

SARS-CoV-2 Infektionen bei Kindern

Rudi Balling¹ und Isabel de la Fuente Garcia²

1, Luxembourg Center for Systems Biomedicine (LCSB), University of Luxembourg

2, Kannerklinik, Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL)

09.05.2020

- 1. Zusammenfassung**
- 2. Hintergrund**
- 3. Wie hoch ist die SARS-CoV-2-Infektionsrisiko von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen und älteren Personen?**
- 4. Sind Kinder während einer Infektion mit SARS-CoV-2 ansteckend?**
- 5. Gibt es unter Kindern Symptome oder Risikofaktoren, die auf eine besondere Empfindlichkeit gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion hinweisen könnten?**
- 6. Die Situation in Luxembourg**

Disclaimer:

Dieser Report beinhaltet keinen Anspruch auf Vollständigkeit und ist eine Momentaufnahme in der Frage der Ansteckung mit SARS-CoV-2 durch Kinder und der Empfindlichkeit von Kindern in Bezug auf COVID-19. Da die wissenschaftlichen Erkenntnisse in Bezug auf COVID-19 sich extrem schnell entwickeln, sind viele der zitierten Studien bislang nur als Preprints erschienen (siehe Referenzen) und haben noch nicht den üblichen Peer review Prozess durchlaufen.

1. Zusammenfassung

Im Rahmen der Covid-19 Pandemie hat die luxemburgische Regierung am 16. März 2020 Schulen, Kinderkrippen und Kindertagesstätten in Luxemburg geschlossen – eine von vielen Maßnahmen, um die zu dem Zeitpunkt exponentielle Verbreitung des neuartigen Coronavirus zu bremsen. Nach über 2 Monaten im Lockdown werden nun am 25. Mai die Grundschulen, Kinderkrippen und Maison Relais in Luxemburg wieder öffnen. Ging es im Lockdown darum die Anzahl an sozialen Kontakten zu reduzieren, um die Ausbreitung des Virus einzudämmen, so werden nun durch die Schulöffnung wieder Tausende Kleinkinder und Kinder regelmäßige und vielzählige soziale Kontakte haben, zu ihren Mitschülern, Lehrern und Betreuern. In diesem Kontext stellen sich mehrere Fragen, die einerseits auf die Gesundheit der Kinder zielen und andererseits auf die Effekte für die gesamte Bevölkerung.

Besonders die Eltern sorgen sich um die Gesundheit ihrer Kinder. Die Fragen die sich hier stellen sind vor allem wie einfach sich Kinder mit Covid-19 anstecken, ob sie schwere Symptome entwickeln und ob es Risikogruppen unter den Kindern gibt, die es besonders zu schützen gilt.

Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft kann man festhalten, dass **das neuartige Coronavirus vor allem für ältere Menschen gefährlich werden kann** – im Gegensatz zur Influenza, die unspezifischer neben älteren Menschen auch für jüngere Menschen und Kinder mit schweren Krankheitsverläufen einhergeht. **Kinder können sich aber eindeutig mit dem SARS-CoV-2 Virus infizieren.**

Der **Infektionsverlauf bei Kindern ist allerdings fast immer sehr mild oder sogar asymptomatisch..** Nur in sehr seltenen Einzelfällen kann es zu extremen Verläufen bis hin zum Tod kommen.

Es bestehen aber zurzeit noch **Unsicherheiten, wie viele Kinder denn nun tatsächlich mit dem neuartigen Coronavirus infiziert sind.** Dies aufgrund unterschiedlicher Teststrategien in den verschiedenen Ländern sowie fehlender biologischer Daten. So werden z.B. in vielen Ländern nur Menschen getestet, die eindeutige Symptome aufweisen. Da Kinder oftmals eher leichte Symptome oder gar keine aufweisen, werden sie häufig nicht von der Statistik erfasst. **Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Dunkelziffer bei Kindern hoch ist.** Eine Abschätzung auf der Basis der offiziell als positiv getesteten Kinder sollte auf jeden Fall mit Vorsicht und kritisch betrachtet werden.

Es gibt auch unter Kindern Risikogruppen. **Die klassischen altersabhängigen Risikofaktoren wie Diabetes oder Bluthochdruck scheinen den Verlauf von COVID-19 bei Kindern jedoch nicht stark zu beeinflussen** – und nur wenige Kinder sind überhaupt von solchen Krankheiten betroffen. Anders ist das bei bestehenden Vorerkrankungen wie Tumorerkrankungen, Nierenerkrankungen oder starken Beeinträchtigungen des Immunsystems. Diese sind aber im Vergleich zur Gesamtpopulation ebenfalls selten. Risikofaktoren, die die Empfindlichkeit junger Patienten potentiell beeinflussen könnten, sind noch unbekannt. Hier gibt es einen klaren Forschungsbedarf, um den notwendigen Schutz besonders Empfindlicher zu gewährleisten.

Eine relativ hohe Aufmerksamkeit in der Bevölkerung haben in den letzten Wochen Berichterstattungen über eine Anhäufung von Kindern mit einer Erkrankung, die dem Kawasaki-Syndrom ähnelt, erhalten, die in Zusammenhang mit COVID-19 stehen könnten. Hierbei handelt es sich um eine sehr seltene systemische Erkrankung. In Luxemburg treten im Durchschnitt 5 Fälle pro Jahr auf und die Situation sollte eng beobachtet werden.

Neben Fragen zur Gesundheit der Kinder, stellt sich aber auch die Frage der **Effekte der Schulöffnungen auf die gesamte Bevölkerung**. Und hierfür ist vor allem eine Frage entscheidend: **Wie ansteckend sind Kinder?** Wie ansteckend für andere Kinder? Wie ansteckend für Lehrer, Eltern, Großeltern? Denn im Rahmen von Lockerungen aus dem Lockdown ist es wichtig die Ausbreitung des Virus unter Kontrolle zu behalten. Sollten Kinder sich sowohl untereinander leicht anstecken und auch Erwachsene leicht anstecken, könnte dies das Risiko einer zweiten Infektionswelle stark erhöhen.

Die Frage, ob Kinder mit SARS-CoV-2 ansteckend sind kann zurzeit nicht abschließend beantwortet werden. Die meisten Studien, die zurzeit verfügbar sind, berichten von einer eher niedrigen sekundären Ansteckungsrate bei Kindern. **Kinder können zwar grundsätzlich infektiös sein, die Übertragungsrate ist aber wahrscheinlich geringer als bei Erwachsenen.** Auch hier aber gibt es noch Forschungsbedarf.

Der momentane Erkenntnisstand über die Empfindlichkeit von Vorschulkindern ist noch sehr stark von Unsicherheiten und Wissenslücken geprägt. Viele der Studien wurden in China, Italien oder anderen Ländern durchgeführt. Der konkrete Verlauf einer Pandemie, die Dynamik oder die Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf in Patienten oder die Folgen für das Gesundheitssystem sind aber oft landesspezifisch. Luxemburg hat z.B. einen sehr hohen Einwanderungsanteil mit einer hohen Diversität. Dies hat mit hoher Wahrscheinlichkeit einen starken Einfluss auf die Intensität und die Muster sozialer Interaktionen, die einen starken Einfluss auf die Ausbreitung respiratorischer Infektionserkrankungen haben können.

Zuverlässige Daten über die Prävalenz, die Herdenimmunität oder die Dynamik der COVID-19-Pandemie bei Kindern in Luxemburg sind zurzeit nicht vorhanden. Diese sind aber als Basis für politische Entscheidungen im Bereich der Gesundheitsfürsorge von Kindern essentiell. Durch den hohen Anteil von asymptomatischen Kindern steigt das Risiko unentdeckter SARS-CoV-2-Infektionen im pädiatrischen Umfeld. Aus diesen Gründen und um zukünftige gesundheitspolitische Maßnahmen wissenschaftlich fundiert treffen zu können, wird die Durchführung einer Kinder-Prävalenz-Studie angeregt. Das erforderliche Knowhow dafür ist in Luxemburg vorhanden.

2. Hintergrund

Im Dezember 2019 gab es aus Wuhan, China Berichte über eine überdurchschnittlich hohe Anhäufung von schwerverlaufenden Lungenentzündungen, die als *Acute Respiratory Stress Disorder (ARDS)* eingestuft wurden. Im Januar 2020 gelang es das SARS-CoV-2 -Virus als verantwortlich für die beobachtete Erkrankung, die als COVID-19 bezeichnet wurde, zu identifizieren. In einer Zeit von nur 4 Monaten wurde aus der ursprünglich nur lokal vorkommenden eine weltumspannende Infektionserkrankung. Am 11.3.2020 erklärte die WHO COVID-19 zur Pandemie. Ende Februar wurde auch in Luxembourg der erste Patient positiv auf COVID-19 getestet. Mit Stand vom 8. Mai 2020 wurden in Luxembourg 53.257 SARS-CoV-2 Tests durchgeführt, wovon 3871 ein virus-positives Ergebnis hatten. Bis zum gleichen Zeitpunkt sind 100 Patienten an den Folgen einer Covid-19 Infektion gestorben (www.covid19.lu).

Die gesundheitlichen Folgen einer COVID-19 Infektion sind in hohem Masse altersabhängig. Ältere Menschen weisen einen erheblich höheren Schweregrad und eine höhere Mortalität als Folge einer SARS-CoV-2-Infektion auf. Vor allem Patienten über 70 Jahre sind am meisten betroffen und das durchschnittliche Alter der an COVID-19 Verstorbenen liegt bei über 80 Jahren. Evidenz- und Mechanismus-basierte Informationen über eine altersabhängige spezifische Vulnerabilität sind vor allem im Rahmen von öffentlichen Gesundheitsfürsorge-Maßnahmen wichtig. Dazu gehören neben dem besonderen Schutz der älteren Bevölkerung auch eventuelle Maßnahmen für andere Bevölkerungsgruppen, wie z.B. von Kindern und Säuglingen. Bei Kindern ist die Situation in Bezug auf die Folgen einer COVID-19-Infektion eher umgekehrt als bei älteren Personen. Nur eine Minderheit entwickelt schwere COVID-19-Symptome. Allerdings können Kinder und Säuglinge in seltenen Einzelfällen schwere Verlaufsformen entwickeln und sogar als Folge der Infektion sterben. In Luxemburg mussten bisher 2 Kinder mit SARS-CoV-2-Infektion intensivmedizinisch behandelt werden. Bislang ist hier kein Kind daran gestorben und beide betroffenen Kinder sind auf dem Weg der Besserung.

Im Kontext der COVID-19-Pandemie kam deshalb unter anderem die Frage auf, ob eventuell auch spezifische Aspekte der COVID-19 Infektion, Transmission oder Vulnerabilität von Kindern, z.B. bei der Öffnung und Schließung oder dem Betrieb von Kindergärten und anderen Vorschul-Einrichtungen (Creches, Tagesmütter) zu berücksichtigen sind. In dem vorliegenden Report wird der momentane Stand der Wissenschaft zu den folgenden Fragen kurz dargestellt:

- **Wie hoch ist die SARS-CoV-2-Infektionsrate von Kindern im Vergleich zu älteren Kindern, Erwachsenen und älteren Personen?**
- **Sind Kinder während einer Infektion mit SARS-CoV-2 ansteckend?**
- **Wie empfindlich sind Vorschulkinder in Bezug auf die Entwicklung klinischer Symptome gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion?**
- **Gibt es Risikofaktoren, die zu einer höheren Empfindlichkeit gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion führen?**

3. Wie hoch ist das Infektionsrisiko von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen?

Eine der auffälligsten Charakteristika der zur Zeit ablaufenden COVID-19-Pandemie ist die sehr hohe Anfälligkeit von älteren Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten, die an einer SARS-CoV-2-Infektion versterben liegt bei über 80 Jahren. Wie man aus Abb. 1B gut erkennen kann, steigt das relative Risiko mit dem Alter extrem an. Gleichzeitig zeigen die zur Zeit vorliegenden Daten, dass Kinder so gut wie nicht von den Folgen dieser Infektionserkrankung betroffen sind. Der geringe Anteil von Kindern, die an COVID-19 erkranken, wird weltweit beobachtet und wurde in den letzten Wochen und Monaten in verschiedenen Studien dokumentiert (Davies et al., 2020; Sun et al., 2020; Wu & McGoogan, 2020; Zhang et al., 2020). Die Zahl der bestätigten positiv getesteten Fälle ist vor allem in den Altersgruppen zwischen 20 bis 60 Jahren am höchsten, während es kaum Patienten unter 15 Jahren gibt.

Abb.1

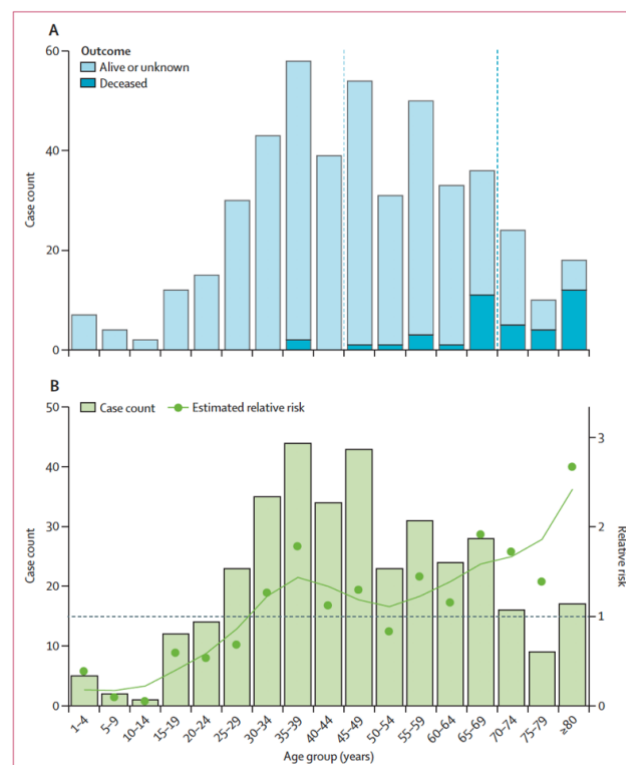


Figure 1: Age distribution of patients with COVID-19 from crowdsourced data

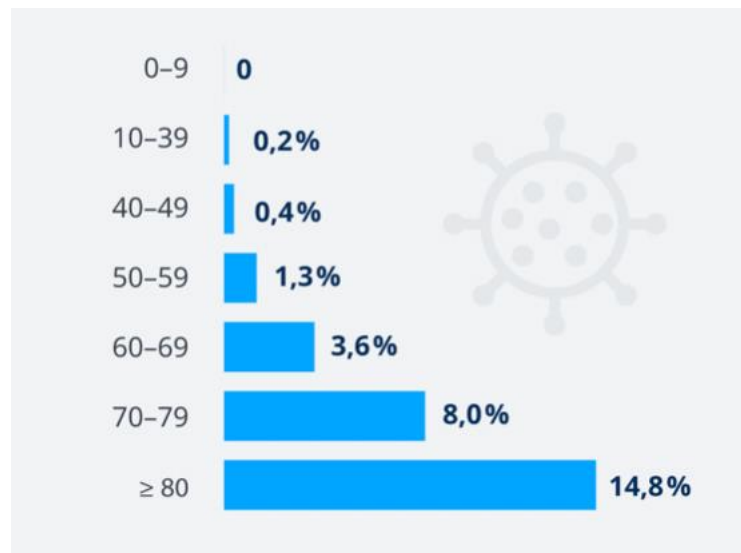
1A: Altersverteilung von COVID-19 Patienten aus China: Die helblauen Balken zeigen die Gesamtzahl von 507 Patienten in den verschiedenen Altersgruppen. Die dunkel-blauen Balken zeigen den Anteil der verstorbenen Patienten. Die gestrichelte blaue Linie zeigt den Alters-Median der überlebenden und gestorbenen Patienten..

1B: Relatives Risiko von COVID-19-Patienten: Die grünen Balken zeigen die Gesamtzahl von 364 Patienten, die dunkelgrünen Punkte das relative Risiko und die dunkelgrüne gestrichelte Linie das geglättete durchschnittliche Risiko in Abhängigkeit vom Alter.

(Sun, K. et. al. , Lancet Digital Health, 2020)

Noch deutlicher wird diese Ungleichverteilung, wenn man sich das Sterberisiko in Abhängigkeit vom Alter ansieht. Der überwiegende Anteil der Todesfälle entfällt auf Patienten, die älter als 70 Jahre sind (Abb. 2). Das Sterberisiko von Kindern unter 10 Jahren ist extrem niedrig.

Abb.2. Das Sterbe-Risiko von COVID-19-Patienten



Zhang Y.P. China CDC Weekly 2, Febr. 2020

<https://www.dw.com/de/coronavirus-endlich-umfassende-daten-aus-china/a-52421582>

Es gibt verschiedene Hypothesen, die für die niedrigere Sterberate von Kindern verantwortlich sein könnten. Ein Faktor stellt der relative Anteil der Jüngeren in einer Gesellschaft wie Luxemburg dar. Die hohe Sterblichkeit in Italien wurde beispielsweise teilweise damit begründet, dass der Anteil der Älteren in Italien höher ist als in anderen westlichen, vor allem aber asiatischen und afrikanischen Ländern (Dowd et al., 2020). Ein wichtiger Faktor für eine SARS-CoV-2-Infektion in der Gesamtbevölkerung scheint die Anzahl und die Art der sozialen Kontakte und Interaktionen innerhalb der sozialen Netzwerke zu sein. Die Intensität und die Muster von sozialen Kontakten sind altersabhängig (Mossong et al., 2008; Zhang et al., 2020). 10-14-jährige haben allerdings nicht weniger sondern eher mehr Sozialkontakte so dass es deren Anzahl wahrscheinlich nicht die Ursache für die geringe Empfindlichkeit von Kindern gegenüber SARS-CoV-2 ist.

Eine weitere Hypothese für eine geringere Infektionsrate von Kindern ist eine niedrigere Empfindlichkeit gegenüber einer SARS-CoV-2 Infektion. Die dafür verantwortlichen Gründe sind z.Z. nicht bekannt. Diskutiert werden eine niedrigere Expression von des ACE2-Rezeptors für die Virusaufnahme eine stärkere Immunität von Kindern oder andere Stoffwechselprozesse, die eine geringere Infektionsrate oder eine bessere Infektionsabwehr unterstützen. (Santesmasses et al., 2020).

Zu beachten ist allerdings, dass vor allem in der frühen Phase der COVID-19-Pandemie fast ausschließlich Personen getestet wurden, die klinische Symptome aufwiesen. Der klinische Verlauf bei

Kindern ist aber in der Regel sehr milde und unspezifisch und führt nur in sehr seltenen Fällen zu starken Symptomen (Davies et al., 2020). In Kindern unter 10 Jahren wurden dabei nur in 20 % der Fälle klinische Symptome diagnostiziert während der überwiegende Anteil der Infektionen subklinisch oder sogar asymptomatisch verlief. Dadurch dass Kinder in der Mehrzahl der Fälle keine Symptome zeigen, ist natürlich die Wahrscheinlichkeit dass eine bestehende SARS-CoV-2-Infektion nicht entdeckt wird hoch. Auch bei Erwachsenen scheint es einen relativ großen Anteil von Infizierten, positiv getesteten aber dennoch asymptomatischen Personen zu geben (Lavezzo et al., 2020). Das führt dazu, dass Infektionen unerkannt bleiben und dadurch die wirkliche Infektionsrate unterschätzt wird. Die vermutete Dunkelziffer wird auf einen Faktor von 5-10 geschätzt und ist bei Kindern aufgrund der geringen Symptomatik wahrscheinlich noch höher als bei Erwachsenen.

Eine der umfangreichsten COVID-19-Untersuchungen an Kindern ist eine Studie von Dong et al. (2020). Die Autoren untersuchten in einer retrospektiven Studie China-weit 728 bestätigte und 1407 Verdachtsfälle von COVID-19 Patienten unter 18 Jahren. SARS-CoV-2-positive Kinder wurden in allen Altersgruppen identifiziert, der prozentuale Anteil schwer betroffener Kinder lag dabei zwischen 3 und 10,3 %. Die Autoren schlussfolgern, dass Kinder prinzipiell empfindlich gegenüber der Infektion mit SARS-CoV-2 sind und Kinder unter einem Jahr den stärkeren Anteil an schweren Verlaufsformen hatten. Unklar ist allerdings, ob diese schweren Verlaufsformen wirklich durch eine SARS-CoV-2 Infektion verursacht wurden oder ob Respiratory Syncytial Virus -(RSV), Human Meta-Pneumo Virus (hPMV) oder andere respiratorische Infektionen dafür mitverantwortlich sind.

Eine Untersuchung von 149.760 bestätigten COVID-19-Fällen in den USA (CDC 2020) zeigte eine Infektionsrate von 1.7 %. Die Hospitalisierungsrate war nur halb so groß wie die von Erwachsenen (5.7 % vs. 10 % bei 18-64-jährigen). Bi et al. (Bi et al., 2020) berichten aus Shenzen (China) von einem etwa ähnlich großen Anteil von infizierten Kindern im Alter zwischen 0-10 Jahren. Ein Vergleich von der unter 10 Jahre alten Kindern und Erwachsenen ergab keinen Unterschied in der SARS-CoV-2-Übertragungsrate, allerdings waren auch hier die Symptome bei Kindern in der Regel geringer als beim Rest der Bevölkerung.

In einer Studie von Parrie, N. und Lenge, M. (2020) aus pädiatrischen Kinderkrankenhäusern in Italien waren 1 % aller COVID-19 Patienten jünger als 18 Jahre. Von diesen wurden 11 % ein Krankenhaus eingewiesen. Keines der Kinder starb.

In einer Studie in Island (Gudbjartsson et al., 2020) wurde der Infektionsstatus sowohl von gezielt ausgesuchten Kindern und Erwachsenen mit hohem und mit normalem Infektionsrisiko untersucht. Von 564 Kindern unter 10 Jahren waren 6.7 % mit SARS-CoV-2 infiziert. Der Anteil der SARS-CoV-2-positiven bei über 10-jährigen lag bei 13,7 % während in einer zufallsausgewählten Bevölkerungsstichprobe nur bei 0,8 % lag. Von 848 Kindern unter 10 Jahren war dabei keines virus-positiv, während 100 von 12.232 Personen die über 10 Jahre alt waren, mit SARS-CoV-2 diagnostiziert wurden. Es ist wichtig zu erwähnen, dass in Island die Vorschul- und Primärschulen im Gegensatz zu Luxemburg und vielen anderen Ländern nicht geschlossen wurden. Auch das *National Institute for Public Health and the Environment* in den Niederlanden berichtet, dass Kinder eine niedrigere Wahrscheinlichkeit haben, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren und dass Patienten unter 20 Jahren eine geringere Rolle in der Ausbreitung von SARS-CoV-2-Infektionen haben als Erwachsene. Die Autoren schlussfolgern, dass SARS-CoV-2-Transmission vor allem zwischen Personen gleicher Altersgruppen

stattfindet. Die Daten sind allerdings noch nicht als Veröffentlichung, sondern nur auf der Webpage des Instituts verfügbar¹.

Diese Daten zeigen, dass Kinder zwar mit SARS-CoV-2 infiziert werden können, dass aber die Infektionsrate und vor allem die klinischen Symptome erheblich niedriger sind als bei Erwachsenen ist. Ob der Grund für diesen Unterschied in einer niedrigeren Exposition der jüngeren Kinder oder in einer erhöhten Resistenz gegenüber einer SARS-CoV-2 Infektion liegt, ist z.Z. noch unbekannt.

Zusammenfassung:

Kinder können sich zweifellos mit dem SARS-CoV-2 Virus infizieren. Die Infektionsrate von Kindern ist aber aufgrund unterschiedlicher Teststrategien in den verschiedenen Ländern sowie fehlender biologischer Daten zur Zeit noch mit Unsicherheiten behaftet und eine Abschätzung auf der Basis der offiziell als positiv Getesteten sollte mit Vorsicht und kritisch betrachtet werden. Der Infektionsverlauf bei Kindern ist allerdings fast immer sehr mild oder sogar asymptomatisch. Nur in sehr seltenen Fällen werden schwere Verläufe beobachtet.

4. Sind Kinder während einer Infektion mit SARS-CoV-2 ansteckend?

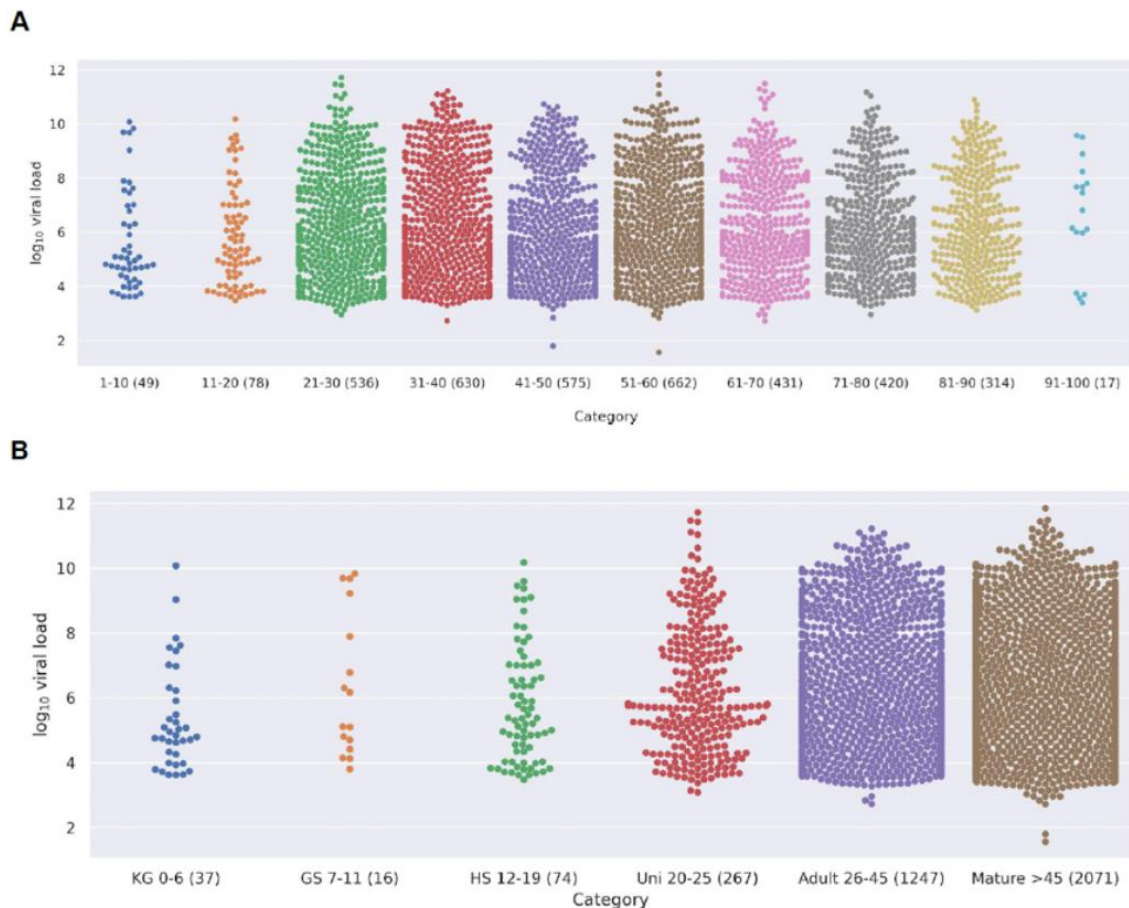
Informationen über die Ansteckungsgefahr durch Kinder wären eine außerordentlich wichtige Information im Rahmen der Abschätzung von öffentlichen Vorsorgemaßnahmen, insbesondere solche, die sich auf Schulen, Kindergärten und andere Vorschul-Einrichtungen beziehen. Ob und in welchem Ausmaß Kinder selbst andere Kinder oder Erwachsene anstecken können, ist aber zur Zeit nicht geklärt.

Der wichtigste Übertragungsweg von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung ist wahrscheinlich eine Tröpfchen-Infektion durch Husten, Niesen oder das Einatmen von virustragenden Aerosolen, insbesondere in geschlossenen Räumen. Auch eine Kontaktübertragung durch kontaminierte Oberflächen wird angenommen. Eine Übertragung von der Mutter auf ihr Kind im Rahmen einer Geburt oder über die Muttermilch kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Erkrankungen von neugeborenen Kindern sind in Einzelfällen beschrieben worden.

Die Bestimmung der Ansteckung mit SARS-CoV-2 durch Kinder kann über eine Verfolgung der Infektionsketten, die von Kindern ausgehen erreicht werden. Die direkte Bestimmung der Viruskonzentration im Rachen oder Speichel von Kindern kann einen indirekten Hinweis auf die potentielle Ansteckungsfähigkeit liefern. Jones, TC et al. (Jones et al., 2020) bestimmten die Virus-Titer in 3712 COVID-19-Patienten. Sie kommen in ihrer Arbeit zu dem Schluss, dass die Virus-Konzentrationen in Kindern etwa gleich groß sind wie bei älteren Personen und dass es keinen Grund für die Annahme gibt, Kinder seien nicht infektiös (Abb.3). Aufgrund dieser Ergebnisse mahnen sie zur Vorsicht vor einer unlimitierten Öffnung von Kindergärten in der gegenwärtigen Situation. Unklar ist allerdings, ob die Höhe der gemessenen Virus-Konzentrationen tatsächlich mit einem Übertragungsrisiko korreliert sind.

¹ https://www.rivm.nl/en/novel-coronavirus-covid-19/children-and-covid-19?fbclid=IwAR2cYbDKtyFnD3pHCJ9_NrUoEJrb37u6eoPz8FXNkGiOP7Jh8V_pUBSE0sl

Abb. 3: Altersabhängig der SARS-CoV-2-Virus-Konzentrationen



Jones, TC et al. (2020)

Viruskonzentration pro 10-Jahres-Kontingenten (Abb.4A) oder in den einzelnen Schultypen (Kindergarten (KG), Grundschule (GS), Gymnasium (HS-Highschool) (Abb.4A).

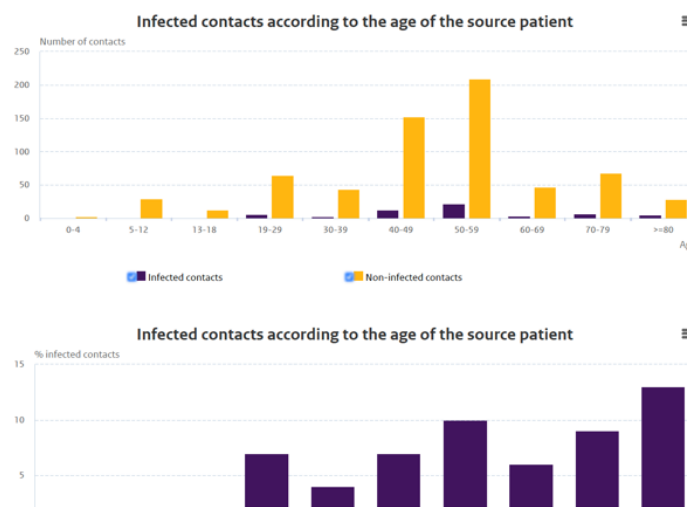
Zu einer anderen Einschätzung kommt das *National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS)* in Australien. Dort wurden die Kontakte von SARS-CoV-2 Infizierten in 15 Schulen verfolgt, um zu sehen, ob infizierte Schüler andere Schüler oder Lehrer infizieren können². Trotz der Präsenz von 9 infizierten Schülern und 9 infizierten Lehrern bzw. Schulangestellten wurden bei 863 erfolgten engeren Kontakten nur 2 Sekundärinfektionen identifiziert. Es konnte kein Fall nachgewiesen, in denen Lehrer durch Schüler infiziert wurden. Das NCIRS schlussfolgert daraus, dass die Transmission von SARS-CoV-2 zwischen Kindern und von Kindern zu Erwachsenen gering ist und nicht der entscheidende Treiber in Schulbereich oder in der Bevölkerung ist. Auch diese Studie ist

² http://ncirs.org.au/sites/default/files/2020-04/NCIRS%20NSW%20Schools%20COVID_Summary_FINAL%20public_26%20April%202020.pdf

bisher noch nicht in einem wissenschaftlichen Journal publiziert worden, sondern die Ergebnisse sind nur auf der Webpage des Forschungszentrums aufgeführt.

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie die australische Studie kommen das *National Institute for Public Health and the Environment* in den Niederlanden (Abb.4). Danach geben Kinder eher selten eine Infektion weiter. Ähnlich wie die australische Studie sind die Daten bisher noch nicht publiziert.

Abb.4. Altersabhängige Übertragung von SARS-CoV-2



National Institute for Public Health and the Environment (Netherlands, Children and COVID-19)

Auch die bereits erwähnte Studie von Gudbjartsson, D.F. et al. (2020) in Island kommt zu dem Ergebnis, dass Kinder zwar grundsätzlich mit SARS-CoV-2 infiziert werden können, dass aber die Infektionsrate bei Kindern niedriger ist als bei Erwachsenen. Während die empirischen Daten fast alle darauf hinweisen, dass Kinder keine große Rolle bei der SARS-CoV-2 Transmission spielen, sind die Gründe für diesen Unterschied noch nicht bekannt. Denkbar wäre eine niedrigere Exposition der jüngeren Kinder, eine unterschiedliche Intensität oder andere Muster von sozialen Kontakten oder eine erhöhte Resistenz gegenüber einer COVID-19 Infektion liegt.

Ein extremes Beispiel für eine eventuell niedrigere SARS-CoV-2 Transmissionsrate von Kindern im Schulbereich ist der Fall eines infizierten Kindes in einem Infektions-Cluster in den Französischen Alpen (Les Cotamines) (Danis et al., 2020). Trotz intensiven Kontakten mit einer großen Anzahl von sozialen Kontakten in 3 verschiedenen Schulen, gab es keine Übertragung von SARS-CoV-2 unter 172 identifizierten Kontakten. Für eine geringere Ansteckung unter Kindern mit SARS-CoV-2 spricht die Beobachtung, dass andere respiratorische Viren (Influenza A und Picorna Viren) sehr wohl zwischen den Schülern häufig übertragen wurden.

Auch eine Untersuchung in der italienischen Stadt Vo (Lavezzo et al., 2020) kam zu dem Schluss, dass Kinder eine geringe Ansteckungsgefahr im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion aufweisen. Unter 234 getesteten Kindern im Alter von 0-10 Jahren konnte keine Infektion nachgewiesen werden, obwohl

einige der Kinder in Haushalten mit Infizierten lebten. Dagegen stieg die Prävalenzrate bei den 10-50-jährigen auf 1.2-1,7 % an und ältere Individuen zeigten eine 3-fach erhöhte Rate.

Dagegen konnte in der in der Öffentlichkeit breit diskutierten „Gangelt/Heinsberg“-Studie (Streeck et al., n.d.) kein Einfluss des Alters auf die Infektionsrate beobachtet werden. Allerdings waren in der Studie zwar Kinder unter 18 Jahren aber keine unter 5 Jahren erfasst.

Zusammenfassung:

Die meisten Studien, wie z.B. die von Australien, den Niederlanden oder Island berichten von einer eher niedrigeren sekundären Ansteckungsrate bei Kindern. Kinder können zwar grundsätzlich infektiös sein, die Übertragungsrate ist aber sehr wahrscheinlich geringer als bei Erwachsenen.

5. Gibt es unter Kindern Symptome oder Risikofaktoren, die auf eine besondere Empfindlichkeit gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion hinweisen könnten?

Wie oben dargestellt wurde, sind Kinder im Vergleich zu anderen Altersgruppen erheblich weniger von SARS-CoV-2-Infektionen betroffen als ältere Menschen (Dong et al., 2020; Sun et al., 2020). Die Symptome sind in der Regel sehr leicht und in 35-80% der Fälle verläuft die Infektion sogar asymptomatisch. Infizierte Kinder zeigen dagegen eine größere Vielfalt von Symptomen. Neben den klassischen Symptomen wie Fieber, Husten und Rachenentzündungen werden auch gastrointestinale, dermatologische und neurologische Symptome beobachtet (MMWR CDC 2020).

Abb.5 Klinische Symptome von 291 pädiatrischen und erwachsenen Patienten

Sign/Symptom	No. (%) with sign/symptom	
	Pediatric	Adult
Fever, cough, or shortness of breath [†]	213 (73)	10,167 (93)
Fever [§]	163 (56)	7,794 (71)
Cough	158 (54)	8,775 (80)
Shortness of breath	39 (13)	4,674 (43)
Myalgia	66 (23)	6,713 (61)
Runny nose [¶]	21 (7.2)	757 (6.9)
Sore throat	71 (24)	3,795 (35)
Headache	81 (28)	6,335 (58)
Nausea/Vomiting	31 (11)	1,746 (16)
Abdominal pain [¶]	17 (5.8)	1,329 (12)
Diarrhea	37 (13)	3,353 (31)

Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) CDC COVID-19, USA

Ein großer Anteil der älteren COVID-19-Patienten hat Komorbiditäten, wie Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck und kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Zur Zeit gibt es keine überzeugenden Daten, dass diese typischen altersabhängigen Risikofaktoren auch bei Kindern zu einer Manifestation oder einem schwereren Verlauf von COVID-19 führen. Anders ist das bei bestehenden Vorerkrankungen wie Tumorerkrankungen, Nierenerkrankungen oder starken Beeinträchtigungen des Immunsystems (Lu, X. et al. 2020). Diese sind aber im Vergleich zur Gesamtpopulation ebenfalls selten. Risikofaktoren, die die Empfindlichkeit junger Patienten potentiell beeinflussen könnten, sind noch unbekannt. Hier gibt es einen klaren Forschungsbedarf, um den notwendigen Schutz besonders Empfindlicher zu gewährleisten.

Eine relativ hohe Aufmerksamkeit in der Bevölkerung haben in den letzten Wochen Berichterstattungen über eine Anhäufung von Kindern mit einer Erkrankung die dem Kawasaki-Syndrom ähnelt, erhalten, die in Zusammenhang mit COVID-19 stehen könnten. Hierbei handelt es sich um eine sehr seltene systemische Erkrankung mit etwa 9/100.000 betroffenen Kindern unter fünf Jahren, die weltweit häufig mit Virusinfektionen, insbesondere Influenza, einhergeht und mit Symptomen wie Fieber, Gefässentzündungen oder Hautausschlägen einhergeht. Das Kawasaki Syndrom lässt sich im Normalfall gut medikamentös behandeln (Riphagen et al., 2020). In Luxemburg treten im Durchschnitt 5 Fälle pro Jahr auf und die Situation sollte eng beobachtet werden.

Es ist wichtig, dass in Zeiten einer Pandemie eine erhöhte Aufmerksamkeit auf die Beteiligung seltener genetischer oder umwelt-bedingter Faktoren, die Infektionskrankheiten wie COVID-19 verstärken, gelegt wird. Dazu gehören auch Ko-Infektionen mit anderen Pathogenen wie z.B. Viren, Bakterien oder Parasiten. Das National Institute of Health (NIH) in den USA hat unter der Federführung von Jean-Laurent Casanova eine groß angelegte Studie begonnen (COVID Human Genetic Effort), um die Beteiligung seltener angeborener Immundefekterkrankungen im Zusammenhang mit einem sehr schweren Verlauf von ansonsten gesunden Kindern und unter 50-jährigen Erwachsenen zu untersuchen.

<https://www.niaid.nih.gov/research/host-genetics-severe-covid-19-infection>

<https://www.rockefeller.edu/our-scientists/heads-of-laboratories/970-jean-laurent-casanova/>

Das *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)*, ebenfalls am NIH bereitet zur Zeit eine groß angelegte Studie vor, um die Rate neuer SARS-CoV-2 Infektionen speziell in Kindern zu untersuchen (*HEROS-Human Epidemiology and Response to SARS-CoV-2*). Das Ziel ist 6000 Kinder aus 2000 Familien auf die Präsenz des Virus mittels PCR und auf SARS-CoV-2-Antikörper zu untersuchen. Ein Schwerpunkt wird dabei die Frage sein, ob Asthma oder andere allergische Erkrankungen COVID-19-Symptome beeinflussen, da es Hinweise darauf gibt, dass COVID-19 mit asthmatischen Erkrankungen eher vor COVID-19 geschützt sind (Halpin, D.M.G., et al. 2020).

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/study-determine-incidence-novel-coronavirus-infection-us-children-begins>

Zusammenfassung:

In den allermeisten Fällen verlaufen SARS-CoV-2- Infektionen bei Kindern ohne oder mit nur sehr milden Symptomen. Nur in sehr seltenen Einzelfällen kann es zu extremen Verläufen bis hin zum Tod kommen. Genetische Faktoren, die den Verlauf von COVID-19 verstärken, sind noch nicht bekannt. Die klassischen altersabhängigen Risikofaktoren wie Diabetes oder Bluthochdruck scheinen den Verlauf von COVID-19 nicht stark zu beeinflussen. Am stärksten gefährdet sind Kinder mit ernstesten Vorerkrankungen wie z.B. Leukämien, Nierenproblemen oder anderen Organerkrankungen .

6. Die Situation in Luxemburg

In Luxemburg wurden bis zum 8. Mai 2020 von 53.257 getesteten Personen 3871 als SARS-CoV-2 positiv identifiziert. 100 Personen sind bisher insgesamt an COVID-19 gestorben. Ähnlich wie in anderen Ländern sind Kindern die jünger sind als 10 Jahre (Abb. 5) kaum betroffen . Nur 0,24 % der positiv Getesteten waren jünger als 5 Jahre, obwohl diese Altersgruppe 4.55% der Bevölkerung ausmacht.

Abb. 5 Altersabhängige SARS-CoV-2-Infektionsrate in Luxemburg

Age range	Age range	Number	Percent	Positive	Percent
0	less than 5	26072	4.55%	7	0.24%
1	5 - 9	31944	5.58%	14	0.47%
2	10 - 14	31696	5.53%	33	1.12%
3	15 - 19	30874	5.39%	81	2.75%
4	20 - 24	34162	5.96%	181	6.14%
5	25 - 29	41337	7.22%	253	8.58%
6	30 - 34	43800	7.65%	277	9.39%
7	35 - 39	42946	7.50%	228	7.73%
8	40 - 44	41896	7.31%	271	9.19%
9	45 - 49	41294	7.21%	299	10.14%
10	50 - 54	42922	7.49%	313	10.61%
11	55 - 59	40396	7.05%	276	9.36%
12	60 - 64	33055	5.77%	169	5.73%
13	65 - 69	26583	4.64%	128	4.34%
14	70 - 74	21775	3.80%	103	3.49%
15	75 - 79	15863	2.77%	60	2.03%
16	80 - 84	12745	2.22%	79	2.68%
17	85 - 89	8249	1.44%	88	2.98%
18	more than	5203	0.91%	89	3.02%
Total		572812	1	2949	1

Data from the Covid-19 IGSS database

Erfahrungen mit Kindern in der Luxemburger Kannerklinik (unpublizierte Daten)

Im Durchschnitt werden jedes Jahr 6500 Patienten <15 Jahre aufgenommen. In 9 von 123 Kindern im Alter zwischen 0 und 15 Jahren, die in der Kannerklinik des Centre Hospitalier de Luxembourg eingeliefert und mittels PCR auf SARS-CoV2-Infektion getestet wurden, lag ein positives Ergebnis vor. Zusätzlich wurde bei einem weiteren Kind mit positiver SARS-CoV2-Serologie ein wahrscheinlich COVID-19-verursachter kritischer Zustand diagnostiziert. Die Mehrzahl der Fälle (n: 9) wurde zwischen dem 17. März und dem 15. April diagnostiziert. Das Alter infizierter Kinder liegt zwischen 7 Wochen und 11 Jahren (Durchschnittsalter 3,9 Jahre). Die Hospitalisierung von Jugendlichen und Kindern unter 18 Jahren machte in diesem Zeitraum 1 % aller Krankenhaus-Patienten (9 PCR-positiv bestätigte Fälle/967 Hospitalisierungen).

Von diesen Kindern hatten 4 (40%) (Durchschnittsalter 8 Monate) leichte bis milde Symptome (Krankenhausaufenthalt wegen neurologischer Komorbidität bei 2 von ihnen) und 6 (60%) schwerere Erkrankungen. Zwei Kinder (20% der Gesamtzahl) (8 und 11 Jahre) wurden aufgrund von Herzinsuffizienz (Myokarditis und atypisches Kawasaki Syndrom) auf die Intensivstation eingewiesen, benötigten jedoch keine invasive Beatmung und wurden nach einer Woche Krankenhausaufenthalt mit ausgezeichneter Entwicklung der Infektion nach Hause entlassen. Insgesamt wurden in den letzten zwei Monaten in der Kannerklinik keine erhöhte Hospitalisierungsrate beobachtet und keine im Krankenhaus erworbene (nosokomiale) SARS-CoV2-Infektion identifiziert. Die Situation an der Kannerklinik in Luxemburg ist demnach mit den Beobachtungen in anderen Ländern vergleichbar. Nur in seltenen Fällen kommt es bei SARS-CoV-2-infizierten Kindern zu kritischen Verlaufsformen.

Die hier beschriebenen Daten wurden vor kurzem zur Publikation im *Pediatric Infectious Disease Journal* angenommen: Marie-Laure Oberweis, Andrei Codreanu, Wolfgang Böhm, Damien Olivier, Charlotte Pierron, Chantal Tsobo, Michel Kohnen, Tamir T. Abdelrahman, Nguyen T. Nguyen, Kerstin Wagner, Isabel de la Fuente. *Paediatric life-threatening COVID 19 with myocarditis*.

Die mögliche Klärung offener Fragen durch eine luxemburgische Prävalenzstudie für Kinder

Wie in diesem Papier dargelegt, gibt es eine Reihe offener Fragen und Wissenslücken im Bereich der Prävalenz, Ansteckungsgefahr und Empfindlichkeit von Kindern im Zusammenhang mit COVID-19. Eine der offenen Fragen ist, warum Kinder nach SARS-CoV-2-Infektion keine oder nur sehr milde Symptome ausbilden. Ein Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen könnte Hinweise auf mögliche Präventions- oder Therapie-Ansätze liefern. Auch die Frage warum infizierte Kinder eine empirisch gesehen wahrscheinlich weniger ansteckend sind, ist nicht geklärt. Diskutiert werden zur Zeit biologische Mechanismen oder die Art bzw. Muster von sozialen Interaktionen, die für die Virus-Übertragung relevant sind. Ein großes Potential hat auch die Untersuchung seltener Erkrankungen von Kindern, die den Schweregrad von COVID-19 ungünstig beeinflussen.

Zuverlässige Daten über die Prävalenz, die Herdenimmunität oder die Dynamik der COVID-19-Pandemie in Luxemburg sind zur Zeit nicht vorhanden. Viele der Studien wurden in China, Italien oder anderen Ländern durchgeführt. Der konkrete Verlauf einer Pandemie, die Dynamik oder die Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf in Patienten oder die Folgen für das Gesundheitssystem sind

aber meistens landesspezifisch. Luxemburg hat z.B. einen sehr hohen Einwanderungsanteil mit einer hohen ethnischen Diversität. Eine Besonderheit in Luxemburg stellen auch die Grenzgänger dar, deren Kinder aber nur zum Teil in luxemburgischen Vorschuleinrichtungen versorgt werden.

Zuverlässige landesspezifische Daten über die kausalen Treiber von COVID-19 sind auch als Basis für politische Entscheidungen im Bereich der Gesundheitsfürsorge von Kindern essentiell. Im Rahmen des Research Luxembourg COVID-19 Task Force wurde vor im April 2020 die Prävalenz-Studie „CONVINCE“ initiiert. Neben kurzfristigen Informationen über den momentanen Stand der SARS-CoV-2 Infektionsrate werden hierdurch auch wertvolle Einblicke in die oben genannten offenen Fragen ermöglicht. Die Studie wird auch wichtige Informationen für eine angebrachte Impfstrategie für COVID-19 liefern.

Leider konnten aus verschiedenen Gründen in dieser Studie nur Personen ab 18 Jahre und keine Kinder rekrutiert werden. Damit fehlen zuverlässige Daten über die Prävalenz und die Herdenimmunität in Kindern und langfristig fehlen sowohl klinische als auch epidemiologische Daten. Aufgrund des hohen Anteils von asymptomatischen Kindern steigt das Risiko unentdeckter SARS-CoV-2-Infektionen im pädiatrischen Umfeld. Aus diesen Gründen und um zukünftige gesundheits-politische Maßnahmen wissenschaftsbasiert treffen zu können, wird die Durchführung einer Kinder-Prävalenz-Studie angeregt. Das erforderliche Knowhow dafür ist in Luxemburg vorhanden.

Literatur:

- 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*, 3099(20), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
- Danis, K., Epaulard, O., Benet, T., Gaymard, A., Campoy, S., Bothelo-Nevers, Elisabeth Bouscambert-Duchamp, Maude Spaccferri, G., Ader, F., Mailles, A., Boudalaa, Z., Tlsma, V., Berra, J., & Vau, C. (2020). Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa424>
- Davies, N. G., Klepac, P., Liu, Y., Prem, K., Jit, M., & Eggo, R. M. (2020). Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *MedRxiv*, 2020.03.24.20043018. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20043018>
- Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., & Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 145(6), e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Dowd, J. B., Andriano, L., Brazel, D. M., Rotondi, V., Block, P., Ding, X., Liu, Y., & Mills, M. C. (2020). Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 202004911. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004911117>
- Fujita, K. A., Ostaszewski, M., Matsuoka, Y., Ghosh, S., Glaab, E., Trefois, C., Crespo, I., Perumal, T. M., Jurkowski, W., Antony, P. M. A., Diederich, N., Buttini, M., Kodama, A., Satagopam, V. P., Eifes, S., Del Sol, A., Schneider, R., Kitano, H., & Balling, R. (2014). Integrating pathways of Parkinson's disease in a molecular interaction map. *Molecular Neurobiology*, 49(1), 88–102. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8489-4>
- Gudbjartsson, D. F., Helgason, A., Jonsson, H., Magnusson, O. T., Melsted, P., Norddahl, G. L., Saemundsdottir, J., Sigurdsson, A., Sulem, P., Agustsdottir, A. B., Eiriksdottir, B., Fridriksdottir, R., Gardarsdottir, E. E., Georgsson, G., Gretarsdottir, O. S., Gudmundsson, K. R., Gunnarsdottir, T. R., Gylfason, A., Holm, H., ... Stefansson, K. (2020). Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *New England Journal of Medicine*, 1–14. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2006100>
- Halpin, D.M.G., Faner, R. Sibila, O., Badia, J.R. & Agusti, A. (2020) Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *The Lancet* 8, published online 25. March, 2020, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3)
- Jones, T. C., Mühlemann, B., Veith, T., Zuchowski, M., Hofmann, J., Stein, A., Edelmann, A., Max Corman, V., Drosten, C., & Christian Drosten, P. (2020). *An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age*. https://zoonosen.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/virologie-ccm/dateien_upload/Weitere_Dateien/analysis-of-SARS-CoV-2-viral-load-by-patient-age.pdf

- Lavezzo, E., Franchin, E., Ciavarella, C., Cuomo-Dannenburg, G., Barzon, L., Vecchio, C. Del, 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. *MedRxiv, Ci*, 2020.04.17.20053157. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20053157>
- Mizumoto, K., Omori, R., & Nishiura, H. (2020). Age specificity of cases and attack rate of novel coronavirus disease (COVID-19). *MedRxiv*, 2020.03.09.20033142. <https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033142>
- Mossong, J., Hens, N., Jit, M., Beutels, P., Auranen, K., Mikolajczyk, R., Massari, M., Salmaso, S., Tomba, G. S., Wallinga, J., Heijne, J., Sadkowska-Todys, M., Rosinska, M., & Edmunds, W. J. (2008). Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Medicine*, 5(3), 0381–0391. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050074>
- Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2019, 2019–2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- Parri, N. and Lenge, M. (2020) Children with Covid-19 in Pediatric Emergency departments in Italy. *N. Engl. J. Med.* / 2020 May 1; *NEJMc2007617*. / doi: 10.1056/NEJMc2007617.
- Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C., Wilkinson, N., & Theocharis, P. (2020). Correspondence Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 6736(20). [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- Santesmasses, D., Castro, J. P., Zenin, A. A., Shindyapina, A. V, Gerashchenko, M. V, Zhang, B., Kerepesi, C., Yim, S. H., Fedichev, P. O., & Gladyshev, V. N. (2020). COVID-19 is an emergent disease of aging. *MedRxiv*, 2019, 2020.04.15.20060095. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20060095>
- Streeck, H., Schulte, B., Kümmerer, B. M., Richter, E., Höller, T., Fuhrmann, C., Bartok, E., Dolscheid, R., Berger, M., Wessendorf, L., Eschbach-bludau, M., Kellings, A., Schwaiger, A., Coenen, M., Schmithausen, R. M., Schmid, M., & Hartmann, G. (n.d.). *Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event.*
- Sun, Y., Koh, V., Marimuthu, K., Ng, O. T., Young, B., Vasoo, S., Chan, M., Lee, V. J. M., De, P. P., Barkham, T., Lin, R. T. P., Cook, A. R., & Leo, Y. S. (2020). Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, Xx Xxxx, 1–7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa322>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Zhang, J., Litvinova, M., Liang, Y., Wang, Y., Wang, W., Zhao, S., Wu, Q., Merler, S., Viboud, C., Vespignani, A., Ajelli, M., & Yu, H. (2020). Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science*, 8001(April), eabb8001. <https://doi.org/10.1126/science.abb8001>