Pande-

mie und der Behandlung von an COVID-19 erkrankten Kindern wieder. Im Einklang mit Empfehlungen nationaler und internationaler rheumatischer Fachgesellschaften [8, 18, 26] lehnen es >95% der Teilnehmer der Umfrage ab, eine vorbestehende antirheumatische Dauertherapie präventiv (d. h. ohne nachgewiesene COVID-19-Infektion) zu reduzieren bzw. abzusetzen.

Im Fall von ambulanten Patienten mit beginnender COVID-19-Erkrankung haben sich fast alle Teilnehmer für eine unveränderte Fortsetzung der Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Hydroxychloroquin und subkutanen oder intravenösen Immunglobulinen geäußert. Dies steht im Einklang mit dem aktuellen Wissensstand. Bisher gibt es keine Hinweise für einen negativen Einfluss dieser Medikamente auf den COVID-19-Erkrankungsverlauf [1, 21]. Die Mehrheit der Kollegen würde auch eine vorbestehende orale Steroidtherapie weiterführen, allerdings eine höhere Dosierung von >2 mg/kg/Tag reduzieren. Die Fortsetzung einer Steroiddauertherapie wird im Hinblick auf eine potenzielle Nebennierenrindeninsuffizienz (bei einer Vorbehandlung >14 Tage) so auch von den rheumatischen Fachgesellschaften empfohlen [8, 9]. Hingegen würden 69% der Teilnehmer eine hoch dosierte intravenöse Steroidstoßtherapie pausieren. Im Einklang mit den Ergebnissen zur Dauertherapie kann man spekulieren, dass diese Patienten dann alternativ eine niedrig dosierte Steroid-„bridging“-Therapie mit Prednisolon ≤ 2 mg/kg/Tag erhalten könnten. Die klare Empfehlung gegen eine Fortsetzung von B- und T-Zell-wirksamen Medikamenten mit (immunologisch) langer Halbwertszeit wie Cyclophosphamid, JAK-Inhibitoren, Anti-CD20- und Anti-BAFF-Antikörpern sowie CTLA-4-IgG ist immunologisch nachvollziehbar [14]. Zudem würde der große Teil der Teilnehmer auch TNF-Inhibitoren und IL-12/23-Inhibitoren pausieren (s. **Abb. 1**). Hingegen spricht sich eine Mehrheit für eine Fortsetzung von Dapson, Mycophenolat, Leflunomid, Methotrexat, Azathioprin und Calcineurininhibitoren aus, wobei die jeweilige Medikation dann von einem

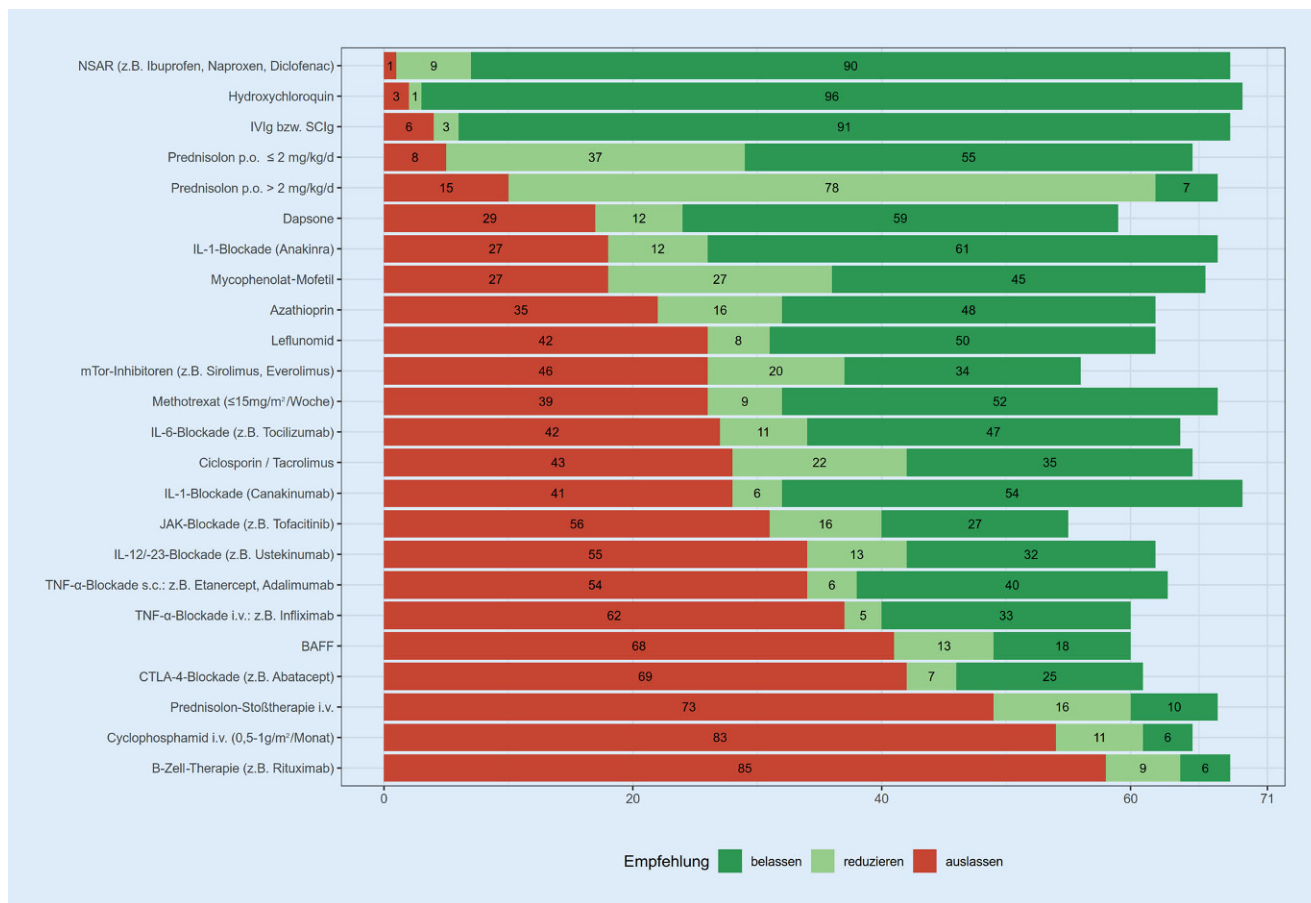


Abb. 1 ▲ Umgang mit vorbestehenden antiphlogistischen, immunmodulatorischen und immunsuppressiven Medikamenten bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und gesicherter COVID-19-Erkrankung in der ambulanten Betreuung ($n = 71$). Die Zahlen in den Balken entsprechen dem Anteil der jeweiligen Antworten in Prozenten (abgerundet). Die leeren Balken rechts im Graph repräsentieren fehlende Antworten

Teil der Kollegen in reduzierter Dosis verabreicht würde. Es ist zu vermuten, dass die Subgruppe der teils stark antiproliferativen Medikamente wie Azathioprin, Mycophenolat und Calcineurininhibitoren aus Sorge vor einem schweren Schub z. B. bei Kollagenosen und Vaskulitiden weiter fortgesetzt würden. Bei COVID-erkrankten Patienten, die eine solche fortgesetzte antirheumatische Therapie erhalten, könnten engmaschige Laborkontrollen auf Blutbildveränderungen, Leber- und Nierentoxizität sowie im Einzelfall auch immunologische Parameter wie IgG, IgM und CD4-T-Zellen die Sicherheit der Anwendung erhöhen [25]. Die Mehrheit spricht sich auch gegen eine COVID-bedingte Beendigung einer Anti-IL-1- und Anti-IL-6-Therapie aus. Dies ist ein wichtiger Aspekt, da z. B. die Beendigung einer kurz wirksamen IL1-gerichteten Therapie wie Anakinra

das Risiko eines Rebound-Phänomens in sich birgt und die zugrunde liegenden (systemischen) rheumatischen oder inflammatorischen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für ein Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) mit sich bringen, eine Komplikation die auch bei einigen COVID-19-Patienten beobachtet wurde [16, 19]. Bei Präparaten, die seltener bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen eingesetzt werden, wie z. B. Dapson, mTor-Inhibitoren oder JAK-Blockade, konnte die Unsicherheit der Umfrageteilnehmer dokumentiert werden, die sich durch eine relativ hohe Zahl an fehlenden Antworten ausdrückte.

Der Einsatz möglicher COVID-19-gerichteter („off-label“) Therapien in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist umstritten. Dreiundfünfzig (74,6%) der Kollegen könnten sich be-

reits im Frühstadium einer manifesten COVID-19-Erkrankung, bei stationärer Aufnahme wegen Sauerstoffbedarf, den Einsatz einer Off-label-Medikation vorstellen, wenn diese additiv zu einer leitlinienkonformen Pneumonietherapie und unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Situation erfolgt. Mehr als zwei Drittel würden dieses Vorgehen erst im Stadium einer vorgeschrittenen Erkrankung befürworten, nach Beginn eines Zytokinsturms und/oder bei progredienter respiratorischer Insuffizienz (Stufe II und III der Erkrankung). Die Ausrichtung der COVID-19-gerichteten Therapie wandelt sich dabei mit zunehmender Schwere der Erkrankung. Eine Therapie mit Hydroxychloroquin und Azithromycin wurde dabei von den Teilnehmern der Studie eher in der frühen Phase der Erkrankung als relevante Option eingestuft. Die Wertig-

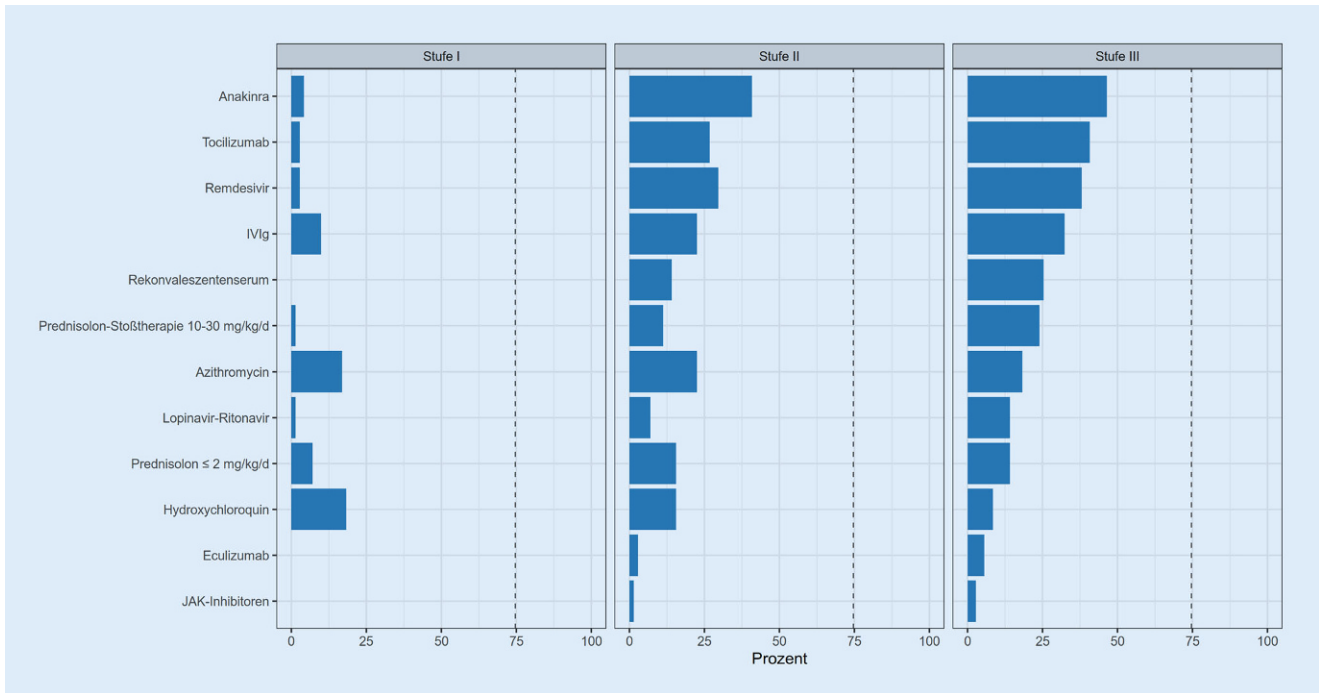


Abb. 2 ▲ Mögliche COVID-19-gerichtete („off-label“) Therapieansätze (100 % entspricht 71 Teilnehmern der Umfrage; die gestrichelte Linie zeigt den Anteil der zur Off-label-Therapie bereiten Kollegen, $n = 53$)

keit der Steroidtherapie nimmt mit der Schwere der Erkrankung zu, im Stadium III würden insgesamt 33,8 % (24/71) der Kollegen den Einsatz von oralen oder intravenösen Steroiden befürworten. Intravenöse Immunglobuline (IVIg) haben einen Stellenwert in allen 3 Krankheitsstadien. Die Daten für Steroide und Immunglobuline decken sich mit aktuellen Real-life-Behandlungsdaten weltweit [13]. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung und drohendem oder bereits laufendem Zytokinsturm neigen die Kollegen zum Einsatz einer IL-1- bzw. IL-6-Blockade sowie zur Gabe von Konvaleszentenplasma. Aus den vorgeschlagenen antiviralen Präparaten wurde nur Remdesivir von den Befragten in Betracht gezogen. Remdesivir würde dabei erst später im Verlauf eingesetzt, ob es dabei kombiniert mit einer Zytokinblockade erfolgen würde, bleibt aufgrund der Fragestellung des Surveys zwar offen, wird aktuell aber in einer globalen randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studie untersucht [28]. Eine Kombination aus antiviraler Medikation und/oder Immunglobulingabe oder Konvaleszentenplasma auf der einen Seite mit einer antiinflammatori-

schen Therapie aus Zytokininhibitoren und/oder Steroiden auf der anderen Seite könnte eine mögliche Therapiestrategie darstellen und wurde in Einzelfällen auch bereits publiziert [16]. Aktuell haben Eculizumab und JAK-Inhibitoren für die Teilnehmer der Studie keine Bedeutung in der Behandlung von COVID-19. Wir konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den in Betracht gezogenen Therapien für Standard- und Risikopatienten feststellen. Aktuelle Studien zum frühen vs. späten Einsatz COVID-19-gerichteter Therapien im Krankheitsverlauf werden derzeit für Hydroxychloroquin, Remdesivir und Tocilizumab durchgeführt (<https://clinicaltrials.gov>) und könnten in Zukunft ggf. eine Basis für differenzierte Empfehlung für Hochrisikopatienten schaffen.

Limitationen

In der Umfrage konnten nur eingeschränkt therapeutische Entscheidungsprozesse abgebildet werden. Die Heterogenität der klinischen Situation und mögliche (Kombinations-)Therapien konnte nicht berücksichtigt werden.

Dank der sehr niedrigen COVID-19-Prävalenz in Deutschland ist die praktische Erfahrung der Befragten niedrig, und die Aussagen basieren größtenteils auf hypothetischen Überlegungen. Die Schlussfolgerungen müssen mit Vorsicht interpretiert werden und sollen nicht als eine Empfehlung gelten.

Ausblick

Aktuell geht die Ausbreitungsgeschwindigkeit der SARS-CoV-2-Infektion in Deutschland und Europa zurück [24], jedoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass mit steigender Prävalenz auch die Anzahl schwerer Fälle steigt, weiterhin hoch, zudem ist ein rekurrierender Verlauf nicht ausgeschlossen. Wir sollten für eine längere Auseinandersetzung mit der Erkrankung vorbereitet sein. Die steigende klinische Erfahrung und die Daten aus kontrollierten Studien werden es ermöglichen, den therapeutischen Entscheidungsprozess zu präzisieren. Deshalb ist eine Wiederholung der Umfrage im späteren Verlauf der Pandemie geplant.

Fazit für die Praxis

- Die Evidenzlage bezüglich des Umgangs mit immunsuppressiven Basistherapien bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen im Rahmen der COVID-19-Pandemie ist aktuell nicht ausreichend.
- Klinische Studien werden im Verlauf eine Präzisierung der therapeutischen Ansätze, auch nach individuellen Risikofaktoren, ermöglichen; es ist aber zu erwarten, dass die Datenlage betreffend die Therapie von COVID-19-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen eingeschränkt bleiben wird.
- Die medikamentöse Therapie muss im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung individuell angepasst werden, eine Pauschalisierung der Therapieansätze ist nicht möglich; ein kontinuierlicher interdisziplinär kollegialer Fachaustausch ist nötig.

Korrespondenzadresse

MUDr. A. Janda, MSc, PhD

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Ulm
Eythstr. 24, 89075 Ulm, Deutschland
ales.janda@uniklinik-ulm.de

Danksagung. Die Umfrage wurde unter der Schirmherrschaft des Vorstands der GKJR durchgeführt. Wir möchten uns bei Frau Jana Hörstermann für Hilfe mit Vorbereitung der Online-Umfrage in SurveyMonkey® bedanken.

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Janda, C. Schuetz, M. Heeg, K. Minden, C.M. Hedrich, T. Kallinich, C. Hinze, A. Schulz und F. Speth geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Von allen an der Befragung Beteiligten liegt eine schriftliche Einverständniserklärung vor. Die Zustimmung einer Ethikkommission war nicht notwendig.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jegli-

chem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. AgencyEM (2020) EMA advice on the use of NSAIDs for Covid-19. *Drugs Ther Bull* 58:69. <https://doi.org/10.1136/dtb.2020.000021>
2. American Academy of Pediatrics (2020) Critical Updates on COVID-19. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/>. Zugegriffen: 26. Mai 2020
3. API (2020) Neuartiges Coronavirus. <http://www.api-ev.eu/neuartiges-Coronavirus>. Zugegriffen: 26. Mai 2020
4. Armann JP, Diffloth N, Simon A et al (2020) Hospital admission in children and adolescents with COVID-19. Early results from a national survey conducted by the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI). *Dtsch Arztebl Int* 117:373–374. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0373>
5. BIKER Register <http://www.biker-register.de/>. Zugegriffen: 8. Juni 2020
6. Castagnoli R, Votto M, Licari A et al (2020) Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467>
7. COVID-19 Treatment Guidelines Panel (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Zugegriffen: 26. Mai 2020
8. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (2020) COVID-19 – Medikamentöse Therapie bei Kindern. <https://www.dgkj.de/unsere-arbeit/wissenschaft/stellungnahmen/ansicht/covid19-medikamentose-therapie-bei-kindern?chash=86d839b6088edfd9d65dc2fe54a4e637>. Zugegriffen: 26. Mai 2020
9. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (2020) Empfehlungen während der SARS-CoV-2/Covid 19-Pandemie. <https://dgrh.de/Start/Publikationen/Empfehlungen/Therapie-bei-besonderen-Situationen/Empfehlungen-waehrend-der-SARS-CoV-2-Covid-19-Pandemie.html>. Zugegriffen: 26. Mai 2020
10. DGPI: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (2020) COVID-19 Survey-Update: KW21 – Fallmeldungen bleiben stabil. <https://dgpi.de/covid-19-survey-update-kw21/>. Zugegriffen: 26. Mai 2020
11. DGPI: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (2020) Stellungnahme der DGPI, GPP, API, GKJR und STAKOB zur medikamentösen Behandlung von Kindern mit COVID-19 (Stand 07.04.2020). <https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentose-behandlung-von-kindern-mit-covid-19/>. Zugegriffen: 26. Mai 2020
12. European Centre for Disease Prevention and Control (2020) Paediatric inflammatory multi-system syndrome and SARS-CoV-2 infection in children—15 May 2020. Stockholm
13. Fajgenbaum DC, Khor JS, Gorzewski A et al (2020) Treatments administered to the first 9152 reported cases of COVID-19: a systematic review. *Infect Dis Ther*. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00303-8>
14. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM (2020) COVID-19: immunology and treatment options. *Clin Immunol*. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>
15. Ferro F, Elefante E, Baldini C et al (2020) Editorial COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol* 38:175–180
16. Franzetti M, Pozzetti U, Carugati M et al (2020) Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe coronavirus disease 2019: a case report. *Int J Infect Dis*. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.050>
17. Gao Y, Chen Y, Liu M et al (2020) Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.017>
18. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (2020) Handlungsempfehlungen der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie bzgl. SARS-CoV-2 bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen oder autoinflammatorischen Erkrankungen Version 4.0
19. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW et al (2006) Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med* 355:581–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055137>
20. Hedrich CM (2020) COVID-19 – Considerations for the paediatric rheumatologist. *Clin Immunol* 214:108420. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108420>
21. König MF, Kim AH, Scheetz MH et al (2020) Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217690>
22. Ludvigsson JF (2020) Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
23. Minotti C, Tirelli F, Barbieri E et al (2020) How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.026>
24. Nationale Plattform für geographische Daten (NPGeo) (2020) Corona <https://npgeo-corona-npgeo-de.hub.arcgis.com/>. Zugegriffen: 19. Juni 2020
25. Ortiz-Alvarez O, Morishita K, Avery G et al (2004) Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 31:2501–2506
26. Paediatric Rheumatology European Society (2020) Updated PRES recommendations for coronavirus outbreak. <https://www.pres.eu/news/newsstory.html?id=29>. Zugegriffen: 26. Mai 2020

27. Pain CE, Felsenstein S, Cleary G et al (2020) Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. *Lancet Rheumatol*. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30137-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30137-5)
28. Roche Group Media Relations (2020) Roche initiates phase III clinical trial of Actemra/RoActemra plus remdesivir in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-05-28.htm>. Zugegriffen: 8. Juni 2020
29. Speth F, Wellinghausen N, Haas JP (2013) Medikamentöse Prophylaxe während intensivierter Immunsuppression bei Kindern und Jugendlichen: Teil 2. *Z Rheumatol* 72:896–909. <https://doi.org/10.1007/s00393-013-1203-0>
30. Speth F, Wellinghausen N, Haas JP (2013) Medikamentöse Prophylaxe während intensivierter Immunsuppression bei Kindern und Jugendlichen: Teil 1. *Z Rheumatol* 72:814–821. <https://doi.org/10.1007/s00393-013-1200-3>
31. Streng A, Hartmann K, Armann J et al (2020) COVID-19 in hospitalized children and adolescents: a systematic review on published case series (as of 31.03.2020) and first data from Germany. *Monatsschr Kinderheilkd*. <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00919-7>
32. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al (2020) Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-coV-2. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>

Wenn Rheuma sich nicht an Organgrenzen hält

Begleiterkrankungen im Fokus

Bei vielen Patienten greifen die rheumatypischen Entzündungen auch auf andere Organe und Gewebe über und verursachen Begleiterkrankungen, die prinzipiell den ganzen Körper betreffen können. Für Rheumatologen bedeutet dies, dass sie immer den ganzen Patienten im Blick behalten müssen, um frühzeitig auf Veränderungen reagieren und die Therapie anpassen zu können.

„Das eine“ Rheuma gibt es nicht. Unter dem Begriff der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen werden sehr unterschiedliche Krankheitsbilder zusammengefasst, deren Gemeinsamkeit eine Fehlsteuerung des Immunsystems ist. Hierdurch kommt es zu Angriffen auf körpereigenes Gewebe und in der Folge zu chronischen Entzündungen. „Weil Immunzellen und ihre Botenstoffe frei im Körper zirkulieren, können prinzipiell alle Körperbereiche von der Entzündung betroffen sein“, sagt Prof. Dr. Andreas Krause, Chefarzt am Immanuel Krankenhaus Berlin. Wie Daten aus der Kerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums zeigen, sind rund 80 Prozent der Patienten mit klassischem Gelenkrheuma von mindestens einer Begleiterkrankung betroffen, bei anderen rheumatischen Erkrankungen liegt die Zahl ähnlich hoch.

Erheblicher Einfluss auf die Lebensqualität

Begleiterkrankungen wie Herz-Kreislauf-Beschwerden, Lungenerkrankungen oder Depressionen haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, den Krankheitsverlauf und die Wirksamkeit der Medikation. Nicht alle Erkrankungen seien jedoch gleichermaßen im Bewusstsein der behandelnden Ärzte präsent: Während das erhöhte Osteoporose- oder Infektionsrisiko von Rheumapatienten in der Regel berücksichtigt werde, sei das bei anderen Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Depressionen oft nicht der Fall.

Auch eine Lungenbeteiligung wird oft lange nicht erkannt. Von großer Bedeutung sind hier die sogenannten interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD), die das Bindegewebe und Stützgewebe der Lunge betreffen und es durch die permanente Entzündung vernarben lassen. Hierdurch geht gesundes Lungengewebe verloren, mit der Zeit leiden die Patienten an Kurzatmigkeit und Husten, und in 10 bis 20 Prozent der Fälle tragen die

Lungenschäden auch zum vorzeitigen Tod der Patienten bei.

„Auch um andere Begleiterkrankungen frühzeitig erkennen und behandeln zu können, sind sorgfältige Vorsorgeuntersuchungen notwendig“, mahnt auch DGRh-Kongresspräsident Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops vom Klinikum der Universität München. Die hierfür notwendige Zeit stehe aufgrund des rheumatologischen Fachärztemangels jedoch häufig nicht zur Verfügung. Kurzfristige Abhilfe könnten einfache, wenig zeitaufwändige Screeningmethoden schaffen, die eventuell auch vom nicht-ärztlichen rheumatologischen Assistenzpersonal übernommen werden könnten, so die DGRh. Auf Dauer sei eine angemessene Versorgung von Patienten mit Begleiterkrankungen jedoch nur möglich, wenn die Zahl internistisch-rheumatologischer Fachärzte deutlich gesteigert werde.

Literatur:

- Deutsches Rheumaforschungszentrum. Daten der Kerndokumentation 2018. <https://www.drfs.de>
- Krause A, Rubbert-Roth A. Lungenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2019; 78:228-235
- Krüger K, Krause A. Komorbiditäten. *Z Rheumatol* 2019; 78:218-220
- Krüger K, Nüßlein H. Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2019; 78:221-227
- Lorenz H-M, Kneitz C. Infektionen. *Z Rheumatol* 2019; 78:236-242
- Radner H et al. Treatment Patterns of Multimorbid Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from an International Cross-sectional Study. *J Rheumatol*. 2015 Jul;42(7):1099-104.

S. Priester, Pressestelle Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)