

Deichwächter oder Treiber?

Warum Kinder eine dämpfende Rolle bei der Ausbreitung von SARS-CoV-2 spielen könnten

Herbert Renz-Polster, MD*; Freia De Bock, MD MPH*; Joachim Fischer, MD MSc*

* Mannheimer Institut für Öffentliche Gesundheit, Sozial- und Präventivmedizin, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, 68167 Mannheim, Deutschland.

Korrespondierender Autor: Herbert Renz-Polster, E-Mail: Herbert.Renz-Polster@kinder-
verstehen.de

Kurzfassung

Die Rolle der Kinder in der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie bleibt unklar. Aus anderen Virusepidemien wurde gefolgert, dass Kinder eine treibende Rolle in der Übertragungskette spielen könnten. Die epidemiologischen Befunde haben diese Annahme jedoch in Frage gestellt, da Kinder nur selten als aktive Infektoren identifiziert wurden. Gleichzeitig scheint die SARS-CoV-2-Pandemie in Bevölkerungen mit einem hohen Anteil an Kindern überraschend langsam voranzuschreiten. In dieser Übersichtsarbeit untersuchen wir die Rolle von Kindern anhand der aktuellen epidemiologischen und wissenschaftlichen Evidenz. Insbesondere gehen wir Anregungen nach, dass Kinder einen eher mäßigenden als erschwerenden Einfluss auf die SARS-CoV-2-Epidemie haben könnten, und fragen, ob dies zum Teil auf altersabhängigen Effekten beruhen könnte.

Schlüsselwörter: SARS-CoV-2, Epidemie, Übertragung, Kinder, Viruslast, Schulschließung, COVID 19

Einleitung

Eine der vielen ungelösten Fragen bei der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie dreht sich um Kinder: Welche Rolle spielen sie in der Übertragungskette? Die wissenschaftliche Evidenzbasis ist widersprüchlich.(1) Einerseits können SARS-CoV-2-positive Kinder und SARS-CoV-2-positive Erwachsene in ihren oberen Atemwegen eine vergleichbare Viruslast tragen, was auf ein ähnliches Infektionspotenzial hindeuten könnte.(2)(3) Andererseits sind die epidemiologischen Daten dünn, wenn es um die aktive Übertragung durch Kinder geht. Fast sieben Monate nach Beginn der Pandemie und mit einer weltweiten Fallbelastung von über 16 Millionen sind relativ wenige gesicherte Dokumentationen einer aktiven Übertragung durch Kinder angefallen.(4) Die Besorgnis, Kinder im Allgemeinen seien als potenzielle Auslöser der Epidemie zu betrachten, muss also erst noch mit Daten aus der realen Welt untermauert werden.

Gleichzeitig gibt es aus Analysen von Schulausbrüchen, Kontaktverfolgungen und Seroprävalenzstudien Hinweise darauf, dass Kinder in Bezug auf ihre epidemiologische Rolle möglicherweise als eine disparate Einheit betrachtet werden müssen, wobei jüngere Kinder seltener sowohl als Infizierte als auch als Infizierte auftreten als ältere Kinder oder Jugendliche.(5)(6)(7)(8)

Kürzlich gab ein weiteres ungelöstes Problem bei der SARS-CoV-2-Pandemie Anlass, die Rolle der Kinder bei der Ausbreitung der Epidemie neu zu bewerten, da die Verbreitung von COVID-19 einen anderen Verlauf genommen hat als ursprünglich vorhergesagt. In vielen Entwicklungsländern scheint die Epidemie langsamer voranzuschreiten und klinisch weniger schwerwiegend zu sein als in den ersten Brutstätten in China, Europa und den USA. Für einige hat dies erneut die Kinder als mögliche Erklärung für die unerwartete Dynamik ins Blickfeld gerückt.(9)

In dieser Arbeit beschreiben wir systematisch die Rolle der Kinder in einem mehrgleisigen Rahmen auf der Grundlage der aktuellen epidemiologischen Befunde sowie der infektiologischen Grundlagenforschung und fragen: Könnten Kinder die SARS-CoV-2-Epidemie eher dämpfen als dass sie sie vorantreiben?

Um diese Hypothese zu untersuchen, bewerten wir die bekannten Fakten über die Übertragung von SARS-CoV-2 und diskutieren, ob einige dieser Faktoren zu einer mäßigenden Wirkung bei Kindern führen können, sowohl in Bezug auf die Geschwindigkeit der Übertragung von SARS-CoV-2 als auch auf den klinischen Schweregrad der Krankheit bei den Infizierten.

Exponat 1: SARS-CoV-2 wird leichter von symptomatischen Personen übertragen

Es ist unbestritten, dass der Kontakt mit einer symptomatischen, d.h. klinisch erkrankten Person das höchste Risiko birgt, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren.(10) Angesichts der geringeren Wahrscheinlichkeit, dass Kinder eine klinische Erkrankung aufweisen, sollte das Risiko für eine bestimmte Person, SARS-CoV-2 von einem Kind zu erwerben, im Vergleich zu einer Infektion von einem Erwachsenen wesentlich geringer sein (natürlich unter der Annahme, dass eine Person mit Kindern und Erwachsenen gleichermaßen interagiert).(11)(12)(13) Nun kann natürlich argumentiert werden, dass die relativ niedrige Prävalenz von COVID-19 bei Kindern ein Phänomen der frühen Welle sein könnte, und dass die Kinder mit fortschreitender Ausbreitung von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung dann aufholen werden. Bislang bestehen jedoch die Unterschiede in der Prävalenz symptomatischer Präsentationen - d.h. der anerkannten COVID-19-Krankheit - zwischen Kindern und Erwachsenen fort.(14)

Exponat 1 verleiht daher der Annahme Glaubwürdigkeit, dass Übertragungseignisse mit geringerer Wahrscheinlichkeit von Kindern verursacht werden.

Exponat 2: SARS-CoV-2 wird weniger leicht von wirklich asymptomatischen Personen übertragen

Es gibt eine beträchtliche Debatte über die Prävalenz und das Infektionspotential von wirklich asymptomatischen Probanden, d.h. von Probanden, die während des gesamten Verlaufs ihrer Infektion keine Symptome entwickeln. Schätzungen für Erwachsene in qualitativ hochwertigen Studien(15)(16)(17)(18) und zwei Meta-Analysen(19)(20) geben diesen Anteil mit etwa 15 Prozent an, wobei die Spanne von 4 bis 33 Prozent reicht. Für Kinder liegen weniger Daten vor. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass wirklich asymptomatische Verläufe altersabhängig sind, mit einer höheren Prävalenz bei jüngeren Erwachsenen(15)(21) und insbesondere bei Kindern.(22)(23)(20) In gut dokumentierten Kontaktstudien sowohl in Haushalten als auch in kommunalen Einrichtungen scheinen wirklich asymptomatische Fälle bei Kindern etwa halb so häufig aufzutreten wie bei Erwachsenen.(24)(25)

Inwieweit asymptomatische Personen in der Lage sind, andere anzustecken, wird noch untersucht. Es hat sich zwar gezeigt, dass wirklich asymptomatische Personen eine Viruslast tragen können, die mit der von symptomatisch Infizierten vergleichbar ist(26)(27)(28), aber es zeichnet sich ein Konsens ab, dass die Übertragungsraten in wirklich asymptomatischen Fällen erheblich niedriger sind als in präsymptomatischen oder symptomatischen Fällen.(29) (19)(20) Eine kürzlich durchgeführte Analyse von Daten auf individueller Ebene legt nahe, dass eine wirklich asymptomatische Übertragung nur einen sehr kleinen Bruchteil der Übertragungen ausmachen kann, und zwar je nach Annahmen in der Größenordnung von 3,4 bis 6,6 Prozent.(30) Da bei Kindern die Wahrscheinlichkeit, einen wirklich asymptomatischen Verlauf zu erleben, vermutlich etwa doppelt so hoch ist wie bei Erwachsenen, spielen sie daher wahrscheinlich auch im Hinblick auf eine asymptomatische SARS-CoV-2-Übertragung eine geringere Rolle als Erwachsene.

Das Exponat 2 verleiht daher ebenfalls der Annahme Glaubwürdigkeit, dass Übertragungsereignisse mit geringerer Wahrscheinlichkeit von Kindern verursacht werden.

Exponat 3: SARS-CoV-2 überträgt sich weniger leicht von leicht betroffenen Personen

In der Literatur besteht Einigkeit darüber, dass Kinder, die an COVID-19 erkranken, im Vergleich zum durchschnittlich erkrankten Erwachsenen um ein Vielfaches wahrscheinlicher nur *leicht klinisch betroffen sind*. Gleichzeitig hat sich gezeigt, dass milde Betroffene zu jedem Zeitpunkt ihres Krankheitsverlaufs weniger ansteckend sind.(31) Auch weisen leicht betroffene Patienten kürzere Infektionsperioden auf.(31) Es überrascht deshalb nicht, dass Individuen mit einem milden klinischen Verlauf von COVID-19 mit reduzierten sekundären Übertragungsraten in Verbindung gebracht wurden.(32) Darüber hinaus weisen sekundäre Fälle möglicherweise signifikant niedrigere Viruslasten auf als Index-Fälle - was im Hinblick auf Kinder relevant ist, da sie gewöhnlich zu den sekundär Infizierten gehören. (33) Wenn also die Formel "schwere COVID-19 Verläufe entsprechen einer stärkeren und längeren Virusverbreitung" zutrifft, sollten Kinder im Allgemeinen eher gutartige Akteure in der Übertragungskette sein, da sie selten schwere klinische Verläufe aufweisen.

Auch Exponat 3 verleiht daher der Annahme Glaubwürdigkeit, dass Übertragungsereignisse mit geringerer Wahrscheinlichkeit von Kindern verursacht werden.

Exponat 4: SARS-CoV-2 kann weniger leicht auf Kinder übertragen werden

Das Potenzial zur Übertragung von SARS-CoV-2 hängt zunächst einmal von der Wahrscheinlichkeit ab, sich überhaupt zu infizieren. Inwieweit die Wahrscheinlichkeit, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren, bei Kindern und Erwachsenen unterschiedlich hoch ist, wird immer wieder kontrovers diskutiert. Während einige Studien eine gleiche Infektibilität

vermuten lassen,(11)(34)(35) weisen andere Studien auf eine geringere Wahrscheinlichkeit hin, dass Kinder infiziert werden,(28)(36)(37)(38)(23)(39)(40)(41)(42)(43), wobei es Hinweise gibt, dass dies nur für die jüngere Altersgruppe gilt.(44) Die Befunde einer möglicherweise verringerten Anfälligkeit von Kindern wurden als epidemiologische Artefakte interpretiert, mit der Begründung, dass Kinder während der weit verbreiteten Vorschul- und Schulschließungen(2) möglicherweise einfach nicht die gleichen Möglichkeiten wie Erwachsene hatten, sich anzustecken, oder dass Kinder aufgrund ihrer oft asymptomatischen Präsentation häufiger unentdeckt bleiben.(45) Dieses Argument überzeugt jedoch nicht im Licht von Haushaltsstudien, in denen Indexfälle und ihre Kontakte verlässlich nachverfolgt wurden, und die als unvoreingenommenes Modell zur Messung der differentiellen Empfänglichkeit von Kindern gegenüber Erwachsenen gelten können.(46) Tatsächlich schreiben diese sorgfältig durchgeführten Studien Kindern, die im gleichen Haushalt leben, ein geringeres Infektionsrisiko zu.(47)(28) Obwohl diese Kontroverse noch nicht endgültig geklärt ist, widerlegen die aktuellen Daten nicht die Vorstellung, dass Kinder möglicherweise weniger wahrscheinlich mit SARS-CoV-2 infiziert werden als Erwachsene.

Exponat 4 kann - sofern es sich bestätigt - auch die Annahme stützen, dass Übertragungsereignisse mit geringerer Wahrscheinlichkeit von Kindern ausgehen.

Beweisstück 5: SARS-CoV-2 kann aus biophysikalischen und immunologischen Gründen weniger wahrscheinlich von Kindern übertragen werden

Mehrere Argumentationslinien aus den Bereichen Immunologie und Biophysik können erklären, warum Kinder, selbst wenn sie mit SARS-CoV-2 infiziert sind, ihre Viruslast nicht *so effektiv weitergeben können wie Erwachsene*.

- Bei SARS-CoV-2-Infektionen korreliert die maximale Menge des übertragenen Virusmaterials nicht unbedingt mit der Viruslast in den oberen Atemwegen. Sie hängt

auch - zu einem großen Teil - davon ab, ob auch die Lunge infiziert ist, was zu einer hohen viralen Sputumbelastung führt.(48)(49) Auch erfolgt im Falle einer Beteiligung der Lunge die Virusausbreitung über einen längeren Zeitraum als bei ausschließlicher Beteiligung der oberen Atemwege.(48)(50) In Anbetracht der Tatsache, dass eine Lungenentzündung bei pädiatrischem COVID-19 wesentlich unwahrscheinlicher zu sein scheint als bei erwachsenem COVID-19,(51) sollte die Wahrscheinlichkeit, dass Kinder zu den Personen gehören, die typischerweise hohe Viruslasten übertragen, geringer sein.

- Kinder gehören möglicherweise aus einem anderen, teilweise verwandten Grund nicht zu dieser stark virenstreuenden Unterkohorte: Die Übertragung von SARS-CoV-2 ist eine Frage der Physik der Tröpfchen- und Aerosolverbreitung. Sobald der Husten einsetzt, erreicht eine infizierte Person eine viel grössere Zahl von Menschen, als wenn sie nicht hustet. Die derzeit verfügbaren Daten zeigen, dass bei Kindern, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, die Wahrscheinlichkeit, dass sie husten, wesentlich geringer ist als bei Erwachsenen.(52) Und wenn Kinder husten, ist es zudem weniger wahrscheinlich, dass die Tröpfchen die Erwachsenenhöhe erreichen.
- Die biophysikalische "Benachteiligung" von Kindern könnte für die Übertragung durch Aerosole am relevantesten sein, die für die Ausbreitung von SARS-CoV-2 von großer Bedeutung ist. Hier können infizierte Kinder sowohl aufgrund ihrer milderen klinischen Präsentation(53) als auch aufgrund ihrer kleinen Statur, ihres kleinen Lungenvolumens und ihrer Unfähigkeit, ihren Luftstrom mit Gewalt zu projizieren, erheblich benachteiligt sein.(54) Im Hinblick auf die physiologischen Voraussetzungen der explosiven Artikulation und der Erzeugung starker Luftströme entsprechen Kinder einfach nicht den Standards von Erwachsenen - so ineffizient sie auf ihrer Geburtstagsfeier Kerzen ausblasen können, so wenig sind sie physisch in der

Lage, ihre Viren zu verbreiten - außer bei engem Kontakt mit Gleichaltrigen oder Eltern.

- Der letztgenannte Umstand, d.h. die Neigung von Kindern, im Rahmen enger Kontakte zu bleiben, kann seinerseits für die Übertragungsfrage von hoher - dieses Mal positiver - Relevanz sein. Je regelmässiger die Kontakte zwischen Infizierten und zu Infizierenden sind, desto wahrscheinlicher wird eine mögliche Infektion während der Inkubationszeit auftreten, d.h. während einer Periode mit geringerer Viruslast, und nicht in symptomatischen Stadien, in denen die Viruslast typischerweise höher ist. Dies könnte erklären, warum SARS-CoV-2-Infektionen einen milderen Verlauf nehmen, wenn sie im Haushalt von Familienmitgliedern erworben werden⁽³³⁾ und warum der Schweregrad und die Todesfallrate von COVID-19 in den letzten Monaten so drastisch zurückgegangen sind, während sich die Übertragungsfälle von der Ausbreitung in der Öffentlichkeit auf die Ausbreitung im Haushalt verlagert haben.⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾ Da Kinder möglicherweise die Familienmitglieder mit den konstantesten und intimsten Kontakten in einem bestimmten Haushalt sind, kann es plausibel sein, dass im Falle einer Übertragung durch Kinder der Schweregrad der übertragenen Krankheit in einem günstigeren klinischen Bereich liegt.
- Kinder könnten auch aus immunologischen Gründen schwächere Transmitter sein. Erstens grassieren Infektionen der oberen Atemwege vor allem in der Vorschulaltersgruppe, mit einer hohen Prävalenz adenoviraler, metapneumoviraler, coronaviraler oder respiratorisch-synthitialer Virusinfektionen, die alle um replikative Ressourcen konkurrieren.⁽⁵⁷⁾ Außerdem haben Kinder eine viel höhere angeborene immunologische Fähigkeit, eine starke Abwehr auch gegen bisher unbekannte Krankheitserreger aufzubauen, die es dem kindlichen Wirt möglicherweise ermöglicht, die Replikation einzudämmen und/oder Entzündungen schon auf der Ebene der Schleimhäute zu unterdrücken.⁽⁵⁸⁾ Dies könnte sich zum Teil in einer

schnelleren mukosalen humoralen Immunantwort und IgA-Produktion niederschlagen, was wiederum die Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 bei Kindern verringern könnte.

(59)(60)

Das Exponat 5 verleiht daher erneut der Annahme Glaubwürdigkeit, dass Übertragungsereignisse mit geringerer Wahrscheinlichkeit von Kindern verursacht werden.

Prüfung der Exponate

Die vorgestellten Beweisstücke sprechen für die allgemeine Annahme, dass Kinder weniger wahrscheinlich SARS-CoV-2 übertragen als Erwachsene. Wenn die fünf vorgestellten Exponate durch zukünftige Forschungen faktisch bestätigt werden, würden sie sich auch in einer geringeren Fähigkeit von Kindern niederschlagen, die Infektionskette aufrechtzuerhalten. Dies wiederum könnte auf die Ausbreitung von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung zurückwirken und sowohl die Geschwindigkeit als auch den klinischen Schweregrad der Epidemiewelle in einem bestimmten Land beeinflussen. Schließlich würde die Modellierung der Übertragung von SARS-CoV-2 in einer Bevölkerung mit einem hohen Anteil an Nicht-Transmittern zu einer völlig anderen Epidemiekurve führen als die Modellierung der Übertragung innerhalb intakter, vollständig empfänglicher Übertragungsnetze.

Nach diesen Annahmen sollten Kinder also

- niedrige Übertragungsraten von Kind zu Kind zeigen
- weniger wahrscheinlich Indexfälle in Haushaltsausbreitungen sein
- weniger wahrscheinlich Indexfälle in Schulausbreitungen sein
- weniger geneigt sind, Super-Spreader- Ereignisse auszulösen
- zudem sollten in Ländern, in denen es viele Kinder gibt, weniger schwere Epidemien auftreten.

Diese fünf Prämissen werden in der Tat durch die aktuellen epidemiologischen Daten gestützt:

- Berichte über eine bestätigte Übertragung von Kind zu Kind sind nach wie vor selten. (13)(43)(8)(61)(62)(63)(35)(21)(64) Obwohl dies eine Verzögerung zwischen der "Kinderepidemie" und der "Erwachsenenepidemie"(2) widerspiegeln könnte, sind die Berichte über die Übertragung von Kind zu Kind nach wie vor bemerkenswert selten. Um diese Frage zu klären, sind jedoch mehr Beobachtungen aus Settings mit hoher Inzidenz (d.h. in den Vereinigten Staaten) oder aus Ländern, die zum vollständigen Schulbetrieb zurückgekehrt sind, erforderlich.
- Studien über Haushalts- oder Öffentlichkeitskontakte zeigen, dass Kinder nur selten als Indexfälle fungieren,(65)(66)(24)(67)(68)(41)(50) mit einigen Hinweisen darauf, dass dies bei Kindern ab 10 Jahren anders sein kann.(5) Ob und wie sich dieses Muster mit der Wiedereröffnung von Schulen ändert, wird untersucht.(43) Diese Frage erfordert wiederum kontinuierliche Beobachtungsbemühungen, da die derzeitige Situation mit geringer Inzidenz den Kindern möglicherweise nicht genügend Möglichkeiten bietet,ihr Infektionspotential zu entfalten.
- Mehrere Studien haben bisher die Rolle von Kindern bei vermuteten "Schulausbrüchen" untersucht. Sie haben in der Regel Erwachsene als Urheber des Ausbruchs identifiziert und keine oder nur sehr wenige Fälle der Übertragung durch Kinder innerhalb des schulischen Umfelds festgestellt,(25)(64)(63)(6)(43) mit einer bemerkenswerten Ausnahme in einer französischen und israelischen High School, wo sekundäre Angriffe im schulischen Umfeld in größerem Umfang stattgefunden haben. (7)(94) Eine vergleichende Analyse der Seroprävalenzdaten bei Kindern zwischen Finnland und Schweden, Länder, die während der Pandemie sehr unterschiedliche Schulpolitiken angewandt haben, hat keine messbaren Auswirkungen der Schließung

oder Nichtschließung von Schulen auf die Zahl der Fälle bei Kindern im Schulalter festgestellt.(69)

- Viele der oben genannten Argumente laufen dahingehend zusammen, dass Kinder weniger wahrscheinlich eine Rolle als Super-Spreader spielen; schließlich werden Super-Spreader-Ereignisse eher durch die Übertragung von Aerosolen angeheizt und eher durch hoch ansteckende Personen ausgelöst. Dennoch kann eine Superausbreitung durch Kinder nicht ausgeschlossen werden, da Kinder umherstreifen, sich in Gruppen sammeln und nicht in der Lage sind, Abstand zu halten. Wenn man jedoch bedenkt, dass ein hoher Grad an Ansteckungsfähigkeit mit einer Beteiligung der unteren Atemwege, der Schwere der Erkrankung, dem Vorhandensein von Husten sowie der Fähigkeit, eine hohe Anzahl von Aerosolen zu generieren zusammenhängen, dürften Kinder auch beim super spreading eine untergeordnete Rolle spielen. Tatsächlich ist unseres Wissens bisher kein Kind als Indexfall eines Super-Spreading-Ereignisses impliziert worden.
- Die Todesfallrate von COVID-19 in einem bestimmten Land scheint in umgekehrter Beziehung zum Entwicklungsstand zu stehen, da Länder wie Jordanien, das Westjordanland und der Gazastreifen und viele Länder in Afrika und auf dem indischen Subkontinent vergleichsweise wenige Todesfälle und eine überraschend langsame Ausbreitung der Epidemie SARS-CoV-2 melden, obwohl die Lebensbedingungen oft sehr beengt sind und soziale Distanzmaßnahmen kaum möglich sind.(70) Fünf Monate nach Beginn der Epidemie wird Indiens Sterblichkeitsrate mit 23 pro Million Einwohner angegeben, wobei es Hinweise auf Seroprävalenzraten von bis zu 23 Prozent in einigen Hotspots wie Delhi(71) gibt - im Vergleich zu einer Sterblichkeitsrate von 800 pro Million in Belgien und 700 pro Million in Großbritannien.(72) Ähnliche Proportionen werden aus vielen afrikanischen und anderen Entwicklungsländern des Nahen Ostens wie Jordanien oder Palästina

berichtet.(73)(74)(75) Man könnte zwar argumentieren, dass diese gegenwärtige Situation in Entwicklungsländern auf einen relativ geringen Anteil alter Menschen zurückzuführen ist, aber eine zusätzliche Erklärung könnte angesichts der obigen theoretischen Argumente ebenfalls plausibel sein: nämlich dass dies auf den hohen Anteil von Kindern zurückzuführen ist, die möglicherweise eine mildernde Rolle bei der Verbreitung von COVID-19 in Entwicklungsländern spielen (Anteil der Kinder im Alter von 0-14 Jahren für Afrika: 41%; für Jordanien: 35%; für Indien: 28%; für Italien, Schweden, Belgien: etwa 13-14%).

Die Annahme einer geringeren Rolle von Kindern in der aktuellen COVID-19-Epidemie wurde kritisch kommentiert, hauptsächlich unter Bezugnahme auf drei Beobachtungen:

Erstens hat sich gezeigt, dass Kinder auf ihren oberen Atemwegen eine etwas ähnliche Viruslast tragen wie Erwachsene.(2)(3) Direkte und indirekte Hinweise deuten jedoch darauf hin, dass Messungen der Viruslast möglicherweise kein gutes Maß für die Gesamtinfektiosität sind. Zum einen hat sich gezeigt, dass das von Schleimhäuten abgestrichene Virusmaterial nur ein schlechter Prädiktor für die Menge an wirklich infektiösem Material ist.(76) Darüber hinaus sind Vergleiche der Viruslast zwischen Altersgruppen ohne Anpassung der Probenahmezeitpunkte schwierig zu interpretieren.(33) Vor allem aber, wie oben beschrieben, hängt der Grad der Übertragung der lokalen Flora auch von immunologischen und biophysikalischen Prozessen ab, die bei einer bestimmten Person vorhanden oder nicht vorhanden oder wirksam sein können.

Zweitens wird darauf hingewiesen, dass Kinder bei anderen Epidemien von Atemwegsviren, insbesondere bei der Grippe, eine treibende Rolle spielen.(77) Es gibt jedoch bemerkenswerte Unterschiede in der Rolle von Kindern bei der COVID-19-Pandemie im Vergleich zu den Influenza-Pandemien.(78)(79) Im Falle einer Influenza tragen Kinder in der

Regel eine höhere Viruslast auf ihren oberen Atemwegen als Erwachsene, und sie geben diese auch leicht und über einen längeren Zeitraum ab.(80)(81) Darüber hinaus erkrankten Kinder im Gegensatz zu SARS-CoV-2-Infektionen sehr oft während einer Influenza-Infektion und beginnen dann schnell zu husten und Schleim oder Sputum abzusondern. Es überrascht nicht, dass bei der Influenza mehr als die Hälfte der Aussaat in Familienhaushalte auf Kinder entfällt.(66) Im Gegensatz zur Influenza haben Kinder bei der Ausbreitung von zwei anderen pandemischen Koronakrankheiten, nämlich SARS und MERS, eine völlig andere Rolle als bei der Influenza gespielt. Bei beiden Pandemien erkrankten Kinder weder in nennenswertem Umfang, noch trugen sie offensichtlich wesentlich zur Übertragungskette bei.(82)(83) Bei SARS z.B. wurde nur ein einziger Fall der Übertragung durch einen pädiatrischen Patienten gemeldet.(84)

Drittens wurde ein umgekehrtes Kausalitätsargument für eine potenziell treibende Rolle von Kindern aus den mutmaßlich großen Auswirkungen von Schulschließungen bei der SARS-CoV-2-Epidemie abgeleitet. Bislang sind die Daten über die Wirksamkeit von Schulschließungen als nicht-pharmakologische Intervention bei der SARS-CoV-2-Pandemie jedoch sehr widersprüchlich. Während eine Studie die Schulschließungen als den größten zurechenbaren Effekt unter allen nicht-pharmakologischen Interventionen betrachtete,(85) berichteten andere über mittlere,(86) oder nur geringe bis null Effekte.(87)(88)(89)(23) Diese umstrittene Situation kann sich aus dem Dilemma ergeben, dass viele der nicht-pharmakologischen Maßnahmen innerhalb eines sehr kurzen Zeitrahmens eingeführt wurden und von der Bevölkerungszusammensetzung und dem Verhalten der Bevölkerung überlagert werden, die selbst in den ausgefeiltesten statistischen Ausbreitungsmodellen notorisch schwer zu entwirren sind. Das Gleiche gilt für die retrospektive Modellierung der epidemiologischen Auswirkungen von Schulwiedereröffnungen, bei der die Ergebnisse zwischen keiner Auswirkung auf die Ausbreitung der Epidemie und einem möglichen Beitrag zum

Wiederaufflammen der Übertragung variieren, wobei es einige Hinweise auf altersabhängige Effekte gibt.(90)(91)(92)

Zusammenfassung

Die Übertragung von SARS-CoV-2 ist nachweislich wahrscheinlicher bei Personen, die an COVID-19 erkrankt sind, schwere Krankheitsverläufe haben, präsymptomatisch sind und Husten haben. All diese Merkmale treten bei Erwachsenen kumulativ um ein Vielfaches häufiger auf als bei Kindern. Umgekehrt haben sich Personen als schlechte Verbreiter von SARS-CoV-2 erwiesen, wenn sie leichte Krankheitsverläufe aufweisen oder wirklich asymptomatisch bleiben - Merkmale, die eher für Kinder als für Erwachsene typisch sind. Zudem hängt die Fähigkeit zur Übertragung zunächst davon ab, ob man mit SARS-CoV-2 infiziert ist - ein weiteres Ereignis, das bei Kindern möglicherweise weniger häufig vorkommt als bei Erwachsenen.

Die bisher gesammelten epidemiologischen Daten stimmen mit der Annahme eines geringeren epidemiologischen Potenzials von Kindern überein. Daher sind Kinder möglicherweise nicht "Treiber" der Epidemie, sondern eher "Deichwächter", d.h. sie spielen möglicherweise eine *dämpfende Rolle* bei der Ausbreitung von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung. Diese dämpfende Rolle könnte sowohl epidemiologische als auch klinische Auswirkungen haben:

- Epidemiologisch gesehen könnten sich Kinder sowohl aufgrund ihrer Unfähigkeit, Übertragungsereignisse mit großer Reichweite zu erzeugen, als auch aufgrund ihrer geringeren Fähigkeit, andere anzustecken als gutartig erweisen. Dies würde nämlich die Kinderpopulation zu einer Art epidemiologischer Sackgasse und das Einzelkind zu einem nicht funktionierenden Glied in der Übertragungskette machen - im krassen

Gegensatz zu der bekannten Rolle von Kindern bei der Ausbreitung anderer Viruserkrankungen wie der Grippe.

- Aber auch klinisch gesehen könnten Kinder eher Deichwörter als Treiber sein: Schlechtere klinische Verläufe bei Infizierten wurden mit der Inhalation hoher Virusdosen und damit mit bestimmten Merkmalen des Infektors in Verbindung gebracht, insbesondere mit einer schweren Erkrankung und Husten - alles typische Symptome für erwachsenes COVID-19, aber nicht für pädiatrisches COVID-19. Mit anderen Worten: Es kann durchaus eine bessere Option für eine bestimmte Person sein, SARS-CoV-2 von einem Kind zu erwerben als von einem Erwachsenen.

Als Vorbehalt und Anlass für weitere Diskussionen gibt es Hinweise darauf, dass die Rolle der Kinder teilweise davon abhängen könnte, was als "Kind" betrachtet wird. Sowohl in den immunologischen als auch den epidemiologischen Studien gibt es klare Hinweise darauf, dass sich jüngere Kinder in ihren biologischen Reaktionen auf SARS-CoV-2 von älteren Kindern oder Jugendlichen unterscheiden können.⁽⁹³⁾ Übertragungen im schulischen Umfeld zum Beispiel sind bisher an Grundschulen kaum bekannt, wurden aber an zwei weiterführenden Schulen eindeutig dokumentiert.⁽⁷⁾⁽⁹⁴⁾ Ebenso kann die Übertragung durch pädiatrische Indexfälle in Haushalten altersabhängig sein.⁽⁵⁾ Sowohl die Infektionsraten als auch die Morbiditätsraten folgen in den ersten beiden Jahrzehnten ebenfalls eindeutig einem umgekehrten altersbedingten Muster.⁽⁹⁵⁾ Daher könnte zukünftige Forschung durchaus eine Demarkationslinie identifizieren, jenseits derer Kinder in Bezug auf die COVID-19-Epidemie ein anderes Spiel spielen könnten. Die Frage, wo und wie diese Grenze gezogen werden soll, könnte für politische Entscheidungen, einschließlich der Schulpolitik, von größter Bedeutung sein.⁽⁹⁶⁾

Schlussfolgerung

Die Rolle der Kinder in der SARS-CoV-2-Epidemie bleibt umstritten. Einige Wissenschaftler haben die Öffentlichkeit auf eine potenziell treibende Rolle von Kindern bei der SARS-CoV-2-Epidemie aufmerksam gemacht, die zum Teil auf Laborergebnissen beruht, die eine gleiche Viruslast bei Kindern und Erwachsenen belegen.⁽²⁾⁽¹⁾⁽⁹⁷⁾ Ausgehend von diesen Bedenken haben wir die verfügbare Literatur zur Übertragungsdynamik im wirklichen Leben bewertet. Gemäss dieser Überprüfung spielen Kinder möglicherweise eine günstige, wenn auch komplexe Rolle. Einerseits stehen Hinweise im Raum, dass Kinder sowohl im Hinblick auf die epidemiologische als auch auf die klinische Dynamik eine mildernde Rolle spielen könnten. Andererseits gibt es Hinweise, dass einige dieser Effekte altersabhängig sind, wobei jüngere Kinder eher Kandidaten für eine geringere Rolle bei der Übertragung sind.

Literaturhinweise

1. Mallapaty S. How deadly is the coronavirus? Scientists are close to an answer. *Nature*. 2020 Jun 16;582(7813):467-8.
2. Jones, T., Muhlemann, B., Veith, T., Drosten C. et al. (2020). An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. *zoonosen.charite.de*. Online: https://virologie-ccm.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/virologie-ccm/dateien_upload/Weitere_Dateien/Charite_SARS-CoV-2_viral_load_2020-06-02.pdf.
3. L'Huillier AG, Torriani G, Pigny F, Kaiser L, Eckerle I. Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents. *MedRxiv*. 2020.
4. Munro, A. P. S., & Faust, S. N. (2020). Children are not COVID-19 super spreaders: Time to go back to school. *Archives of Disease in Childhood*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319474>.
5. Park YJ, Choe YJ, Park O, Park SY, Kim Y-M, Kim J, et al. Early Release - Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020 - Volume 26, Number 10—October 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*. [cited 2020 Jul 19]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/10/20-1315_article
6. Fontanet, A.; Grant, R; Tondeur, L.; et al.: SARS-CoV-2 infection in primary schools in northern France: A retrospective cohort study in an area of high transmission, June 23, 2020. Available at: <https://www.pasteur.fr/en/press-area/press-documents/covid-19-primary-schools-no-significant-transmission-among-children-students-teachers>.
7. Fontanet, A.; Tondeur, L.; Madec, Y. et al.: Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study. *medRxiv* 2020.04.18.20071134; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.18.20071134>.
8. Thors VS (o. D). Iceland's data on the infectivity of children cross-infection risk. *European Academy of Pediatrics [Internet]. European Academy of Paediatrics*. 2020 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.eapaediatrics.eu/eap-blog-covid-19-series-5-icelands-data-on-the-infectivity-of-children-cross-infection-risk/#>
9. Cabore JW, Karamagi HC, Kipruto H, Asamani JA, Droti B, Seydi ABW, et al. The potential effects of widespread community transmission of SARS-CoV-2 infection in the World Health Organization African Region: a predictive model. *BMJ Glob Health*. 2020 May;5(5):e002647.
10. Transmission of COVID-19 [Internet]. *European Centre for Disease Prevention and Control*. [cited 2020 Jul 19]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/transmission>
11. Bi, Q., Wu, Y., Mei, S., Ye, C., Zou, X., Zhang, Z., Liu, X., Wei, L., Truelove, S. A., Zhang, T., Gao, W., Cheng, C., Tang, X., Wu, X., Wu, Y., Sun, B., Huang, S., Sun, Y., Zhang, J., ... Feng, T. (2020). Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China:

- A retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5).
12. CDC COVID-19 Response Team. (2020). Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 69(14), 422–426. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>.
 13. World Health Organization (WHO). (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
 14. CDC: Key Updates for Week 25, ending June 20; online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html>.
 15. Yang, R., Gui, X., Xiong, Y.: Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Asymptomatic vs Symptomatic Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e2010182. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10182.
 16. Park SW, Cornforth DM, Dushoff J, Weitz JS. The time scale of asymptomatic transmission affects estimates of epidemic potential in the COVID-19 outbreak. *medRxiv*. 2020:2020.03.09.20033514.
 17. Luo, L., Liu, D., Liao, X.-l., Wu, X.-b., Jing, Q.-l., et al.: Modes of contact and risk of transmission in COVID-19 among close contacts; *medRxiv* 2020.03.24.20042606; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042606>.
 18. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Jul 6 [cited 2020 Jul 7];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31483-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31483-5/abstract)
 19. Byambasuren, O., Cardona, M., Bell, K., Clark, J. et al.: Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020.05.10.20097543; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.10.20097543>.
 20. He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. [cited 2020 Jul 24];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26326>
 21. van der Hoek, W., Backer, J.A. Bodewes, R., et al.: De rol van kinderen in de transmissie van SARS-CoV-2. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2020;164:D5140.
 22. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 May 14];39(6):469–477. Available from: https://journals.lww.com/pidj/FullText/2020/06000/COVID_19_in_Children,_Pregnancy_and_Neonates__A.1.aspx.

23. Davies, N.G., Klepac, P., Liu, Y. et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>.
24. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, Moussaoui D, Loevy N, Diana A, et al. COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. *Pediatrics* [Internet]. 2020 May 26 [cited 2020 Jun 3];e20201576. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2020-1576>.
25. Torres JP, Piñera C, De La Maza V, Lagomarcino AJ, Simian D, Torres B, et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in blood in a large school community subject to a Covid-19 outbreak: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* [Internet]. [cited 2020 Jul 15]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa955/5869860>
26. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *New England journal of medicine*. 2020.
27. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA internal medicine*. 2020.
28. Lavezzo, E., Franchin, E., Ciavarella, C., Cuomo-Dannenburg, G., Barzon, L., Del Vecchio, C., Rossi, L., Manganelli, R., Loregian, A., Navarin, N., Abate, D., Sciro, M., Merigliano, S., Decanale, E., Vanuzzo, M. C., Saluzzo, F., Onelia, F., Pacenti, M., Parisi, S., ... Crisanti, A. (2020). Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. Preprint in MedRxiv, 2020.04.17.20053157. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20053157>.
29. Gao M, Yang L, Chen X, Deng Y, Yang S, Xu H, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med*. 2020 Aug;169:106026.
30. Moghadas SM, Fitzpatrick MC, Sah P, Pandey A, Shoukat A, Singer BH, et al. The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2020 Jul 6 [cited 2020 Jul 8]; Available from: <https://www.pnas.org/content/early/2020/07/02/2008373117>
31. Liu, Y., Yan, L.-M., Wan, L., Xiang, T.-X., Le, A., Liu, J.-M., Peiris, M., Poon, L. L. M., & Zhang, W. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
32. Koh, W. C., Naing, L., Rosledzana, M. A., Alikhan, M. F., Chaw, L., Griffith, M., Pastore, R. Wong, J.: What do we know about SARS-CoV-2 transmission? A systematic review and meta-analysis of the secondary attack rate, serial interval, and asymptomatic infection. medRxiv 2020.05.21.20108746; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20108746>.
33. Kawasuji H, Takegoshi Y, Kaneda M, Ueno A, Miyajima Y, Kawago K, et al. Viral load dynamics in transmissible symptomatic patients with COVID-19. medRxiv. 2020 Jun 4;2020.06.02.20120014.
34. Office for national statistics: Coronavirus (COVID-19) Infection Survey pilot. Online:

<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/coronaviruscovid19infectionsurveyypilot/28may2020>.

35. Folkhälsomyndigheten: Antal fall av covid-19 i Sverige. Available at <https://experience.arcgis.com/experience/09f821667ce64bf7be6f9f87457ed9aa>.
36. Li, W., Zhang, B., Lu, J., Liu, S., Chang, Z., Cao, P., Liu, X., Zhang, P., Ling, Y., Tao, K., & Chen, J. (2020). The characteristics of household transmission of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa450. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa450>.
37. Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, Sinclair JE, Tong ZWM, Steele LE, et al. Children are unlikely to have been the primary source of household SARS-CoV-2 infections. 2020 Mar 30 [cited 2020 Jul 2]; Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.26.20044826>
38. Dattner, I., Goldberg, Y., Katriel, G., et al.: The role of children in the spread of COVID-19: Using household data from Bnei Brak, Israel, to estimate the relative susceptibility and infectivity of children. medRxiv 2020.06.03.20121145; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.03.20121145>.
39. Pagani, G.; Conti, F.; Giacomelli, A. et al.: Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG significantly varies with age: results from a mass population screening (SARS-2-SCREEN-CdA). medRxiv 2020.06.24.20138875; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20138875>.
40. Viner, R.M.; Mytton, O. T.; Bonell, C. et al.: Susceptibility to and transmission of COVID-19 amongst children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. medRxiv 2020.05.20.20108126; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20108126>.
41. Hua C-Z, Miao Z-P, Zheng J-S, Huang Q, Sun Q-F, Lu H-P, et al. Epidemiological features and viral shedding in children with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* [Internet]. [cited 2020 Jul 11];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26180>
42. The Role of Children in the Dynamics of Intra Family Coronav... : The Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. [cited 2020 Jul 11]. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Abstract/9000/The_Role_of_Children_in_the_Dynamics_of_Intra.96128.aspx
43. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieun. Children and COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.rivm.nl/en/novel-coronavirus-covid-19/children-and-covid-19>
44. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Jun 11 [cited 2020 Jul 15]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620313040>

45. Dietrich ML, Norton EB, Elliott D, Smira AR, Rouelle JA, Bond NG, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence Rates of Children in Louisiana During the State Stay at Home Order. medRxiv. 2020 Jul 8;2020.07.07.20147884.
46. Pitzer, V.E., Cohen, T.: Household studies provide key insights on the transmission of, and susceptibility to, SARS-CoV-2. *Lancet Infectious Diseases*, June 17, 2020; DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30514-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30514-4).
47. Jing, Q.-L., Liu, M.-J., Yuan, J., Zhang, Z.-B., Zhang, A.-R., Dean, N. E., Luo, L., Ma, M.-M., Longini, I., Kenah, E., Lu, Y., Ma, Y., Jalali, N., Fang, L.-Q., Yang, Z.-C., & Yang, Y. (2020). Household Secondary Attack Rate of COVID-19 and Associated Determinants. *MedRxiv*, 2020.04.11.20056010. <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20056010>.
48. Huang, Y., Chen, S., Yang, Z., Guan, W., Liu, D., Lin, Z., Zhang, Y., Xu, Z., Liu, X., & Li, Y. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples of Critically Ill Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0572LE>.
49. Pan, Y., Zhang, D., Yang, P., Poon, L. L. M., & Wang, Q. (2020). Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), 411-412. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4).
50. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 1-5. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
51. Deville, J.G.; Song, E.; Ouellette, C.: Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical manifestations and diagnosis in children. 2020 UpToDate, Inc. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children>.
52. Lu X, Zhang L, Hui Du M. SARS-CoV-2 Infection in Children. *New England Journal of Medicine*. 2020.
53. Bonn D, Smith SH, Somsen A, Rijn C van, Kooij S, Hoek L van der, et al. Probability of aerosol transmission of SARS-CoV-2. medRxiv. 2020 Jul 18;2020.07.16.20155572.
54. Science G. Low Exhaled Breath Droplet Formation May Explain Why Children are Poor SARS-CoV-2 Transmitters. *Aerosol Air Qual Res*. 2020;20(7):1513-5.
55. Ciceri, F.; Ruggeri, A.; Lembo, R. et al. & on behalf of the COVID-BioB Study Group (2020) Decreased in-hospital mortality in patients with COVID-19 pneumonia, *Pathogens and Global Health*, DOI: 10.1080/20477724.2020.1785782.
56. Clementi, N.; Ferrarese, R.; Tonelli, M. et al: Lower nasopharyngeal viral load during the latest phase of COVID-19 pandemic in a Northern Italy University Hospital. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 10.1515/cclm-2020-0815.

57. Pinky, L, Dobrovolny, HM. SARS-CoV-2 coinfections: Could influenza and the common cold be beneficial? *J Med Virol.* 2020; 1– 8. <https://doi.org/10.1002/jmv.26098>.
58. Carsetti, R., Quintarelli, C., Quinti, I., Mortari, E. et al. (2020). The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility?. *The Lancet.* [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(20\)30135-8/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30135-8/fulltext#%20).
59. Cervia, C.; Nilsson, J.; Zurbuchen, Y.; et al.: Systemic and mucosal antibody secretion specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *bioRxiv* 2020.05.21.108308; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108308>.
60. Zhang, Y., Xu, J., Jia, R. et al. Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients. *Cell Mol Immunol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0438-3>.
61. Armann JP et al. Hospital Admission in Children and Adolescents With COVID-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 May 22;117(21):373-374. doi: 10.3238/arztebl.2020.0373.
62. Danis K, Epaulard O, Bénét T, Gaymard A, Campoy S, Bothelo-Nevers E, et al. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clin Infect Dis [Internet].* 2020 Apr 11 [cited 2020 May 16];(ciaa424). Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa424>
63. National Centre for Immunisation Research and Surveillance : COVID-19 in schools – the experience in NSW, online: http://ncirs.org.au/sites/default/files/2020-04/NCIRS%20NSW%20Schools%20COVID_Summary_FINAL%20public_26%20April%202020.pdf.
64. Heavey Laura, Casey Geraldine, Kelly Ciara, Kelly David, McDarby Geraldine. No evidence of secondary transmission of COVID-19 from children attending school in Ireland, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(21):pii=2000903. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.21.2000903>.
65. Xu, xiaoke, Liu, X., Wang, L., Ali, S. T., Du, Z., Bosetti, P., Cowling, B. J., & Wu, Y. (2020). Household transmissions of SARS-CoV-2 in the time of unprecedented travel lockdown in China. Preprint in *MedRxiv*, 2020.03.02.20029868. <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029868>.
66. Zhu, Y., Bloxham, C. J., Hulme, K. D., Sinclair, J. E., Tong, Z. W. M., Steele, L. E., Noye, E. C., Lu, J., Chew, K. Y., Pickering, J., Gilks, C., Bowen, A. C., & Short, K. R. (2020). Children are unlikely to have been the primary source of household SARS-CoV-2 infections. *MedRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044826>.
67. Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S, et al. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. *Pediatrics.* 2020;146(1).
68. 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. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020 Feb 28;
69. Covid-19 in schoolchildren – A comparison between Finland and Sweden — *Folkhälsomyndigheten [Internet].* [cited 2020 Jul 15]. Available from:

<http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/c/covid-19-in-schoolchildren/>

70. VriezeJul. 14 J de, 2020, Pm 3:10. 'It's a tricky thing.' COVID-19 cases haven't soared in Nigeria, but that could change [Internet]. Science | AAAS. 2020 [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/it-s-tricky-thing-covid-19-cases-haven-t-soared-nigeria-could-change>
71. Sero-prevalence study conducted by National Center for Disease Control NCDC, MoHFW, in Delhi, June 2020 [Internet]. [cited 2020 Jul 26]. Available from: pib.gov.in/Pressreleaseshare.aspx?PRID=1640137
72. MoHFW | Home. [cited 2020 Jul 6]; Available from: <https://www.mohfw.gov.in/>
73. WHO situation report 152. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
74. Jordan Ministry of Health: The pandemic situation. Available online at: <https://corona.moh.gov.jo/en>.
75. COVID-19 pandemic in the State of Palestine. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic_in_the_State_of_Palestine.
76. Perera RA, Tso E, Tsang OT, Tsang DN, Fung K, Leung YW, et al. SARS-CoV-2 virus culture from the upper respiratory tract: Correlation with viral load, subgenomic viral RNA and duration of illness. medRxiv. 2020 Jul 9;2020.07.08.20148783.
77. Tsang, T. K., Fang, V. J., Chan, K.-H., Ip, D. K. M., Leung, G. M., Peiris, J. S. M., Cowling, B. J., & Cauchemez, S. (2016). Individual Correlates of Infectivity of Influenza A Virus Infections in Households. PLOS ONE, 11(5), e0154418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154418>.
78. Schober, T., Rack-Hoch, A., Kern, A., von Both, U., Hübner, J. (2020, May 8). Coronakrise: Kinder haben das Recht auf Bildung. Dtsch Arztebl 2020; 117(19): A-990 / B-837. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/213829/Coronakrise-Kinder-haben-das-Recht-auf-Bildung>.
79. Lee B, Raszka WV. COVID-19 Transmission and Children: The Child Is Not to Blame. Pediatrics [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Jul 11]; Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/early/2020/07/08/peds.2020-004879>
80. Redlberger-Fritz M, Hirk S, Buchinger D, et al. Distinct differences in clinical manifestation and viral laboratory parameters between children and adults with influenza A(H1N1)pdm09 infection--a retrospective comparative analysis. J Med Virol. 2014;86(6):1048-1055. doi:10.1002/jmv.23912.
81. Ng, S., Lopez, R., Kuan, G., Gresh, L., Balmaseda, A., Harris, E., & Gordon, A. (2016). The Timeline of Influenza Virus Shedding in Children and Adults in a Household Transmission Study of Influenza in Managua, Nicaragua. The

Pediatric infectious disease journal, 35(5), 583–586.
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001083>.

82. Bartenfeld, M., Griese, S., Uyeki, T., Gerber, S. I., & Peacock, G. (2016). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus and Children: What Pediatric Health Care Professionals Need to Know. *Clinical Pediatrics*.
<https://doi.org/10.1177/0009922816678820>.
83. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2005, May 3). In the Absence of SARS-CoV Transmission Worldwide: Guidance for Surveillance, Clinical and Laboratory Evaluation, and Reporting. <https://www.cdc.gov/sars/surveillance/absence.html>.
84. Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(1):68-74.
doi:10.1097/01.inf.0000247136.28950.41.
85. Brauner, J.M.; Mindermann, S.; Sharma, M.; et AL.: The effectiveness and perceived burden of nonpharmaceutical interventions against COVID-19 transmission: a modelling study with 41 countries. medRxiv 2020.05.28.20116129; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.28.20116129>.
86. Zhang J, Litvinova M, Liang Y, Wang Y, Wang W, Zhao S, et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science*. 2020 Jun 26;368(6498):1481–6.
87. Flaxman, S., Mishra, S., Gandy, A. et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>.
88. Banholzer, N.; van Weenen, E; Kratzwald, B.; Seeliger, A.; Tschernutter, D.; Bottrighi, P.; et al.: Impact of non-pharmaceutical interventions on documented cases of COVID-19. medRxiv 2020.04.16.20062141; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20062141>.
89. Courtemanche C, Garuccio J, Le A, Pinkston J, Yelowitz A. Strong Social Distancing Measures In The United States Reduced The COVID-19 Growth Rate [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Health Aff (Millwood)*. 2020;101377hlthaff202000608. doi:10.1377/hlthaff.2020.00608.
90. Keeling MJ, Tildesley MJ, Atkins BD, Penman B, Southall E, Guyver-Fletcher G, et al. The impact of school reopening on the spread of COVID-19 in England. medRxiv. 2020 Jun 5;2020.06.04.20121434.
91. Stage HB, Shingleton J, Ghosh S, Scarabel F, Pellis L, Finnie T. Shut and re-open: the role of schools in the spread of COVID-19 in Europe. medRxiv. 2020 Jun 26;2020.06.24.20139634.
92. COVID-19 Literature Report Team: Summary of School Re-Opening Models and Implementation Approaches During the COVID 19 Pandemic. Available at: <https://globalhealth.washington.edu/sites/default/files/COVID-19%20Schools%20Summary%20%28updated%29.pdf>.
93. Cristiani, L.; Mancino, E.; Matera, L. et al.: Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *European Respiratory Journal* Jan 2020, 2000749; DOI: 10.1183/13993003.00749-2020.

94. Stein-Zamir C, Abramson N, Shoob H, Libal E, Bitan M, Cardash T, et al. A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020. *Eurosurveillance*. 2020 Jul 23;25(29):2001352.
95. Thors, V. S. (o. D.). (2020, April). Iceland's data on the infectivity of children cross-infection risk. European Academy of Pediatrics. European Academy of Paediatrics. <https://www.eapaediatrics.eu/eap-blog-covid-19-series-5-icelands-data-on-the-infectivity-of-children-cross-infection-risk/#>.
96. Couzin-Frankel J, Vogel G, Weil M, Jul. 7, 2020, Pm 4:00. School openings across globe suggest ways to keep coronavirus at bay, despite outbreaks [Internet]. *Science | AAAS*. 2020 [cited 2020 Jul 19]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/school-openings-across-globe-suggest-ways-keep-coronavirus-bay-despite-outbreaks>
97. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(3):670-673. doi:10.1016/j.jfma.2020.02.009.