

Bundesgesundheitsbl 2021 · 64:1050–1057
<https://doi.org/10.1007/s00103-021-03389-8>
 Eingegangen: 8. April 2021
 Angenommen: 2. Juli 2021
 Online publiziert: 29. Juli 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Djin-Ye Oh¹ · Sindy Böttcher² · Stefan Kröger³ · Max von Kleist⁴

¹ Fachgebiet für Influenzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

² Fachgebiet für virale Gastroenteritis- und Hepatitisserreger und Enteroviren, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

³ Fachgebiet für respiratorisch übertragbare Erkrankungen, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

⁴ Systemmedizin von Infektionskrankheiten, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

SARS-CoV-2-Übertragungswege und Implikationen für den Selbst- und Fremdschutz

Hintergrund

Die SARS-CoV-2-Pandemie verbreitet sich nunmehr seit über einem Jahr weltweit mit über 180 Mio. bestätigten Fällen und mehr als 3,8 Mio. Menschen, die bis Anfang Juni 2021 unmittelbar an oder mit dem Virus verstorben sind [1]. Mittlerweile sind mehrere zum Teil hocheffektive Impfstoffe in Deutschland zugelassen und werden gemäß der von der Ständigen Impfkommision (STIKO) festgelegten Priorisierung verabreicht [2, 3]. Unter anderem aufgrund von Produktionsengpässen ist die derzeitige Impfkapazität noch begrenzt und die Impfraten liegen unter denen anderer Länder, wie beispielsweise Israel oder den USA, sodass noch nicht klar abschätzbar ist, wann eine breite und wirksame Populationsimmunität erreicht sein wird. Neben der aktiven Immunisierung stehen gegen das Virus gerichtete Biologika (monoklonale Antikörper) für die passive Immunisierung und die Therapie zur Verfügung, da sie bei frühzeitiger Verabreichung den Infektionsverlauf verkürzen und die Krankheitsschwere verringern können [4, 5]. Diese Wirkstoffe zielen alle auf das gleiche molekulare Zielprotein ab (das Spikeglykoprotein), ebenso wie die Immunantwort, welche durch die in Deutschland verfügbaren Impfstoffe ausgelöst wird. In diesem Kontext ist der derzeitige beobachtete Anstieg neuartiger Virusvarianten mit Fluchtmutationen im Spikeprotein mit

äußerster Sorge zu betrachten [6–8]. Trotz erheblicher Fortschritte bei der Impfstoffentwicklung und -produktion gehen einige Modellrechnungen davon aus, dass nichtpharmazeutische Maßnahmen wie die AHA + L-Regeln (Einhalten von Abstands- und Hygieneregeln, das Tragen von (Alltags-)Masken sowie Lüften) bis ins Jahr 2022 notwendig sein könnten und dass endemische Übertragungen auch noch in den Folgejahren stattfinden werden [9].

Als zentrales Werkzeug jedes SARS-CoV-2-Selbstschutzes ist daher die Vermeidung von infektionsrelevanten Virusexpositionen absolut essenziell. Neben Aktivitäten des Selbstschutzes gibt es Maßnahmen des Fremdschutzes wie die Quarantäne exponierter und potenziell infizierter Personen und die Isolation von symptomatischen oder nachweislich infizierten Individuen [10–12]. Diese beiden Maßnahmen zielen auf die Risikovermeidung der Ansteckung bzw. Übertragung ab.

Dieser Beitrag gibt einen orientierenden Überblick zum derzeitigen Wissensstand zu SARS-CoV-2-Übertragungswegen. Er soll dazu beitragen, potenziell infektionsrelevante Situationen zu erkennen und zu vermeiden, und beleuchtet die derzeitigen Maßnahmen des Fremd- und Selbstschutzes. Im Folgenden werden wir drei Aspekte der Virusübertragung darstellen: (i) Auf Seite des Überträgers betrachten wir zunächst die Grundlagen der Virusreplikation, aus der sich wesentli-

che Merkmale der Ausscheidungskinetik von SARS-CoV-2 direkt ableiten lassen. Die Betrachtung dieses Aspektes soll dabei helfen, Maßnahmen des Fremdschutzes besser einordnen zu können. (ii) Auf Seite der exponierten Person betrachten wir die relevanten Aufnahmewege für infektiöse Viruspartikel, was die Einordnung von Selbstschutzmaßnahmen erleichtern soll. Zuletzt wenden wir uns (iii) dem Übertragungsgeschehen auf Populationsebene zu.

Fremdschutz: Virusreplikation und Ausscheidungskinetik

Virusreplikation

Wie auch bei anderen Viren erfordert die Vermehrung von SARS-CoV-2 die Replikation in geeigneten Wirtszellen. Als vorrangig humanpathogenes Virus befällt SARS-CoV-2 typischerweise menschliche Zielzellen, welche so programmiert werden, dass sie große Mengen neuer Viruspartikel produzieren. Der Zelltropismus (Art der Zellen, in denen eine Vermehrung erfolgen kann) hängt entscheidend davon ab, ob an der Zelloberfläche die Rezeptoren exprimiert sind, die das Virus benötigt, um in die Zelle zu gelangen. SARS-CoV-2 nutzt hierfür den Angiotensin-konvertierendes-Enzym(ACE)-2-Rezeptor; unterstützt wird der Zelleintritt durch die zelluläre transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS2; [13]). In der Nasenschleim-

haut werden sowohl ACE-2 als auch TMPRSS2 auf hohem Niveau exprimiert, was die effiziente Vermehrung des Virus in den oberen Atemwegen bedingt [14]. Ein weiterer wichtiger Faktor für die Virusvermehrung ist die Verfügbarkeit von Nukleotidbausteinen für die effiziente Replikation des viralen Erbmaterials [15]. Letztere finden sich insbesondere in sich teilenden Zellen (z. B. Epithelzellen; [14]).

Anhand der ersten neun in Deutschland diagnostizierten Patienten, die in München stationär überwacht wurden, erfolgte bereits zu Beginn der Pandemie die umfassende Untersuchung der Ausscheidungskinetik von SARS-CoV-2 im Menschen. Hierbei wurde gezeigt, dass bei Patienten mit milder bis moderater Krankheitschwere SARS-CoV-2 insbesondere in den oberen und unteren Atemwegen sowie im Stuhl nachweisbar ist [16]. Die Virusanzucht im Labor, die als Proxy für Kontagiosität (Ansteckungsfähigkeit) betrachtet wird, war aus Atemwegssekreten ohne viel Aufwand möglich.

Aufgrund dieser und vieler vergleichbarer Studien gilt es als gesichert, dass atemwegsassoziierte Übertragungen die Hauptrolle für die epidemische Ausbreitung von SARS-CoV-2 spielen [17–19]. Da ein Mund-Nasen-Schutz oder eine Mund-Nasen-Bedeckung die Verteilung virushaltiger Tröpfchen verringern kann, wurden diese zunächst zum Fremdschutz in geschlossenen Gebäuden und Transportmitteln eingeführt. Retrospektive, korrelative Analysen bestätigten den Nutzen dieser Maßnahme [20, 21]. Nachfolgende Studien zeigten, dass nicht nur größere Tröpfchen, sondern auch kleinere virushaltige Tröpfchenpartikel (Aerosole), die beim Atmen, Sprechen, Singen, Niesen oder Husten ausgeschieden werden, in erheblichem Maße zur Virusausbreitung beitragen [22, 23].

Zeitlicher Verlauf der Virusausscheidung

Anhand der ersten in Deutschland aufgetretenen Fälle wurde schon zu Anfang der Pandemie die Viruskinetik bei mild verlaufenden SARS-CoV-2-Infektionen mit besonderem Augenmerk auf die

Quantifizierung und die Anzüchtbarkeit (als Maß für das Vorhandensein infektiöser Viruspartikel) untersucht [16]. Später durchgeführte Studien in größeren Patientenkollektiven [18, 19, 24] lieferten noch genauere Einblicke in die Infektionskinetik und den zeitlichen Verlauf der Kontagiosität. Hierbei fanden sich große interindividuelle Unterschiede in der Ausscheidungskinetik: Im Vergleich zu mild-symptomatischen oder asymptomatischen Patienten scheiden beispielsweise Patienten mit schweren oder kritischen Krankheitsverläufen deutlich länger infektiöse Viren aus [19, 25, 26]. Gleiches gilt für immunkompromittierte Individuen [27–30]. Neben diesen interindividuellen Differenzen der Ausscheidungskinetik werden die gemessenen Viruslasten aber auch von präanalytischen Faktoren mitbestimmt, wie beispielsweise der Art von Probenentnahme, -transport und -aufbereitung.

Dennoch erlaubten diese Studien es, die Infektiosität des aus den Atemwegen gewonnenen Probenmaterials sowohl mit der Viruslast als auch mit der Dauer der Infektion zu korrelieren [10, 11]: Höhere Viruslasten im Probenmaterial gehen dabei mit leichterer Anzüchtbarkeit in der Zellkultur einher als niedrige Viruslasten. Des Weiteren ist die Anzuchtwahrscheinlichkeit umso höher, je früher im Krankheitsverlauf eine Probe gewonnen wurde. Dies kann über die im Verlauf der Erkrankung zunehmende Wirksamkeit der Immunantwort, in deren Zuge der Anteil neutralisierter (d. h. mit Antikörpern besetzter) Viruspartikel zunimmt, plausibel erklärt werden; umgekehrt scheiden immunkompromittierte Individuen (insbesondere solche mit B-Zell-Defekt) infektiöse Viren länger aus [27–30].

Nach Infektion eines neuen Wirts vermehrt sich SARS-CoV-2 typischerweise zunächst in den Epithelzellen der oberen Atemwege, sodass es dort zu einem Anstieg der Viruslast und zur Ausscheidung infektiöser Viren kommt. Dies geschieht bereits während der Inkubationszeit (präsymptomatische Phase) also vor dem Auftreten erster Krankheitssymptome. Die Viruslast in den oberen Atemwegen nimmt zu, bis sie einen maximalen Wert erreicht. Die derzeitige Studienlage

deutet darauf hin, dass dieser maximale Wert zeitlich in etwa mit dem Auftreten erster Krankheitssymptome zusammenfällt [16, 29, 31, 32]. Anschließend erfolgt ein kontinuierlicher Abfall der Viruslast in den Sekreten der oberen Atemwege, während die Viruslast in den unteren Atemwegen ihren Spitzenwert im Allgemeinen später erreicht und generell langsamer abfällt. Dementsprechend weist eine virologische Diagnostik unter Verwendung von Probenmaterialien der unteren Atemwege, wie z. B. Sputum (Hustenauswurf), oftmals länger positive Untersuchungsergebnisse auf als beispielsweise Abstriche der oberen Atemwege [12, 16].

Die Ergebnisse zahlreicher Kontaktpersonenuntersuchungen in Haushalten zur SARS-CoV-2-Übertragung weisen darauf hin, dass die Ansteckungsfähigkeit in der Zeit um den Symptombeginn herum besonders groß ist [32, 33]. Mehr als die Hälfte aller Übertragungen geht von prä- bzw. asymptomatischen Personen aus [31, 32, 34–37]. Das Übertragungsrisiko, das von infizierten Personen ausgeht, die keine Symptome zeigen (asymptomatische Infizierte), lässt sich nur schwer abschätzen, denn häufig liegt hier eine Untererfassung vor. Ein relevanter Anteil der Ansteckungen geht von infektiösen Personen innerhalb von 1–2 Tagen vor deren Symptombeginn aus [32, 38]. Das Zeitintervall zwischen Infektion und Beginn der Kontagiosität unterliegt großer interindividueller Variation und ist bislang nicht klar bestimmt worden. Einzelbeobachtungen deuten darauf hin, dass dieses Zeitfenster in manchen Fällen sehr kurz sein kann und dass Transmissionen bereits am Tag nach Infektion erfolgen können. Der hohe Anteil prä-/asymptomatischer SARS-CoV-2-Transmissionen gilt als einer der Hauptfaktoren, die die weltweite Ausbreitung des Erregers binnen kurzer Zeit ermöglicht haben [39].

Die Senkung des Übertragungsrisikos und die Eindämmung der epidemischen Ausbreitung von SARS-CoV-2 erfordern die möglichst rasche Isolierung positiv getesteter Personen ebenso wie die Identifikation und frühzeitige Quarantäne enger Kontaktpersonen. Auf der Grundlage klinischer Studien zur Virus-

kinetik konnten am Robert Koch-Institut (RKI) mathematische Modelle entwickelt werden (<https://covidstrategycalculator.github.io/>), die für die Festlegung von Quarantäne- und Isolationsdauer herangezogen wurden [10, 11]. Darüber hinaus erfolgen Maßnahmen, welche die Übertragung durch (noch) nicht erkannte prä- oder asymptomatische Infizierte verhindern: das Abstandhalten zu anderen Personen, das Einhalten von Hygieneregeln, das Tragen von (Alltags-)Masken sowie Lüften (AHA + L-Regel).

Seit Ende 2020 sind besorgniserregende Virusvarianten beschrieben, für die eine höhere Ansteckungsfähigkeit vermutet wird oder bereits erwiesen ist [8]. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind bislang nicht eindeutig geklärt. Diskutiert wird z. B. im Fall der besorgniserregenden Variante B.1.1.7 (sog. Alpha-Variante) eine differente Viruskinetik, bei der übertragungsrelevante Virusmengen über eine längere Zeitdauer ausgeschieden werden, sodass die Kontagiosität insgesamt erhöht ist [40]. Des Weiteren diskutiert man neben höheren Viruslasten auch, dass eine geringere infektiöse Dosis zur Etablierung einer Infektion benötigt werden könnte [41–43].

Selbstschutz: Aufnahme von Viruspartikeln bei der Mensch-zu-Mensch-Übertragung

Der wichtigste Übertragungsweg für SARS-CoV-2 ist die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel unterschiedlicher Größe, die aus dem Respirationstrakt infizierter Personen freigesetzt werden, wenn diese husten, niesen, schreien, singen, sprechen oder atmen [22, 23, 44]. Diese virushaltigen Partikel „landen“ auf den Schleimhäuten von Kontaktpersonen oder werden von diesen eingeatmet, woraus eine Folgeinfektion resultieren kann (besprochen in [45]; [22, 23, 44]). Partikel eines Durchmessers über ~ 100 µm werden häufig als „Tröpfchen“ (Droplets) bezeichnet [45]. Nach Emission folgen sie einer ballistischen Flugbahn und sinken im Abstand von 1–2 m von der emittierenden Person zu Boden [46]. Aufgrund ihrer Größe werden sie im Allgemeinen nicht eingeatmet, können sich aber auf der

Bundesgesundheitsbl 2021 · 64:1050–1057 <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03389-8>
© Der/die Autor(en) 2021

D.-Y. Oh · S. Böttcher · S. Kröger · M. von Kleist

SARS-CoV-2-Übertragungswege und Implikationen für den Selbst- und Fremdschutz

Zusammenfassung

Die weltweite Ausbreitung des Coronavirus SARS-CoV-2 hat Gesundheits-, Wirtschafts- und Gesellschaftssysteme massiv in Mitleidenschaft gezogen. Obwohl mittlerweile effektive Impfstoffe zur Verfügung stehen, ist es wahrscheinlich, dass der Erreger endemisch wird und uns noch über Jahre begleitet. Um andere und sich selbst möglichst effektiv vor einer SARS-CoV-2-Infektion zu schützen, ist ein Verständnis der Übertragungswege von größter Wichtigkeit.

In dieser Übersichtsarbeit erläutern wir Übertragungswege im Hinblick auf den Fremd- und Eigenschutz. Darüber hinaus gehen wir auf die Charakteristika der SARS-CoV-2-Übertragung auf Populationsebene ein. Diese Arbeit soll helfen, folgende Fragen anhand der verfügbaren Literatur zu beantworten: Wann und wie lange ist eine infizierte Person kontagiös (ansteckungsfähig)? Wie wird das Virus ausgeschieden? Wie wird das Virus aufgenommen? Wie verbreitet sich das Virus in der Gesellschaft?

Die Mensch-zu-Mensch-Übertragung von SARS-CoV-2 wird in starkem Maße durch

die biologischen Erregerereigenschaften, einschließlich der Infektions-, Replikations- und Ausscheidungskinetik, bestimmt. SARS-CoV-2 wird hauptsächlich über humane Aerosole übertragen, die von infizierten Personen ausgeschieden werden, auch wenn Erkrankungssymptome (noch) nicht vorliegen. Hieraus resultiert ein relevanter Anteil prä- bzw. asymptomatischer Transmissionen. In geschlossenen Räumen erfolgen Übertragungen besonders effektiv. Die meisten infizierten Personen rufen eine geringe Zahl von Sekundärfällen hervor, während wenige Fälle (sog. Superspreader) zu vielen Folgeinfektionen führen – auf Populationsebene spricht man hier von einer „Überdispersion“. Die besonderen Merkmale von SARS-CoV-2 (asymptomatische Aerosolübertragung und Überdispersion) machen die Pandemie schwer kontrollierbar.

Schlüsselwörter

COVID-19 · Transmission · Überdispersion · Aerosole · Virusausscheidung

SARS-CoV-2 transmission routes and implications for self- and non-self-protection

Abstract

The global spread of the coronavirus SARS-CoV-2 has massively impacted health, economic, and social systems. Although effective vaccines are now available, it is likely that this pathogen will become endemic and stay with us for years. In order to most effectively protect others and oneself from SARS-CoV-2 infection, an understanding of how SARS-CoV-2 is transmitted is of utmost importance.

In this review paper, we explain transmission routes with an eye towards protecting others and oneself. We also address characteristics of SARS-CoV-2 transmission in the community. This work will help to clarify the following questions based on the available literature: When and for how long is an infected person contagious? How is the virus excreted? How is the virus taken up? How does the virus spread in society?

Human-to-human transmission of SARS-CoV-2 is strongly determined by pathogen molecular characteristics as well as the kinetics of replication, shedding, and infection. SARS-CoV-2 is transmitted primarily via human aerosols, which infected persons can excrete even if symptoms of the disease are not (yet) present. Most infected people cause only a few secondary cases, whereas a few cases (so-called super-spreaders) cause a high number of secondary infections – at the population level one speaks of a so-called “overdispersion.” These special characteristics of SARS-CoV-2 (asymptomatic aerosol transmission and overdispersion) make the pandemic difficult to control.

Keywords

COVID-19 · Transmission · Overdispersion · Aerosols · Viral shedding

Schleimhaut einer exponierten Person absetzen und so eine Infektion vermitteln [45]. Partikel eines Durchmessers unter $\sim 100\mu\text{m}$ werden oft als „Aerosole“ bezeichnet und sind im Gegensatz zu den größeren Tröpfchen einatembar [45]. Sie können über Minuten oder gar Stunden in der Luft schweben, vor allem bei geringer Temperatur und niedriger Luftfeuchtigkeit [22]. Ihre höchste Konzentration erreichen Aerosole in der unmittelbaren Nähe der emittierenden Person, sie können jedoch weite Strecken zurücklegen und Transmissionen über größere Distanzen vermitteln.

Während beim Husten und Niesen besonders viele Tröpfchen entstehen [47], werden beim Atmen, Sprechen, Schreien und Singen virushaltige Aerosole in großer Menge ausgeschieden [44, 45, 47–50]. Bei geringem Abstand, also weniger als etwa 1,5 m von einer infizierten Person, besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Exposition gegenüber infektiösen Partikeln jeglicher Größe [51]. Historisch wurde die Abgrenzung zwischen Tröpfchen und Aerosolen häufig anhand eines Partikeldurchmesserwertes von $5\mu\text{m}$ vorgenommen, die diesem Wert zugrunde liegende medizinische bzw. physikalische Rationale ist allerdings unklar. Mittlerweile akzeptierter ist der Grenzwert von $\sim 100\mu\text{m}$, oberhalb dessen Partikel im Allgemeinen nicht mehr eingeatmet werden können [45, 46, 52].

Ob ein Krankheitserreger vorwiegend über Tröpfchen oder Aerosole übertragen wird, hängt von Wirtsfaktoren, Pathogenfaktoren sowie deren Zusammenspiel ab [45]. Die genaue Bestimmung der Hauptübertragungswege ist keineswegs trivial. Insbesondere wenn Aerosolübertragung über kurze Distanz erfolgt (dies ist häufig der Fall, da die Aerosolkonzentration in unmittelbarer Nähe der emittierenden Person am höchsten ist), ist das epidemiologische Erscheinungsbild von dem einer Tröpfcheninfektion oft nicht klar unterscheidbar [22, 44, 47–51].

Weder für SARS-CoV-2 noch für andere respiratorische Viren ist abschließend geklärt, welcher Transmissionsmechanismus (Tröpfchen oder Aerosole) prädominiert. Jedoch gibt es eine Fülle an Hinweisen, dass SARS-CoV-2 in

erster Linie durch Aerosole übertragen wird, vor allem über kurze Distanzen ($< 1,5\text{m}$), aber insbesondere in Innenräumen auch über weitere Distanzen [45, 52–56].

Virushaltige Aerosole können sich in Innenräumen anreichern, insbesondere wenn diese unzureichend belüftet sind, woraus ein besonders hohes Infektionsrisiko resultiert. Dieses Risiko nimmt zu, je dichter die Raumbesetzung und je länger die Aufenthaltsdauer ist. Das Übertragungsrisiko erhöht sich außerdem, wenn Tätigkeiten mit größerer Aerosolausscheidung stattfinden (z. B. Schreien, Singen, körperliche Arbeit, Sport) und auch wenn die virusexponierten Personen mehr Atemarbeit leisten. Dementsprechend sind große Ausbrüche in folgenden Zusammenhängen beschrieben: Chorproben [57], Bars [58], Fitnessstudios [59] und Fleisch verarbeitende Betriebe [60].

Durch regelmäßigen, effektiven Luftaustausch kann die Aerosolkonzentration in einem Innenraum gemindert werden [61, 62]. Geeignete Luftreiniger, die Aerosole mittels spezieller Filter aus der Luft entfernen, können hierzu ebenfalls beitragen [63, 64]. Darüber hinaus können Mund-Nasen-Schutzmasken bzw. angepasste FFP2-Masken die Aerosolaufnahme im Sinne des Selbstschutzes verringern [44].

In Außenbereichen sind Übertragungen von SARS-CoV-2 deutlich seltener als in Innenräumen zu beobachten, insbesondere wenn starke Luftbewegung besteht und Mindestabstände gewahrt werden [65]. Die Übertragung durch kontaminierte Oberflächen ist insbesondere in der unmittelbaren Umgebung der infektiösen Person zwar nicht auszuschließen, spielt jedoch im Gesamtübertragungsgeschehen vermutlich eine untergeordnete Rolle [66]. Das Risiko einer Kontaktübertragung kann durch Händewaschen und Oberflächenreinigung gemindert werden.

Übertragungswege in der Gesellschaft

Die Wahrscheinlichkeit, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren, hängt zunächst von der Wahrscheinlichkeit einer Ex-

position mit virushaltigem Material bei Kontakt zu kontagiösen Personen ab. Die Wahrscheinlichkeit, sich bei einer solchen Exposition mit SARS-CoV-2 zu infizieren, wird wesentlich von der Gesamtmenge des eingeatmeten Virus bestimmt. Einflussfaktoren für Übertragungen in Innenräumen sind daher die Belüftung, die Anzahl der anwesenden (infizierten) Personen, die Dauer des Aufenthalts und die Art der ausgeführten Aktivitäten [67]. Grundsätzlich kann jegliche Aktivität, die ein Risiko der Einatmung von Viruspartikeln in sich birgt, zum Infektionsgeschehen beitragen.

Säulen und Treiber des Infektionsgeschehens

Für SARS-CoV-2 wird angenommen, dass etwa 10% der Fälle für 80% der Infektionen verantwortlich sein könnten [68, 69], d. h., es wird bei der Übertragung von SARS-CoV-2 von einer sogenannten Überdispersion ausgegangen [70–73]. Dies bedeutet, dass die meisten infizierten Personen eine geringe Zahl von Sekundärfällen hervorrufen, während wenige Fälle zu vielen Folgeinfektionen führen. Derartige „Superspreading-Events“ sind zwar selten, führen aber zu vielen Folgeinfektionen [74]. Erstere führen dazu, dass die Pandemie sich stetig fortsetzt („Säulen“), während Letztere die Pandemie „anfachen“ („Treiber“). Zwischen „Säulen“ und „Treibern“ bestehen in der Realität fließende Übergänge.

Die „Säulen“ der Pandemie finden sich in Settings, in denen enge, lang andauernde Kontakte bestehen, wie beispielsweise in Haushalten. Die Wahrscheinlichkeit der Weitergabe einer Infektion im Haushalt, wird im Allgemeinen auf etwa 20% geschätzt [75, 76]. Eine koreanische Studie mit 5706 untersuchten Haushalten legt anhand von Kontaktverfolgungsdaten nahe, dass in etwa 57% der Folgeinfektionen im häuslichen Umfeld geschehen [77]. Allerdings sind in Kontaktnachverfolgungsdatensätzen Übertragungswege naturgemäß unterrepräsentiert, bei denen die übertragende Person oder die Kontaktpersonen einander nicht kennen. Durch das Zusammenführen von Daten der mole-

kularen Surveillance (Virusgenomdaten aus der Gesamtgenomsequenzierung) mit epidemiologischen Daten kann ein erheblich größerer Anteil an Übertragungswegen aufgeschlüsselt werden, wie dies kürzlich anhand einer australischen Studie illustriert worden ist [78]. In Deutschland erlaubt die integrierte molekulare Surveillance von SARS-CoV-2 derzeit einen differenzierteren Einblick in die Ausbreitungs- und Transmissionsdynamiken von SARS-CoV-2 [8].

Als „Treiber“ der Pandemie lassen sich Veranstaltungen in Innenräumen betrachten, bei denen viele Menschen über längere Zeit auf engem Raum zusammenkommen. Beispiele sind Feiern [79], private Reisen [80, 81], gemeinsame Freizeitaktivitäten sowie Arbeitstreffen und Konferenzen [57, 58, 82].

Der Beitrag von Kindern zum Pandemiegeschehen wird kontrovers diskutiert. Genauso wie Erwachsene können sich auch Kinder mit SARS-CoV-2 infizieren, sie zeigen jedoch häufiger ein asymptomatisches oder mildes klinisches Bild [83–85]. Allerdings ist das Ausmaß möglicher Spätfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion (Long Covid) im Kindes- und Jugendalter bislang unzureichend charakterisiert [86–88]. Darüber hinaus können auch asymptomatisch infizierte Kinder, die zwar sehr seltene, aber schwere und häufig intensivpflichtige Folgeerkrankung entwickeln (PIMS – „paediatric inflammatory multisystem syndrome“; MIS-C – „multisystem inflammatory syndrome in children“), deren Fallsterblichkeitsrate auf 1,4–3% geschätzt wird [89–91]. Der milde bzw. asymptomatische Verlauf im Kindesalter birgt die Gefahr einer Unterschätzung pädiatrischer Fallzahlen, insbesondere wenn eine „symptomzentrierte“ Teststrategie zum Einsatz kommt, welche die SARS-CoV-2-Testungen auf symptomatische Patienten oder Kontaktpersonen fokussiert, wie es insbesondere zu Beginn der Pandemie der Fall war [92]. Auch wenn das von Kindern ausgehende Transmissionsrisiko noch immer nicht abschließend quantifiziert werden kann, ist es mittlerweile unbestritten, dass SARS-CoV-2-infizierte Kinder das Virus weitergeben können. Für Kinder

> 10 Jahre wurde dies bereits früh in der Pandemie gezeigt [77, 93–95].

Untersuchungen zu Ausbrüchen in Kita- und Schulsettings zeigen eine Abhängigkeit vom Infektionsgeschehen in der Allgemeinbevölkerung, aber es wird ihnen keine überragende Treiberfunktion zugeschrieben, wie dies beispielsweise bei Influenza der Fall ist [96, 97]. Da es in Schulen zu zahlreichen, bezüglich Dauer und Nähe intensiven Kontakten in Innenräumen kommt, ist davon auszugehen, dass sie, in Abhängigkeit vom Infektionsgeschehen in der Allgemeinbevölkerung, relevant zum Pandemiegeschehen beitragen können, auch wenn von jüngeren Kindern möglicherweise ein reduziertes Transmissionsrisiko ausgeht [77, 98–100]. Deshalb ist es wichtig, dass in Schulen und Betreuungseinrichtungen geeignete Konzepte zur Infektionsprävention eingesetzt werden [101, 102]. Wenn diese konsequent umgesetzt werden, ist davon auszugehen, dass die Durchführung von Präsenzunterricht möglich ist, ohne dass ein erhöhtes Infektionsrisiko für Schulkinder besteht [103].

Maßnahmen

Während sich die Verbreitung von SARS-CoV-2 im häuslichen Umfeld schwer kontrollieren lässt, können Settings mit Superspreading-Potenzial gezielt adressiert werden, um die Pandemie entscheidend zu verlangsamen. Hierzu eignen sich Maßnahmen wie die vermehrte Arbeit im Homeoffice, die Vermeidung von Massenveranstaltungen, Kontaktreduktionen und an Orten, wo eine Exposition nicht vermeidbar ist (z. B. in Schulen, Pflegeeinrichtungen und generell Innenräumen), das Tragen von Schutzmasken und die Umsetzung von Lüftungskonzepten, welche auch den Einsatz geeigneter Luftreiniger einschließen können. Darüber hinaus sind Teststrategien, z. B. regelmäßige, gepoolte Polymerasekettenreaktion (PCR)-Testungen von festen Gruppen (z. B. Kita, Schule), zusätzliche effektive Maßnahmen [104, 105]. Korrelative Analysen von Eindämmungsmaßnahmen während der ersten SARS-CoV-2-Welle bestätigen, dass diese eine Reduktion der

effektiven Reproduktionszahl nach sich ziehen und somit wirksame Werkzeuge der Pandemiekontrolle darstellen [21, 106].

Fazit

Das Coronavirus SARS-CoV-2 breitet sich weiterhin aus. Obwohl effektive Impfstoffe zur Verfügung stehen, sind diese global ungleich verteilt, sodass es wahrscheinlich ist, dass der Erreger noch über Jahre hinweg eine globale Bedrohung darstellt. Um andere und sich selbst möglichst effektiv vor einer SARS-CoV-2-Infektion zu schützen, ist daher ein Verständnis der Übertragungswege von SARS-CoV-2 von größter Wichtigkeit.

Die SARS-CoV-2 Übertragungswege werden in starkem Maße durch die biologischen Erregereigenschaften bestimmt. Das Virus wird hauptsächlich über humane Aerosole übertragen, die auch zu einem erheblichen Anteil von prä- bzw. asymptomatisch Infizierten Personen ausgeschieden werden, sodass AHA + L-Regeln weiterhin eine effektive Maßnahme des Fremd- und Eigenschutzes darstellen. Superspreading-Events gelten als Pandemietreiber, wohingegen die Rolle von Kindern in der Pandemie nach wie vor nicht abschließend geklärt ist.

Korrespondenzadresse

Dr. Max von Kleist

Systemmedizin von Infektionskrankheiten,
Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin, Deutschland
kleistm@rki.de

Förderung. Max von Kleist dankt für die Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF; Förderkennzeichen 01KI2016 und 031L0176A). Djin-Ye Oh dankt für die Förderung durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Rahmen der dem RKI zur Verfügung gestellten COVID-19-Krisennotfallmittel.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D.-Y. Oh, S. Böttcher, S. Kröger und M. von Kleist geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

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

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

Literatur

- World Health Organization (2020) WHO Coronavirus disease (COVID-19) dashboard
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al (2021) Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 384:403–416
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al (2020) Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 383:2603–2615
- Chen P, Nirula A, Heller B et al (2021) SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-coV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 384:229–237
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al (2021) REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 384:238–251
- Wang P, Nair MS, Liu L et al (2021) Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* 593:130–135. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2>
- Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y et al (2021) mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature* 592:616–622. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03324-6>
- Oh D-Y, Kröger S, Wedde M et al (2021) SARS-CoV-2-Varianten: Evolution im Zeitraffer. *Dtsch Arztebl Int* 118:460
- Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M (2020) Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* 368:860–868
- van der Toorn W, Oh D-Y, Bourquain D et al (2021) An intra-host SARS-CoV-2 dynamics model to assess testing- and quarantine strategies for incoming travelers, contact person management and de-isolation. *Patterns* 2(6):100262
- van der Toorn W, Oh D-Y, von Kleist M (2021) COVIDStrategyCalculator: a standalone software to assess testing- and quarantine strategies for incoming travelers, contact person management and de-isolation. *Patterns* <https://doi.org/10.1016/j.patter.2021.100264>
- von Kleist M, Ruehe B, Oh D-J et al (2020) Abwägung der Dauer von Quarantäne und Isolierung bei COVID-19. *S* 3–11
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181:271–280.e8
- Sungnak W, Huang N, Becavin C et al (2020) SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 26:681–687
- Pruijssers AJ, Denisov MR (2019) Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections. *Curr Opin Virol* 35:57–62
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al (2020) Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581:465–469
- Covid-Investigation Team (2020) Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* 26:861–868
- Kim MC, Cui C, Shin KR et al (2021) Duration of culturable SARS-coV-2 in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384:671–673
- van Kampen JJA, van de Vijver D, Fraaij PLA et al (2021) Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun* 12:267
- Mitze T, Kosfeld R, Rode J, Walde K (2020) Face masks considerably reduce COVID-19 cases in Germany. *Proc Natl Acad Sci USA* 117:32293–32301
- Brauner JM, Mindermann S, Sharma M et al (2021) Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. *Science* 371:eabd9338
- Ji Y, Qian H, Ye J, Zheng X (2018) The impact of ambient humidity on the evaporation and dispersion of exhaled breathing droplets: a numerical investigation. *J Aerosol Sci* 115:164–172
- Haslbeck K, Schwarz K, Hohlfeld JM, Seume JR, Koch W (2010) Submicron droplet formation in the human lung. *J Aerosol Sci* 41:429–438
- Singanayagam A, Patel M, Charlett A et al (2020) Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill* 25(32):pii2001483. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483>
- Jeong HW, Kim SM, Kim HS et al (2020) Viable SARS-CoV-2 in various specimens from COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 26:1520
- Xiao F, Sun J, Xu Y et al (2020) Infectious SARS-coV-2 in feces of patient with severe COVID-19. *Emerg Infect Dis* 26:1920–1922
- Choi B, Choudhary MC, Regan J et al (2020) Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N Engl J Med* 383(23):2291–2293. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031364>
- Koff A, Laurent-Rolle M, Hsu JC, Malinis M (2020) Prolonged incubation of SARS-CoV-2 in a patient on rituximab therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1239>
- Avanzato VA, Matson MJ, Seifert S et al (2020) Case study: prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised cancer patient. *Cell* 183(7):1901–1912.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049>
- Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S et al (2020) Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer. *N Engl J Med* 383:2586–2588
- He X, Lau EHY, Wu P et al (2020) Author Correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 26:1491–1493
- He X, Lau EHY, Wu P et al (2020) Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 26:672–675
- Ferretti L, Wymant C, Kendall M et al (2020) Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* 368(6491):eabb6936. <https://doi.org/10.1126/science.abb6936>
- Kasper MR, Geibe JR, Sears CL et al (2020) An outbreak of Covid-19 on an aircraft carrier. *N Engl J Med* 383(25):2417–2426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019375>
- Letizia AG, Ramos I, Obla A et al (2020) SARS-CoV-2 transmission among marine recruits during quarantine. *N Engl J Med* 383(25):2407–2416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029717>
- Moghadam SM, Fitzpatrick MC, Sah P et al (2020) The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks. *Proc Natl Acad Sci USA* 117:17513–17515
- Wei X, Liao J, Li C et al (2020) Transmission of coronavirus disease 2019 during the incubation period may lead to a quarantine loophole (medRxiv)
- Ganyani T, Kremer C, Chen D et al (2020) Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill* 25(17):2000257. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000257>
- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV (2020) Asymptomatic transmission, the Achilles' heel of current strategies to control Covid-19. *N Engl J Med* 382:2158–2160
- Kissler SM, Fauver JR, Mack C et al (2021) Densely sampled viral trajectories suggest longer duration of acute infection with B.1.1.7 variant relative to non-B.1.1.7 SARS-CoV-2 (medRxiv:2021.2002.2016.21251535)
- Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK et al (2020) Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. *Cell* 182:1295–1310.e20
- Zahradnik J, Marciano S, Shemesh M et al (2021) SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution follows contagious mutation spread, yet generates an able infection inhibitor (bioRxiv:2021.2001.2006.425392)
- Kidd M, Richter A, Best A et al (2021) S-variant SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-qPCR. *J Infect Dis* 223(10):1666–1670. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab082>
- Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J (2020) Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: a critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res* 188:109819
- Pöhlker ML, Krüger OO, Förster J-D et al (2021) Respiratory aerosols and droplets in the transmission of infectious diseases (arXiv:210301188)
- Prather KA, Wang CC, Schooley RT (2020) Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science* 368:1422–1424
- Dbouk T, Drikakis D (2020) On coughing and airborne droplet transmission to humans. *Phys Fluids* 32:53310
- Morawska L, Johnson G, Ristovski Z et al (2009) Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. *J Aerosol Sci* 40:256–269
- Ma J, Qi X, Chen H et al (2020) COVID-19 patients in earlier stages exhaled millions of SARS-CoV-2 per

- hour. *Clin Infect Dis* 72(10):e652–e654. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1283>
50. Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A (2020) Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. *N Engl J Med* 382:2061–2063
 51. Liu L, Li Y, Nielsen PV, Wei J, Jensen RL (2017) Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. *Indoor Air* 27:452–462
 52. Tang JW, Bahnfleth WP, Bluysen PM et al (2021) Dismantling myths on the airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Hosp Infect* 110:89–96
 53. Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R (2021) Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *Lancet* 397:1603–1605
 54. Allen JG, Marr LC (2020) Recognizing and controlling airborne transmission of SARS-CoV-2 in indoor environments. *Indoor Air* 30:557–558
 55. Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK (2020) Airborne transmission of SARS-CoV-2. *Science* 370:303–304
 56. Azimi P, Keshavarz Z, Cedeno Laurent JG, Stephens B, Allen JG (2021) Mechanistic transmission modeling of COVID-19 on the Diamond Princess cruise ship demonstrates the importance of aerosol transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118(8):e2015482118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2015482118>
 57. Hamner L, Dubbel P, Capron I et al (2020) High SARS-CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice—Skagit County, Washington, March 2020. *Mmwr Morb Mortal Wkly Rep* 69:606–610
 58. Chau NVV, Hong NTT, Ngoc NM et al (2021) Superspreading event of SARS-CoV-2 infection at a bar, Ho Chi Minh City, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 27:310–314
 59. Groves LM, Usagawa L, Elm J et al (2021) Community transmission of SARS-CoV-2 at three fitness facilities—Hawaii, June–July 2020. *Mmwr Morb Mortal Wkly Rep* 70:316–320
 60. Gunther T, Czech-Sioli M, Indenbirken Det al (2020) SARS-CoV-2 outbreak investigation in a German meat processing plant. *EMBO Mol Med* 12:e13296
 61. World Health Organization (2021) Roadmap to improve and ensure good indoor ventilation in the context of COVID-19
 62. Umweltbundesamt (2020) Das Risiko einer Übertragung von SARS-CoV-2 in Innenräumen lässt sich durch geeignete Lüftungsmaßnahmen reduzieren
 63. Bluysen PM, Ortiz M, Zhang D (2021) The effect of a mobile HEPA filter system on 'infectious' aerosols, sound and air velocity in the SenseLab. *Build Environ* 188:107475
 64. Kähler CJ, Fuchs T, Hain R (2021) Investigation of the ventilation situation in a lecture room of building 033 at the Universität der Bundeswehr München (medRxiv:2021.2003.2017.21253800)
 65. Leclercq QJ, Fuller NM, Knight LE, Funk S, Knight GM (2020) What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res* 5:83
 66. Streeck H, Schulte B, Kümmerer BM et al (2020) Infection fatality rate of SARS-CoV2 in a superspreading event in Germany. *Nat Commun* 11:5829
 67. Buonanno G, Stabile L, Morawska L (2020) Estimation of airborne viral emission: Quanta emission rate of SARS-CoV-2 for infection risk assessment. *Environ Int* 141:105794
 68. Sun K, Wang W, Gao L et al (2021) Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science* 371(6526):eabe2424. <https://doi.org/10.1126/science.abe2424>
 69. Endo A, Abbott S, Kucharski AJ, Funk S (2020) Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. *Wellcome Open Res* 5:67
 70. Althouse BM, Wenger EA, Miller JC et al (2020) Superspreading events in the transmission dynamics of SARS-CoV-2: opportunities for interventions and control. *PLoS Biol* 18:e3000897
 71. Wang L, Didelot X, Yang J et al (2020) Inference of person-to-person transmission of COVID-19 reveals hidden super-spreading events during the early outbreak phase. *Nat Commun* 11:5006
 72. Wong F, Collins JJ (2020) Evidence that coronavirus superspreading is fat-tailed. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117:29416–29418
 73. Adam DC, Wu P, Wong JY et al (2020) Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. *Nat Med* 26:1714–1719
 74. Sami S, Turbyfill CR, Daniel-Wayman S et al (2021) Community transmission of SARS-CoV-2 associated with a local bar opening event—Illinois, February 2021. *Mmwr Morb Mortal Wkly Rep* 70:528–532
 75. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM Jr., Halloran ME, Dean NE (2020) Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 3:e2031756
 76. Fung HF, Martinez L, Alarid-Escudero F et al (2020) The household secondary attack rate of SARS-CoV-2: a rapid review. *Clin Infect Dis* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1558>
 77. Park YJ, Choe YJ, Park O et al (2020) Contact tracing during Coronavirus disease outbreak, South Korea, 2020. *Emerg Infect Dis* 26:2465–2468
 78. Rockett RJ, Arnott A, Lam C et al (2020) Revealing COVID-19 transmission in Australia by SARS-CoV-2 genome sequencing and agent-based modeling. *Nat Med* 26:1398–1404
 79. Ghinai I, Woods S, Ritger KA et al (2020) Community transmission of SARS-CoV-2 at two family gatherings—Chicago, Illinois, February–March 2020. *Mmwr Morb Mortal Wkly Rep* 69:446–450
 80. Hodcroft EB, Zuber M, Nadeau S et al (2021) Spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03677-y>
 81. Correa-Martinez CL, Kampmeier S, Kumpers P et al (2020) A pandemic in times of global tourism: superspreading and exportation of COVID-19 cases from a ski area in Austria. *J Clin Microbiol* 58(6):e00588-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00588-20>
 82. Lemieux JE, Siddle KJ, Shaw BM et al (2021) Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 in Boston highlights the impact of superspreading events. *Science* 371(6529):eabe3261. <https://doi.org/10.1126/science.abe3261>
 83. Han MS, Choi EH, Chang SH et al (2021) Clinical characteristics and viral RNA detection in children with Coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatr* 175:73–80
 84. Hyde Z (2021) Difference in SARS-CoV-2 attack rate between children and adults may reflect bias. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab183>
 85. Laws RL, Chancey RJ, Rabold EM et al (2021) Symptoms and transmission of SARS-CoV-2 among children—Utah and Wisconsin, March–May 2020. *Pediatrics* 147:e2020027268
 86. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C et al (2021) Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr* 110:2208–2211
 87. Ludvigsson JF (2021) Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr* 110:914–921
 88. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L (2020) Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 370:m3026
 89. Jiang L, Tang K, Levin M et al (2020) COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 20:e276–e288
 90. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S (2020) A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J* 39:e340–e346
 91. Belay ED, Abrams J, Oster ME et al (2021) Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0630>
 92. Smith MR, Trofimova M, Weber A, Dupont Y, Kühnert D, von Kleist M (2021) Rapid incidence estimation from SARS-CoV-2 genomes reveals decreased case detection in Europe during summer 2020 (medRxiv:2021.2005.2014.21257234)
 93. Pray IW, Gibbons-Burgener SN, Rosenberg AZ et al (2020) COVID-19 outbreak at an overnight summer school retreat—Wisconsin, July–August 2020. *Mmwr Morb Mortal Wkly Rep* 69:1600–1604
 94. Szablewski CM, Chang KT, McDaniel CJ et al (2021) SARS-CoV-2 transmission dynamics in a sleep-away camp. *Pediatrics* 147:e2020046524
 95. Stein-Zamir C, Abramson N, Shoob H et al (2020) A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020. *Euro Surveill* 25(29):2001352. <https://doi.org/10.2807/1566-7917.ES.2020.25.29.2001352>
 96. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK (2021) COVID-19 trends among persons aged 0–24 years—United States, March 1–December 12, 2020. *Mmwr Morb Mortal Wkly Rep* 70:88–94
 97. Otte Im Kampe E, Lehfeld AS, Buda S, Buchholz U, Haas W (2020) Surveillance of COVID-19 school outbreaks, Germany, March to August 2020. *Euro Surveill* 25(38):2001645. <https://doi.org/10.2807/1566-7917.ES.2020.25.38.2001645>
 98. Chung E, Chow EJ, Wilcox NC et al (2021) Comparison of symptoms and RNA levels in children and adults with SARS-CoV-2 infection in the community setting. *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2025>
 99. Rostad CA, Kamidani S, Anderson EJ (2021) Implications of SARS-CoV-2 viral load in children: getting back to school and normal. *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2022>
 100. Lewis NM, Duca LM, Marcenac P et al (2021) Characteristics and timing of initial virus shedding in severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2, Utah, USA. *Emerg Infect Dis* 27:352–359
 101. Robert Koch-Institut (2020) Präventionsmaßnahmen in Schulen während der COVID-19-Pandemie
 102. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften eV) (2021) S3-Leitlinien. Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle der SARS-CoV-2-Übertragung in Schulen – Lebende Leitlinie. Version 1, Februar 2021
 103. Lessler J, Grabowski MK, Grantz KH et al (2021) Household COVID-19 risk and in-person schooling. *Science* 372:1092–1097

-
104. Seifried JBS, Oh DY, Hauer B, Schaade L, Hamouda OMM (2021) PCR-Testkapazitäten nutzen für Personengruppen ohne Impfmöglichkeit: Serielles Screening von Kindern in Kitas und Grundschulen mittels Lolli-Pool-PCR-Testungen auf SARS-CoV-2 als Teil eines Multikomponenten-Präventionskonzepts. *Epidemiol Bull* 26:8
 105. Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM (2021) Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00146-8)
 106. Haug N, Geyrhofer L, Londei A et al (2020) Ranking the effectiveness of worldwide COVID-19 government interventions. *Nat Hum Behav* 4:1303–1312
 107. Terry C, Jones G, Biele B, Mühlemann T et al (2021) Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science* 373(6551):eabi5273. <https://doi.org/10.1126/science.abi5273>