

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V10200787

Epidemiologi, klinik og behandling af SARS-CoV-2-infektion hos børn

Thea Laub Erdal¹, Thea Kølsen Fischer^{2,3} & Thomas Benfield¹

1) Center of Research & Disruption of Infectious Diseases, Infektionsmedicinsk Afdeling, Amager og Hvidovre Hospital, Hvidovre, 2) Forskningsafdelingen, Nordsjællands Universitetshospital, Hillerød, 3) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V10200787

Infektion med SARS-CoV-2 har siden december 2019 resulteret i en pandemi med sygdommen COVID-19 og har foreløbig medført mere end 1,5 mio. dødsfald [1].

HOVEDBUDSKABER

- Børn har overvejende milde forløb af COVID-19 med feber og hoste som de mest almindelige symptomer.
- En stor andel af børn og unge er asymptomatiske.
- Få dødsfald er rapporteret blandt børn med COVID-19.

Den 15. december 2020 var 116.087 personer blevet testet positive for SARS-CoV-2 i Danmark [2]. Tre fjerdedele af alle indlagte patienter med COVID-19 var over 50 år, og over halvdelen havde underliggende sygdom [2]. Af 961 døde var kun tre under 50 år [2]. Samme tendens ses i andre lande [3]. Andelen af børn med COVID-19 har været lav, og kun et fåtal af smittede børn udvikler kritisk sygdom eller dør af infektion med SARS-CoV-2.

Litteraturen har overvejende omhandlet voksne. Ud fra søgning i PubMed og danske tal er de væsentligste pointer om COVID-19 hos børn her samlet og belyst i et dansk perspektiv.

EPIDEMIOLOGI

Epidemiologiske data varierer afhængigt af udbruddets omfang og teststrategi, i flere lande tester man nu bredere og ikke som tidligere kun ved symptompræsentation. Som det fremgår af **Tabel 1** udgjorde pædiatriske COVID-19-tilfælde 0,6-2,4% af de bekræftede tilfælde i de første rapporter fra Kina [4]. I Sydkorea udgjorde børn og unge (0-19 år) 9,5% af de smittede fra januar til midt i december [5] og i USA 10,3% (0-17 år) af de smittede i samme periode [6].

TABEL 1 Prævalens og mortalitet blandt børn med SARS-CoV-2 i fem lande.

Land	Dato	Alder, år	Prævalens, %	Testede i alt, n	Mortalitet, % (n/N)
Kina [4]	11.2.20	0-19	2,1	44.672	0,18 (1/549 ^a)
Italien [7]	15.12.20 ^b	0-18	11,0	576.335	< 0,1
USA [6]	15.12.20	0-17	10,3	9.777.761	< 0,1 (184/213.251)
Sydkorea [5]	16.12.20	0-19	9,5	45.442	0
Danmark [2]	15.12.20	0-19	22,7	76.718	0

a) 10-19 år.

b) De sidste 30 dage.

Incidensen af hospitalsindlagte tilfælde i USA var fra marts til december 19,8 (< 18 år) mod 351,9 (≥ 18 år) pr. 100.000 [8].

I Danmark udgør de 0-19-årige 22,6% af alle bekræftede SARS-CoV-2-tilfælde [2]. Fra danske børnelæger har vi fået oplyst, at færre end 20 børn har været indlagt for COVID-19-sygdom i perioden fra marts til december. I samme periode var 1,6% af danske børn seropositive, svarende til at 0,08% af børn med SARS-CoV-2-infektion havde behov for indlæggelse [9].

TRANSMISSION

I få studier rapporteres der om inkubationstiden hos børn og unge. I et review varierede den fra to til 25 dage i tre studier [10]. I en undersøgelse af virusmængden i næsepodning hos børn fandt man, at den toppede tre dage før og efter symptomdebut og var nogenlunde ens i forskellige aldersgrupper og hos symptomatiske og asymptomatiske tilfælde [11].

Flere studier tyder på, at modtageligheden over for SARS-CoV-2-infektion er omkring halvt så stor hos børn som hos voksne [12, 13]. Smitte hos børn blev i begyndelsen overvejende beskrevet som led i familiær ophobning og fra en smittet voksen [4]. Barn til barn-transmissioner er observeret, bl.a. havde 31% af de SARS-CoV-2-smittede børn med en smittet bror eller søster ingen kontakt haft med en smittet voksen [11].

Hvor man i begyndelsen af pandemien ikke mente, at børn ville være en aktiv del af smittespredningen, sås der i flere studier tvivl om dette. I en ungdomslejr i USA i juni 2020 var 260 af 344 (76%) positive, svarende til en attack rate på 44%, efter at en medarbejder i teenagealderen blev testet positiv for SARS-CoV-2 [14]. Samtidig fandt man i et studie fra Sydkorea, at mens mindre børn havde den laveste smitterate, havde store skolebørn en højere smitterate end voksne [15].

Få nyfødte er testet positive for SARS-CoV-2 i næsepodninger < 48 timer eller umiddelbart efter fødslen, hvilket tyder på mulig risiko for vertikal transmission [16], men studierne er få. Også immunglobulin (Ig)G og IgM for virussen er fundet hos nyfødte, og viralt RNA er fundet i brystmælk, navlestreng og placenta [16]. Det er uvist, om der er tale om aktiv virus.

DEMOGRAFI

Børn i alle aldre kan blive inficeret med SARS-CoV-2. Små børn udgør en lille andel af det samlede antal smittede: 3,2% (0-9 år) af 45.442 tilfælde i Sydkorea [5] og 1,8% (0-4 år) af 12.256.834 tilfælde i USA [6], mens unge udgør en

stor andel, 23,2% i USA (18-29 år) [6]. I Danmark udgør mindre børn (0-9 år) 5,6% af bekræftede tilfælde, mens en væsentlig del af de smittede er store skolebørn og unge (17,1% er 10-19 år og 19,7% er 20-29 år) [2].

I et studie af SARS-CoV-2-antistoffer var der ingen klar association mellem alder og seroprævalens [17], mens seroprævalensen i Sverige i foråret var størst blandt 20-64-årige (6,7%), mindre blandt børn (4,7%) og mindst blandt de ældre (65-95-årige) (2,7%) [18].

Europæiske tal for 582 pædiatriske tilfælde fra 25 lande tyder på mulig forhøjet risiko for et alvorligt forløb med COVID-19 hos drenge [19]. I et større britisk studie med 651 hospitalsindlagte børn med COVID-19 fandt man derimod ingen association mellem indlæggelse på en intensivafdeling og køn [20].

KOMORBIDITET

En stor del af de hospitalsindlagte børn med COVID-19 havde underliggende sygdom, 42% i både et britisk og et amerikansk studie [20, 21]. I det britiske studie var de hyppigste underliggende sygdomme neurologiske (11%), hæmatologiske/onkologiske/immunologiske (8%) og astma (7%), mens de to hyppigste var fedme og kronisk lungesygdom i det amerikanske. Præmaturitet var desuden hyppigt i begge (23% og 15,4%) [20, 21].

Også blandt ikkehospitalsindlagte børn med SARS-CoV-2-infektion var den hyppigste komorbiditet fedme og dernæst astma [11].

Præmaturitet, overvægt samt lunge- og hjertesygdom blandt børn var forbundet med større risiko for indlæggelse på en intensivafdeling, og ud af seks børn, der døde med COVID-19 på hospitaler i Storbritannien, havde alle svær underliggende sygdom [20]. Af 121 fatale tilfælde hos patienter under 21 år i USA mellem februar og juli 2020 havde 25% ingen kendt underliggende sygdom [22].

KLINISK PRÆSENTATION OG FORLØB

Børn har overvejende mildere forløb af COVID-19 end voksne, men med lignende kliniske manifestationer. I et studie fra Kina med 2.135 pædiatriske tilfælde, hvor man havde mistanke om COVID-19 hos 1.407, havde mere end 90% af børnene mild eller moderat sygdom eller var asymptomatiske [23]. I et systematisk review udgjorde andelen af asymptomatiske børn 19% af 2.367 smittede børn [24].

De mest almindelige symptomer hos børn er feber (fra 4,8% hos diagnosticerede til 70% hos hospitalsindlagte) og hoste (fra 4,6% hos diagnosticerede til 39% hos hospitalsindlagte), med betydelig variation mellem studierne [19, 20, 24, 25]. Blandt ikkehospitalsindlagte børn i USA var hovedpine det tredjehyppigst rapporterede symptom efter feber og hoste (26%) [11]. Gastrointestinale gener var hyppige hos børn, men varierer også væsentligt i hyppighed (0,5-35%) [19, 20, 24, 25].

I et britisk studie har man identificeret tre forskellige fænotypiske præsentationer af COVID-19 hos hospitalsindlagte børn [20]. Den ene dækker over milde luftvejssymptomer i både nedre og øvre luftveje: hoste, feber, dyspnø, rinoré, respiratoriske indtrækninger og respiratoriske bilyde. Den anden er en gruppe af mukokutane manifestationer og mave-tarm-symptomer i form af hovedpine, myalgi, ondt i halsen, opkastning, mavesmerter, diarré, træthed, udslæt, lymfadenopati og konjunktivitis. Den tredje er en sjældnere gruppe af neurologiske symptomer med krampeanfald og konfusion.

Biokemiske fund er ikke specifikke for COVID-19 hos børn. Der ses typisk mindre ændringer – både forhøjede og nedsatte niveauer – i de hvide blodceller [10]. Der kan ligeledes ses forhøjede inflammatoriske markører: C-reaktivt protein, laktatdehydrogenase, D-dimer, procalcitonin, kreatininkinase og interleukin-6 [10, 24].

De radiologiske fund hos børn med COVID-19 er varierende; hyppigst ses matglasforandringer i lungerne (37%)

efterfulgt af konsolideringer og infiltrater som ved pneumoni (22%) [26]. Hos mere end en tredjedel af børn med COVID-19 var der ingen abnormiteter på CT af lungerne [26].

KOMPLIKATIONER

Børn får sjældent et kritisk forløb af COVID-19 med svær pneumoni eller acute respiratory distress syndrome med behov for intensiv behandling. D. 16. december havde kun ét barn med komorbiditet (10-19 år) været registreret indlagt på en intensivafdeling [2]. I Storbritannien blev 18% af 632 indlagte børn flyttet til en intensivafdeling/specialiseret afdeling [20].

De mindste børn bliver i højere grad alvorligt syge med COVID-19: I et kinesisk studie var andelen af kritisk syge < 1 år 10,6%, 7,3% for 1-5-årige og kun 3% for > 15-årige [23]. Alder < 1 måned er blevet associeret til indlæggelse på en intensivafdeling [19, 20].

Mandligt køn, komorbiditet og nedre luftvejs-symptomer ved sygdomspræsentation var også associeret til indlæggelse på en intensivafdeling [19], hvilket også gjaldt for afrikansk etnicitet [20]. Børn med en eller flere virale koinfektioner blev desuden oftere end børn uden koinfektioner indlagt på en intensivafdeling, fik respiratorisk støtte og inotropisk behandling [19].

Blandt børn med COVID-19 er der observeret et hyperinflammatorisk syndrom kaldet multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [27, 28]. Syndromet kan forveksles med Kawasakis syndrom (KD), Kawasaki disease shock syndrome og toxic shock syndrome. En kausal sammenhæng med COVID-19 mangler fortsat at blive etableret [27].

MIS-C ses i både den akutte fase og rekonvalescensfasen af SARS-CoV-2-infektion. Børn med MIS-C er typisk ældre end syv år, og de kliniske manifestationer er persisterende feber, gastrointestinale symptomer og KD-lignende symptomer såsom udslæt på hænder, fødder og oralt, konjunktivitis samt laboratorieværdier, som er forenelige med inflammation [27]. Desuden ses der dysfunktion af flere andre organsystemer, herunder kardial involvering samt udvikling af hypotension og shock [27]. Børn med MIS-C er ældre samt oftere overvægtige og af ikkehvid etnicitet end andre SARS-CoV-2-smittede børn [20]. Patofysiologien bag syndromet er ukendt. En fremlagt hypotese omhandler overaktivitet i immunforsvaret med T-celleaktivering og dannelsen af autoantistoffer og immunkomplekser samt en deraf overdrevet inflammationsreaktion [27]. Syndromet er sjældent, og kun ét barn i Danmark har indtil videre opfyldt kriterierne for MIS-C [29].

BEHANDLING

Symptomatisk behandling er den overvejende behandlingsform af børn med COVID-19 [19]. Børn kan i sjældne tilfælde have behov for ilttilskud samt noninvasiv og invasiv ventilation og i meget sjældne alvorlige tilfælde behandling med ekstrakorporal membranoxygenation [19]. Remdesivir kan anvendes til børn, som er fyldt 12 år [30]. Øvrig medicinsk behandling er udokumenteret, og der mangler konsensus [19, 25]. Adjuverende behandling med interferoner, kortikosteroider, antitrombotiske midler (heparin og aspirin) og immunglobuliner har været forsøgt [24, 25].

På grund af overlappet mellem MIS-C og KD er de fleste tilfælde af MIS-C behandlet med intravenøst givet Ig efter protokollen for KD [27]. Varierende brug af inotropi samt vasoaktiv og immunmodulerende behandling er forsøgt ved MIS-C [27].

DØDELIGHED

Generelt har der været få bekræftede dødsfald blandt børn, og tal fra USA viser en dødelighed blandt 0-17-årige på $< 0,1\%$ [6]. I et britisk studie var den hospitalsregistrerede dødelighed for børn og unge 1%, mod 27% for alle aldersgrupper i samme periode [20].

Dødeligheden er sandsynligvis lavere end rapporteret pga. underdiagnosticering som følge af milde kliniske manifestationer og en stor andel af asymptomatiske tilfælde.

KONKLUSION

Børn i alle aldre kan blive syge som følge af infektion med SARS-CoV-2. Sygdomsforløbet er overvejende mildt hos børn, og der ses færre alvorlige tilfælde end i andre aldersgrupper. Hoste og feber er de væsentligste symptomer hos børn, men en del forbliver helt asymptomatiske under infektionen (**Figur 1**). Resultaterne af nogle studier tyder på, at der er en lavere smitterate hos børn end hos voksne.

FIGUR 1 Væsentlige forhold inden for epidemiologi, transmission og klinik af SARS-CoV-2-infektion hos børn [2].



Kilder: Statens Serum Institut. Ugentlige opgørelser med overvågningsdata.

<https://covid19.ssi.dk/overvagningsdata/ugentlige-opgorelser-med-overvaagningsdata> (16.12.2020)

Få børn bliver alvorligt syge af COVID-19, også tidligere raske børn, og kan have behov for intensiv behandling. Dødeligheden hos børn er væsentlig lavere end hos voksne.

Der er observeret en ophobning af børn, som efter infektion med SARS-CoV-2 oplever en voldsom immunologisk reaktion. Syndromet kaldes multisystem inflammatory syndrome og har stor klinisk lighed med KD, men forekommer i modsætning til dette i højere grad hos ældre børn. Baggrunden for udviklingen af dette syndrom og forskellen i manifestation af COVID-19 hos børn og voksne ligger sandsynligvis i børns distinktive immunforsvar.

Mens vi lærer mere om emnet, bliver vi samtidig klar over, at COVID-19 fortsat er en sygdom, der gemmer på

mange ukendte faktorer, og at vi på nuværende tidspunkt ikke kan være for dogmatiske i vores forståelse af dens karakteristisk.

Korrespondance *Thea Laub Erdal*. E-mail: thea_erdal@hotmail.com

Antaget 6. januar 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 1. februar 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V10200787

SUMMARY

Epidemiology, clinical manifestations and treatment of SARS-CoV-2 infection in children

Thea Laub Erdal, Thea Kølsen Fischer & Thomas Benfield

Ugeskr Læger 2021;183:V10200787

SARS-CoV-2 infection causes COVID-19. Most infected children have asymptomatic or mild clinical manifestations. A few develop serious illness, and the case fatality rate is lower than in adults. The most frequent symptoms are fever and cough. Studies indicate that children might be less susceptible to infection than adults as summarised in this review. Despite mild manifestation, some children experience a hyper-inflammatory response to SARS-CoV-2 infection called multisystem inflammatory syndrome, similarly to Kawasaki disease. The syndrome is still very rare, and the pathogenesis remains unknown.

REFERENCER

1. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int/> (16. dec 2020).
2. Statens Serum Institut. Ugentlige opgørelser med overvågningsdata. <https://covid19.ssi.dk/overvagningsdata/ugentlige-opgorelser-med-overvaagningsdata> (16. dec 2020).
3. Williamson E, Walker A, Bhaskaran K et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-6.
4. Choi SH, Kim H, Kang J et al. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Clin Exp Pediatr* 2020;63:125-32.
5. Korea Disease Control and Prevention Agency. The updates on COVID-19 in Korea as of 16 December. <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030> (16. dec 2020).
6. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fcases-in-us.html (16. dec 2020).
7. Istituto Superiore di Sanit. COVID-19 integrated surveillance data in Italy. <https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-dashboard> (15. dec 2020)
8. Centers for Disease Control and Prevention USA. COVID-NET: laboratory-confirmed COVID-19-associated hospitalizations. https://gis.cdc.gov/grasp/COVIDNet/COVID19_3.html (16. dec 2020).
9. Rytter MJH, Nygaard U, Mandic IN et al. Prevalence of SARS-CoV-2-antibodies in Danish children and adults. *J Pediatric Infect Dis Soc* (online 7. jan 2021).
10. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:469-77.

11. Hurst JH, Heston SM, Chambers HN et al. SARS-CoV-2 infections among children in the biospecimens from respiratory virus-exposed kids (BRAVE Kids) study. *Clin Infect Dis* 2020 (online 3. nov 2020).
12. Davies N, Klepac P, Liu Y et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med* 2020;26:1205-11.
13. Jing Q, Liu M, Zhang Z et al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1141-50.
14. Szablewski C, Chang K, Brown M et al. SARS-CoV-2 transmission and infection among attendees of an overnight camp – Georgia, June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1023-5.
15. Park Y, Choe Y, Park S et al. Contact tracing during coronavirus disease outbreak, South Korea, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26:2465-8.
16. Kotlyar A, Grechukhina O, Chen A et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:35-53.e3.
17. Havers F, Reed C, Lim T et al. Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* (online 21. jul 2020).
18. Folkhälsomyndigheten. Första resultaten från pågående undersökning av antikroppar för covid-19-virus. [https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2020/maj/forsta-resultaten-fran-pagaende-undersokning-av-antikroppar-for-covid-19-virus/\(28.okt.2020\)](https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2020/maj/forsta-resultaten-fran-pagaende-undersokning-av-antikroppar-for-covid-19-virus/(28.okt.2020)).
19. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:653-61.
20. Swann O, Holden K, Turtle L et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020;370:m3249.
21. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A et al. Hospitalization rates and characteristics of children aged < 18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 states, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1081-8.
22. SARS-CoV-2-associated deaths among persons aged < 21 years – United States, February 12-July 31, 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6937e4.htm> (25. okt 2020).
23. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145: e20200702.
24. Hoanga A, Choratha K, Moreira A et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *EClinicalMedicine* 2020;24:100433.
25. Duarte-Salles T, Vizcaya D, Pistillo A et al. Baseline characteristics, management, and outcomes of 55,270 children and adolescents diagnosed with COVID-19 and 1,952,693 with influenza in France, Germany, Spain, South Korea and the United States: an international network cohort study. *medRxiv* (30. okt 2020 preprint).
26. Nino G, Zember J, Sanchez-Jacob R et al. Pediatric lung imaging features of Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* (online 15. sep 2020).
27. Jiang L, Tang K, Levin P et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e276-e288.
28. Ali-Mousawi A, Mogensen T. Pædiatrisk inflammatorisk multisystem-syndrom tidsmæssigt associeret med SARS-CoV-2. *Ugeskr Læger* 2020;182:V07200553.
29. Hartling U, Andersen H, Nilsson A et al. Multisystem inflammatory syndrome in children ved COVID-19-infektion. *Ugeskr Læger* 2020;182:V06200431.
30. European Medicines Agency. First COVID-19 treatment recommended for EU authorization. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation_en.pdf. (20. okt 2020).