

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Hygiene
Institut für Medizinische Virologie
Direktorin: Prof. Dr. Sandra Ciesek

**Untersuchung zur Beteiligung von Kindern in hessischen
Kindertagesstätten am Infektionsgeschehen während der
SARS-CoV-2-Pandemie: Ergebnisse der SAFE-KiDS-Studie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Emilie Viktoria Kreutzer

aus Tübingen

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referentin:	Prof. Dr. Sandra Ciesek
Korreferent/in:	Prof. Dr. Johannes Schulze
Tag der mündlichen Prüfung:	12.05.2023

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

I.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
II.	TABELLENVERZEICHNIS	7
III.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
1	EINLEITUNG	9
1.1	EPIDEMIOLOGIE	9
1.2	SARS-CoV-2	9
1.2.1	<i>Viruscharakteristika</i>	9
1.2.2	<i>Transmission</i>	11
1.2.3	<i>Nachweismethoden</i>	11
1.3	COVID-19.....	13
1.3.1	<i>Symptome, Krankheitsverlauf und Risikofaktoren</i>	13
1.3.2	<i>Therapie</i>	15
1.3.3	<i>Nicht pharmazeutische Interventionsmöglichkeiten</i>	16
1.4	BETEILIGUNG VON KINDERN AM INFektionsGESCHEHEN	17
1.4.1	<i>Suszeptibilität und Infektiosität</i>	17
1.4.2	<i>Symptome und Krankheitsverlauf</i>	18
1.4.3	<i>Spezielle Herausforderungen</i>	19
1.5	GESELLSCHAFTLICHE IMPLIKATIONEN	20
1.6	ZIELE DER VORLIEGENDEN ARBEIT	22
2	MATERIAL UND METHODEN	23
2.1	TEILNEHMENDE EINRICHTUNGEN	23
2.2	TEILNEHMENDE KINDER UND MITARBEITENDE	23
2.2.1	<i>Studienkollektiv</i>	23
2.2.2	<i>Aufklärung der Studienteilnehmenden</i>	23
2.2.3	<i>Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnehmenden</i>	24
2.3	ABSTRICHPROBEN	24
2.3.1	<i>Auswahl der Abstrichmethoden</i>	24
2.3.2	<i>Durchführung der Abstrichentnahme</i>	24
2.4	LOGISTIK UND DATENSCHUTZ	25
2.4.1	<i>Organisatorischer Ablauf</i>	25
2.4.2	<i>Erfasste Daten</i>	26
2.5	RT-PCR-TESTUNG	26
2.5.1	<i>Multiple Swab Methode</i>	26
2.5.2	<i>Zielgene der RT-PCR-Testung</i>	27
2.6	NACHWEIS VON GLYCERALDEHYD-3-PHOSPHAT-DEHYDROGENASE.....	27
2.6.1	<i>Extraktion von mRNA</i>	28
2.6.2	<i>Quantitativer Nachweis von mRNA</i>	29
2.7	MATERIALIEN	30
2.7.1	<i>Geräte und Verbrauchsmaterialien</i>	30
2.7.2	<i>Lösungen, Puffer und Zellen</i>	31
2.8	FRAGEBÖGEN	32
2.9	7-TAGES-INZIDENZWERTE IN HESSEN	32
2.10	STATISTIK	32
2.11	ETHIK	32
3	ERGEBNISSE	33
3.1	CHARAKTERISIERUNG DER TEILNEHMENDEN EINRICHTUNGEN.....	33
3.2	CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENTEILNEHMENDEN	35
3.2.1	<i>Teilnehmende Kinder</i>	37
3.2.2	<i>Teilnehmende Mitarbeitende</i>	38
3.3.1	<i>Ergebnisse der RT-PCR-Testung</i>	41
3.3.2	<i>Beschreibung der in der Studie ermittelten Fälle</i>	43

3.4	VALIDITÄT DER ABSTRICHE	43
3.5	INZIDENZEN IN HESSEN WÄHREND DER STUDIE.....	44
3.6	ERGEBNISSE DER BEFRAGUNG VON SORGBERECHTIGTEN UND MITARBEITENDEN.....	46
3.6.1	<i>Einschätzung der Abstrichmethoden durch die Sorgeberechtigten.....</i>	47
3.6.2	<i>Einschätzung der Abstrichmethoden durch die Mitarbeitenden.....</i>	52
3.6.3	<i>Ausschluss von SARS-CoV-2-Infektionen außerhalb der Studie</i>	55
3.6.4	<i>Aufenthalt im Ausland.....</i>	55
3.6.5	<i>Wunsch nach regelmäßiger Testung.....</i>	56
3.7	AUSWERTUNG DER MELDEBLÄTTER ZU NICHT ABGEGEBENEN PROBEN	56
4	DISKUSSION.....	58
4.1	INWIEWEIT NEHMEN KINDER IM RAHMEN DER SARS-CoV-2-PANDEMIE AM INFECTIIONSGESCHEHEN TEIL? ..	58
4.2	STELLT DIE DUAL-SWAB METHODE FÜR DAS SCREENING VON KINDERN EINE KINDERFREUNDLICHERE ALTERNATIVE ZUM NASO-/OROPHARYNGEALEM ABSTRICH DAR?	62
4.3	IST DIE EIGENSTÄNDIGE ABSTRICHENTNAHME BZW. TESTUNG DURCH SORGBERECHTIGTE EINE GEEIGNETE ALTERNATIVE ZUR PROBENGEWINNUNG DURCH MEDIZINISCHES PERSONAL WÄHREND DER PANDEMIE?	64
4.4	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	65
5	ZUSAMMENFASSUNG	68
6	LITERATURVERZEICHNIS	70
7	ANHANG.....	79
7.1	DOKUMENTE.....	79
7.1.1	<i>Informationen für Studienteilnehmende</i>	79
7.1.2	<i>Einwilligungserklärungen</i>	85
7.1.3	<i>Meldeblatt zu nicht abgegebenen Proben</i>	89
7.1.4	<i>Fragebögen</i>	90
8	DANKSAGUNG	96
	SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG	97

I. Abkürzungsverzeichnis

ACE-2	Angiotensin Converting Enzyme 2
Bzw.	Beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
cRNA	Träger-Ribonukleinsäure
Ct-Wert	Cycle Threshold Wert
E-Gen	Envelope Gen, Hüllprotein
GAPDH	Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase
HCoV	Humanes Coronavirus
IL-Inhibitoren	Interleukin-Inhibitoren
KW	Kalenderwoche
LK	Landkreis
MISC	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure
ORF-1	Open Reading Frame 1
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PIMS-TS	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2
PPE	Personal Protective Equipment, Schutzausrüstung
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
RT-qPCR	Quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase- Kettenreaktion
SAFE-KIDS	SARS-CoV-2 Früherkennung in Kindertagesstätten durch Dual-Swabs
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
S-Protein	Spike-Protein
VOC	Variants of Concern, besorgniserregende Varianten
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	Zum Beispiel

II. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: PIPETTIERSCHEMA ZUM BELADEN DES QIACUBE HT FÜR DAS QIAAMP 96 VIRUS-PROTOKOLL.	29
TABELLE 2: PIPETTIERSCHEMA ZUR HERSTELLUNG DES MASTERMIXES FÜR EINE LUNA ONE-STEP RT-QPCR MIT VOLUMINA INKLUSIVE 10% ÜBERSCHUSS.	30
TABELLE 3: LISTE DER VERWENDETEN GERÄTE UND DEN DAZUGEHÖRIGEN KITS.	30
TABELLE 4: LISTE DER VERWENDETEN VERBRAUCHSMATERIALIEN.	31
TABELLE 5: LISTE DER VERWENDETEN LÖSUNGEN, PUFFER UND ZELLEN.	31
TABELLE 6: ÜBERSICHT ÜBER DIE GETESTETEN ABSTRICHPROBEN NACH ALTERSGRUPPEN.....	41
TABELLE 7: CHARAKTERISIERUNG DER POSITIVEN ODER GRENZWERTIGEN RT-PCR-TESTUNGEN IM POOL UND IN DER EINZELTESTUNG.	42
TABELLE 8: ÜBERSICHT ÜBER DIE ERGEBNISSE DER TESTUNG AUF GAPDH mRNA IN EINER STICHPROBE DER GETESTETEN ABSTRICHPROBEN.....	44
TABELLE 9: ÜBERSICHT ÜBER DEN FRAGEBOGENRÜCKLAUF VON SORGBERECHTIGTEN TEILNEHMENDER KINDER UND MITARBEITENDEN.....	46
TABELLE 10: AUSWERTUNG DER FRAGE NACH AUFENTHALTEN VON STUDIENTEILNEHMERN IM AUSLAND WÄHREND DER STUDIENDAUER.	55

III. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: VERTEILUNG DER TEILNEHMENDEN KINDERTAGESSTÄTTEN IN HESSEN. ABBILDUNG NACH HOEHL, KREUTZER ET AL. MODIFIZIERT. ⁶⁸	33
ABBILDUNG 2: ÜBERSICHT ÜBER DIE ANZAHL DER TEILNEHMENDEN KINDERTAGESSTÄTTEN IN HESSEN NACH KALENDERWOCHE (KW). DIE STUDIENWOCHE KW28 BIS KW33 FIELEN MIT DEN HESSISCHEN SOMMERFERIEN ZUSAMMEN.	34
ABBILDUNG 3: ANZAHL DER IN DEN KINDERTAGESSTÄTTEN BETREUTEN KINDER NACH ALTER. KINDERTAGESSTÄTTEN MIT ANGESCHLOSSENEM HORT SIND MIT EINEM STERN (*) GEKENNZEICHNET. ES KONNTEN KEINE DATEN ZU KINDERTAGESSTÄTTE 14 ERHOBEN WERDEN.	35
ABBILDUNG 4: ÜBERSICHT ÜBER DIE ANZAHL DER STUDIENTEILNEHMENDEN NACH KALENDERWOCHE (KW). DIE STUDIENWOCHE KW28 BIS KW33 ÜBERSCHNITTEN SICH MIT DEN HESSISCHEN SOMMERFERIEN.	36
ABBILDUNG 5: ÜBERSICHT ÜBER DIE ANZAHL DER STUDIENTEILNEHMENDEN NACH KINDERTAGESSTÄTTEN.	36
ABBILDUNG 6: ÜBERSICHT ÜBER DIE ANZAHL DER STUDIENTEILNEHMENDEN PRO 100.000 EINWOHNER NACH KREISFREIEN STÄDTEN UND LANDKREISEN (LK) IN HESSEN.	37
ABBILDUNG 7: ÜBERSICHT ÜBER DIE ALTERSSPANNE DER TEILNEHMENDEN KINDER.	38
ABBILDUNG 8: ÜBERSICHT ÜBER DIE ANZAHL AN TEILNEHMENDEN KINDERN PRO 100.000 EINWOHNER NACH KREISFREIEN STÄDTEN UND LANDKREISEN (LK) IN HESSEN.	38
ABBILDUNG 9: ÜBERSICHT ÜBER DIE ANZAHL AN TEILNEHMENDEN MITARBEITENDEN PRO 100.000 EINWOHNER NACH KREISFREIEN STÄDTEN UND LANDKREISEN (LK) IN HESSEN.	39
ABBILDUNG 10: ÜBERSICHT ÜBER DIE ANZAHL DER GETESTETEN ABSTRICHPROBEN.	40
ABBILDUNG 11: ÜBERSICHT ÜBER DIE ANZAHL DER GETESTETEN ABSTRICHPROBEN NACH KALENDERWOCHE. ABBILDUNG NACH HOEHL, KREUTZER ET AL. MODIFIZIERT. ⁶⁸	40
ABBILDUNG 12: ÜBERSICHT ÜBER DIE 7-TAGES-INZIDENZ VON SARS-CoV-2-INFESTIONEN IN HESSEN NACH KALENDERWOCHE.	45
ABBILDUNG 13: ÜBERSICHT ÜBER DIE 7-TAGES-INZIDENZ VON SARS-CoV-2-INFESTIONEN IM RHEINGAU-TAUNUS-KREIS NACH KALENDERWOCHE. DER ROTE PFEIL INDIZIERT DIE KW IN DER EIN FALL DETEKTIERT WERDEN KONNTE.	45
ABBILDUNG 14: ÜBERSICHT ÜBER DIE 7-TAGES-INZIDENZ VON SARS-CoV-2-INFESTIONEN IM LANDKREIS GROß-GERAU NACH KALENDERWOCHE. DER ROTE PFEIL INDIZIERT DIE KW IN DER EIN FALL DETEKTIERT WERDEN KONNTE.	46
ABBILDUNG 15: AUSWERTUNG DER FRAGE AN SORGBERECHTIGTE TEILNEHMENDER KINDER NACH IHRER EINSCHÄTZUNG DER ABSTRICHMETHODEN VOR STUDIENBEGINN.	48
ABBILDUNG 16: AUSWERTUNG DER FRAGE AN SORGBERECHTIGTE TEILNEHMENDER KINDER NACH IHRER EINSCHÄTZUNG DER ABSTRICHMETHODEN NACH STUDIENENDE. DIE BEZEICHNUNGEN „MUND-ABSTRICH“ BZW. „PO-ABSTRICH“ BEZIEHEN SICH AUF DEN WANGEN- BZW. DEN ANALSCHLEIMHAUTABSTRICH. DIE ZEITANGABE „HEUTE“ BEZIEHT SICH AUF EINEN ZEITPUNKT NACH STUDIENENDE.	49
ABBILDUNG 17: AUSWERTUNG DER FRAGE AN SORGBERECHTIGTE TEILNEHMENDER KINDER NACH DER INTEGRIERBARKEIT DER ABSTRICHENTNAHMEN.	50
ABBILDUNG 18: AUSWERTUNG DER FRAGE AN SORGBERECHTIGTE TEILNEHMENDER KINDER, OB DAS KIND DIE ABSTRICHENTNAHMEN UNANGENEHM FAND.	51
ABBILDUNG 19: AUSWERTUNG DER FRAGE AN SORGBERECHTIGTE TEILNEHMENDER KINDER, OB DAS KIND DIE ABSTRICHENTNAHMEN SCHMERZHAFT FAND.	52
ABBILDUNG 20: AUSWERTUNG DER FRAGE AN MITARBEITENDE NACH IHRER EINSCHÄTZUNG ZUR INTEGRIERBARKEIT DER ABSTRICHMETHODEN IN DIE MORGENROUTINE (WANGENSCHLEIMHAUTABSTRICH: N= 256, ANALSCHLEIMHAUTABSTRICH: N= 208).	53
ABBILDUNG 21: AUSWERTUNG DER FRAGE AN MITARBEITENDE „HABEN SIE DIE ABSTRICHE ALS UNANGENEHM EMPFUNDEN?“ (WANGENSCHLEIMHAUTABSTRICH: N= 254, ANALSCHLEIMHAUTABSTRICH: N= 207).	54
ABBILDUNG 22: AUSWERTUNG DER FRAGE AN MITARBEITENDE „HABEN SIE DIE ABSTRICHE ALS SCHMERZHAFT EMPFUNDEN?“ (WANGENSCHLEIMHAUTABSTRICH: N= 254, ANALSCHLEIMHAUTABSTRICH: N= 207).	54
ABBILDUNG 23: AUSWERTUNG DER FRAGE NACH DEM WUNSCH EINER REGELMÄßIGEN SELBSTTESTUNG AUF SARS-CoV-2 (SORGBERECHTIGTE: N= 557, MITARBEITENDE: N= 252).	56
ABBILDUNG 24: AUSWERTUNG DER MELDEBLÄTTER ZU NICHT ABGEGEBENEN PROBEN (N= 969).	57

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Seit Meldung der ersten Infektionen mit dem neuartigen „Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) im Dezember 2019 in Wuhan, Provinz Hubei, Volksrepublik China, hat sich das Virus auf der ganzen Welt verbreitet. Am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Ausbruch zu einer Pandemie.¹ Bis zum 01. Oktober 2022 wurden weltweit 615.656.604 bestätigte Infektionen und 6.529.686 Todesfälle registriert.² In Deutschland hat sich das Infektionsgeschehen seit dem ersten bestätigten Fall am 28. Januar 2020 in Wellen weiterentwickelt.³ Bis zum 01. Oktober 2022 wurden 33.426.264 bestätigte Infektionen und 152.537 Todesfälle in Deutschland registriert.

Die Infektion betrifft Menschen jeden Geschlechts und jeder Altersgruppe.³ Auch Kinder jeden Alters können sich infizieren und das Virus verbreiten.^{4,5} In den meisten Ländern ist die Inzidenz in der Altersgruppe zwischen 20 und 59 Jahren am höchsten.⁶ In Deutschland zeigten sich im ersten Quartal des Jahres 2020 die höchsten altersspezifischen Inzidenzraten zunächst bei über 80-Jährigen. Erst in späteren Stadien wurden höhere Inzidenzen auch bei jüngeren Menschen beobachtet.^{3,6}

1.2 SARS-CoV-2

1.2.1 Viruscharakteristika

Das Virus SARS-CoV-2 gehört zur Familie *Coronaviridae*, deren Unterfamilie Coronavirinae sich in vier Gattungen gliedert: alpha-, beta-, gamma- und delta-Coronaviren.⁷ Während gamma- und delta-Coronaviren Vogelpathogene sind, infizieren Vertreter der alpha- und beta-Gattungen auch Säugetiere. Mittlerweile wurden darunter sieben humanpathogene Coronaviren identifiziert. Dazu gehören die endemischen humanen Coronaviren (HCoV) HCoV-NL63 und HCoV-229E (alpha-Coronaviren), sowie HCoV-OC43 und HCoV-HKU1 (beta-Coronaviren). Diese Viren verursachen klassische Erkältungssymptome durch Infektion der oberen und unteren Atemwege.^{7,8} Neuere HCoV sind „Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus“ (SARS-CoV) bzw. „Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus“ (MERS-CoV), die beginnend im Jahr 2002 bzw. 2012

Einleitung

Pandemien mit hoher Fallsterblichkeit verursacht haben.⁷ Auch SARS-CoV-2 gehört zur Gattung der beta-Coronaviren.⁷

SARS-CoV-2 ist wie alle Coronaviren behüllt und das Virusgenom besteht aus einzelsträngiger Ribonukleinsäure (RNA).⁷ Das Oberflächenprotein Spike (S-Protein) ist Vermittler für das Eindringen von SARS-CoV-2 in die Wirtszelle, da es den Rezeptor der Wirtszelle, das Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE-2) bindet.^{8,9} Die Vermehrung des Virus innerhalb der Wirtszelle wird ermöglicht. Außerdem ist das S-Protein Ziel von neutralisierenden Antikörpern.⁹ Da sich die Viruspopulationen bei RNA-Viren im Allgemeinen schnell verändern, können Mutationen dieses Proteins die Entstehung von neuen SARS-CoV-2-Genotypen verursachen. Diese lassen sich mitunter durch eine andere Übertragbarkeit und Pathogenität charakterisieren als die Vorgänger-Genotypen.

Das Robert-Koch-Institut stuft solche Genotypen als besorgniserregende Varianten („variants of concern“, VOC) ein, wenn Grund zu der Annahme besteht, dass diese zu höherer Infektiosität, einem schwereren Krankheitsverlauf führen oder immunevasive Eigenschaften aufweisen.¹⁰

Ein Beispiel für die Entstehung einer Variante mit einer erhöhten Übertragbarkeit ist die sogenannte B.1.1.7- oder Alpha-Variante, die sich 2020 zunächst in Großbritannien zunehmend verbreitet hat.¹¹ Weitere als VOC eingestufte Mutationen sind die B.1.351-, oder Beta-Variante, sowie die P1-, oder Gamma-Variante. Seit Mai 2021 wird zu dieser Liste auch die VOC B.1.617.2- oder Delta-Variante hinzugezählt, deren Merkmale speziell mit einer abgeschwächten körpereigenen Immunreaktion auf eine Infektion verbunden werden.¹² Seit dem Jahreswechsel 2021/2022 dominiert in Deutschland die B.1.1.529-, oder Omikron-Variante.¹⁰

Während der Durchführung der in der vorliegenden Arbeit behandelten Studie war der Genotyp des ursprünglichen SARS-CoV-2-Isolates aus Wuhan bereits durch eine Punktmutation des S-Proteins verdrängt.⁸⁶ Diese Punktmutation (D614G) wird im Rahmen dieser Arbeit als Vorgänger-Mutation bezeichnet, da sie vorherrschend war, bevor die VOC sich verbreitet haben.⁸⁶ Sofern nicht anders bezeichnet, geht es in dieser Arbeit um Infektionen mit SARS-CoV-2-Genotypen mit Vorgänger-Mutation.

1.2.2 Transmission

Die Übertragung von SARS-CoV-2 erfolgt vor allem via Tröpfchen, die beim Sprechen, Niesen und Husten ausgestoßen werden, sowie via Aerosole.⁸ Dabei ist die Nähe zur infizierten Person, die Symptomausprägung derer sowie die Dauer des Kontakts maßgeblich.⁸ Außerdem kann das Virus wie bei anderen respiratorischen Viren ebenfalls über die fäkal-orale Route übertragen werden.^{13,14} Weitere, in der Bedeutung untergeordnete Übertragungswege sind der Kontakt mit kontaminierten Oberflächen und die vertikale Übertragung einer infizierten Mutter auf ihr ungeborenes Kind.⁸

Die Ansteckungsfähigkeit bei Symptombeginn gilt als am größten. Dabei ist die Kontagiösität bei Personen mit leichter Ausprägung der Erkrankung geringer als bei schwer erkrankten Patienten.¹⁵ Zu beachten ist jedoch, dass auch asymptomatische Personen eine Infektionsgefahr darstellen.^{15,16} Dieser Transmissionsart werden mitunter bis zu 45% aller Infektionen zugeordnet.^{8,17} Zu unterscheiden ist die Übertragung durch Personen, die asymptomatisch bleiben von der Übertragung durch Personen, die im weiteren Verlauf Symptome entwickeln. Diese sogenannte präsymptomatische Übertragung ist aufgrund uneinheitlicher Definitionen zum Symptombeginn schwierig zu beziffern; es wird mitunter jedoch ein Anteil von 48% bis 77% angenommen.¹⁶

Die Inkubationszeit beträgt im Durchschnitt 5 bis 6 Tage bei einer Spanne von 2 bis 14 Tagen.⁶

1.2.3 Nachweismethoden

Der Goldstandard zum Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2 ist die Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) aus respiratorischem Material. Dieses kann unter anderem durch einen naso- bzw. oropharyngealen Abstrich, eine bronchioalveoläre Lavage oder eine Sputumprobe gewonnen werden.¹⁸

Diese Nachweisformen sind jedoch eine wichtige Ursache für Testengpässe, setzt die Interaktion mit medizinischem Personal voraus und stellt somit ein Risiko für nosokomiale Infektionen dar.¹⁹ Da die Materialgewinnung mit Aerosolbildung einhergehen kann, ist zudem von einer potenziellen Gefährdung des medizinischen Personals auszugehen. Zusätzlich bedarf es der Verwendung von Schutzausrüstung, auch „Personal Protective Equipment“ (PPE).^{20,21}

Einleitung

Daher gilt es, alternative Nachweismethoden zu explorieren. Wangenschleimhautabstriche sowie Speichelproben wurden vielfach als verträglichere Entnahmemethode als die derzeit empfohlenen naso- bzw. oropharyngealen Abstriche untersucht.²²

Es konnte demonstriert werden, dass Speichel eine zuverlässige diagnostische Probe für den Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2 mit mindestens ähnlicher Sensitivität wie naso- bzw. oropharyngealen Abstriche ist.^{19,23}

Verschiedene Studien konnten außerdem zeigen, dass speziell Wangenschleimhautabstriche zur Detektion von SARS-CoV-2 nutzbar sind und eine Alternative zu naso- bzw. oropharyngealen Abstrichen darstellen.^{21,24,25} Die Nachweisbarkeit in Wangenschleimhautabstrichen endete in einer Kohorte aus Singapur mit dem achten Tag nach Symptombeginn.²¹ Damit ist das diagnostische Fenster deutlich kleiner als bei der Verwendung von naso- bzw. oropharyngealen Abstrichen, für welche Wu et al. eine Nachweisbarkeit von durchschnittlich 16,7 Tagen festgestellt haben.²⁶

Vielversprechend ist vor allem die größere Praktikabilität als Screeningmethode in Situationen von Ressourcenknappheit.²¹ Hinzu kommt die mögliche Verwendung bei schwieriger Durchführbarkeit eines naso- bzw. oropharyngealen Abstriches, wie z.B. bei Kindern.²⁵ Allerdings haben Kam et al. in ihren Untersuchungen herausgearbeitet, dass eine niedrigere Testsensitivität im Vergleich mit einem naso- bzw. oropharyngealen Abstrich beachtet werden muss.²¹

Der Wirtsrezeptor für SARS-CoV-2, der ACE-2-Rezeptor, ist neben respiratorischen auch auf gastrointestinalen Epithelien zu finden und lebende Virusbestandteile konnten in Stuhlproben nachgewiesen werden.^{27,28} Von Li et al. wurde ein Fall beschrieben, in dem eine Infektion ausschließlich mittels Analschleimhautabstrich detektiert werden konnte.²⁷ Daher werden auch Stuhlproben als Nachweismaterial herangezogen. Studien haben gezeigt, dass die Ausscheidung von Viruspartikeln in fäkalem Material durchschnittlich länger nachweisbar ist als in respiratorischem Material (durchschnittlich 16,7 bzw. durchschnittlich 27,9 Tage).^{13,26} Bemerkenswert ist dabei, dass weder gastrointestinale Symptome noch Krankheitsschwere mit einer längeren gastrointestinalen Ausscheidung assoziiert waren.²⁶ Weitere Untersuchungen

Einleitung

lassen darauf schließen, dass mit gastrointestinalem Material häufig bereits abgelaufene Infektionen detektiert werden und eine verlängerte gastrointestinale Ausscheidung nicht zwangsläufig auf eine längere Infektiosität hindeutet.²⁹ Xu et al. folgern daher, dass sich der Analschleimhautabstrich als Werkzeug zur Überwachung sowie Bewertung von Infektionsverlauf und Therapieerfolg eignen könnte.¹³

1.3 COVID-19

1.3.1 Symptome, Krankheitsverlauf und Risikofaktoren

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann ein breites Spektrum von asymptomatischen Fällen, milden bis schweren Symptomen sowie kritischen Zuständen mit Multiorganversagen und Tod verursachen.⁶ Die durch eine Infektion hervorgerufene Erkrankung wird als „Coronavirus Disease 2019“ (COVID-19) bezeichnet.

Bis zu 40% der positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Personen weisen einen asymptomatischen Verlauf auf.^{6,17} Kommt es zu Symptomen, ist das häufigste Fieber, aber auch trockener Husten, Dyspnoe, Myalgien und Fatigue treten vermehrt auf.³⁰ Untypische Symptome umfassen gastrointestinale sowie neurologische und neuropsychiatrische Symptome, wie z.B. Anosmie und Ageusie bzw. Dysgeusie.^{8,31}

Auch, wenn eine COVID-19-Erkrankung grippeähnlich verlaufen kann, sind schwere Verläufe häufiger und die Mortalität höher als bei einer Influenzainfektion.⁹ Charakteristisch für COVID-19 ist die Entwicklung eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS). Dem zugrunde liegt eine diffuse alveoläre Schädigung, die durch erhöhte Gefäßpermeabilität und verminderte Compliance der Lunge für eine Beeinträchtigung des Gasaustauschs und Hypoxämie sorgt.³² Daraus resultieren die Symptome einer viralen Pneumonie mit Dyspnoe.^{32,33} Etwa 10% aller SARS-CoV-2 Infektionen führen zur stationären Aufnahme.³³ Analog zur Symptomverteilung ist der häufigste Grund für Hospitalisierung das Auftreten von Fieber.⁸ Aufgrund von respiratorischer Insuffizienz werden 14-35% der hospitalisierten Patienten schließlich auf die Intensivstation aufgenommen.^{8,33} Eine entsprechende Lungenschädigung mit eingeschränktem

Einleitung

Gasaustausch kann im Verlauf eine invasive mechanische Beatmung notwendig machen.³²

Komplikationen einer COVID-19 Erkrankung können mit der Funktionseinschränkung des Herzkreislaufsystems, Gehirns, der Lunge, Leber und Nieren sowie des Gerinnungssystems einhergehen.⁸

Als Risikofaktoren für schwere und tödliche Krankheitsverläufe wurden Umstände identifiziert, die potenziell mit einem schlechten Gesundheitszustand verbunden sind. So stellen ein hohes Alter, aber auch Komorbiditäten wie Adipositas, Diabetes und arterielle Hypertension Risiken dar.^{9,34,35} Es wurde festgestellt, dass schwere und vor allem tödliche Krankheitsverläufe mit Organschäden verbunden sind, die das Herz, die Leber und die Nieren betreffen. Weiterhin wurden Entzündungen und Gerinnungsstörungen als Risikofaktoren identifiziert.³⁵

Zur Einschätzung der Schwere eines Infektionsgeschehens dient bei einer hohen Anzahl an unkomplizierten und asymptomatischen Fällen die Fallsterblichkeit. In Deutschland lag die Fallsterblichkeit nach der ersten Infektionswelle bei 3,8% und abhängig vom Alter zwischen 0,01% (0 bis 9-Jährige) und 26,4% (\geq 80-Jährige).⁶

Immer mehr Patienten leiden zudem an postinfektiösen Folgeerscheinungen, die aufgrund einer bisher uneinheitlichen Definition unter dem Oberbegriff „Long COVID“ bzw. „post-COVID Syndrom“ zusammengefasst werden und eine Vielzahl von Organen und Systemen isoliert oder simultan betreffen können.³⁶ Es handelt sich dabei um Symptome, die nach einer akuten COVID-19-Erkrankung auftreten, vorher nicht bekannt waren und sich durch keine alternative Diagnose erklären lassen.³⁶ Bei einer Dauer von mehr als vier Wochen nach Infektionsbeginn wird von „Long COVID“, bei einer Dauer von mehr als 12 Wochen von „post-COVID-Syndrom“ gesprochen.³⁷

Unter den berichteten Symptomen ist Fatigue der häufigste bisher erkannte Marker für einen Langzeitverlauf.³⁸ Zudem sind „Long COVID“ und das „post-COVID-Syndrom“ mit einer Vielzahl von systemischen Begleitsymptomen verbunden, die denen nach SARS-CoV und anderen postviralen Syndromen

Einleitung

ähnlich sind.³⁹ Bisher wird geschätzt, dass etwa 10% der an COVID-19 Erkrankten einen Langzeitverlauf aufweisen.³⁹

1.3.2 Therapie

Da es sich bei SARS-CoV-2 um ein neuartiges Virus handelt, gibt es bisher noch keinen Konsens über den therapeutischen Goldstandard.³¹ Im Vordergrund der Behandlung stehen supportive Maßnahmen wie Sauerstoffgabe, Ausgleich des Flüssigkeitshaushalts sowie gegebenenfalls die Behandlung von Koinfektionen und Grunderkrankungen.⁸ Bei schweren und kritischen Verläufen, die durch einen Sauerstoffsättigungsabfall, eine Katecholamin- oder Intubationspflichtigkeit oder das Auftreten einer Sepsis definiert werden, wird die Therapie intensiviert und spezifiziert. Mögliche spezifische Optionen zur Behandlung einer SARS-CoV-2 Infektion stellen Glukokortikoide (Dexamethason), sogenannte „Direct Acting Antivirals“ (Virostatika, wie z.B. Remdesivir), monoklonale Antikörper (z.B. Interleukin-Inhibitoren (IL-Inhibitoren)) und Rekonvaleszentenplasma dar.⁸ Weitere Therapieansätze sind derzeit Gegenstand intensiver Forschung.

In Untersuchungen zum Einsatz von Glukokortikoiden wurde gezeigt, dass eine Dexamethasontherapie die 28-Tage-Mortalität verringert und, dass schwer erkrankte Patienten (Symptomdauer über sieben Tage oder bereits beatmungspflichtig) am meisten davon profitieren.⁸ Jedoch konnte keine Superiorität einer Dexamethasontherapie bei Patienten mit kürzerer Symptomdauer und ohne Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff gegenüber der ausschließlich supportiven Therapie nachgewiesen werden.

Remdesivir wirkt direkt antiviral und wird für den kurzfristigen Einsatz möglichst frühzeitig bei nicht beatmeten Patienten empfohlen. Vorteil der Therapie ist die Verkürzung der Zeit bis zur Genesung, jedoch konnte bisher kein Einfluss auf die Mortalität nachgewiesen werden.^{8,40} Zudem wird das Sicherheitsprofil von Remdesivir diskutiert, da es zu unerwünschten Ereignissen gekommen ist und es lediglich intravenös appliziert werden kann.³¹ Weitere Virostatika sind ein Kombinationspräparat aus Nirmatrelvir und Ritonavir (bereits durch die Europäische Arzneimittel-Agentur zugelassen) sowie Molnupiravir (Verfahren beantragt, Stand Oktober 2022).⁴¹

Einleitung

Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern wie IL-Inhibitoren stellt vor allem bei hospitalisierten Patienten mit Hypoxie und systemischer Entzündung eine weitere Therapieoption dar. Die RECOVERY-Studie hat gezeigt, dass IL-6-Inhibitoren wie Tocilizumab bei diesen Patienten die Sterblichkeit reduziert, die Chancen auf eine erfolgreiche Entlassung aus dem Krankenhaus erhöht und die Wahrscheinlichkeit verringert, dass eine invasive mechanische Beatmung erforderlich ist.⁴² Zudem hat die Europäische Arzneimittel-Agentur den IL-1-Inhibitor Anakinra für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen mit sauerstoffpflichtiger Pneumonie zugelassen, bei denen ein Risiko für die Entwicklung einer schweren Ateminsuffizienz besteht.⁴¹

Ein weiterer Ansatz ist die Gabe von monoklonalen Antikörpern, die sich direkt gegen das S-Protein von SARS-CoV-2 richten. In diese Kategorie fallen Sotrovimab, Regdanvimab sowie die Kombinationspräparate aus Casirivimab und Imdevimab sowie Tixagevimab und Cilgavimab.⁴¹ Die Therapie ist für die Anwendung ausschließlich an Patienten über 12 Jahren mit bestätigter SARS-CoV-2 Infektion zugelassen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf haben, bisher aber noch nicht sauerstoffpflichtig sind.^{41,43}

Der Nutzen von Rekonvaleszentenplasma wurde in kleineren Studien observiert, in denen sich eine klinische Verbesserung bei Patienten eingestellt hat.³¹ Diese Ergebnisse ließen sich jedoch in folgenden Studien nicht uneingeschränkt reproduzieren.⁸

1.3.3 Nicht pharmazeutische Interventionsmöglichkeiten

Einen umso größeren Stellenwert hält daher die Umsetzung von Prävention und Überwachung des Infektionsgeschehens inne. Die nationale Strategie dazu folgt drei Prinzipien.⁴⁴

Erstens werden Maßnahmen zur Eindämmung des Infektionsgeschehens verfolgt. Diese umfassen das Gebot zur Einhaltung allgemeiner Hygienevorgaben, die Überwachung der Infektionsausbreitung, die Nachverfolgung von Kontaktpersonen sowie die Anordnung von Quarantäne.

Zweitens sollen vulnerable Gruppen geschützt werden, um schwere Verläufe abzuwenden und die Fallsterblichkeit zu mindern.

Einleitung

Drittens soll ein Schneeballeffekt verhindert werden, der zu einer Überlastung des Gesundheitssystems führen würde. Diese Taktik zur Folgenminderung sieht die radikale Einschränkung von Kontakten im privaten und öffentlichen Leben vor.⁴⁴

Als weitere Präventionsmöglichkeit ist im Dezember 2020 der erste Impfstoff gegen SARS-CoV-2 zugelassen worden. Allerdings stellt die unzureichende Verfügbarkeit in großen Teilen der Länder des globalen Südens nach wie vor eine Hürde für die Impfung der gesamten Bevölkerung dar.^{45,46} Darüber hinaus gibt es weltweit einige Regionen, die aus eigener Kraft keine suffizienten Impfkampagnen durchführen und weiterhin als Motoren der Pandemie fungieren können.⁴⁷

1.4 Beteiligung von Kindern am Infektionsgeschehen

1.4.1 Suszeptibilität und Infektiosität

Zu Beginn der Pandemie waren epidemiologische Daten zur Ausbreitung von SARS-CoV-2 unter Kindern unzureichend vorhanden. Da Kinder die Übertragung vieler anderer respiratorischer Infektionskrankheiten, wie z. B. Influenza^{48,49}, in Haushalten und Gemeinschaften vorantreiben, wurde eine ähnliche Rolle in der Pandemie des SARS-CoV-2 angenommen. Im Falle von SARS-CoV-2 deutet eine Studie aus Großbritannien jedoch darauf hin, dass Kinder unter 10 Jahren im Vergleich zu Jugendlichen bis 20 Jahren und Erwachsenen weniger anfällig für eine Infektion mit der Vorgänger-Mutation sind, also eine geringere Empfänglichkeit aufweisen.⁵⁰ Dattner et al. kamen ebenfalls zu diesem Ergebnis und schätzen, dass die Empfänglichkeit, auch Suszeptibilität, von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen bei 45% lag.⁵¹ Analog dazu wurden auch bei Ausbrüchen im Zusammenhang mit SARS-CoV und MERS-CoV eine geringere Wahrscheinlichkeit dafür festgestellt, dass Kinder sich anstecken.⁵² Als Hauptansteckungsquelle für Kinder wurden Mitglieder des eigenen Haushaltes identifiziert, die mit SARS-CoV-2 infiziert waren.^{54,55}

Im Hinblick auf die Evolution des SARS-CoV-2 müssen diese Aussagen zur Suszeptibilität von Kindern jedoch eingeschränkt werden. Wie die altersspezifischen Fallzahlen des Robert-Koch-Instituts demonstrieren, scheinen sich Kinder nicht weniger als andere Altersgruppen mit der Delta- oder Omikron-

Einleitung

Variante von SARS-CoV-2 zu infizieren.¹⁰ Für die Alpha-Variante konnten bereits Daten vorgelegt werden, die darauf hindeuten, dass die Suszeptibilität von Kindern im Alter bis sechs Jahren für eine Infektion im Vergleich zu einer Infektion mit dem SARS-CoV-2-Genotyp mit Vorgänger-Mutation wesentlich höher ist.⁵³

Auch Daten zur Infektiosität von Kindern sind weiterhin unzureichend vorhanden, es wird jedoch von einer niedrigeren bis ähnlichen Infektiosität im Vergleich zu Erwachsenen ausgegangen.^{5,33} Dattner et al. haben eine Infektiosität von Kindern von etwa 85% gegenüber Erwachsenen beobachtet.

Diese Untersuchungen wurden jedoch in der ersten Welle der Pandemie durchgeführt und können demnach keinen Aufschluss über die durch VOC veränderte Situation geben. Loenenbach et al. folgern aus ihrer Untersuchung von Ausbrüchen in Kindertagesstätten zur einer von der Alpha-Variante dominierten Zeit, dass sich die Infektiosität von Kindern möglicherweise an die von Erwachsenen annähert.⁵³ Auch eine Studie aus Hamburg geht von einer höheren Infektiosität aus. Die Häufigkeit beobachteter sekundärer Transmission, die von mit der Alpha-Variante infizierten Kindern ausgingen, war im Vergleich zu Kindern, die mit dem SARS-CoV-2-Genotyp mit Vorgänger-Mutation infiziert waren, erhöht.⁵⁶

1.4.2 Symptome und Krankheitsverlauf

COVID-19 zeichnet sich bei Kindern in der Regel durch einen milderen Verlauf aus und ein Großteil der Kinder ist asymptomatisch.^{22,54,57,58} Zwar ist auch bei Kindern das häufigste Symptom Fieber, allerdings weisen Kinder öfters gastrointestinale Symptome auf, die für eine COVID-19 Erkrankung bei Erwachsenen eher untypisch sind.⁵⁵ Außerdem wurden Symptome wie Rhinorrhoe, Husten, Kopfschmerzen und Myalgie berichtet. Für die überwiegende Mehrheit der Kinder ist das Outcome einer COVID-19 Erkrankung günstig.²²

Selten kann es bei Kindern zu einer hyperinflammatorischen Reaktion auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 kommen, die „Multisystem Inflammatory Syndrome in Children“ (MIS-C) oder „Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2“ (PIMS-TS) genannt wird.⁵⁹ Es kann

Einleitung

sich durch Fieber, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sowie Hautausschläge und Konjunktivitis zeigen. Dieser Verlauf kann sich auch entwickeln, wenn eine Infektion mit SARS-CoV-2 zuvor asymptomatisch war.⁵⁹ Für die Diagnose relevante Faktoren sind laut WHO Kinder- oder Jugendalter, anhaltendes Fieber, erhöhte Entzündungsparameter, Zeichen oder Symptome von Organversagen, das Fehlen einer alternativen Diagnose und die Assoziation zu einer Infektion mit SARS-CoV-2.⁶⁰ Labormedizinisch sind eine Erhöhung der Entzündungsparameter sowie kardialen Parameter wie Troponin, BNP und pro-NT-BNP zu beobachten. Die Ähnlichkeit zu pädiatrischen Krankheitsbildern wie dem Kawasaki-Syndrom oder dem „Toxic Shock Syndrome“ erschwert die Diagnostik des MIS-C.^{59,61}

Das Auftreten eines MIS-C ist mit einem höheren Risiko für die Aufnahme auf die Intensivstation, maschinelle Beatmung sowie Komplikationen im weiteren Verlauf verbunden.³³ Die Mortalitätsrate ist mit 1 bis 3% bei Kindern mit MIS-C deutlich höher als die von Kindern mit COVID-19 (0,09%).⁵⁹

1.4.3 Spezielle Herausforderungen

Die Einschätzung der Rolle von Kindern in den ersten Phasen Pandemie wurde durch verschiedene Faktoren erschwert.⁵

Erstens sind Kinder im Vergleich zu Erwachsenen häufiger asymptomatisch und prägen häufiger untypische Symptome aus.^{22,54,57,58} Diese Umstände können dazu geführt haben, dass Kinder seltener zur Testung vorgestellt worden sind, selbst wenn sie zu Haushalten mit einem bestätigten Indexfall gehörten.^{5,51} Eine Unterrepräsentation von Kindern in Inzidenzraten ist daher wahrscheinlich.

Zweitens wird die Verbreitung von respiratorischen Viren maßgeblich durch Kinder getrieben, da die Implementation von Maßnahmen zum allgemeinen Infektionsschutz unter Kindern und im Umgang mit Kindern schwierig ist.⁶² Die Empfehlung zur saisonalen Impfung hat sich bei der Bekämpfung von saisonalen Influenzaausbrüchen als wirksam erwiesen.^{48,49} Daher wurden im Zuge der Pandemie 2020 die Orte und Einrichtungen geschlossen, an denen es am wahrscheinlichsten auch zu einer Infektion eines Kindes mit SARS-CoV-2 gekommen wäre. Dazu gehörten in Deutschland Spielplätze, Kindertagesstätten,

Einleitung

Schulen und Freizeiteinrichtungen.⁵ Dieser Effekt hat dazu beigetragen, dass Kinder sich weniger anstecken konnten und eher keine Indexpatienten gewesen sind. Zu beachten ist dabei der Fakt, dass dieser Umstand keine Schlussfolgerungen auf die Suszeptibilität oder Infektiosität von Kindern zulässt.

Drittens haben sich die primären Übertragungscluster überwiegend aus Reiserückkehrern im Erwachsenenalter zusammengesetzt.⁵ Dieser Umstand hat die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind Indexpatient ist, zusätzlich verringert und den Fokus auf die Bevölkerung im Erwachsenenalter gelenkt.

Viertens stellen die Besonderheiten einer Infektion mit SARS-CoV-2 bei Kindern eine Hürde für ein effektives Screening von Kindern dar. Eine erfolgreiche Screeningstrategie bei Erwachsenen lässt sich daher nicht ohne Weiteres auf pädiatrische Fälle übertragen.

Der diagnostische Goldstandard ist auf die Vermehrungsorte des Virus bei Erwachsenen ausgelegt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass sich SARS-CoV-2 bei Kindern diesbezüglich anders verhält. Eine Hypothese begründet z. B. eine kürzere nasale Nachweiszeit bei Kindern als bei Erwachsenen durch eine altersspezifische lokale Expression von ACE-2-Rezeptoren der Nasenschleimhäute.²² Hinzu kommt, dass nicht alle Kinder jeder Altersgruppe die Abstrichentnahme tolerieren bzw. eine Gurgel-Lavage oder Sputumprobe abgeben können.²¹

Zudem sind respiratorische Symptome unter Kindern weit verbreitet. Dies erschwert die Unterscheidung einer SARS-CoV-2 Infektion von einer gängigen Kinderkrankheit.⁵ Außerdem kann aufgrund von schlechteren Kommunikationsmöglichkeiten und gegebenenfalls unkooperativem Verhalten von einem höheren Gefährdungspotential bei der Abstrichentnahme bei Kindern ausgegangen werden.²¹

1.5 Gesellschaftliche Implikationen

Die Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie haben seit dem Aufkommen von COVID-19 zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität geführt. Die Beschneidung von Grundrechten auf Basis des Infektionsschutzgesetzes hat vor keinem Bereich des Lebens, öffentlich wie auch privat, Halt gemacht. Daraus

Einleitung

resultieren enorme Kosten für die Gesellschaft im direkten wie im indirekten Sinne. Besonders zu betonen sind im Zusammenhang mit dieser Arbeit die Konsequenzen der Pandemie für Kinder.

An erster Stelle zu nennen sind die Hinweise auf die Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit von Kindern durch das Pandemiegeschehen. In Hessen wurden ab März 2020 Kindertagesstätten für die Allgemeinheit geschlossen und eine Notbetreuung für Kinder von Arbeitnehmenden in essenziellen Bereichen eingerichtet.⁶³ Im Juni 2020 wurde die Transition vom Notfallbetrieb zum eingeschränkten Regelbetrieb mit Maßnahmen zum Infektionsschutz vollzogen. Die Maßnahmen zur Verhinderung von Ausbrüchen sahen unter anderem ein Betretungsverbot der Einrichtungen für Kinder und Mitarbeitende mit Symptomen von COVID-19, bei Krankheitssymptomen von COVID-19 bei Angehörigen des gleichen Hausstandes, sowie bei angeordneter Absonderung betroffener Kinder bzw. von Mitarbeitenden oder deren Angehörigen vor.

Allgemeine Kontaktbeschränkungen, Schließung von Kindertagesstätten, Schulen und Freizeiteinrichtungen sowie die Quarantänepflicht im Fall einer Infektion bzw. bei Kontaktpersonenstatus haben Kinder isoliert. Dies hat Gefühlserebnisse wie Einsamkeit, Angst und Unsicherheit gefördert.⁶⁴ Studien aus Großbritannien deuten darauf hin, dass Einsamkeit als unbeabsichtigte Folge der Maßnahmen zur Pandemiebekämpfung für junge Menschen besonders problematisch ist.⁶⁵ Auch in Untersuchungen aus Brasilien wird vor einem Zuwachs an Patienten, die durch die Pandemie mit Problemen der psychischen Gesundheit konfrontiert sein werden, gewarnt.⁶⁶

Bei Kindern, die unter Quarantäne gestellt wurden, wurde ein höheres Risiko für die Entwicklung von psychischen Erkrankungen festgestellt, darunter vor allem Depression, Angstzustände und posttraumatischer Stress.^{64,65}

Zudem stellt auch die besondere Belastung, die durch die Schließung von Kindertagesstätten und Schulen auf Familien zurückfällt, eine wichtige gesellschaftliche Implikation der Pandemie dar. Durch den erhöhten Betreuungsaufwand kommt es zu einem Produktivitätsabfall in der Bevölkerung. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen können die Benachteiligung von Kindern aus sozial schwächerem Umfeld fördern und zu langfristigen Auswirkungen für die Einzelnen führen.⁶⁴ Um die Konsequenzen für die Zukunft

Einleitung

von betroffenen Kindern besser einschätzen zu können, bedarf es weiterer Studien.

Die Einschränkungen im Zusammenhang mit der Pandemie des SARS-CoV-2 weiten sich auch auf die Personen aus, die nicht infiziert sind. Das macht die Pandemie nicht nur zu einer Gefahr für die Gesundheit jedes Patienten, sondern auch zu einer Herausforderung für die öffentliche Gesundheit.

1.6 Ziele der vorliegenden Arbeit

Hauptziel der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie war die Erhebung epidemiologischer Daten zum Vorkommen von Infektionen mit SARS-CoV-2 in hessischen Kindertagesstätten. Die SAFE-KiDS-Studie (SARS-CoV-2 Früherkennung in Kindertagesstätten durch Dual-Swabs) sollte auf diese Weise Rückschlüsse auf die Beteiligung von Kindern am Infektionsgeschehen ermöglichen und zeigen, wie häufig es zu inapparenter Virusausscheidung bei Kindern kommt. So sollte die Gefährdung von Kindern und Mitarbeitenden in Kindertagesstätten genauer qualifiziert werden.

Dies geschah vor dem Hintergrund, dass eine Strategie für potenziell auftretende Ausbrüche nach der Wiedereröffnung von Kindertagesstätten im Sommer 2020 entwickelt werden sollte. Dementsprechend sollte ein Verfahren zum Screening von Kindern in Kindertagesstätten evaluiert werden, um unerkannte Ausscheidung zu detektieren und Übertragungsketten zu durchbrechen.

Weiteres Ziel war die Evaluation zweier Abstrichmethoden im Hinblick auf eine mögliche Verwendung als kinderfreundlichere Alternative zum naso- bzw. oropharyngealen Abstrich. Motivation dafür waren die bisher unzureichenden Versuche, die Testung auf SARS-CoV-2 für Kinder angenehmer zu machen.

Außerdem sollte ermittelt werden, ob eine Selbsttestung bzw. Testung durch Sorgeberechtigte Alternativen zur Probengewinnung durch medizinisches Personal darstellen. So sollte der Ressourcenknappheit und der Gefahr von nosokomialen Infektionen begegnet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Teilnehmende Einrichtungen

Die SAFE-KIDS-Studie wurde vom Hessischen Ministerium für Soziales und Integration beim Institut für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt (Direktorin: Prof. Dr. med. Sandra Ciesek) in Auftrag gegeben.

Für die Studie wurde durch das Hessische Statistische Landesamt eine repräsentative Stichprobe von 60 Kindertagesstätten und neun weiteren Ersatzeinrichtungen gezogen. Die Träger der ausgewählten Einrichtungen wurden zur Teilnahme an der Studie eingeladen.

2.2 Teilnehmende Kinder und Mitarbeitende

2.2.1 Studienkollektiv

30 Studienteilnehmende aus jeder Einrichtung wurden eingeladen, selbst gesammelte Abstrichproben von Wangen- sowie Analschleimhaut abzugeben. Die Studienteilnehmenden sollten vorzugsweise einer Betreuungsgruppe zugeordnet sein und sich sowohl aus Kindern als auch aus Mitarbeitenden zusammensetzen. Die Auswahl der Studienteilnehmenden wurde durch die Kindertagesstätten organisiert.

2.2.2 Aufklärung der Studienteilnehmenden

Die Studienteilnehmenden erhielten eine schriftliche Anleitung und konnten auf ein Video mit deutschen und englischen Untertiteln zugreifen, in dem das Ziel der Studie und die Durchführung der Abstrichentnahme erklärt wurden. Zusätzlich erhielten alle Studienteilnehmenden bzw. deren Sorgeberechtigte eine schriftliche Aufklärung über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken. Studienteilnehmenden bzw. deren Sorgeberechtigten wurde die Möglichkeit gegeben, ihre Fragen telefonisch oder per E-Mail an das Studienteam zu richten. Es wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Studienteilnahme freiwillig und jederzeit ohne das Entstehen von Nachteilen beendet werden kann. Eine schriftliche Einwilligung in die Studie wurde von allen Studienteilnehmenden bzw. deren Sorgeberechtigten eingeholt.

2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnehmenden

In die Studie eingeschlossen wurden alle Kinder und Mitarbeitende, die im Zeitraum der Studie in den ausgewählten Kindertagesstätten angemeldet waren bzw. dort gearbeitet haben und freiwillig an der Studie teilnehmen wollten. Voraussetzung für die Teilnahme war außerdem eine unterschriebene Einwilligungserklärung.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden Kinder, die eine an die Kindertagesstätte angeschlossene Hortbetreuung besuchten und dementsprechend Kontakt mit Schulkindern hatten.

2.3 Abstrichproben

2.3.1 Auswahl der Abstrichmethoden

Mit dem Wangen- und dem Analschleimhautabstrich wurden zwei Abstrichmethoden gewählt, die zur wöchentlichen Untersuchung der Ausscheidung von SARS-CoV-2 geeignet sein und zugleich eine kinderfreundlichere Alternative zum naso-/oropharyngealen Abstrich bieten sollten. Zudem sollten beide Abstriche von medizinischen Laien ohne Supervision durch Fachkräfte und ohne relevante Gefahr für Verletzungen durchgeführt werden können. Weiterhin sollte für die Abstrichentnahme medizinische Schutzausrüstung nicht notwendig sein.

Die gleichzeitige Untersuchung von respiratorischer und gastrointestinaler Ausscheidung wurde in dieser Studie als Dual-Swab Methode bezeichnet. Die Kombination vereint eine Methode mit kurzer Nachweisbarkeit mit einer Methode mit langer Nachweisbarkeit. Es sollte so trotz der niedrigeren Sensitivität der Wangenschleimhautabstriche ein möglichst breites diagnostisches Fenster ermöglicht werden.

2.3.2 Durchführung der Abstrichentnahme

Die Sorgeberechtigten der teilnehmenden Kinder wurden angewiesen, die Abstriche an ihren Kindern durchzuführen, während die Mitarbeitenden die Abstriche selbst entnehmen sollten.

Die Entnahme sollte einmal wöchentlich morgens vor dem ersten Essen, Trinken oder Zähneputzen stattfinden und die Abgabe der Abstrichproben in der Kindertagesstätte erfolgen. Die Abgabe war jede Woche freiwillig. Die

Material und Methoden

Sorgeberechtigten wurden angewiesen, die Probenentnahme bei ihren Kindern nicht zu erzwingen.

Ist die Abgabe der Abstrichproben nicht erfolgt, gab es für die Studienteilnehmenden bzw. deren Sorgeberechtigte die Möglichkeit, auf einem Meldeblatt oder in einer E-Mail an das Studienteam einen Grund für das Nichtabgeben anzugeben. Diese Mitteilung war ebenfalls freiwillig.

2.4 Logistik und Datenschutz

2.4.1 Organisatorischer Ablauf

Nach der Zusage durch die Träger wurden alle teilnehmenden Einrichtungen durch das Institut für Medizinische Virologie mit den entsprechenden Materialien ausgestattet. Diese beinhalteten sterile Abstrichtupfer (Meus S.r.l, Piove di Sacco, Padua, Italien) für alle Studienteilnehmenden, eine Sammelbox für die Abstrichproben, für jeden Studienteilnehmenden vorgedruckte und datierte Etiketten zum Bekleben der Abstrichtupfer, Informationsbögen für Studienteilnehmende bzw. deren Sorgeberechtigte sowie ein Anschreiben vom Hessischen Ministerium für Soziales und Integration.

Jeder Einrichtung wurde ein Wochentag für die Abgabe zugewiesen. An diesem Tag wurden die gesammelten Abstrichproben von einem Fahrdienst abgeholt und in das Institut für Medizinische Virologie transportiert. Die Proben wurden bei Raumtemperatur gelagert und am Tag der Entnahme verarbeitet.

Um auf der einen Seite die Daten der Studienteilnehmenden zu schützen und auf der anderen Seite die gesetzliche Meldepflicht von SARS-CoV-2-Infektionen an das zuständige Gesundheitsamt erfüllen zu können, wurden die Abstrichproben pseudonymisiert getestet. Jedem Studienteilnehmenden wurde daher eine eindeutige Probandennummer zugewiesen. Vor Abgabe der Abstrichproben sollten die Studienteilnehmenden bzw. deren Sorgeberechtigte diese mit Etiketten mit der entsprechenden Probandennummer bekleben. Eine Liste mit der eindeutigen Zuordnung von Probandennummern und Studienteilnehmenden lag dem Studienteam in einer verschlüsselten Tabelle vor.

Die Abstrichproben wurden zwischen dem 18. Juni 2020 und dem 10. September 2020 gesammelt.

2.4.2 Erfasste Daten

Die teilnehmenden Kindertagesstätten wurden bezüglich Gruppengröße und -zusammensetzung sowie zum Vorhandensein einer angeschlossenen Hortbetreuung befragt.

Über die Einwilligungserklärung wurden folgende Daten der Studienteilnehmenden erhoben: Name, Vorname, Geburtsdatum und Adresse. Außerdem wurden Informationen bezüglich der Nichtabgabe von Abstrichproben gespeichert, die Studienteilnehmende bzw. deren Sorgeberechtigte auf einem Meldeblatt oder in einer E-Mail vermerken konnten.

Im Falle der Detektion eines positiven Falles wurden die zuständigen Gesundheitsämter bezüglich genauerer Fallbeschreibungen telefonisch befragt.

2.5 RT-PCR-Testung

2.5.1 Multiple Swab Methode

Die Untersuchung auf SARS-CoV-2 wurde am Institut für Medizinische Virologie der Goethe Universität Frankfurt mittels RT-PCR-Testung auf dem Roche cobas 6800 Gerät (Roche Diagnostics, Basel, Schweiz) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt.

Vor der Testung auf SARS-CoV-2 wurden die Proben in einem Minipool-Protokoll mit bis zu 10 Proben gemeinsam getestet. Dieses Protokoll nennt sich auch Multiple Swab Methode und wurde zur Ressourcenschonung eingesetzt.⁶⁷

Um im Falle einer positiven Pool-RT-PCR-Testung eine Einzeltestung anschließen zu können, wurden zunächst Rückstellproben von jeder Abstrichprobe hergestellt. Dafür wurden in 2ml Kryoröhrchen (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) jeweils 1,5ml sterile Phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS) vorgelegt und ein Abstrichtupfer für fünf Minuten darin inkubiert. Die Rückstellproben wurden beschriftet, um eine eindeutige Zuordnung zur jeweiligen Abstrichprobe zu ermöglichen.

In der Zwischenzeit wurde eine Cobas-Puffer-Gebrauchslösung hergestellt. Dafür wurde Cobas-Inaktivierungspuffer (Roche Diagnostics, Basel, Schweiz) 1:1 mit PBS verdünnt und die Lösung vermischt.

Im Folgenden wurde in ein 50ml Röhrchen (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Österreich) 4ml Cobas-Puffer-Gebrauchslösung pipettiert. In einem dieser

Material und Methoden

Poolröhrchen wurden dann bis zu zehn Abstrichtupfer erneut für fünf Minuten inkubiert. Dabei wurde darauf geachtet, dass Pools sich entweder aus Wangen- oder aus Analschleimhautabstrichen zusammensetzen. Wiederum wurde das Poolröhrchen eindeutig beschriftet und dokumentiert, welche Abstrichproben zu welchem Multiple Swab Poolröhrchen gehören.

Nach der Inkubationszeit wurden 1,5ml aus dem Multiple Swab Poolröhrchen in ein mit der entsprechenden Pool-Nummer beschrifteten PCR-Reaktionsgefäß (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Österreich) überführt. Das Reaktionsgefäß wurde dann für die RT-PCR-Testung in das cobas Gerät gestellt.

Die Rückstellproben und das Poolröhrchen wurden im Kühlschrank mindestens bis zum Vorliegen der Ergebnisse der Pool-RT-PCR-Testung bei 4°C gelagert.

2.5.2 Zielgene der RT-PCR-Testung

Beim Direktnachweis von SARS-CoV-2 dient der cycle treshhold-Wert (Ct-Wert) als quantitativer Marker der viralen RNA im Probenmaterial. Dabei gilt: je niedriger der Ct-Wert, desto höher die Viruslast.

Bei der RT-PCR-Testung wurden zwei Zielgene getestet, die einerseits für das Hüllprotein (E-Gen) und andererseits für die „Open Reading Frame 1“-Region (ORF-1-Region) kodieren.

Eine Testung wurde als positiv gewertet, wenn beide Zielregionen nachweisbar waren. Grenzwertig waren alle Proben, bei denen nur eine Zielregion nachgewiesen werden konnte und negativ waren solche, bei denen keine Zielregion nachweisbar war.

Im Falle eines negativen Ergebnisses des Pools haben alle Einzelproben ein negatives Testergebnis erhalten. Wenn mindestens eine der beiden Zielregionen (E-Gen oder ORF-Region) in der Pool-PCR-Testung nachgewiesen wurde, wurden alle Rückstellproben des Pools nochmals einzeln getestet.

Bei Bestätigung eines positiven oder grenzwertigen Befundes in der Einzeltestung wurde das zuständige Gesundheitsamt gemäß Infektionsschutzgesetz informiert.

2.6 Nachweis von Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase

Da die Probengewinnung durch medizinische Laien erfolgte, sollte nach der RT-PCR-Testung die präanalytische Qualität der Proben auf das Vorhandensein von

Material und Methoden

klassischen Housekeeping-Genen untersucht werden. Solche Gene werden für die Aufrechterhaltung von Grundfunktionen der Zelle benötigt und werden daher unabhängig von sonstigen Zelleigenschaften ständig exprimiert. Für die Untersuchung wurde eine Stichprobe von Abstrichproben zufällig ausgewählt und die Boten-RNA (mRNA) der Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) nach der Extraktion mittels quantitativer Reverse Transkriptase Polymerase Kettenreaktion (RT-qPCR) untersucht.

2.6.1 Extraktion von mRNA

Im ersten Schritt wurde die mRNA mit dem QIAamp 96 Virus QIAcube HT Kit (QIAGEN, Hilden, Deutschland) nach dem QIAamp Virus off-board Lyseprotokoll wie folgt extrahiert.

Zunächst wurde sichergestellt, dass alle Reagenzien Raumtemperatur (15-25°C) angenommen hatten und die Pufferlösungen sowie die Träger-RNA (cRNA) entsprechend vorbereitet worden waren. Dafür wurden der Bindungspuffer ACB und der Waschpuffer AW1 gemäß den Herstellerangaben mit Propanolol und Ethanol respektive versetzt. Die cRNA wurde in Elutionspuffer AVE gelöst.

Zu Beginn der Extraktion wurde in einen S-Block pro Well jeweils 220µl Probenmaterial aus den Rückstellproben pipettiert. Dann wurde eine Puffermischung aus 15,68ml Lysepuffer ACL, 490µl gelöster cRNA und 490µl RNase-freiem Wasser vorbereitet (Volumenangaben beziehen sich auf eine 96 Well Platte). Dem Probenmaterial wurde jeweils 160µl der Puffermischung hinzugefügt und die Flüssigkeiten vermengt. Daraufhin wurde der S-Block mindestens 30 Minuten bei 56°C inkubiert.

Im nächsten Schritt wurde die QIAcube HT Prep Manager Software (QIAGEN, Hilden, Deutschland) gestartet und das QIAamp Virus-Protokoll auf dem QIAcube HT Gerät ausgewählt. Der QIAcube HT wurde mit den Reagenzien in den im Pipettierschema angegebenen Volumina (siehe

Tabelle 1) beladen. Das QIAamp Virus Protokoll wurde den Software-Anweisungen entsprechend gestartet.

Nach Durchlauf des Programms wurden die Platten mit extrahierter mRNA bis zur Weiterverarbeitung im Kühlschrank bei -18°C gelagert.

Tabelle 1: Pipettierschema zum Beladen des QIAcube HT für das QIAamp 96 Virus-Protokoll.

Puffer	Volumen in ml für eine 96 Well Platte inkl. 10% Überschuss
AW2	90
ACB	40
EtOH abs.	103
AW1	67
Top Elute	4
AVE	11

2.6.2 Quantitativer Nachweis von mRNA

Um die extrahierte mRNA im nächsten Schritt quantitativ nachweisen zu können, wurde die RT-PCR mit dem Luna Universal One-Step RT-quantitative PCR Kit (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA) auf dem CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (BioRad, Hercules, CA, USA) wie folgt durchgeführt.

Zu Beginn wurden die Reagenzien aufgetaut, invertiert und auf Eis gestellt. Daraufhin wurde auf einer RT-qPCR-Platte pro Well jeweils 2µl extrahierte mRNA auf den Boden des Wells pipettiert. Außerdem wurde RNA aus Zellen der Huh-7.5-Zelllinie als Positiv- und RNase-freies Wasser als Negativkontrolle pipettiert. Aus allen Reagenzien des oben genannten Kits wurde gemäß dem Pipettierschema (siehe Tabelle 2) ein Mastermix hergestellt. Nach einer kurzen Zeit im Vortex wurden jeweils 18µl des Mastermixes zu der mRNA pipettiert, sodass sich ein finales Reaktionsvolumen von 20µl ergab. Die RT-qPCR-Platte wurde mit transparenter Folie versiegelt und zentrifugiert (1 Minute bei 2.500-3.000 U/min). Daraufhin wurde die RT-qPCR-Platte in das CFX96 Touch Gerät gestellt, die SYBR/FAM Scaneinstellung gewählt und der Lauf gestartet.

Material und Methoden

Tabelle 2: Pipettierschema zur Herstellung des Mastermixes für eine Luna One-Step RT-qPCR mit Volumina inklusive 10% Überschuss.

Komponent	Zusammen- setzung	Volumen in µl	Volumen in µl für eine 96 Well Platte
Luna Universal One- Step Reaction Mix	1X	10	1056
Luna WarmStart RT Enzyme Mix	1X	1	105,6
Forward Primer	0,4µM	0,8	84,48
Reverse Primer	0,4µM	0,8	84,48
Nukleasefreies Wasser		5,4	570,24

2.7 Materialien

2.7.1 Geräte und Verbrauchsmaterialien

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Geräte sowie die zugehörigen Kits mit Angabe der entsprechenden Hersteller sind in Tabelle 3, die verwendeten Verbrauchsmaterialien in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 3: Liste der verwendeten Geräte und den dazugehörigen Kits.

Bezeichnung des Geräts	Hersteller
Roche cobas 6800	Roche Diagnostics, Basel, Schweiz
QIAamp 96 Virus QIAcube HT	QIAGEN, Hilden, Deutschland
QIAamp 96 Virus QIAcube HT Kit	QIAGEN, Hilden, Deutschland
Wasserbad VWB2	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Zentrifuge Universal 2S	Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland
CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System	BioRad, Hercules, CA, USA
Luna Universal One-Step RT- quantitative PCR Kit	New England Biolabs, Ipswich, MA, USA

Material und Methoden

Tabelle 4: Liste der verwendeten Verbrauchsmaterialien.

Verbrauchsmaterialien	Hersteller
Sterile Tupfer in Polypropylen-Röhrchen mit Etikett (Art.-Nr. 23117)	Meus S.r.l, Piove di Sacco, Padua, Italien
Graduierte Mikro-Schraubröhre, 2ml (Art.-Nr. 72.694.006 und 72.694.006)	Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland
Zentrifugenröhrchen, 50ml (Art.-Nr.: 227261)	Greiner Bio-One, Kremsmünster, Österreich

2.7.2 Lösungen, Puffer und Zellen

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Lösungen, Puffer und Zellen mit Angabe der entsprechenden Hersteller sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Liste der verwendeten Lösungen, Puffer und Zellen.

Bezeichnung	Hersteller
Phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS)	Im Haus
Ethanol absolute (32205-2.5L-M)	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA
2-Propanolol (33539-2.5L-R)	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA
RNase-freies Wasser	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA
Inaktivierungspuffer (cobas omni LYS)	Roche Diagnostics, Basel, Schweiz
Zelllinie (Referenzen)	Herkunft Stock
Zellen der Huh-7.5-Zelllinie, abgeleitet von der Huh-7-Zelllinie (Blight et al., 2002, Sumpter et al., 2005)	Charles Rice, Rockefeller University New York, NY, USA Ralf Bartenschläger, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

2.8 Fragebögen

Am Ende der Studie wurden die Studienteilnehmenden bzw. deren Sorgeberechtigte mithilfe eines Fragebogens befragt. Die Beantwortung der Fragebögen war freiwillig. Teilnehmende der Befragung hatten die Möglichkeit die beantworteten Fragebögen zusammen mit den Abstrichproben am letzten Abgabetermin abzugeben oder per E-Mail an das Institut für Medizinische Virologie zu schicken.

2.9 7-Tages-Inzidenzwerte in Hessen

Als Referenzwert wurden die 7-Tages-Inzidenzwerte von SARS-CoV-2-Infektionen in Hessen während des Studienzeitraums herangezogen. Diese Daten wurden freundlicherweise durch Herrn Dr. Ivo Foppa vom Hessischen Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen (HLPUG) zur Verfügung gestellt.

2.10 Statistik

Die vorliegende Studie wurde aufgrund der niedrigen Inzidenzraten in Hessen während der Studiendauer in einer deskriptiven statistischen Auswertung analysiert. Die Berechnung der 95% Konfidenzintervalle (CI) wurde mithilfe des Binominal-Konfidenzintervall Tests nach theta berechnet. Dazu wurde die biometrisch-statistische Software BiAS. für Windows des Instituts für Biostatistik und Mathematische Modellierung am Universitätsklinikum Frankfurt in der Version 11.10 verwendet.

2.11 Ethik

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Frankfurt, Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland, geprüft und genehmigt (Geschäfts-Nr.: 20-724).

Ergebnisse

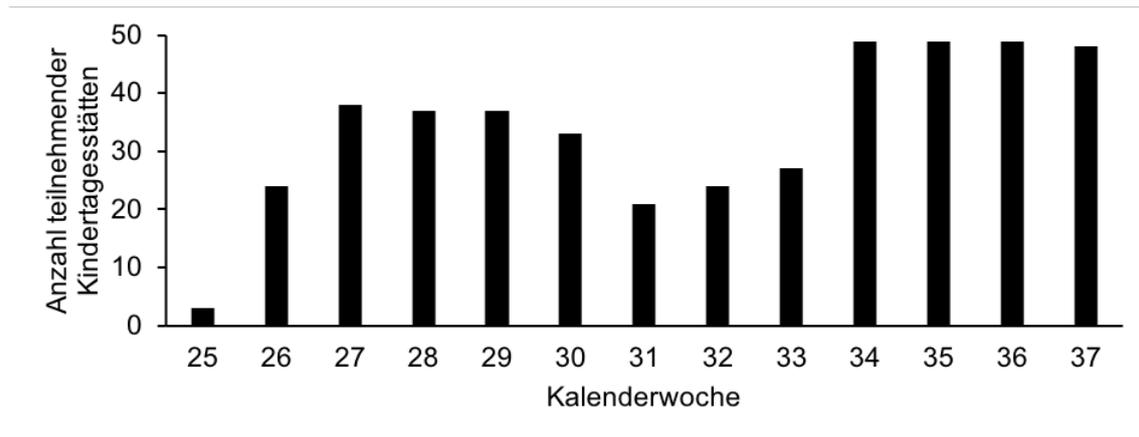


Abbildung 2: Übersicht über die Anzahl der teilnehmenden Kindertagesstätten in Hessen nach Kalenderwoche (KW). Die Studienwochen KW28 bis KW33 fielen mit den hessischen Sommerferien zusammen.

Die teilnehmenden Kindertagesstätten betreuten während der Studienlaufzeit eine unterschiedlich große Anzahl an Kindern im Krippen- (0 bis 3 Jahre) sowie Kindergartenalter (3 bis 8 Jahre) (siehe Abbildung 3).

Insgesamt gab es in 14 (28%) der teilnehmenden Kindertagesstätten auch eine Hortbetreuung. Dort wurden überwiegend Schulkinder betreut. Während der Studienzzeit bestand in zwei Einrichtungen Kontakt zu den die Krippe oder den Kindergarten besuchenden Kindern. Den Hort besuchende Kinder wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Eine Kindertagesstätte hat ihre Teilnahme während der Studienlaufzeit beendet.

Ergebnisse

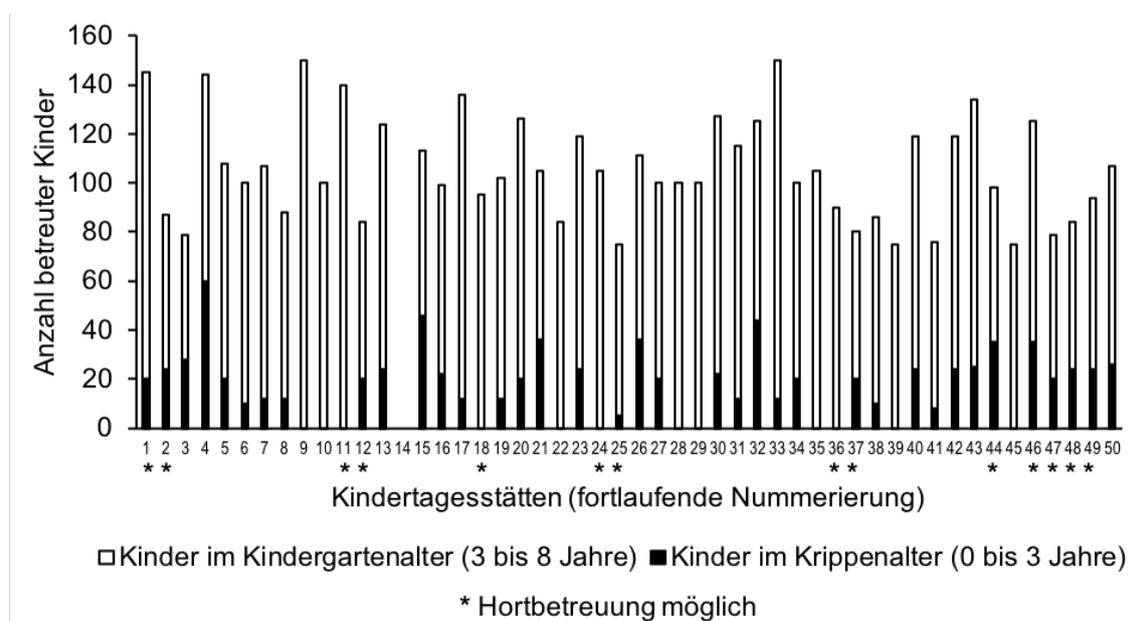


Abbildung 3: Anzahl der in den Kindertagesstätten betreuten Kinder nach Alter. Kindertagesstätten mit angeschlossenem Hort sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Es konnten keine Daten zu Kindertagesstätte 14 erhoben werden.

3.2 Charakterisierung der Studienteilnehmenden

Zur Teilnahme an der SAFE-KiDS-Studie wurden Kinder im Krippen- und Kindergartenalter sowie Mitarbeitende aus den entsprechenden Betreuungsgruppen eingeladen. Insgesamt konnten 1.235 Studienteilnehmende rekrutiert werden, davon waren 859 (70%) Kinder und 376 (30%) Mitarbeitende. Die Gesamtzahl der teilnehmenden Personen pro Studienwoche variierte (siehe Abbildung 4).

Ergebnisse

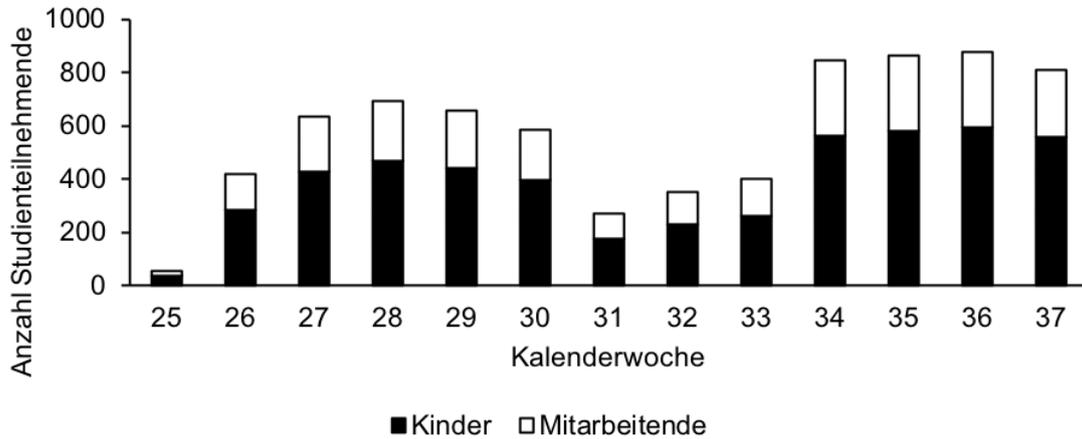


Abbildung 4: Übersicht über die Anzahl der Studienteilnehmenden nach Kalenderwoche (KW). Die Studienwochen KW28 bis KW33 überschritten sich mit den hessischen Sommerferien.

Die Anzahl an Studienteilnehmenden sowie der Anteil an teilnehmenden Kindern war zwischen den rekrutierten Kindertagesstätten unterschiedlich ausgeprägt (siehe Abbildung 5).

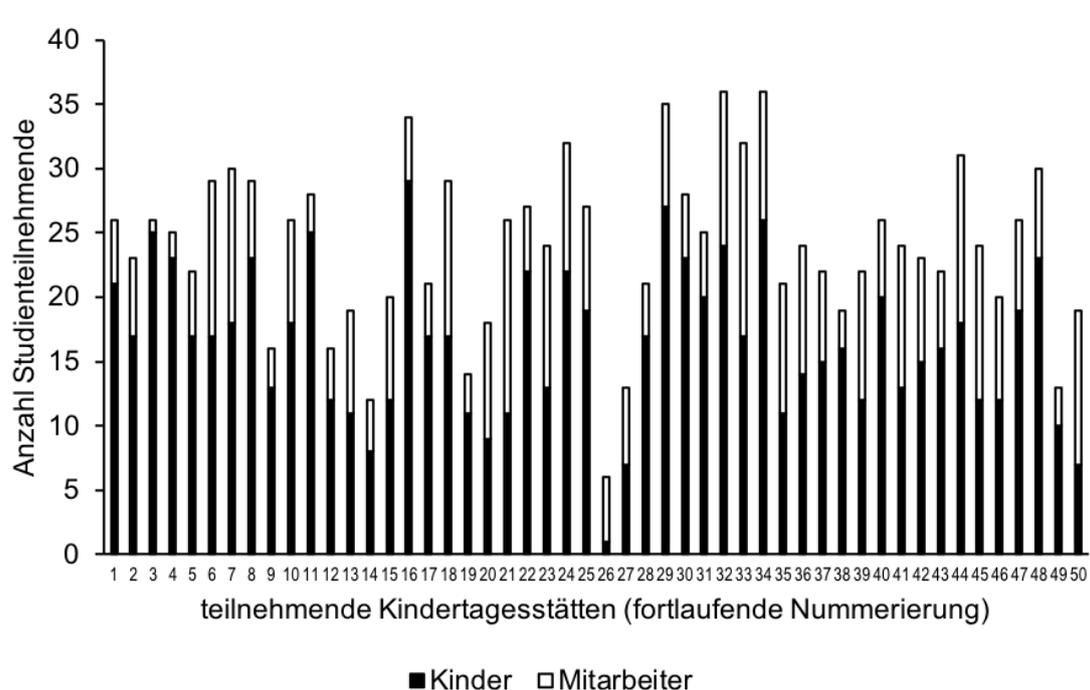


Abbildung 5: Übersicht über die Anzahl der Studienteilnehmenden nach Kindertagesstätten.

Ergebnisse

83 (6,7%) Studienteilnehmende haben Ihre Teilnahme im Laufe der Studie beendet, davon gehörten 22 Studienteilnehmende zu einer Kindertagesstätte, die ihre Teilnahme während der Studienzeit beendet hat.

Die Stadt Offenbach und die Landkreise Hochtaunuskreis und Offenbach waren mit den meisten Teilnehmenden pro 100.000 Einwohner am stärksten in der Studie vertreten (siehe Abbildung 6).

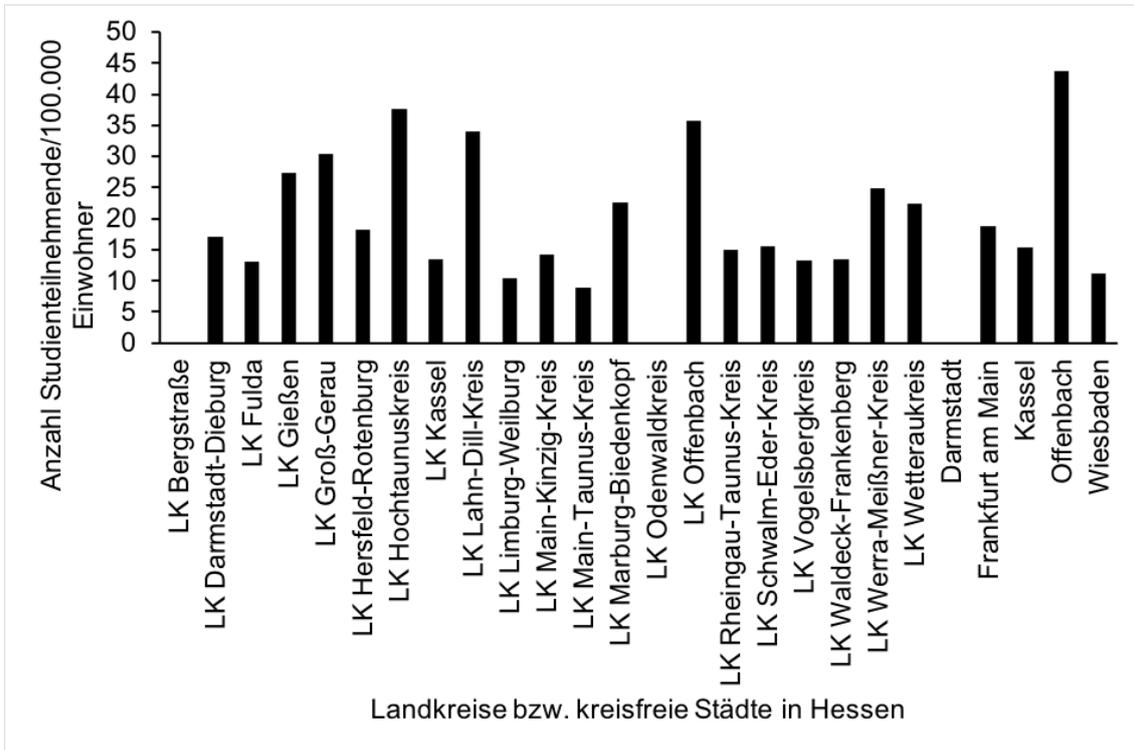


Abbildung 6: Übersicht über die Anzahl der Studienteilnehmenden pro 100.000 Einwohner nach kreisfreien Städten und Landkreisen (LK) in Hessen.

3.2.1 Teilnehmende Kinder

Bei den 859 teilnehmenden Kindern lag das durchschnittliche Alter bei 3 8/12 Jahren. Die Altersspanne reichte von 3 Monaten bis 8 11/12 Jahren (siehe Abbildung 7). Die meisten Kinder waren vier (n = 240) oder fünf (n = 241) Jahre alt. Bei 34 Kindern konnte kein Alter ermittelt werden, da auf der Einwilligungserklärung kein Geburtsdatum angegeben worden war.

Ergebnisse

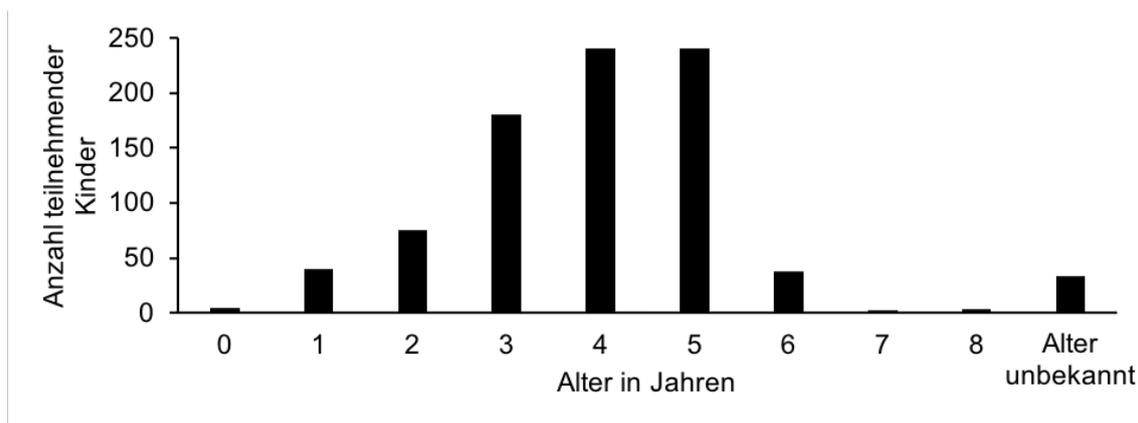


Abbildung 7: Übersicht über die Altersspanne der teilnehmenden Kinder.

Der größte Anteil an Kindern pro 100.000 Einwohner konnte aus den Landkreisen Hochtaunuskreis und Offenbach rekrutiert werden (siehe Abbildung 8).

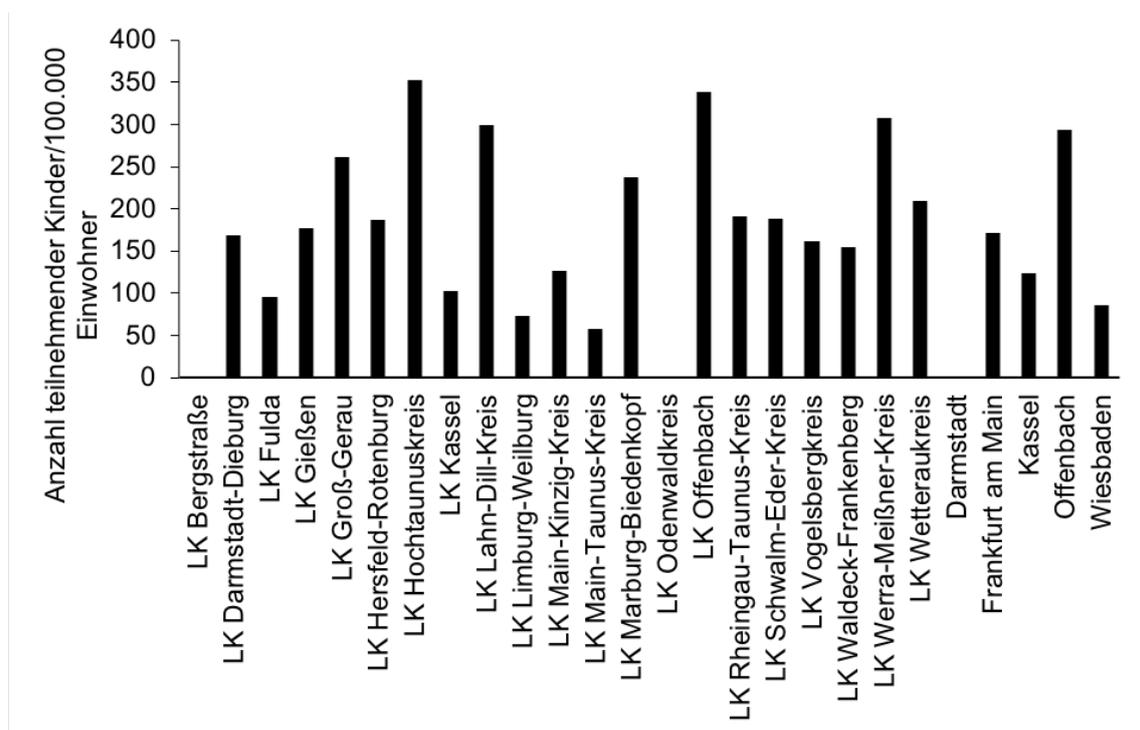


Abbildung 8: Übersicht über die Anzahl an teilnehmenden Kindern pro 100.000 Einwohnern nach kreisfreien Städten und Landkreisen (LK) in Hessen.

3.2.2 Teilnehmende Mitarbeitende

Die Altersspanne der 376 teilnehmenden Mitarbeitenden reichte von 19 bis 64 Jahren. Die meisten teilnehmenden Mitarbeitenden (33,5%) gehörten zur Altersgruppe der 50 bis 64-Jährigen.

Ergebnisse

In der Stadt Offenbach und dem Landkreis Gießen haben die meisten Mitarbeitenden pro 100.000 Einwohner an der Studie teilgenommen (siehe Abbildung 9).

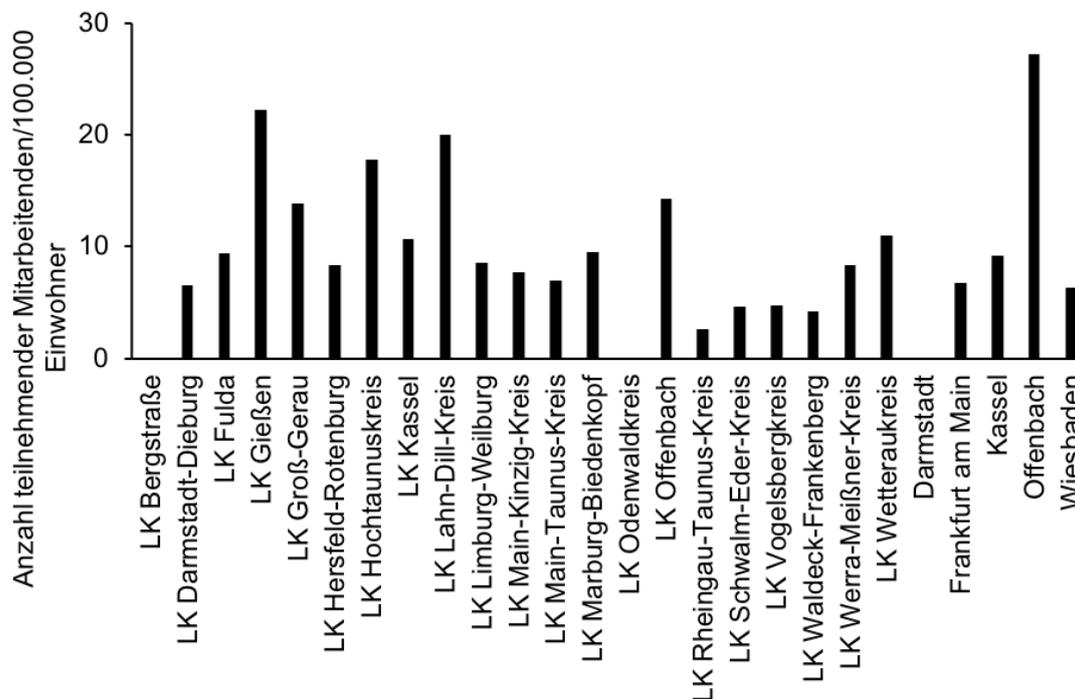


Abbildung 9: Übersicht über die Anzahl an teilnehmenden Mitarbeitenden pro 100.000 Einwohnern nach kreisfreien Städten und Landkreisen (LK) in Hessen.

3.3 Charakterisierung der Abstrichproben

Die Gesamtzahl der getesteten Abstrichproben betrug 13.273. Davon waren 7.366 (55,5%) Wangenschleimhautabstriche und 5.907 (44,5%) Analschleimhautabstriche (siehe Abbildung 10).

Mit insgesamt 9.057 getesteten Abstrichproben kam der größte Anteil (68,2%) von teilnehmenden Kindern. Die teilnehmenden Mitarbeitenden haben insgesamt 4.216 (31,8%) Abstrichproben eingesendet.

Ergebnisse

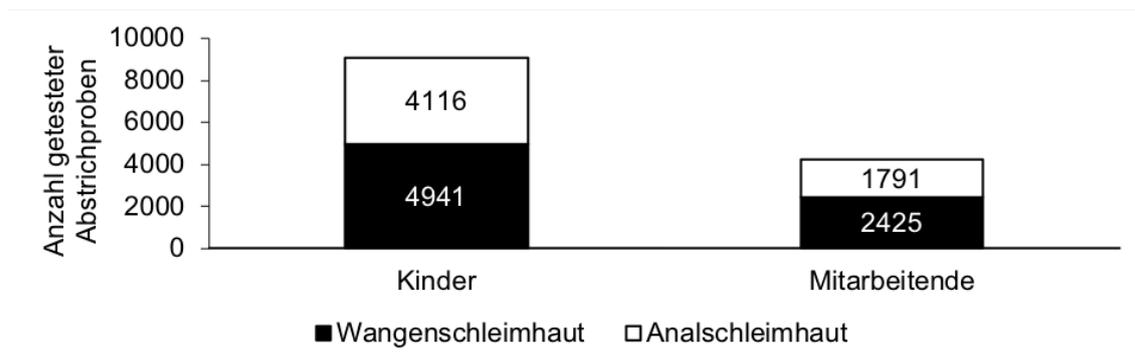


Abbildung 10: Übersicht über die Anzahl der getesteten Abstrichproben.

Die Anzahl der abgegebenen Abstrichproben variierte nach Studienwoche analog zur Anzahl der Teilnehmenden (siehe Abbildung 11). Über die Dauer der Studie blieb das Verhältnis von abgegebenen Wangen- zu Analschleimhautabstrichen annähernd unverändert.

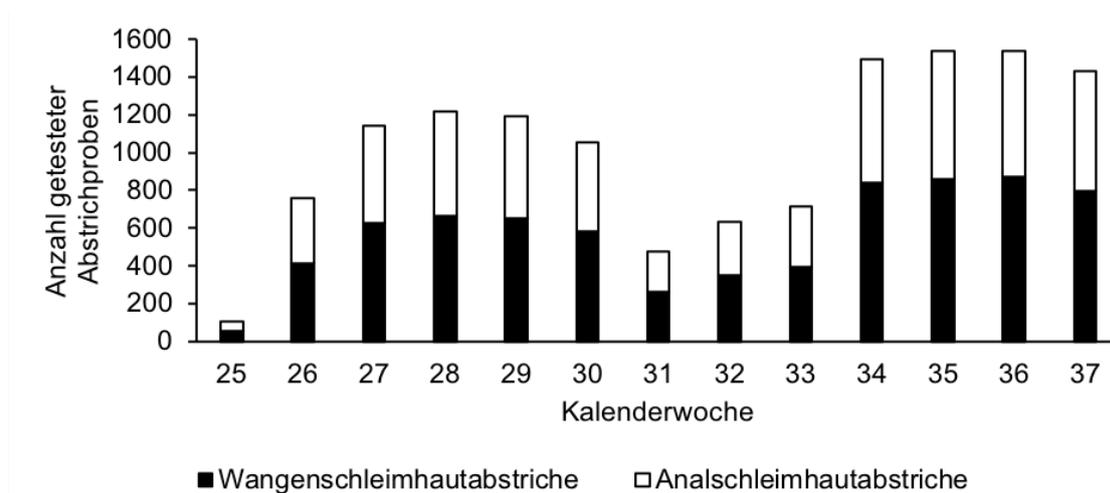


Abbildung 11: Übersicht über die Anzahl der getesteten Abstrichproben nach Kalenderwochen. Abbildung nach Hoehl, Kreutzer et al. modifiziert.⁶⁸

Der größte Anteil von Abstrichproben stammte von Kindern zwischen drei und fünf Jahren (siehe Tabelle 6). Während von den 0 bis 2-Jährigen noch annähernd so viele Anal- wie Wangenschleimhautabstriche (48% Analschleimhautabstriche) eingesendet wurden, wird dieser Anteil mit zunehmendem Alter der Teilnehmenden geringfügig kleiner (45% Analschleimhautabstriche bei den 3 bis 5-Jährigen und 6 bis 8-Jährigen). Der Anteil der Analschleimhautabstriche ist bei den Mitarbeitenden am geringsten gewesen (42% Analschleimhautabstriche).

Ergebnisse

Tabelle 6: Übersicht über die getesteten Abstrichproben nach Altersgruppen.

Altersgruppe der Studienteilnehmenden	Wangenschleimhautabstriche	Analschleimhautabstriche	Gesamtanzahl
0 bis 2-Jährige	691	634	1.325
3 bis 5-Jährige	3.820	3.142	6.962
6 bis 8-Jährige	257	214	471
Alter unbekannt (Kinder)	173	126	299
18 bis 64-Jährige	2.425	1.791	4.216

Die Abgabehäufigkeiten nach Studienteilnehmenden variierten je nach Abnahmeort, aber nicht wesentlich zwischen den Kindern und Mitarbeitenden. Die durchschnittliche Anzahl an Wochen, in denen die Teilnehmenden mindestens einen Wangenschleimhautabstrich zur Testung abgegeben haben, betrug sechs für Kinder und sieben für Mitarbeiter. Im Durchschnitt wurden fünf Analschleimhautabstriche von Kindern sowie Mitarbeitenden zur Verfügung gestellt.

3.3.1 Ergebnisse der RT-PCR-Testung

Mit der Multiple Swab Methode wurden 13.273 Abstrichproben in insgesamt 1.416 Pools per RT-PCR auf SARS-CoV-2 getestet. Davon waren 783 Pools (55,3%) aus Wangen- und 633 Pools (44,7%) aus Analschleimhautabstrichen zusammengesetzt.

Insgesamt wurde nur ein Pool aus Wangenschleimhautabstrichen per RT-PCR positiv auf SARS-CoV-2 getestet (Pool-Nr. 1), da beide PCR-Ziele detektiert werden konnten (siehe Tabelle 7). In vier Pools aus Wangen- (Pool-Nr. 4 bis 7) und zwei Pools aus Analschleimhautabstrichen (Pool-Nr. 2 und 3) wurde nur jeweils eine Genregion nachgewiesen. Diese Pools wurden daher als grenzwertig auf SARS-CoV-2 bewertet (siehe Tabelle 7).

Die Spanne der Ct-Werte der positiv und grenzwertig getesteten Pools (Pool-Nr. 1 bis 7) reichte von 38,03 bis 30,47. Bei den sieben positiv oder grenzwertig getesteten Pools wurde jede Probe des Pools nochmals einzeln mittels RT-PCR auf SARS-CoV-2 getestet.

Die Einzeltestungen bestätigten einen Wangenschleimhautabstrich als positiv und je einen Wangen- und einen Analschleimhautabstrich als grenzwertig. Diese Fälle wurden gemäß Infektionsschutzgesetz dem zuständigen Gesundheitsamt

Ergebnisse

gemeldet. Alle weiteren grenzwertigen Pool-Ergebnisse ließen sich in der Einzeltestung nicht bestätigen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Charakterisierung der positiven oder grenzwertigen RT-PCR-Testungen im Pool und in der Einzeltestung.

Pool-Nr.	Abstrichort	Pool-PCR-Testung		Einzel-PCR-Testung		Meldung an das Gesundheitsamt
		Ct-Werte	Ergebnis	Ct-Werte	Ergebnis	
1	Wange	32,72 (E-Gen) 30,47 (ORF-1)	positiv	34,80 (E-Gen) 33,80 (ORF-1)	positiv	erfolgt
2	Anal	36,50 (E-Gen)	grenzwertig	37,51 (E-Gen)	grenzwertig	erfolgt
3	Anal	36,08 (E-Gen)	grenzwertig	-	negativ	-
4	Wange	38,03 (E-Gen)	grenzwertig	-	negativ	-
5	Wange	34,72 (E-Gen)	grenzwertig	36,57 (E-Gen)	grenzwertig	erfolgt
6	Wange	35,74 (ORF-1)	grenzwertig	-	negativ	-
7	Wange	37,49 (E-Gen)	grenzwertig	-	negativ	-

Daraus folgt, dass von 7.366 getesteten Wangenschleimhautabstrichen in 7.364 (99,97%; 95% CI: 99,90-100) SARS-CoV-2-RNA nicht nachgewiesen werden konnte. Von 5.907 getesteten Analschleimhautabstrichen wurde in 5.906 keine SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen (99,98%; 95% CI: 99,91-100).

Die Zuordnung der positiv oder grenzwertig getesteten Einzelproben ergab, dass die drei Abstrichproben von zwei Mitarbeiterinnen stammten. Keine getestete

Ergebnisse

Abstrichprobe eines teilnehmenden Kindes erwies sich als positiv oder grenzwertig.

3.3.2 Beschreibung der in der Studie ermittelten Fälle

Der erste Fall der Studie ereignete sich bei einer asymptomatischen Mitarbeiterin, in deren Wangen- sowie Analschleimhautabstrich SARS-CoV-2-RNA detektiert werden konnte. Im Wangenschleimhautabstrich wurden beide PCR-Zielregionen nachgewiesen, im Analschleimhautabstrich lediglich das E-Gen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wusste die Studienteilnehmerin nichts von der Infektion und hat in der Kindertagesstätte Kinder betreut. In der Folge wurde die Infektion der Mitarbeiterin durch unabhängige Tests bestätigt und die Kindertagesstätte auf Anordnung des zuständigen Gesundheitsamtes zeitweise geschlossen.

Ein zweiter Fall ereignete sich in einer anderen Kindertagesstätte ebenfalls bei einer Mitarbeiterin. Es wurde SARS-CoV-2-RNA in einer PCR-Region (E-Gen) eines Wangenschleimhautabstrichs detektiert. Auch dieses Ergebnis konnte laut zuständigem Gesundheitsamt durch unabhängige Untersuchungen bestätigt werden. Die Studienteilnehmerin gab außerdem einen Analschleimhautabstrich zur Testung ab, in welchem sich jedoch keine Virusbestandteile nachweisen ließen. Die Mitarbeiterin hatte sich bereits nach Abgabe der Proben in Isolation begeben und die Kindertagesstätte nicht besucht. Auch diese Einrichtung wurde durch das zuständige Gesundheitsamt für eine Quarantäne geschlossen.

3.4 Validität der Abstriche

Von den 13.273 getesteten Abstrichproben wurden 1.149 zufällig ausgewählt und mittels RT-qPCR zur Überprüfung der präanalytischen Validität der von Sorgeberechtigten bzw. Mitarbeitenden entnommenen Abstriche auf humane GAPDH mRNA untersucht. Die Stichprobe repräsentiert 8,7% aller gesammelten Abstriche. Insgesamt wurden Abstriche von 85,9% der Studienteilnehmenden auf GAPDH mRNA getestet. Von den getesteten Abstrichproben waren 800 (70%) Wangen-, und 349 (30%) Analschleimhautabstriche. GAPDH mRNA konnte in 715 (89,4%; 95% CI: 87,03-91,42) der getesteten Wangenschleimhautabstriche

Ergebnisse

und in 162 (46,42%, 95% CI: 41,09-51,8) der getesteten Analschleimhautabstrichen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 8).

Die Ct-Werte der RT-PCR für GAPDH mRNA lagen für Wangenschleimhautabstriche im Mittel bei 31,05 (Standardabweichung \pm 3,04) und für die Analschleimhautabstriche bei 34,16 (Standardabweichung \pm 3,12).

Tabelle 8: Übersicht über die Ergebnisse der Testung auf GAPDH mRNA in einer Stichprobe der getesteten Abstrichproben.

	Anzahl getesteter Proben	RT-PCR-Testung auf GAPDH mRNA			
		Positiv	In %	Negativ	In %
Wangenschleimhautabstriche	800	715	89,4	85	10,6
Analschleimhautabstriche	349	162	46,4	187	53,6
Gesamt	1.149	877	76,3	272	23,7

3.5 Inzidenzen in Hessen während der Studie

Im Hinblick auf die Entwicklungen der Pandemie kann festgehalten werden, dass die Studie während eines Zeitraums mit niedriger Inzidenz von Infektionen mit SARS-CoV-2 durchgeführt worden ist. Während der Studiendauer reichte die Spanne der 7-Tage-Inzidenzwerte in Hessen von 3,34 bis 21,99 Fälle pro 100.000 Einwohner in der Gesamtbevölkerung. Über die Studienlaufzeit ist ab KW26 ein stetiger Anstieg der Inzidenz zu beobachten, die in KW34 einen Höchstwert pro 100.000 Einwohner von 21,99 in der Gesamtbevölkerung, 12,77 bei den 18 bis 64-Jährigen und 22,67 bei den 0 bis 7-Jährigen erreichte. (siehe Abbildung 12).

Ergebnisse

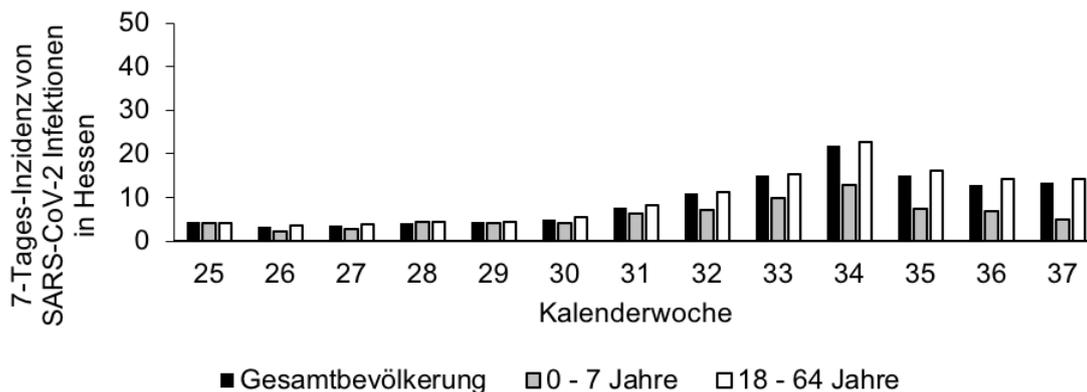


Abbildung 12: Übersicht über die 7-Tages-Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen in Hessen nach Kalenderwochen.

Der erste in der Studie ermittelte Fall ereignete sich in Kalenderwoche 26 im Rheingau-Taunus-Kreis. Zu diesem Zeitpunkt betrug die lokale 7-Tage-Inzidenz von SARS-CoV-2 Infektionen in der Gesamtbevölkerung 3,42 Fälle pro 100.000 Einwohner (siehe Abbildung 13). Mit 1,77 pro 100.000 Einwohner lag die 7-Tages-Inzidenz bei 18 bis 64-Jährigen dabei deutlich unter der für 0 bis 7-Jährige (15,25 Fälle pro 100.000 Einwohner).

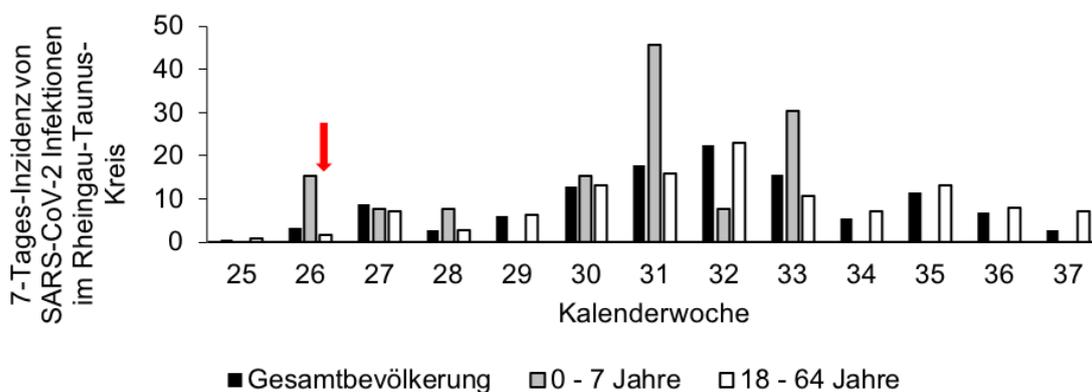


Abbildung 13: Übersicht über die 7-Tages-Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen im Rheingau-Taunus-Kreis nach Kalenderwochen. Der rote Pfeil indiziert die KW in der ein Fall detektiert werden konnte.

Der zweite in der Studie ermittelte Fall ereignete sich in Kalenderwoche 34 im Landkreis Groß-Gerau. Die lokale 7-Tage-Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen betrug 35,94 Fälle pro 100.000 Einwohner in der Gesamtbevölkerung (siehe Abbildung 14). Mit 39,3 Fällen pro 100.000 Einwohner lag die 7-Tage-Inzidenz

Ergebnisse

bei 18 bis 64-Jährigen höher, bei den 0 bis 7-Jährigen mit 26,18 Fällen pro 100.000 Einwohner niedriger als bei der Gesamtbevölkerung.

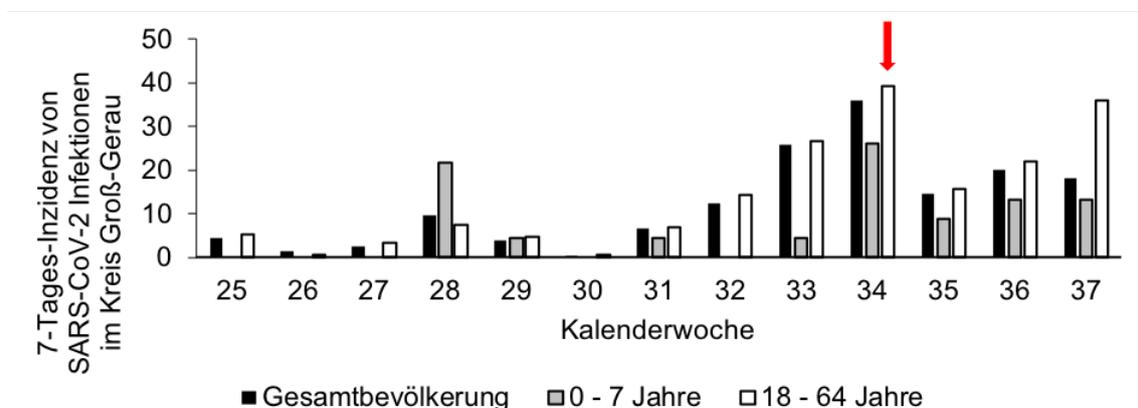


Abbildung 14: Übersicht über die 7-Tages-Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen im Landkreis Groß-Gerau nach Kalenderwochen. Der rote Pfeil indiziert die KW in der ein Fall detektiert werden konnte.

3.6 Ergebnisse der Befragung von Sorgeberechtigten und Mitarbeitenden

Allen Studienteilnehmenden wurden am Ende der Studienlaufzeit Fragebögen zur Einschätzung verschiedener Aspekte der Studie übermittelt. Von 1.235 Studienteilnehmenden bzw. deren Sorgeberechtigten wurden 813 Fragebögen ausgefüllt, retourniert und ausgewertet. Davon waren 557 (69%) teilnehmende Kinder betreffend. Das entspricht einer Teilnahmequote von 65% unter den Sorgeberechtigten aller teilnehmenden Kinder. 256 (31%) Fragebögen wurden von Mitarbeitenden beantwortet, was 68% aller an der Studie teilnehmenden Mitarbeitenden repräsentiert (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht über den Fragebogenrücklauf von Sorgeberechtigten teilnehmender Kinder und Mitarbeitenden.

	Sorgeberechtigte	Mitarbeitende
Anzahl retournierter Fragebögen (in %)	557 (69%)	256 (31%)
Teilnahmequote innerhalb der jeweiligen Kohorte	65%	68%

3.6.1 Einschätzung der Abstrichmethoden durch die Sorgeberechtigten

In einem Teil des Fragebogens wurden die Sorgeberechtigten der teilnehmenden Kinder darüber befragt, für wie kindgerecht sie die Abstrichmethoden vor der Studie und bei Studienende hielten.

Über 90% der Sorgeberechtigte schätzen laut dem Fragebogen den Wangenschleimhautabstrich vor Studienbeginn als eine „sehr kindgerechte“ oder „eher kindgerechte“ Untersuchung ein (siehe Abbildung 15). Diese Einordnung nahmen Sorgeberechtigte von teilnehmenden Kindern aller Altersgruppen vor, wobei der größte Anteil (74%) von Sorgeberechtigten 6 bis 8-Jähriger die Untersuchung für „sehr kindgerecht“ empfand. Der Anteil derer, die den Wangenschleimhautabstrich für „eher nicht kindgerecht“ oder „überhaupt nicht kindgerecht“ hielt, nahm mit dem Alter der teilnehmenden Kinder ab.

Den Analschleimhautabstrich hielt vor Studienbeginn etwa die Hälfte der Sorgeberechtigten der teilnehmenden 0 bis 2-Jährigen (50%) und der 3 bis 5-Jährigen (47%) für eine „sehr kindgerechte“ oder „eher kindgerechte“ Untersuchung (siehe Abbildung 15). Bei den 6 bis 8-Jährigen lag dieser Anteil bei 41%. Der Anteil derer, die den Analschleimhautabstrich für „überhaupt nicht kindgerecht“ hielten, stieg mit dem Alter an.

Ergebnisse

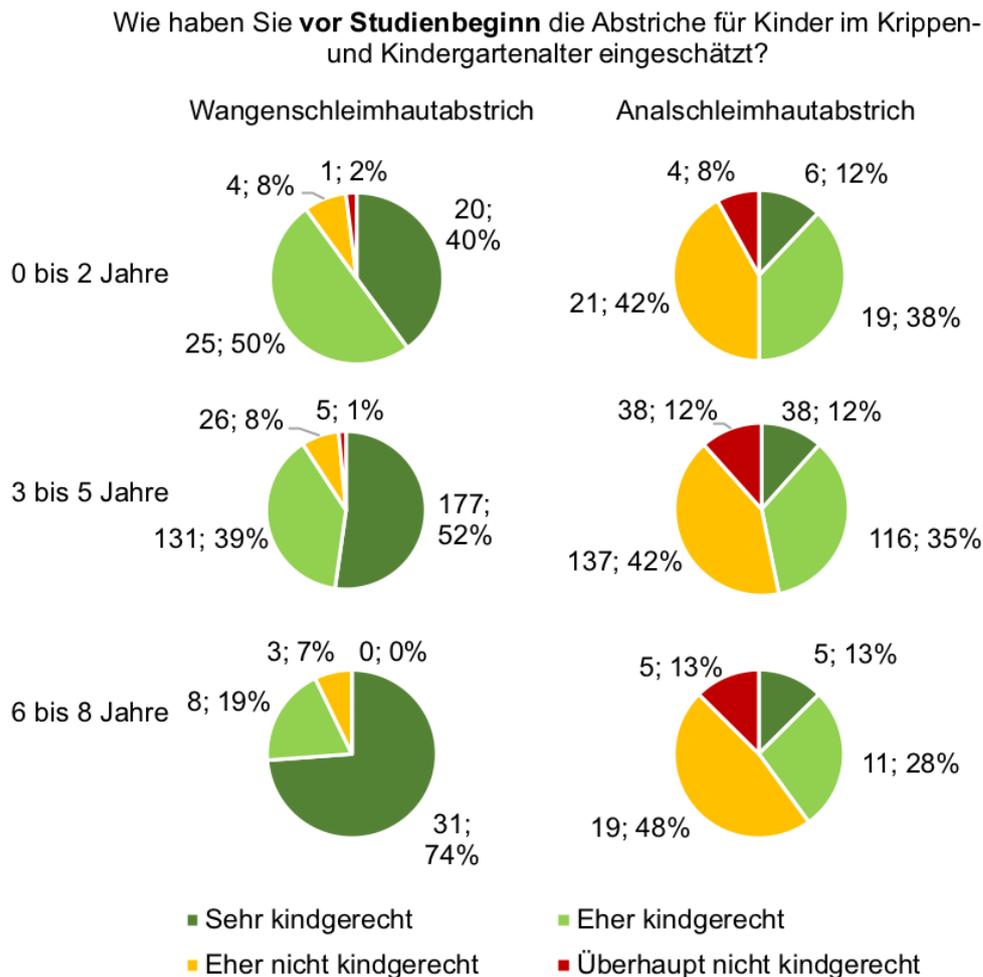


Abbildung 15: Auswertung der Frage an Sorgeberechtigte teilnehmender Kinder nach ihrer Einschätzung der Abstrichmethoden vor Studienbeginn.

Bei Studienende stuften fast alle Sorgeberechtigten den Wangenschleimhautabstrich als „sehr kindgerecht“ oder „eher kindgerecht“ ein (siehe Abbildung 16). Lediglich 1 bis 4 % der Sorgeberechtigten hielten die Untersuchung nach Studienende für „eher nicht kindgerecht“ oder „überhaupt nicht kindgerecht“.

Im Vergleich zum Studienbeginn hat sich die Einschätzung des Analschleimhautabstrichs bei den Sorgeberechtigten der 0 bis 2-Jährigen kaum verändert (siehe Abbildung 16). In den Altersgruppen der 3 bis 5- sowie 6 bis 8-Jährigen hingegen haben sich die Anteile an Sorgeberechtigten, die den Analschleimhautabstrich als „eher kindgerecht“ oder „kindgerecht“ einstufen, um 11% bzw. 9% erhöht. Zu beobachten ist jedoch auch, dass im Vergleich zur

Ergebnisse

Einschätzung vor Studienbeginn mehr Sorgeberechtigte aller Altersgruppen die Untersuchung für „überhaupt nicht kindgerecht“ hielten.

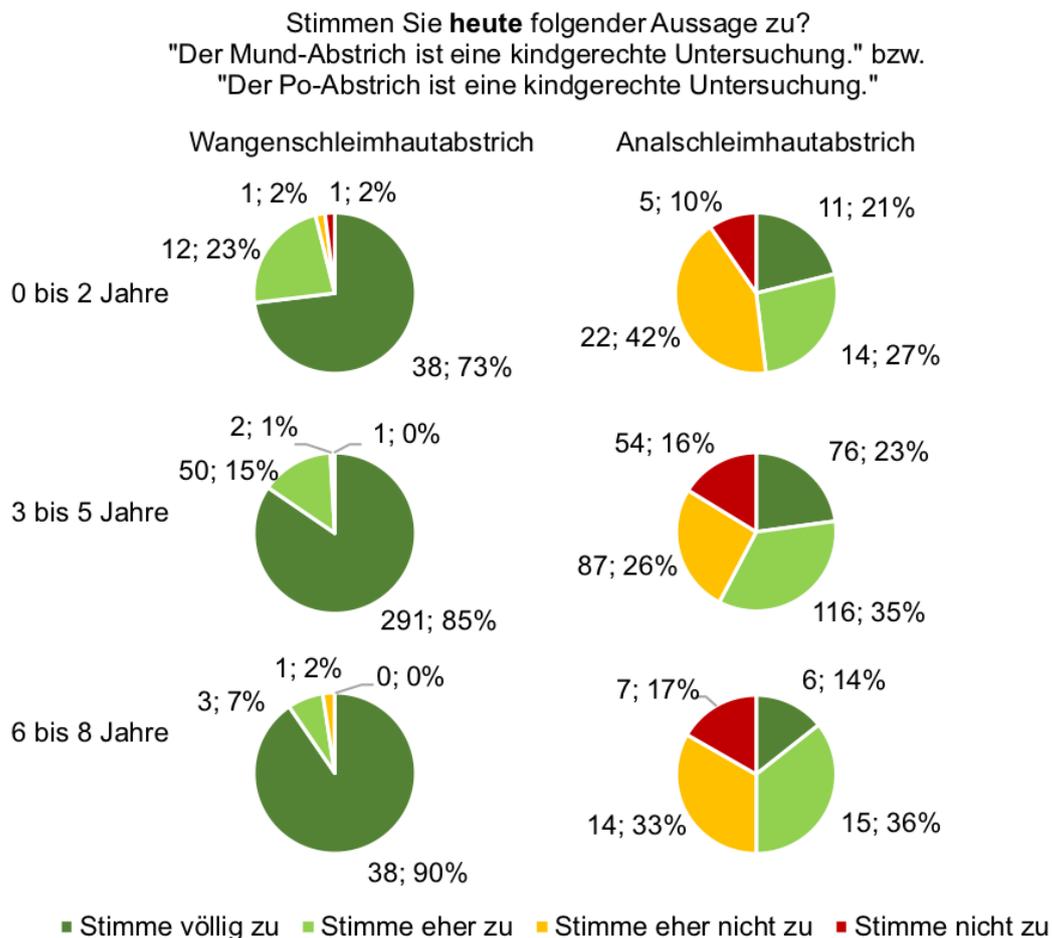


Abbildung 16: Auswertung der Frage an Sorgeberechtigte teilnehmender Kinder nach ihrer Einschätzung der Abstrichmethoden nach Studienende. Die Bezeichnungen „Mund-Abstrich“ bzw. „Po-Abstrich“ beziehen sich auf den Wangen- bzw. den Analschleimhautabstrich. Die Zeitangabe „Heute“ bezieht sich auf einen Zeitpunkt nach Studienende.

In einem weiteren Teil des Fragebogens wurden die Sorgeberechtigten darüber befragt, wie sich die Abstrichmethoden in ihren Alltag integrieren ließen.

Die Auswertung zeigt, dass sich der Wangenschleimhautabstrich bei teilnehmenden Kindern aller Altersgruppen insgesamt „gut“ oder „eher gut“ in den morgendlichen Alltag integrieren ließ (siehe Abbildung 17). Lediglich 6% bzw. 3%

Ergebnisse

der Sorgeberechtigten von Kindern der Altersgruppe 0 bis 2- bzw. 3 bis 5-Jährigen stufte die morgendliche Durchführbarkeit als „eher schlecht“ ein.

Den Analschleimhautabstrich hielt die Mehrheit der Sorgeberechtigten für „gut“ oder „eher gut“ in den Alltag integrierbar. Der Anteil derjenigen Kinder, bei denen sich die Untersuchung „schlecht“ in den Alltag integrieren ließ, nahm mit dem Alter der teilnehmenden Kinder zu.

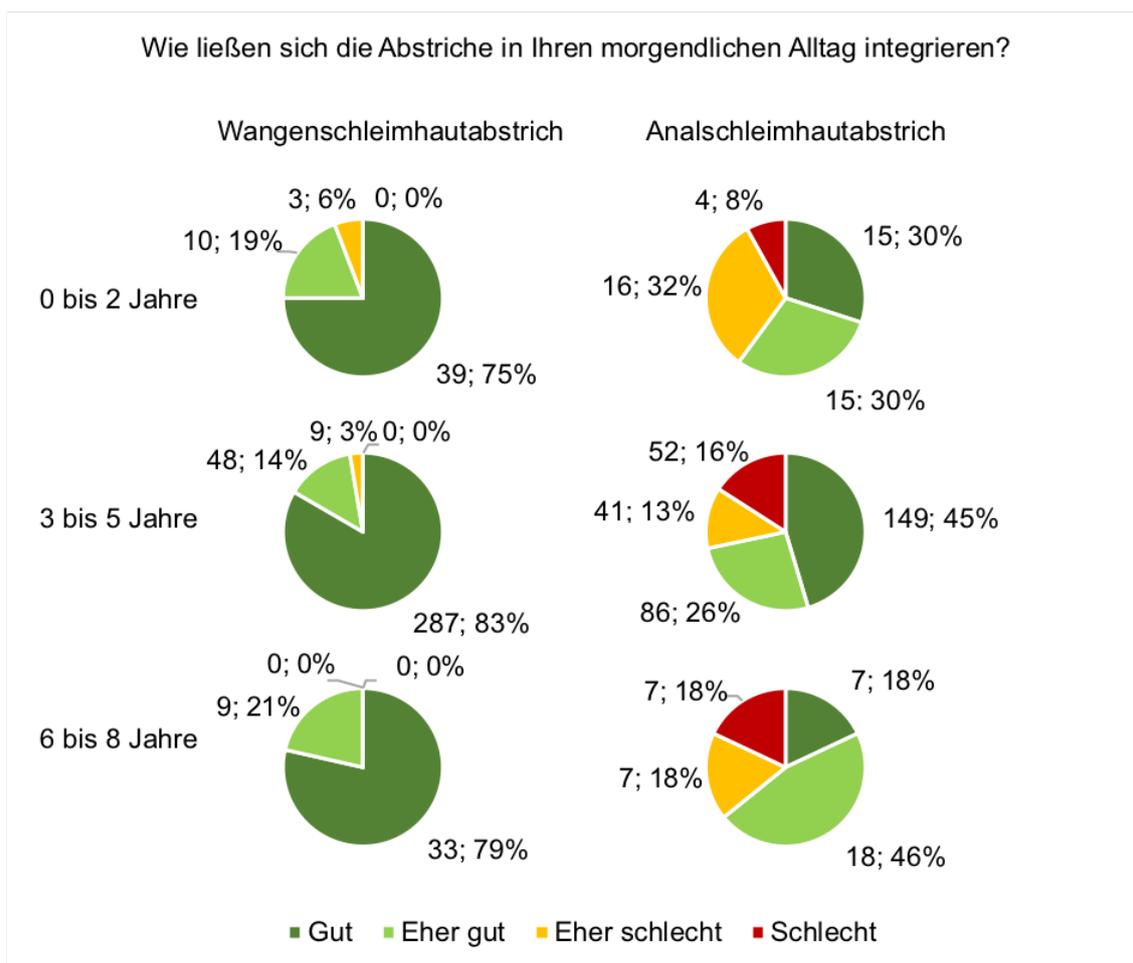


Abbildung 17: Auswertung der Frage an Sorgeberechtigte teilnehmender Kinder nach der Integrierbarkeit der Abstrichentnahmen.

Um die Eignung der Abstrichmethoden als Untersuchung bei Kindern festzustellen, waren außerdem Fragen zum Befinden der teilnehmenden Kinder während der Abstrichentnahme Teil des Fragebogens.

Den Wangenschleimhautabstrich hielt die Mehrheit der Sorgeberechtigten der teilnehmenden Kinder aller Altersgruppen als „zu keiner Zeit“ oder „selten“ unangenehm (siehe Abbildung 18). Der größte Anteil derer, die angegeben

Ergebnisse

haben, die Abstrichentnahme „gelegentlich“ (19%) bzw. „häufig“ (8%) als unangenehm zu empfinden, fand sich in der Altersgruppe der 0 bis 2-Jährigen. Generell nahmen diese Anteile mit zunehmendem Alter der Kinder ab.

Der Analschleimhautabstrich wurde dagegen von der Mehrheit „gelegentlich“ oder „häufig“ als unangenehm für die teilnehmenden Kinder eingestuft. Vor allem Sorgeberechtigte jüngerer Kinder hielten die Untersuchung für „häufig“ für die Kinder unangenehm.

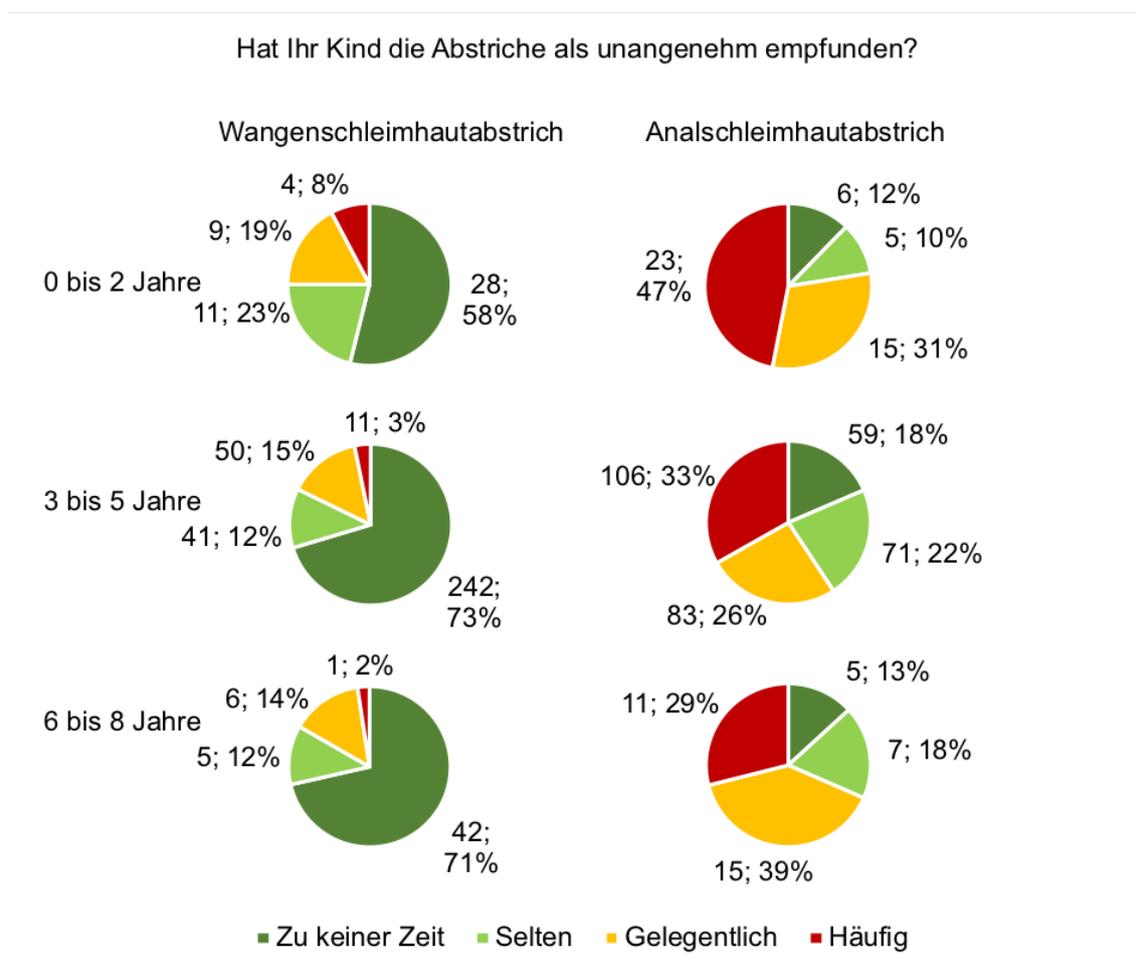


Abbildung 18: Auswertung der Frage an Sorgeberechtigte teilnehmender Kinder, ob das Kind die Abstrichentnahmen unangenehm fand.

Außerdem wurden die Sorgeberechtigten dazu befragt, ob die teilnehmenden Kinder die Untersuchung als schmerzhaft empfunden haben. Dabei gab es nur geringe Unterschiede zwischen den Altersgruppen (siehe Abbildung 19).

Der Wangenschleimhautabstrich wurde fast durchweg als „zu keiner Zeit“ oder „selten“ schmerzhaft eingeschätzt. Lediglich in der Altersgruppe der 0 bis 2-

Ergebnisse

Jährigen gaben 4% der Sorgeberechtigten an, die Untersuchung als „gelegentlich“ schmerzhaft für die teilnehmenden Kinder einzustufen.

Der Analschleimhautabstrich hingegen wurde zwar von einer Mehrheit als „zu keiner Zeit“ oder „selten“ schmerzhaft empfunden, jedoch gaben je nach Alter der teilnehmenden Kinder 20 bis 27% der Sorgeberechtigten an, dass die Untersuchung von ihrem Kind als „häufig“ schmerzhaft empfunden wurde. 20 bis 29% der Sorgeberechtigten stufen den Analschleimhautabstrich als „gelegentlich“ schmerzhaft für ihr Kind ein.

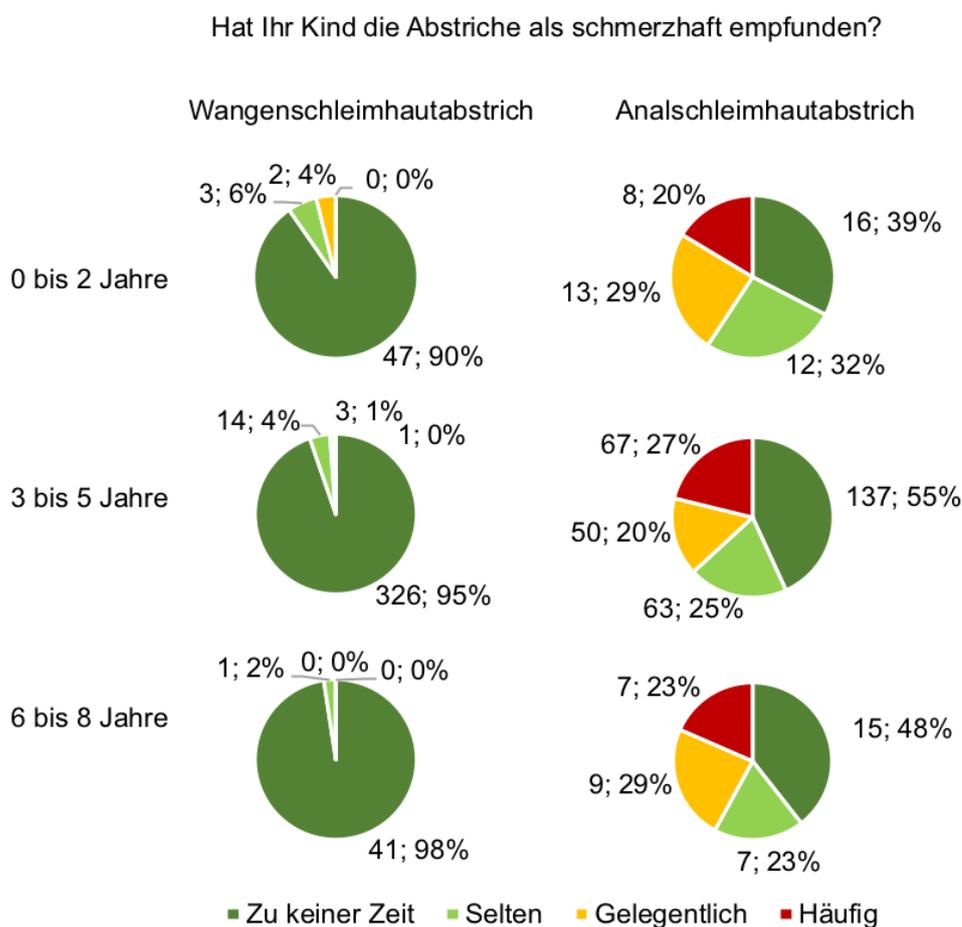


Abbildung 19: Auswertung der Frage an Sorgeberechtigte teilnehmender Kinder, ob das Kind die Abstrichentnahmen schmerzhaft fand.

3.6.2 Einschätzung der Abstrichmethoden durch die Mitarbeitenden

Auch teilnehmende Mitarbeitenden wurden am Ende der Studie zu den Abstrichmethoden befragt.

Ergebnisse

Analog zu den Ergebnissen der Befragung Sorgeberechtigter gaben über 90% der an der Befragung teilnehmenden Mitarbeitenden an, den Wangenschleimhautabstrich „gut“ in ihren morgendlichen Alltag integrieren zu können (siehe Abbildung 20).

Auch den Analschleimhautabstrich hielt die Mehrheit der Mitarbeitenden für „gut“ (75%) oder „eher gut“ (16,8%) integrierbar.

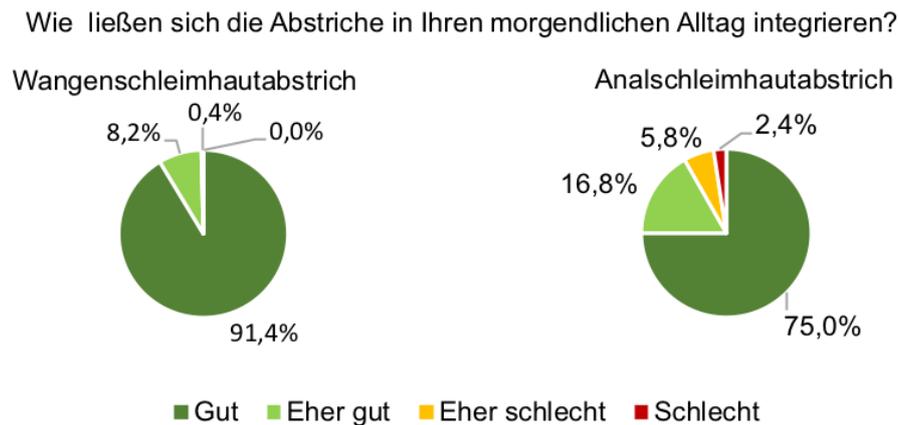


Abbildung 20: Auswertung der Frage an Mitarbeitende nach ihrer Einschätzung zur Integrierbarkeit der Abstrichmethoden in die Morgenroutine (Wangenschleimhautabstrich: N= 256, Analschleimhautabstrich: N= 208).

Außerdem wurde im Fragebogen abgefragt, ob Mitarbeitende die Abstrichentnahmen als unangenehm oder sogar schmerzhaft empfunden haben. Den Wangenschleimhautabstrich hielt die Mehrheit (86%) der an der Befragung teilnehmenden Mitarbeitenden für „zu keiner Zeit“ (78%) oder „selten“ (8,3%) unangenehm (siehe Abbildung 21). Lediglich 3,1% gaben an, die Abstrichentnahme „häufig“ als unangenehm zu empfinden.

Der Analschleimhautabstrich wurde ebenfalls von der Mehrheit der Mitarbeitenden als „selten“ (19,3%) oder „zu keiner Zeit“ (41,1%) unangenehm eingestuft (siehe Abbildung 21). Allerdings berichteten auch 10,6% der an der Befragung teilnehmenden Mitarbeitenden, dass sie die Untersuchung „häufig“ unangenehm fanden.

Ergebnisse

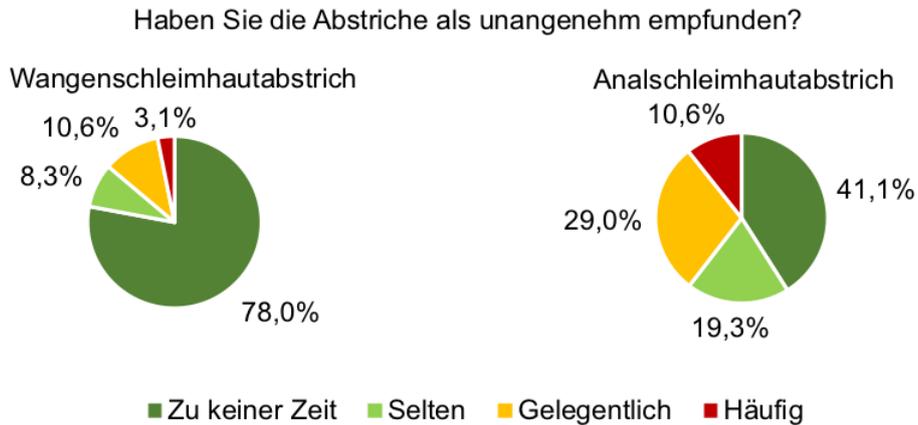


Abbildung 21: Auswertung der Frage an Mitarbeitende „Haben Sie die Abstriche als unangenehm empfunden?“ (Wangenschleimhautabstrich: N= 254, Analschleimhautabstrich: N= 207).

Als schmerzhaft empfanden 97,2% den Wangenschleimhautabstrich „zu keiner Zeit“ und 2,4% gaben an, „selten“ Schmerzen verspürt zu haben (siehe Abbildung 22).

Auch den Analschleimhautabstrich hielt die Mehrheit der Sorgeberechtigten für „zu keiner Zeit“ (73,9%) bzw. „selten“ (12,6%) schmerzhaft. Allerdings gaben 2,6% an, die Untersuchung für „häufig“ schmerzhaft zu halten und 10,6% fanden sie „gelegentlich“ schmerzhaft.

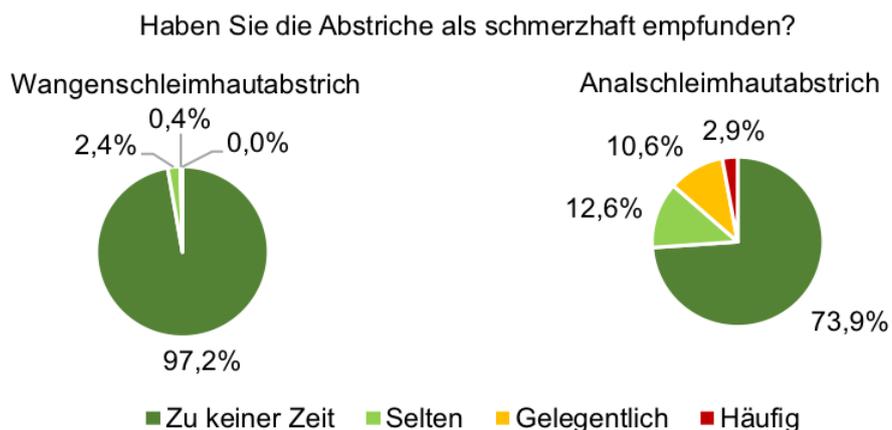


Abbildung 22: Auswertung der Frage an Mitarbeitende „Haben Sie die Abstriche als schmerzhaft empfunden?“ (Wangenschleimhautabstrich: N= 254, Analschleimhautabstrich: N= 207).

3.6.3 Ausschluss von SARS-CoV-2-Infektionen außerhalb der Studie

Im Fragebogen wurde außerdem abgefragt, ob außerhalb der Studie eine SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19-Erkrankung bei Studienteilnehmenden festgestellt wurde. Alle Teilnehmenden der Befragung haben dies verneint.

Die Auswertung des Fragebogens ergab außerdem, dass bei keinem der Teilnehmenden eine SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19-Erkrankung im Haushalt detektiert wurde. 1,4% der teilnehmenden Kinder und 2,7% der teilnehmenden Mitarbeitenden hatten laut Fragebogen während der Studienlaufzeit wissentlich Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person.

3.6.4 Aufenthalt im Ausland

21% der an der Befragung teilnehmenden Sorgeberechtigten gaben an, dass ihre teilnehmenden Kinder während der Studienteilnahme im Ausland gewesen seien (siehe Tabelle 10). 4,2% davon haben sich in einem Land aufgehalten, welches zu der Zeit vom Robert-Koch-Institut (RKI) als Risikogebiet eingestuft wurde.

Von den teilnehmenden Mitarbeitenden haben 18% einen Auslandsaufenthalt während der Studie angegeben. Davon hielten sich 16% in einem Risikogebiet auf.

Tabelle 10: Auswertung der Frage nach Aufenthalten von Studienteilnehmern im Ausland während der Studiendauer.

	Anzahl der Befragten, die die Antwort „Ja“ gegeben haben (Anteil in %)	
	Sorgeberechtigte	Mitarbeitende
Aufenthalt im Ausland während der Studie	118 (21,2%)	45 (17,6%)
davon Aufenthalt in einem Risikogebiet ¹	5 (4,2%)	7 (15,6%)

¹ Ein Risikogebiet galt dann als solches, wenn das Gebiet zur Zeit des Aufenthaltes des Studienteilnehmenden vom Robert-Koch-Institut als Risikogebiet definiert war.

3.6.5 Wunsch nach regelmäßiger Testung

Es lässt sich feststellen, dass die Mehrheit der Sorgeberechtigten teilnehmender Kinder sowie Mitarbeitenden einer regelmäßigen, Selbsttestung auf SARS-CoV-2 auch außerhalb der Studie positiv gegenübersteht (siehe Abbildung 23). Der Anteil derer, die sich eine regelmäßige Selbsttestung eher nicht oder nicht wünschen, liegt bei den Sorgeberechtigten bei 12% und bei den Mitarbeitenden bei 8,2%.

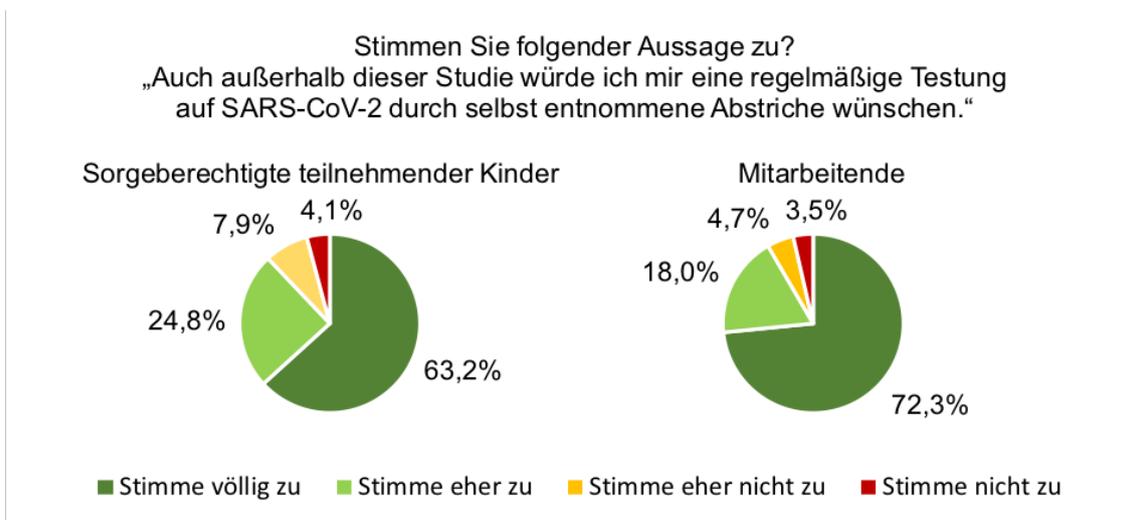


Abbildung 23: Auswertung der Frage nach dem Wunsch einer regelmäßigen Selbsttestung auf SARS-CoV-2 (Sorgeberechtigte: N= 557, Mitarbeitende: N= 252).

3.7 Auswertung der Meldeblätter zu nicht abgegebenen Proben

Über ein Meldeblatt sollten Gründe für das Nichtabgeben von Proben nachvollziehbar gemacht werden. Während der Studienlaufzeit wurden 969 Mitteilungen von Studienteilnehmern freiwillig sowohl über die Meldeblätter als auch über E-Mail an das Studienteam gesendet.

Am häufigsten als Grund für das Nichtabgeben von Proben wurde mit 69,1% aller registrierten Mitteilungen das Nichtbesuchen der Kindertagesstätte genannt (siehe Abbildung 24). Davon gaben 50% zusätzlich an, im Urlaub gewesen zu sein und 8,3% teilten mit, aufgrund einer akuten Erkrankung die Einrichtung nicht besucht zu haben.

Weitere Gründe für das Nichtabgeben von Proben waren die Verweigerung der Abstrichentnahme durch das Kind (2,3%), das Auftreten einer SARS-CoV-2-

Ergebnisse

Infektion im Umfeld des Studienteilnehmenden (0,2%), das Beenden der Studienteilnahme (6,4%) oder ein anderer Grund (22%).

35% derer, die einen anderen Grund angaben, spezifizierten, die Abstrichentnahme vergessen zu haben. 9% derer, die einen anderen Grund angaben, hatten die Zeit in der Kindertagesstätte aufgrund eines Wechsels der Einrichtung oder eines Wechsels auf die Grundschule beendet.

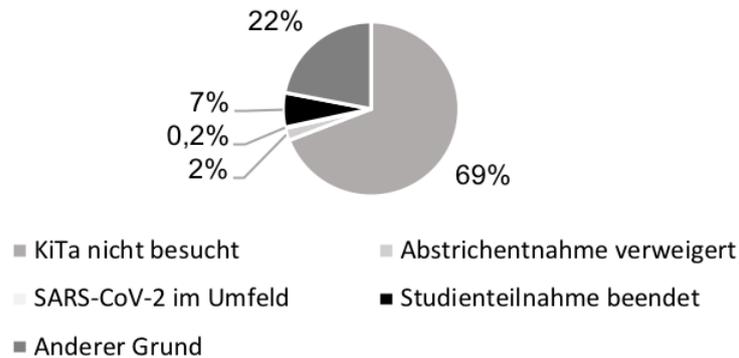


Abbildung 24: Auswertung der Meldeblätter zu nicht abgegebenen Proben (N=969).

4 Diskussion

Mit der SAFE-KiDS-Studie wurde ein populationsbezogener, prospektiver Ansatz zur Sammlung epidemiologischer Daten zur Verbreitung von SARS-CoV-2 unter Kindern in Kindertagesstätten verfolgt. Insgesamt liegen aus dieser Untersuchung nun für 859 Kinder und 379 Mitarbeitende aus 50 repräsentativen Kindertagesstätten Daten zur Ausscheidung von viralem Material vor. Dabei wurden die Studienteilnehmenden im Sommer 2020 über einen Zeitraum von 12 Wochen und zwei Tagen einmal pro Woche sowohl auf respiratorische als auch auf gastrointestinale Ausscheidung untersucht.

Während der Studiendauer wurde in keinem der 4.941 Wangen- und 4.116 Analschleimhautabstriche von insgesamt 859 teilnehmenden Kindern SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen. Insgesamt wurden zwei der 2.425 Wangen- und einer der 1.791 Analschleimhautabstriche von 376 teilnehmenden Mitarbeitenden positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Zwei dieser Proben wurden zu einem Zeitpunkt mit einer niedrigen Inzidenz von Infektionen mit SARS-CoV-2 detektiert und konnten einer Mitarbeiterin zugeordnet werden. Entsprechend unserer Erwartung stieg die Inzidenz durch die hessischen Sommerferien während der Durchführung der Studie. In der ersten Woche nach Ende der Urlaubszeit wurde eine weitere Probe einer Mitarbeiterin positiv auf SARS-CoV-2 getestet.

4.1 Inwieweit nehmen Kinder im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie am Infektionsgeschehen teil?

Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung war die Inzidenz von SARS-CoV-2 Infektionen im Allgemeinen gering, variierte aber je nach Region und Kalenderwoche zwischen 0 und 66 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die Ergebnisse unserer Studie sind daher dringend im Kontext der weitgehend geringen Inzidenz von Infektionen mit SARS-CoV-2 in der Bevölkerung zu interpretieren. Die höchste 7-Tages-Inzidenz wurde während der Studienzeit mit 66 Fällen pro 100.000 Einwohner in der Stadt Offenbach in Kalenderwoche 34 gemeldet. Obwohl aus Offenbach die meisten Studienteilnehmenden eingeschlossen werden konnten, wurden in den Kindertagesstätten der Stadt Offenbach keine Infektionen mit SARS-CoV-2 während der Studienzeit detektiert.

Diskussion

Trotz des häufig asymptomatischen Verlaufes einer Infektion mit SARS-CoV-2 und der schwierigeren Umsetzung von allgemeinen Schutz- und Hygienemaßnahmen unter Kindern konnten wir keine Hinweise auf unentdeckte Infektionsketten bei den an der Studie teilnehmenden Kindern feststellen. Diese Befunde deuten darauf hin, dass - unter den Bedingungen des eingeschränkten Regelbetriebs in Kindertagesstätten und der insgesamt niedrigen Inzidenz von Infektionen mit SARS-CoV-2 - der Besuch in der Kindertagesstätte kein erhöhtes Risiko für eine in der Einrichtung erworbene Infektion darstellte.

Studien, die ebenfalls durchgeführt worden sind, während VOC noch nicht vorherrschend waren, fanden ebenfalls keine Hinweise darauf, dass Kindertagesstätten eine entscheidene Rolle in der Verbreitung des Virus in der Bevölkerung spielen. Zwar wurde von Fällen berichtet, in denen Kinder in einer Kindertagesstätte eine SARS-CoV-2 Infektion erworben haben, die sie im Folgenden an Angehörige ihres Haushalts übertragen haben^{69,70}, jedoch schien es sich nicht um ein häufiges Ereignis zu handeln.⁷¹⁻⁷³

Leider hat sich die Situation in Kindertagesstätten mit der Verbreitung der Virusvarianten gewandelt. In verschiedenen Studien zu Ausbrüchen von Infektionen mit der Beta-Variante von SARS-CoV-2 in Kindertagesstätten konnte gezeigt werden, dass mit Ausbreitung der Variante die Infektionsrate unter Kindern gestiegen ist.^{53,56} Auch von einer kalifornischen Grundschule wurde berichtet, in der sich 26 Kinder nach dem Kontakt mit einer Lehrerin angesteckt haben, die positiv auf die Delta-Variante von SARS-CoV-2 getestet wurde.⁷⁴ Vor dem Hintergrund der in dieser Studie ebenfalls beobachteten höheren Infektionsrate wird vor der höheren Übertragbarkeit der Delta-Variante bei Kindern gewarnt. Daher ist dringend zu beachten, dass die SAFE-KiDS-Studie während einer Zeit durchgeführt wurde, in welcher der durch Varianten hervorgerufene Anteil von Infektionen mit SARS-CoV-2 sehr gering war. In Deutschland herrschte im Sommer 2020 der SARS-CoV-2-Genotyp mit Vorgänger-Mutation vor. Noch in der ersten Kalenderwoche des Jahres 2021 machten Infektionen mit VOC nur 2% aller Infektionen aus.⁷⁵ Seit dem ersten registrierten Fall einer Infektion mit der Virusvariante Alpha (B.1.1.7) in Deutschland im Dezember 2020 hat sich diese Variante rasant verbreitet.¹²

Diskussion

Mittlerweile wurden neben Alpha noch viele weitere Varianten klassifiziert; seit Januar 2022 ist die Variante Omikron (B.1.1.529) in Deutschland dominierend. Da neuere Untersuchungen zeigen, dass diese Varianten eine höhere Übertragbarkeit haben, können die Ergebnisse unserer Studie nicht auf das heutige Virusgeschehen übertragen werden.¹² Loenenbach et al. und Dattner et al. schlussfolgern, dass sowohl die Suszeptibilität als auch die Infektiosität von Kindern im Vergleich zur Zeit vor Auftreten der Alpha-Variante wesentlich höher sind.^{51,53}

Die Aktivität von anderen respiratorischen Erregern war während der Studiendauer ebenfalls niedrig. Kinder mit Symptomen einer Infektion der oberen Atemwege, die über eine laufende Nase hinausgingen, waren dem Strategieplan des Hessischen Ministeriums für Soziales und Integration zum eingeschränkten Regelbetrieb in Kindertagesstätten folgend vom Besuch der Einrichtungen ausgeschlossen worden. Dementsprechend gehen wir davon aus, dass alle Kinder zum Zeitpunkt der Testung asymptomatisch waren. Auch Milani et al. haben gezeigt, dass Kinder ohne Symptome von COVID-19 selbst in einer Region mit einer sehr hohen COVID-19-Belastung nur selten positiv auf SARS-CoV-2-RNA getestet wurden.⁷⁶

Dennoch kann der Ausschluss von Kindern mit Symptomen von Atemwegsinfektionen wichtig sein, um das Risiko von unentdeckten Übertragungsketten von SARS-CoV-2 in der Kindertagesstätte zu reduzieren. Dies ist im Herbst und Winter von größerer Relevanz als im Sommer, da die Saisonalität respiratorischer Erreger inklusive der saisonalen Coronaviren dann zu einer hohen Prävalenz von Infektionen der oberen Atemwege führen kann.⁷⁷ Dies limitiert die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf diese Zeiträume. Eine Studie zur Verbreitung von SARS-CoV-2 Infektionen in Kindertagesstätten und den zugehörigen Haushalten aus Berlin suggeriert jedoch, dass auch bei stärkerer Symptomprävalenz und höherer SARS-CoV-2-Inzidenz Kinder im Krippen- und Kindergartenalter keine Treiber der Pandemie waren.⁷⁸

Die einzigen zwei Fälle von SARS-CoV-2-Ausscheidung, die in unserer Studie nachgewiesen wurden, konnten Mitarbeiterinnen zugeordnet werden. Auch in Berichten aus Polen und den USA schienen Angehörige des Personals der

Diskussion

Indexpatienten in Clustern zu sein, die aus Kindertagesstätten gemeldet wurden.^{69,70,74} Dies steht im Einklang mit einer weiteren amerikanischen Studie, nach der Mitarbeitende mit Exposition in der Kinderbetreuung während der frühen Pandemie keinem erhöhten Risiko ausgesetzt waren, sich bei Kindern anzustecken.⁷⁹ Die Anzahl der in unserer Studie bei Mitarbeitenden detektierten Fälle war zu gering, um daraus Schlussfolgerungen zu ziehen. Weitere Untersuchungen sind daher notwendig, um zu determinieren, ob ein Screening von Mitarbeitenden bei der Verhinderung von Ausbrüchen von SARS-CoV-2 in Kindertagesstätten wirksam sein könnte.

Eine Stärke dieser Studie ist die Verteilung der teilnehmenden Kindertagesstätten über 23 der 26 Versorgungsgebiete in Hessen. Die Betonung des Rhein-Main-Gebiets im Süden Hessens spiegelt dabei die hohe Bevölkerungsdichte in diesem Ballungsraum wider. Einrichtungen aus sowohl großstädtischen als auch ländlichen Regionen mit unterschiedlichen sozioökonomischen und Migrationshintergründen sowie Aktivität von SARS-CoV-2 konnten in die Studie eingeschlossen werden.

Weiterhin spricht für die zugrundeliegende Studie, dass trotz der großen Anzahl von durchgeführten Tests kein einziger falsch-positiver Befund beobachtet wurde. Beide in unserer Studie detektierten Fälle konnten später durch unabhängige Tests bestätigt werden. Nicht ausgeschlossen werden können jedoch falsch-negative Ergebnisse. Allerdings hat keiner der Studienteilnehmenden, die an einer Umfrage am Ende der Studie teilgenommen haben, angegeben, außerhalb der Studie ein positives Testergebnis für SARS-CoV-2 erhalten zu haben.

Ein die Aussagekraft der Studie limitierender Faktor ist die Altersspanne der in der Studie untersuchten Kinder. Aufgrund von unterschiedlichem Verhalten, aber auch wegen immunologischer und physiologischer Unterschiede können die Studienergebnisse nicht auf ältere Kinder und Jugendliche, und auch nicht auf Schulen, übertragen werden.

Diskussion

Ein weiterer Umstand limitiert die Übertragbarkeit der Ergebnisse unserer Studie. Seit Impfstoffe gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2 verfügbar sind, wurde mehr als 76% der deutschen Bevölkerung zweifach geimpft. Mehr als 62% haben bereits eine Dosis zur Auffrischung erhalten (Stand November 2022).⁸⁰ Ab Februar 2021 wurden Mitarbeitende in der Betreuung von Kindern in der Impfreihenfolge priorisiert.⁸¹ Damit wurde das Risiko, dass Mitarbeitende Indexpatienten in Kindertagesstätten sind, reduziert. Seit Empfehlung der Impfung gegen SARS-CoV-2 auch für Kinder ab fünf Jahren durch die Ständige Impfkommission wurden in Deutschland 19% der 5 bis 11-Jährigen zweifach geimpft. Für Kinder unter fünf Jahren gibt es keine generelle Impfeempfehlung, allerdings wird die Grundimmunisierung ab sechs Monaten für Kinder mit gewissen Vorerkrankungen empfohlen. (Stand November 2022).⁸⁷ Dementsprechend gehören Kindertagesstätten weiterhin zu Orten, an denen sich Gruppen ohne Impfschutz zusammenfinden.

Die Studienteilnahme war für alle Studienteilnehmenden freiwillig. Dies kann zu einer Selektionsverzerrung geführt und auch den Hawthorne-Effekt verursacht haben. Familien, die sich für die Teilnahme an der Studie entschieden haben, zeigen möglicherweise ein defensiveres Verhalten in der Pandemie.

Aufgrund der geringen Anzahl von SARS-CoV-2-Nachweisen in der Studie kann nicht analysiert werden, ob die Größe der Einrichtung, die Anzahl oder das Alter der betreuten Kinder einen Einfluss auf das Infektionsgeschehen in den Kindertagesstätten hat.

4.2 Stellt die Dual-Swab Methode für das Screening von Kindern eine kinderfreundlichere Alternative zum naso-/oropharyngealem Abstrich dar?

Wangenschleimhautabstriche weisen eine im Vergleich zum naso-/oropharyngealen Abstrich geringere Sensitivität auf. Kam et al. konnten dies in einer Untersuchung von mit SARS-CoV-2 infizierten Kindern demonstrieren, in der Infektionen durch den Wangenschleimhautabstrich nicht entdeckt worden waren, im weiteren Verlauf jedoch durch einen nasopharyngealen Abstrich bestätigt werden konnten.²¹

Diskussion

Dies bedingt auch, dass durch das kürzere diagnostische Fenster bei einer wöchentlichen Testung vermutlich nicht alle Infektionen detektiert werden können. Ziel der Durchführung der Testungen während der Studie mittels Dual-Swab-Methode war also die Verlängerung des Zeitraums, in dem eine Infektion mit SARS-CoV-2 nachgewiesen werden kann. Xiao et al. haben gezeigt, dass Stuhlproben bei einer SARS-CoV-2-Infektion länger virales Material enthalten als respiratorische Proben.¹⁴ Daher haben wir zusätzlich die gastrointestinale Ausscheidung observiert. Wir glauben, auf diese Weise das Risiko reduziert zu haben, eine inapparente Virusausscheidung von Kindern in Kindertagesstätten nicht zu erkennen.

Die Ergebnisse der Auswertung des Fragebogens lassen Rückschlüsse auf die Eignung der Abstriche zu. Für 65% aller teilnehmenden Kinder wurde ein Fragebogen retourniert. Dabei muss beachtet werden, dass die Umfrage freiwillig war und Sorgeberechtigte vermutlich nur einen Fragebogen ausgefüllt haben, auch, wenn mehrere ihrer Kinder an der Studie teilgenommen haben.

Da sich der Großteil der Sorgeberechtigten dafür ausgesprochen hat, dass der Wangenschleimhautabstrich eine kinderfreundliche Abstrichmethode ist, gehen wir davon aus, dass die Abstrichentnahme ohne signifikantes Verletzungsrisiko für das Kind durchgeführt werden konnte. Zudem sprachen die Ergebnisse der Umfrage dafür, dass der Wangenabstrich für die Kinder keine unangenehme Untersuchung darstellt und nur selten mit Schmerzen einhergeht.

Der Analschleimhautabstrich hingegen wurde von den Sorgeberechtigten teilnehmender Kinder sowie Mitarbeitenden häufiger als nicht kinderfreundlich und unangenehm bzw. schmerzhaft beschrieben. Trotzdem hat sich die Mehrheit ebenfalls für den Analschleimhautabstrich ausgesprochen. Als Screeningmethode hat jedoch auch dieser Abstrich seine Limitationen. Xu et al. weisen darauf hin, dass eine längere Ausscheidung von viralem Material in gastrointestinalen Proben nicht gleichbedeutend mit einer verlängerten Phase der Infektiosität ist.²⁸ Außerdem muss bei dem gastrointestinalen Nachweis von SARS-CoV-2 von einer residualen Ausscheidung ausgegangen werden, was die Verwendbarkeit als Screening-Tool deutlich einschränkt.²⁹ Wie auch Li et al. schlussfolgern, sollte daher der Analschleimhautabstrich nur in Kombination mit

Diskussion

anderem Probenmaterial ausgewertet werden, um das Ergebnis in Kontext setzen zu können.²⁷

Die Ergebnisse der Auswertung der abgegebenen Meldeblätter zu nicht abgegebenen Proben unterstreichen, dass die Abstrichentnahme für die Studienteilnehmenden prinzipiell eine geeignete Methode darstellte. Von 969 abgegebenen Meldeblättern indizierten nur 2,3%, dass die Verweigerung der Abstrichentnahme durch das Kind Grund für das Nichtabgeben einer Probe gewesen sei.

Im Hinblick auf die Durchführbarkeit und Akzeptanz stellt die Sammlung von Speichelproben mittels der sogenannten Lolli-Methode eine Alternative für ein Screening von Kindern dar.⁸² Wie Joachim et al. in einer großen multizentrischen Studie demonstrieren konnten, war die Testung mittels Lolli-Methode schnell durchführbar, nicht fehleranfällig und für die häufige Wiederholung geeignet. Auch gegenüber dem Wangenschleimhautabstrich zeigten sich besonders hinsichtlich der Akzeptanz unter Kindern und Mitarbeitenden Vorteile. Es konnten außerdem Hinweise abgeleitet werden, dass durch fehlerhafte Durchführung der Wangenschleimhautabstriche durch Sorgeberechtigte oder Mitarbeitende weniger Infektionen detektiert werden konnten als bei einer Testung durch die Lolli-Methode.⁸²

Die Teilnahmebereitschaft an unserer Studie war in den verschiedenen Kindertagesstätten unterschiedlich ausgeprägt. Dies kann diverse gruppenspezifische, sozioökonomische und kulturelle Gründe haben, welche im Rahmen dieser Studie jedoch nicht analysiert wurden.

4.3 Ist die eigenständige Abstrichentnahme bzw. Testung durch Sorgeberechtigte eine geeignete Alternative zur Probengewinnung durch medizinisches Personal während der Pandemie?

Zunächst kann festgehalten werden, dass die Mehrheit der Studienteilnehmenden der Selbsttestung positiv gegenübersteht. Dies zeigt die Auswertung des Fragebogens.

Diskussion

Bei dem Wangenschleimhautabstrich handelt es sich um eine Untersuchungsmethode, die durch die Studienteilnehmenden bzw. deren Sorgeberechtigte erfolgreich durchgeführt werden konnte. Dies zeigte sich an dem großen Anteil an Proben, bei denen sich mRNA für GAPDH als Marker für akzeptable präanalytische Qualität in ausreichenden Mengen nachweisen ließ. Der Analschleimhautabstrich wurde in unserer Studie lediglich in 46,4% der Fälle in ausreichender Qualität entnommen.

Eine Limitation dieser Studie war, dass Informationen über die Studie nur auf Deutsch zur Verfügung gestellt wurden. Ein Video mit einer Anleitung zur Durchführung der Abstrichentnahme wurde zwar mit englischen Untertiteln versetzt, dennoch führte dies wahrscheinlich zu einer Unterrepräsentation von Familien mit anderen Muttersprachen als Deutsch. Durch Verständnisprobleme kann die Qualität der Abstrichentnahme gemindert worden sein.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass der Wangenschleimhautabstrich bei Kindern das Potential für die eigenständige, häusliche Durchführung birgt. Wie für Probenmaterial von den vorderen Nasenschleimhäuten oder dem Rachen bereits gezeigt, kann so der Verbrauch von PPE im Hinblick auf Ressourcenknappheit gemieden und das zusätzliche Ansteckungsrisiko für nosokomiale Infektionen verringert werden.^{83–85} Ricci et al. haben in einer Studie die Vorteile von Selbsttest mithilfe von vorderen Nasenschleimhautabstrichen untersucht und für essenziell während einer Krise befunden.⁸⁴

In einer amerikanischen Studie wurde bei Patienten mit geringer Viruslast bei selbst durchgeführten nasalen Abstrichen falsch-negative Ergebnisse erhoben.⁸³ Da auch in unserer Studie die Ct-Werte der berichteten Fälle durchweg hoch waren und wir falsch-negative Ergebnisse nicht sicher ausschließen können, erkennen wir dies als klare Limitation der Selbsttests an. Daher schließen wir uns der Überlegung an, Selbsttests vor allem für den Zweck eines Screenings zu empfehlen.

4.4 Schlussfolgerungen

Unsere Studie deutet darauf hin, dass das Screening asymptomatischer, kleiner Kinder in einem Zeitraum vor Auftreten der VOC und mit geringer Inzidenz von

Diskussion

Infektionen mit dem SARS-CoV-2-Genotyp mit Vorgänger-Mutation aufgrund der außerordentlich niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit wahrscheinlich unwirksam ist, um Ausbrüche zu verhindern.

Trotz der Limitationen der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie konnten zwei mit SARS-CoV-2 infizierte Mitarbeiterinnen aus zwei hessischen Kindertagesstätten identifiziert werden und somit die Infektionsketten mutmaßlich unterbrochen werden.

Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen die Entscheidung, Kindern im Krippen- und Kindergartenalter in Hessen in einem Niedriginzidenzzeitraum sowie bei bestehenden Schutz- und Hygienemaßnahmen eine Betreuung anzubieten. Dies sehen wir insbesondere bei Betrachtung der negativen Auswirkungen einer ausbleibenden frühkindlichen Bildung sowie Sozialisation auf die betroffenen Kinder und Familien.

Den Ergebnissen des Fragebogens nach zu urteilen, ist der Wangenschleimhautabstrich eine kinderfreundliche Abstrichmethode, die praktikabel und für Krippen- und Kindergartenkinder weitestgehend angenehm ist. Aufgrund der geringen Sensitivität kann dieser Abstrich jedoch nicht als alleiniges Screening-Tool empfohlen werden. Eine Alternative mit ähnlichem Vorteilsprofil könnte die Lolli-Methode darstellen.

Wie die Ergebnisse der RT-qPCR-Testung auf GAPDH-mRNA zeigen, hat die häusliche Durchführung des Wangenschleimhautabstrichs das Potential, während der Pandemie das Gesundheitssystem durch Selbsttestungen zu entlasten.

Auch der Analschleimhautabstrich sowie die Untersuchung von Stuhlproben haben durch das lange diagnostische Fenster eine berechtigte Rolle in der Diagnostik von SARS-CoV-2-Infektionen. Unsere Studie deutet jedoch darauf hin, dass zur Sicherstellung einer ausreichenden Abstrichqualität die Entnahme von medizinischem Personal durchgeführt werden sollte. Gleichzeitig müssen der häufige Nachweis von bereits abgelaufenen Infektionen sowie die Einschätzung des Analschleimhautabstrichs als „unangenehme“ Methode als klare Einschränkungen beachtet werden.

Diskussion

Um den Lebensbereich der Kindertagesstätten wieder sicher und konstant verfügbar zu machen, müssen weitere Projekte zur Aufklärung von Verbreitungsmechanismen sowie zur Beteiligung von Kindern am Infektionsgeschehen implementiert und die Ergebnisse laufender Studien abgewartet werden.

Dabei ist besonderes Augenmerk auf Studien zu legen, welche die Dynamik von Infektionen mit SARS-CoV-2-Varianten unter Kindern untersuchen. Außerdem sind Untersuchungen zur Frage, inwieweit das Screening von Mitarbeitenden zur Verhütung von Ausbrüchen in Kindertagesstätten wirksam ist, sinnvoll.

Die ganze Tragweite der langfristigen Folgeerscheinungen ist aktuell noch nicht ersichtlich. Eine zunehmende Häufung von Patienten, die unter „Long COVID“ leiden, macht jedoch bereits jetzt deutlich, dass die Charakterisierung von Langzeitfolgen auch bei Kindern essenziell ist. Zur besseren Einschätzbarkeit ist eine einheitliche Definition von Nöten sowie der Einschluss von Kindern in Studien zu „Long COVID“. Ergebnisse der verschiedenen Projekte zu diesem Thema bleiben abzuwarten. Es gilt dringend, Präventionsstrategien zu entwickeln und Screeningmethoden zu explorieren.

Zu Beobachten bleibt außerdem, wie die bisher durch die Europäische Arzneimittelagentur zugelassenen und generell für Kinder ab 5 Jahren empfohlenen Impfstoffe die epidemiologische Situation in Kindertagesstätten ändern.

5 Zusammenfassung

Die SAFE-KiDS-Studie wurde vom 18. Juni bis zum 10. September 2020 vor dem Hintergrund der Wiedereröffnung von Kindertagesstätten nach der ersten Welle von Infektionen mit SARS-CoV-2 durchgeführt. Es sollten epidemiologische Daten von Kindern und Mitarbeitenden in insgesamt 50 hessischen Kindertagesstätten gesammelt werden, um die Bedeutung dieser Einrichtungen für das Infektionsgeschehen nach Aufnahme des eingeschränkten Regelbetriebs zu beleuchten.

Als zentrale Untersuchungsmethode wurde die Dual-Swab Methode angewandt, um herauszufinden, ob diese für longitudinale Testungen bei Kindern geeignet ist. Für die Dual-Swab Methode wurden ein Wangen- sowie ein Analschleimhautabstrich getestet, um sowohl die respiratorische als auch die gastrointestinale Ausscheidung von SARS-CoV-2 zu erfassen. Alle freiwillig an der Studie teilnehmenden Sorgeberechtigten und Mitarbeitenden wurden gebeten, bei ihren Kindern, bzw. sich selbst, wöchentlich die Abstrichentnahme durchzuführen. Ziel war es, zu quantifizieren, wie häufig es zu inapparenten Infektionen in diesem Setting kommt. Es sollte zudem untersucht werden, ob die eigenständige Abstrichentnahme bzw. Testung durch Sorgeberechtigte eine geeignete Alternative zur Probengewinnung durch medizinisches Personal während der Pandemie darstellt.

859 Kinder im Alter zwischen 3 Monaten und 8 Jahren sowie 376 Mitarbeitende nahmen an der Studie teil. Insgesamt wurden 13.273 Abstriche, davon 7.366 Wangen- und 5.907 Analschleimhautabstriche, untersucht. Es konnte lediglich bei zwei Studienteilnehmenden und in insgesamt 3 Abstrichen eine SARS-CoV-2 Infektion nachgewiesen werden. Bei beiden Personen handelte es sich um Mitarbeiterinnen. Bei keinem der an der Studie teilnehmenden Kinder konnte eine respiratorische oder gastrointestinale Ausscheidung von SARS-CoV-2 nachgewiesen werden. In einer Befragung am Ende der Studie wurde keine weitere, nicht in der Studie erfasste Infektion mit SARS-CoV-2 angegeben.

Das Ergebnis der Studie spricht dafür, dass Kindertagesstätten in einem Zeitraum mit vergleichsweise niedriger Inzidenz von SARS-CoV-2 in Hessen während der Studiendauer kein relevantes Reservoir für SARS-CoV-2 darstellen und inapparente Infektionen bei Kindern selten vorkamen. Außerdem lässt sich

Zusammenfassung

daraus schließen, dass das Risiko für eine Infektion in diesen Einrichtungen unter den während der Studienzeit durchgeführten Maßnahmen bei begrenzter Aktivität in der Bevölkerung als niedrig einzustufen war.

English version:

The SAFE-KiDS study was conducted from June 18 to September 10, 2020 against the backdrop of the reopening of daycare centers after the first wave of infections with SARS-CoV-2 in Germany. Epidemiologic data were to be collected from children and staff in 50 daycare centers in Hesse, Germany, to shed light on the significance of these facilities during the pandemic after resumption of operations with safety regulations in place.

The dual-swab method was used as the central research method to find out whether it is suitable for longitudinal testing in children. For the dual-swab method, a buccal swab as well as an anal swab were tested to detect both respiratory and gastrointestinal shedding of SARS-CoV-2. All participating caregivers and staff were asked to perform the swab collection on their children, or themselves respectively, on a weekly basis. The aim was to quantify how often inapparent infections occur in this setting. In addition, it was to be assessed whether independent smear collection or testing by caregivers is a suitable alternative to sample collection by medical staff during the pandemic.

859 children between the ages of 3 months and 8 years and 376 staff members participated in the study. A total of 13,273 swabs (7,366 buccal and 5,907 anal swabs) were examined. SARS-CoV-2 infection was detected in only two study participants and in a total of 3 swabs. Both individuals were female employees. No respiratory or gastrointestinal shedding of SARS-CoV-2 was detected in any of the children participating in the study. In a questionnaire at the end of the study, no other SARS-CoV-2 infection not recorded in the study was reported.

The result of the study suggests that day-care centers are not a relevant reservoir for SARS-CoV-2 during the pre-VOC period and with comparatively low incidence of SARS-CoV-2 in Hesse. It can also be stated that the occurrence of inapparent infections as well as the risk for infection in these facilities can be considered low under the measures implemented during the study period with limited SARS-CoV-2 activity in the population.

6 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic. Accessed June 7, 2021.
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID 19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Published 2020. Accessed October 1, 2022.
<https://covid19.who.int/>
3. Schilling J, Lehfeld A-S, Schumacher D, et al. Krankheitsschwere der ersten COVID 19 Welle. *J Heal Monit.* 2020;(11):1-20. doi:10.25646/7169
4. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-1665. doi:10.1056/nejmc2005073
5. Jones TC, Mühlemann B, Veith T, et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. *medRxiv.* Published online 2020.
doi:10.1101/2020.06.08.20125484
6. Salzberger B, Buder F, Lampl B, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection.* 2021;49(2):233-239. doi:10.1007/s15010-020-01531-3
7. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. 2020;(January).
8. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-793.
doi:10.1001/jama.2020.12839
9. Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020;127:104371. doi:10.1016/j.jcv.2020.104371
10. Robert Koch Institut (RKI). Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019. 13.01.2022 - aktualisierter Stand für Deutschland. 2022;2019:1-41.
11. Tang JW, Tambyah PA, Hui DS. Emergence of a new SARS-CoV-2 variant in the UK. *J Infect.* 2021;82:e27-e28.
doi:10.1126/science.abe8499

Literaturverzeichnis

12. Robert Koch Institut. Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland. *Robert Koch Inst.* 2021;2:1-19.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Bericht_VOC_2021-06-23.pdf
13. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26(4):502-505. doi:10.1038/s41591-020-0817-4
14. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158:1831-1833.
15. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-675.
doi:10.1038/s41591-020-0869-5
16. Kremer C, Ganyani T, Chen D, et al. Authors' response: Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptom onset data. *Eurosurveillance.* 2020;25(29):18-19. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.29.2001269
17. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):362-367.
doi:10.7326/M20-3012
18. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control.* 2021;49(1):21-29.
doi:10.1016/j.ajic.2020.07.011
19. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1283-1286. doi:10.1056/nejmc2016359
20. Ağalar C, Öztürk Engin D. Protective measures for covid-19 for healthcare providers and laboratory personnel. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(SI-1):578-584. doi:10.3906/sag-2004-132
21. Kam KQ, Yung CF, Maiwald M, et al. Clinical utility of buccal swabs for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in coronavirus disease 2019-infected children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;9(3):370-372. doi:10.1093/JPIDS/PIAA068

Literaturverzeichnis

22. Williams PCM, Howard-Jones AR, Hsu P, et al. SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. *Pathology*. 2020;52(7):801-808.
23. Yee R, Truong TT, Pannaraj PS, et al. Saliva is a promising alternative specimen for the detection of SARS-CoV-2 in children and adults. *J Clin Microbiol*. 2021;59(2):1-8. doi:10.1128/JCM.02686-20
24. Ku, Wai C, Shivani D, Kwan JQT, et al. Validation of self-collected buccal swab and saliva as a diagnostic tool for COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;(January).
25. Gaur R, Verma DK, Mohindra R, et al. Buccal swabs as non-invasive specimens for detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. *J Int Med Res*. 2021;49(5). doi:10.1177/03000605211016996
26. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434-435. doi:10.1016/S2468-1253(20)30083-2
27. Li J, Feng J, Liu T, Xu F, Song GS. An infant with a mild SARS-CoV-2 infection detected only by anal swabs: a case report. 2020;(January):19-21.
28. Xu CLH, Raval M, Schnall JA, Kwong JC, Holmes NE. Duration of Respiratory and Gastrointestinal Viral Shedding in Children with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Synthesis of Data. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(9):E249-E256. doi:10.1097/INF.0000000000002814
29. Schenk B, Hoehl S, Rudych O, Menger D, Farmand S, ... Longitudinal testing for SARS-CoV-2 RNA in day care centers in Hesse, Germany, during increased local incidence and with VOC Alpha as dominant variant: Results *medRxiv*. Published online 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.29.21259633.abstract>
30. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg*. 2020;61(3):E304-E312. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530
31. Gautret P, Million M, Jarrot PA, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(12):1159-1184.

- doi:10.1080/1744666X.2021.1847640
32. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19 : A pathological review for clinicians. *Respir Med.* 2020;(January).
 33. Robert Koch Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Published 2021. Accessed June 10, 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=8D68471F6E358ADD8B3B486FB327ADB8.internet062?nn=13490888#doc13776792bodyText1
 34. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-e25. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021
 35. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* 2021;49(1):15-28. doi:10.1007/s15010-020-01509-1
 36. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z
 37. Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U, et al. S1-Leitlinie „Post-COVID/Long-COVID“. *Chirurg.* 2022;93(1):101-102. doi:10.1007/s00104-021-01543-1
 38. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Group GAC-19 P-ACS. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603
 39. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Ferrín LC, et al. Long covid-19: Proposed primary care clinical guidelines for diagnosis and disease management. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8). doi:10.3390/ijerph18084350
 40. Feldt T, Karagiannidis C, Mager S, et al. Wie ist die aktuelle Datenlage zur Behandlung von COVID-19 mit Remdesivir? *Robert Koch-Institut.* Published online 2021:1-7. doi:10.25646/6939.6
 41. European Medicines Agency. COVID-19 treatments. Published 2022. Accessed October 1, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>
 42. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-

Literaturverzeichnis

- label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-1645.
doi:10.1016/S0140-6736(21)00676-0
43. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):238-251. doi:10.1056/nejmoa2035002
44. Robert Koch Institut. Risikobewertung zu COVID-19. Accessed June 1, 2021.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html;jsessionid=E3C4C8A3699F8927F9F6448DCF737AAE.internet082?nn=2386228
45. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat Med*. 2021;27(2):205-211. doi:10.1038/s41591-021-01230-y
46. CEPI. Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. CEPI survey assesses potential COVID-19 vaccine manufacturing capacity. Accessed June 10, 2021. https://cepi.net/news_cepi/cepi-survey-assesses-potential-covid-19-vaccine-manufacturing-capacity/
47. Chinazzi M, Davis JT, Dean NE, et al. Estimating the effect of cooperative versus uncooperative strategies of COVID-19 vaccine allocation: a modeling study. Accessed June 10, 2021.
<https://www.networkscienceinstitute.org/publications/estimating-the-effect-of-cooperative-versus-uncooperative-strategies-of-covid-19-vaccine-allocation-a-modeling-study>
48. Hristu E, Bucur L. Effectiveness of influenza vaccination. *Farmacist.ro*. 2019;1(186):36. doi:10.26416/farm.186.1.2019.2255
49. Jané M, Vidal MJ, Soldevila N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of children hospitalized due to influenza A and B in the south of Europe, 2010–2016. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-7.
doi:10.1038/s41598-019-49273-z
50. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):143-156. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.4573
51. Dattner I, Goldberg Y, Katriel G, et al. The role of children in the spread of COVID-19: Using household data from Bnei Brak, Israel, to estimate the

- relative susceptibility and infectivity of children. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(2). doi:10.1371/JOURNAL.PCBI.1008559
52. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know about Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2469-2479. doi:10.1093/cid/ciaa556
53. Loenenbach A, Markus I, Lehfeld AS, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 susceptibility and infectiousness of children and adults deduced from investigations of childcare centre outbreaks, Germany, 2021. *Eurosurveillance.* 2021;26(21):1-4. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.21.2100433
54. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):882-889. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467
55. 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 Heal.* 2020;4(9):653-661. doi:10.1016/S2352-4642(20)30177-2
56. Nakel J, Robitaille A, Günther T, et al. Comparing susceptibility and contagiousness in concurrent outbreaks with a non-VOC and the VOC SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in daycare centers in Hamburg, Germany. *Int J Hyg Environ Health.* 2022;(March).
57. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-1095. doi:10.1111/apa.15270
58. Cui X, Zhao Z, Zhang T, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2021;93(2):1057-1069. doi:10.1002/jmv.26398
59. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100527. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100527
60. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Published 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem->

- inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19
61. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2021;110(3):914-921. doi:10.1111/apa.15673
 62. Peltola V, Waris M, Österback R, Susi P, Ruuskanen O, Hyypiä T. Rhinovirus transmission within families with children: Incidence of symptomatic and asymptomatic infections. *J Infect Dis*. 2008;197(3):382-389. doi:10.1086/525542
 63. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Zweite Verordnung zur Bekämpfung des Corona-Virus Vom 13. März 2020. Published online 2020. https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/2020-03-13_zweite_verordnung_zur_bekaempfung_des_corona-virus_kita_und_schule.pdf
 64. Singh S, Roy D, Sinha K, Parveen S, Sharma G, Joshi G. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res*. 2020;293(January).
 65. Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, et al. Rapid Systematic Review : The Impact of Social Isolation Adolescents in the Context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(11):1218-1239.
 66. Saggiaro de Figueiredo C, Capucho Sandre P, Lima Portugal LC, et al. COVID-19 pandemic impact on children and adolescents' mental health: Biological, environmental, and social factors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110-171.
 67. Schmidt M, Hoehl S, Berger A, et al. Novel multiple swab method enables high efficiency in SARS-CoV-2 screenings without loss of sensitivity for screening of a complete population. *Transfusion*. 2020;60(10):2441-2447. doi:10.1111/trf.15973
 68. Hoehl S, Kreutzer E, Schenk B, et al. Longitudinal Testing for Respiratory and Gastrointestinal Shedding of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Day Care Centers in Hesse, Germany. *Clin Infect Dis*. Published online January 3, 2021. doi:10.1093/cid/ciaa1912

69. Lopez AS, Hill M, Antezano J, et al. Transmission Dynamics of COVID-19 Outbreaks Associated with Child Care Facilities — Salt Lake City, Utah, April–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(37):1319-1323. doi:10.15585/mmwr.mm6937e3
70. Okarska-napierała M, Mańdziuk J. SARS-CoV-2 Cluster in Nursery, Poland. 2021;27(1).
71. Link-Gelles R, DellaGrotta AL, Molina C, et al. Limited Secondary Transmission of SARS-CoV-2 in Child Care Programs — Rhode Island, June 1–July 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(34):1170-1172. doi:10.15585/mmwr.mm6934e2
72. Ehrhardt J, Ekinci A, Krehl H, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in children aged 0 to 19 years in childcare facilities and schools after their reopening in May 2020, Baden-Württemberg, Germany. *Eurosurveillance.* 2020;25(36):4-7. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001587
73. Macartney K, Quinn HE, Pillsbury AJ, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020;4(11):807-816. doi:10.1016/S2352-4642(20)30251-0
74. Marin County, June M, Lam-hine T, et al. Outbreak Associated with SARS-CoV-2 B . 1 . 617 . 2 (Delta) Variant in an. 2021;70(June):22-27.
75. Robert Koch Institut. Tabelle zum VOC-Bericht - Anzahl und Anteile von VOC und VOI in Deutschland. Published online 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virusvariante.html
76. Milani GP, Bottina I, Rocchi A, et al. Frequency of Children vs Adults Carrying Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Asymptotically. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):193-194. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.3595
77. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections: Will COVID-19 Follow Suit? *Annu Rev Virol.* 2020;7:83-101. doi:https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-virology-012420-022445
78. Thielecke M, Theuring S, van Loon W, et al. SARS-CoV-2 infections in kindergartens and associated households at the start of the second wave

- in Berlin, Germany, - a cross sectional study. *Eur J Public Health*.
Published online 2021.
79. Gilliam WS, Malik AA, Shafiq M, et al. COVID-19 transmission in US child care programs. *Pediatrics*. 2021;147(1). doi:10.1542/PEDS.2020-031971
80. Bundesgesundheitsministerium. Aktueller Impffortschritt. Accessed November 17, 2022. <https://impfdashboard.de/>
81. Die Bundesregierung. Impfungen für Lehrkräfte und Kita-Personal. Published online 2021. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/suche/geaenderte-impf-verordnung-1861238>
82. Joachim A, Dewald F, Suárez I, et al. Pooled RT-qPCR testing for SARS-CoV-2 surveillance in schools - a cluster randomised trial. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101082. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101082
83. McCulloch DJ, Kim AE, Wilcox NC, et al. Comparison of Unsupervised Home Self-collected Midnasal Swabs with Clinician-Collected Nasopharyngeal Swabs for Detection of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):22-25. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.16382
84. Ricci S, Lodi L, Citera F, et al. How home anterior self-collected nasal swab simplifies SARS-CoV-2 testing: new surveillance horizons in public health and beyond. *Virology*. 2021;18(1). doi:10.1186/s12985-021-01533-z
85. Wehrhahn MC, Robson J, Brown S, et al. Self-collection: An appropriate alternative during the SARS-CoV-2 pandemic. *J Clin Virol*. 2020;128.
86. Daniloski Z, Jordan TX, Ilmain JK, et al. The Spike D614G mutation increases SARS-CoV-2 infection of multiple human cell types. *Elife*. 2021;10:e65365. Published 2021 Feb 11. doi:10.7554/eLife.65365
87. Ständige Impfkommission: Beschluss der STIKO zur 23. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 2022;46:3-21. DOI 10.25646/10788

7 Anhang

7.1 Dokumente

7.1.1 Informationen für Studienteilnehmende



Institut für Medizinische Virologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Paul-Ehrlich-Str. 40
60596 Frankfurt

Die SAFE KiDS Studie

SARS-CoV-2 Früh-Erkennung in KiTas durch Dual Swabs

Informationen für die Sorgeberechtigten

Sehr geehrte Sorgeberechtigten, liebe Kinder,

vielen Dank für die Bereitschaft, an unserer Studie zu SARS-CoV-2, dem Erreger der Erkrankung COVID-19 teilzunehmen. 1500 Kinder und deren Erzieher*innen aus 60 Kindertagesstätten (KiTas) in Hessen sollen über einen Zeitraum von 3 Monaten wöchentlich auf das SARS Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) untersucht werden. Das Hessische Ministerium für Soziales und Integration ist der Auftraggeber der Studie und finanziert diese auch. Die wissenschaftliche Federführung erfolgt durch das Institut für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt.

Zweck der Studie

In den nächsten Wochen wird es mehr Kindern möglich sein, hessische Kindertagesstätten zu besuchen. In der Pandemie von SARS-CoV-2, dem Erreger von **COVID-19** besteht noch große Unsicherheit darüber, wie gefährdet Kinder und Personal in den Kindertagesstätten sind, dort mit dem Virus in Kontakt zu kommen. Eine Infektion verläuft bei Kindern und Jugendlichen häufig mild, oft werden auch gar keine Symptome bemerkt. Es kann aber auch in allen Altersgruppen zu sehr schweren oder gar tödlichen Verläufen kommen. Todesfälle sind jedoch hauptsächlich bei älteren Menschen mit Vorerkrankungen zu beklagen.

Zusammen mit dem Hessischen Sozialministerium führen wir am Institut für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt hierzu eine Studie durch: **Die SAFE KiDS Studie**. Ziel ist es, ein effektives System zu etablieren, um Kinder auf Infektionen mit dem Virus zu überwachen, und Daten zur Häufigkeit von Infektionen bei Kindern im Kindergartenalter in Hessen zu sammeln. Diese Studie soll dazu beitragen, SARS-CoV-2 Infektionen in Kitas sichtbar zu machen. So soll ermittelt werden, wie häufig in hessischen KiTas mit dem Auftreten von Infektionen bei äußerlich gesunden Kindern zu rechnen ist. 60 Kindertagesstätten wurden hierzu vom Hessischen Statistischen Landesamt ausgewählt, Ihre Kindertagesstätte ist eine von diesen.

Etwa 25 Kinder Ihrer KiTa sowie deren Erzieher*innen sollen hierfür wöchentlich auf SARS-CoV-2 untersucht werden. Dies soll mit Abstrichen erfolgen, die die Eltern zu Hause vor dem Besuch der KiTa durchführen. Zum einen soll ein Abstrich der Mundschleimhaut, zum anderen ein Analabstrich durch die Eltern durchgeführt werden. Hintergrund des Analabstriches ist, dass sich diese Methode als sehr zuverlässig in der Erkennung von Infektionen mit diesem Virus, insbesondere bei sehr jungen Kindern, erwiesen hat. Die Abstriche werden an einem zuvor festgelegten Wochentag durch Mitarbeiter unseres Instituts in der KiTa abgeholt.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen.

Ablauf der Studie

Die Kinder, die an dieser Studie teilnehmen, sollen einmal wöchentlich auf SARS-CoV-2 getestet werden. Hierfür wird bei dem Kind am Morgen vor dem Zähneputzen und bevor etwas gegessen oder getrunken wurde zunächst ein Abstrich der Mundschleimhaut durchgeführt. Dazu wird ein Tupfer, der Ihnen zuvor ausgehändigt wurde, aus der Verpackung genommen, und dem Kind im Mund unter drehenden Bewegungen auf der Wangenschleimhaut wiederholt auf beiden Seiten auf- und abbewegt. Der Tupfer wird in das Röhrchen zurückgesteckt. Anschließend wird ein zweiter, steriler Tupfer entnommen. Dieser Tupfer wird durch einen Sorgeberechtigten dem Kind sanft etwa einen Zentimeter in den Anus eingeführt, gedreht, und wieder herausgezogen. Auch diese Untersuchung ist in der Regel schmerzfrei, kann aber als peinlich empfunden werden. Falls der Abstrich von den Kindern als unangenehm empfunden wird, da der Wattetupfer sehr trocken ist, dürfen Sie den Tupfer vor Benutzung gern mit Wasser etwas anfeuchten. Es ist uns sehr wichtig, dass die Kinder die Untersuchung so angenehm wie möglich erleben.

Der zweite Abstrichtupfer wird dann in das zweite Röhrchen zurückgesteckt. Die beiliegenden Etiketten werden auf die Röhrchen geklebt. Auf dem Etikett werden die Probandennummer (wird in der KiTa bekannt gegeben) sowie der Abstrichort (M für Mund, P für Po) vermerkt, sodass die Probe hinterher sicher zugeordnet werden kann. Untenstehend finden Sie den Link zu einem kurzen Video, was Ihnen weitere Informationen gibt.

Die beiden Röhrchen mit den Tupfern werden anschließend (bei der ersten Testung zusammen mit der ausgefüllten Einwilligungserklärung) in einen Briefumschlag gegeben und in der KiTa in eine dafür vorgesehene Kiste gelegt, und von einem Transportunternehmen abgeholt und in das Labor (Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt) gebracht. Es erfolgt dann eine Testung der Proben mittels Genomnachweis (PCR) von SARS-CoV-2.

In dem Fall eines positiven Nachweises wird das zuständige Gesundheitsamt die Familie informieren, und notwendige Maßnahmen in die Wege leiten. Diese können dann auch eine häusliche Isolierung des Kindes und von Kontaktpersonen beinhalten.

Bitte beachten Sie, dass ein negativer Befund nicht mit Sicherheit ausschließt, dass die untersuchte Personen mit dem Virus infiziert und ansteckend ist. Konsequenzen für das Verhalten in- oder außerhalb der KiTa lassen sich nicht ableiten.

Die Studie endet 3 Monate nach den ersten erfolgten wöchentlichen Abstrichen.

Kurzes **Anleitungsvideo**
mit deutschen Untertiteln:



Kurzes **Anleitungsvideo**
mit englischen Untertiteln:



Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen

Die Durchführung des Abstriches sowohl der Wangenschleimhaut als auch des Anus durch einen flexiblen Abstrichtupfer ist in der Regel schmerzfrei. Verletzungsgefahr besteht bei der Anwendung von grober Kraft, oder bei vorbestehender Verletzung im Bereich der Mundhöhle oder des Anus. In diesem Fall soll keine Testung erfolgen. Bitte versuchen Sie ansonsten beide Abstriche durchzuführen. Sollte ihr Kind eine der Abstrichentnahmen verweigern oder

diese aus anderen Gründen nicht durchführbar sein, ist auch die Abgabe nur einer der Proben hilfreich.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der Studie

Durch diese Studie sollen zum einen wertvolle epidemiologische Daten zum Auftreten von SARS-CoV-2 in KiTa-Gruppen erhoben werden, zum anderen soll gegenüber dem tiefen Nasen- oder Rachenabstrich eine für das Kind sanftere Diagnostikmethode etabliert werden. Durch die Teilnahme hat Ihr Kind selbst aber keine direkten Vorteile, außer der etwaigen frühzeitigen Erkennung einer Infektion mit dem Virus SARS-CoV-2.

Zur Teilnahme an der Studie erhalten Sie heute folgende Unterlagen und folgendes Material:

- dieses Informationsblatt, das auch die Anleitung für die Probenentnahme beinhaltet.
- den Brief des hessischen Ministers für Soziales und Integration sowie unserer Direktorin des Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt
- eine Einwilligungsklärung, die für die gesamte Studiendauer gilt. Sie geben uns damit die Erlaubnis, jede Woche die Proben zu testen, die mit der Kita- und Probandennummer Ihres Kindes (für Mitarbeiter*innen: mit Ihrer Kita- und Probandennummer) beklebt ist. Bitte beachten Sie, dass die Einwilligungserklärung vollständig ausgefüllt und unterschrieben sein muss, sonst kann leider keine Testung erfolgen.
- Zwei Teströhrchen/Tupfer für den ersten Probenentnahmetag. Jede/r Proband*in erhält vor einem Probenentnahmetag zwei Tupfer, um einen Mund- und einen sog. Po-Abstrich durchzuführen (nähere Infos zu diesen Abstrichen finden Sie unter „Ablauf der Studie“).
- die Etikettenbögen für die Teströhrchen. Jede/r Proband*in erhält einen kompletten Etikettenbogen mit 30 Klebeetiketten, die jeweils mit der Kita-Nr. und der Probanden-Nr. beschriftet sind. Die Etiketten werden nach Probenentnahme auf die Teströhrchen mit den Tupfern geklebt und von dem Probanden ausgefüllt. Ein Etikettenbogen soll von einem/r Proband*in für alle abzugebenden Proben benutzt werden soll, so dass der/die Proband*in für die gesamte Studiendauer die gleiche Probanden-Nr. beibehält. Das ist sehr wichtig.
- Ein „Meldeblatt zu nicht abgegebenen Proben“. Wir sind für die Auswertung der Studie sehr interessiert daran, zu erfahren, weshalb Proben nicht abgegeben werden. Deshalb erhalten Sie dieses Meldeblatt, das Sie ausfüllen und abgeben können, wenn an einem Tag oder über einen gewissen Zeitraum keine Probe abgegeben wird. Sie können alternativ auch einfach eine E-Mail an safe-kids@kgu.de schicken und unter der Angabe der Probandennummer berichten, weshalb keine Probe abgegeben wurde (z.B. Urlaub, Abstrich verweigert, ...).

Ansprechpartner

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an:

Prof. Dr. med Sandra Ciesek
oder
Dr. med. Sebastian Hoehl

Institut für Medizinische Virologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Paul Ehrlich Str. 40
D-60596 Frankfurt am Main

E-Mail: safe-kids@kgu.de

Studien-Hotline: **01511-719 2263**
Montag bis Freitag 09:00 bis 17:00 Uhr



Institut für Medizinische Virologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Paul-Ehrlich-Str. 40
60596 Frankfurt

Die SAFE KiDS Studie

SARS-CoV-2 Früh-Erkennung in KiTas durch Dual Swabs

Informationen für die KiTa-Mitarbeiter*innen

Liebe Mitarbeiter*innen der Kindertagesstätte,

vielen Dank für die Bereitschaft, an unserer Studie zu SARS-CoV-2, dem Erreger der Erkrankung COVID-19 teilzunehmen. 1500 Kinder und deren Erzieher*innen aus 60 Kindertagesstätten (KiTas) in Hessen sollen über einen Zeitraum von 3 Monaten wöchentlich auf das SARS Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) untersucht werden. Das Hessische Ministerium für Soziales und Integration ist der Auftraggeber der Studie und finanziert diese auch. Die wissenschaftliche Federführung erfolgt durch das Institut für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt.

Zweck der Studie

In den nächsten Wochen wird es mehr Kindern möglich sein, hessische Kindertagesstätten zu besuchen. In der Pandemie von SARS-CoV-2, dem Erreger von **COVID-19** besteht noch große Unsicherheit darüber, wie gefährdet Kinder und Personal in den Kindertagesstätten sind, dort mit dem Virus in Kontakt zu kommen. Eine Infektion verläuft bei Kindern und Jugendlichen häufig mild, oft werden auch gar keine Symptome bemerkt. Es kann aber auch in allen Altersgruppen zu sehr schweren oder gar tödlichen Verläufen kommen. Todesfälle sind jedoch hauptsächlich bei älteren Menschen mit Vorerkrankungen zu beklagen.

Zusammen mit dem Hessischen Sozialministerium führen wir am Institut für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt hierzu eine Studie durch: Die **SAFE KiDS Studie**. Ziel ist es, ein effektives System zu etablieren, um Kinder auf Infektionen mit dem Virus zu überwachen, und Daten zur Häufigkeit von Infektionen bei Kindern im Kindergartenalter in Hessen zu sammeln. Diese Studie soll dazu beitragen, SARS-CoV-2 Infektionen in Kitas sichtbar zu machen. So soll ermittelt werden, wie häufig in hessischen KiTas mit dem Auftreten von Infektionen bei äußerlich gesunden Kindern zu rechnen ist. 60 Kindertagesstätten wurden hierzu vom Hessischen Statistischen Landesamt ausgewählt, Ihre Kindertagesstätte ist eine von diesen.

Etwa 25 Kinder Ihrer KiTa sowie deren Erzieher*innen sollen hierfür wöchentlich auf SARS-CoV-2 untersucht werden. Dies soll mit Abstrichen erfolgen, die die Eltern zu Hause vor dem Besuch der KiTa durchführen. Zum einen soll ein Abstrich der Mundschleimhaut, zum anderen ein Analabstrich durch die Eltern durchgeführt werden. Hintergrund des Analabstriches ist, dass sich diese Methode als sehr zuverlässig in der Erkennung von Infektionen mit diesem Virus, insbesondere bei sehr jungen Kindern, erwiesen hat. Die Abstriche werden an einem zuvor festgelegten Wochentag durch Mitarbeiter unseres Instituts in der KiTa abgeholt.

Wenn Ihre Gruppe bei der Studie mitmacht, dann würden wir gern auch Sie als Erzieher*in ebenfalls wöchentlich auf SARS-CoV-2 testen. Die Abstriche hierfür können Sie selbst machen und sind schmerzlos.

Die SAFE KiDS-Studie
Informationen für Mitarbeiter*innen, Versions-Nr. 5, 03.07.2020

Freiwilligkeit

Die Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen.

Ablauf der Studie

Die KiTa-Mitarbeiter*innen, die an dieser Studie teilnehmen, werden einmal wöchentlich auf SARS-CoV-2 getestet. Hierfür wird einmal pro Woche am Morgen, vor dem Zähneputzen und bevor etwas gegessen oder getrunken wurde, ein Abstrich der Mundschleimhaut durchgeführt. Dazu wird einer der zwei Tupfer, der Ihnen ausgehändigt wurden, aus der Verpackung genommen, und in Ihrem Mund unter drehenden Bewegungen auf der Wangenschleimhaut wiederholt auf- und abbewegt (Durchführung auf beiden Seiten). Der Tupfer wird dann in den vorgesehenen sterilen Behälter gelegt. Anschließend wird ein zweiter, steriler Tupfer entnommen. Dieser Tupfer wird sanft etwa einen Zentimeter in den Anus eingeführt, gedreht, und wieder herausgezogen. Diese Untersuchung ist in der Regel schmerzfrei. Falls der Abstrich dennoch als unangenehm empfunden wird, da der Wattetupfer sehr trocken ist, dürfen Sie den Tupfer vor Benutzung gern mit Wasser etwas anfeuchten. Auch dieser Abstrichtupfer wird dann in den zweiten Behälter sicher verschlossen. Die beiliegenden Etiketten werden auf die Röhrchen geklebt.

Die beiden Röhrchen mit den Tupfern werden anschließend (bei der ersten Testung zusammen mit der ausgefüllten Einwilligungserklärung) in einen Briefumschlag gegeben und in der KiTa dem dafür bereitgestellten Personal übergeben, und von einem Transportunternehmen abgeholt und in das Labor (Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt) gebracht. Gleichzeitig liefert Ihnen das Transportunternehmen die Teströhrchen/Tupfer für die darauf folgende Woche. Im Labor erfolgt anschließend eine Testung der Proben mittels Genomnachweis (PCR) von SARS-CoV-2.

In dem Fall eines positiven Nachweises wird Sie das zuständige Gesundheitsamt informieren, und notwendige Maßnahmen in die Wege leiten. Die können dann auch eine häusliche Isolierung von Ihnen und Ihren Kontaktpersonen beinhalten.

Bitte beachten Sie, dass ein negativer Befund nicht mit Sicherheit ausschließt, dass Sie selbst, mit dem Virus infiziert und ansteckend sind. Konsequenzen für das Verhalten außerhalb der KiTa lassen sich nicht ableiten. Eine Infektion ist auch bei negativem Befund möglich.

Die Studie endet 3 Monate nach den ersten erfolgten wöchentlichen Abstrichen.

Kurzes Anleitungsvideo
mit deutschen Untertiteln:



Kurzes Anleitungsvideo
mit englischen Untertiteln:



Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen

Die Durchführung des Abstriches sowohl der Wangenschleimhaut als auch des Anus durch einen flexiblen Abstrichtupfer ist in der Regel schmerzfrei. Verletzungsgefahr besteht bei der Anwendung von grober Kraft, oder bei vorbestehender Verletzung im Bereich der Mundhöhle oder des Anus. In diesem Fall soll keine Testung erfolgen. Bitte versuchen Sie ansonsten beide Abstriche durchzuführen. Auch die Abgabe nur einer der Proben hilfreich.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der Studie

Durch diese Studie sollen zum einen wertvolle epidemiologische Daten zum Auftreten von SARS-CoV-2 in KiTa-Gruppen erhoben werden, zum anderen soll gegenüber dem tiefen Nasen- oder Rachenabstrich eine für die Kinder sanftere Diagnostikmethode etabliert werden.

Durch die Teilnahme haben Sie aber keine direkten Vorteile, außer der etwaigen frühzeitigen Erkennung einer Infektion mit dem Virus SARS-CoV-2.

Zur Teilnahme an der Studie erhalten Sie heute folgende Unterlagen und folgendes Material:

- dieses Informationsblatt, das auch die Anleitung für die Probenentnahme beinhaltet.
- einen Brief des hessischen Ministers für Soziales und Integration sowie unserer Direktorin des Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt
- eine Einwilligungsklärung, die für die gesamte Studiendauer gilt. Sie geben uns damit die Erlaubnis, jede Woche die Proben zu testen, die mit der Kita- und Probandennummer Ihres Kindes (für Mitarbeiter*innen: mit Ihrer Kita- und Probandennummer) beklebt ist. Bitte beachten Sie, dass die Einwilligungserklärung vollständig ausgefüllt und unterschrieben sein muss, sonst kann leider keine Testung erfolgen.
- Zwei Teströhrchen/Tupfer für den ersten Probenentnahmetag. Jede/r Proband*in erhält vor einem Probeentnahmetag zwei Tupfer, um einen Mund- und einen sog. Po-Abstrich durchzuführen (nähere Infos zu diesen Abstrichen finden Sie unter „Ablauf der Studie“).
- die Etikettenbögen für die Teströhrchen. Jede/r Proband*in erhält einen kompletten Etikettenbogen mit 30 Klebeetiketten, die jeweils mit der Kita-Nr. und der Probanden-Nr. beschriftet sind. Die Etiketten werden nach Probenentnahme auf die Teströhrchen mit den Tupfern geklebt und von dem Probanden ausgefüllt. Ein Etikettenbogen soll von einem/r Proband*in für alle abzugebenden Proben benutzt werden soll, so dass der/die Proband*in für die gesamte Studiendauer die gleiche Probanden-Nr. beibehält. Das ist sehr wichtig.
- Ein „Meldeblatt zu nicht abgegebenen Proben“. Wir sind für die Auswertung der Studie sehr interessiert daran, zu erfahren, weshalb Proben nicht abgegeben werden. Deshalb erhalten Sie dieses Meldeblatt, das Sie ausfüllen und abgeben können, wenn an einem Tag oder über einen gewissen Zeitraum keine Probe abgegeben wird. Sie können alternativ auch einfach eine E-Mail an safe-kids@kgu.de schicken und unter der Angabe der Probandennummer berichten, weshalb keine Probe abgegeben wurde (z.B. Urlaub, Abstrich verweigert, ...).

Ansprechpartner

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an:

Prof. Dr. med Sandra Ciesek
oder
Dr. med. Sebastian Hoehl

Institut für Medizinische Virologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Paul Ehrlich Str. 40
D-60596 Frankfurt am Main

E-Mail: safe-kids@kgu.de

Studien-Hotline: **01511-719 2263**
Montag bis Freitag 09:00 bis 17:00 Uhr

7.1.2 Einwilligungserklärungen



Institut für Medizinische Virologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Paul-Ehrlich-Str. 40
60596 Frankfurt

Die SAFE KiDS Studie

SARS-CoV-2 Früh-Erkennung in KiTas durch Dual Swabs

Einwilligungserklärung für die Kinder über die gesamte Studiendauer

Nachname des Kindes (in Druckbuchstaben)*:	
Vorname des Kindes (in Druckbuchstaben)*:	
Geb.-Datum des Kindes*:	
KiTa-Nr*:	Probanden-Nummer*:

Adressinformation des Kindes:	
Straße*:	Hausnummer*:
PLZ*:	Wohnort*:

(*) Angabe notwendig

Ich willige der Teilnahme meines Kindes an der SAFE-KiDS Studie über die gesamte Studiendauer von drei Monaten ein.

- Ich fühle mich ausführlich und verständlich über die Studie, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, sowie die sich für mich/mein Kind daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt. Ich habe darüber hinaus den Text der Probandenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden.
- Ich wurde über die Möglichkeit Fragen telefonisch zu klären hingewiesen.
- Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme an der Studie zu entscheiden.
- Ich bin über mein Recht informiert worden, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit beenden zu können, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Datenschutz

Ich bin mit der Erhebung der im Rahmen der Studie erhobenen Krankheitsdaten einverstanden. Ich willige in die Aufzeichnung der im Rahmen der Studie erhobenen Krankheitsdaten z. B. für Veröffentlichungen ausdrücklich ein.

Rechtsgrundlage für die Verarbeitung personenbezogener Daten der Studienteilnehmer durch die Parteien ist die Einwilligung der Studienteilnehmer gem. Art. 6 Abs. 1 lit. a) DSGVO sowie, soweit besondere Kategorien personenbezogener Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, betroffen sind, deren Einwilligung gem. Art. 9 Abs. 2 lit. a) DSGVO.

Berechtigtes Interesse besteht in der Gewinnung von epidemiologischen Daten zu SARS-CoV-2, dem Erreger der Pandemie der Erkrankung COVID-19, sowie in der Etablierung von einem Screeningsystem auf den Erreger in KiTa-Gruppen.

Anhang

Die Testung der Daten findet pseudonymisiert anhand einer Probanden- und KiTa-Nummer statt. Es liegt dem Institut für Medizinische Virologie aber auch eine passwortgeschützte Liste mit dem Namen und Geburtsdatum, Adresse sowie der Probandennummer vor, um eine eindeutige Zuordnung des Probanden zu einer Probe zu ermöglichen. Dies ist notwendig für den Fall eines positiven Befundes. Sollte anhand einer Abstrichprobe ein namentlich meldepflichtiger Krankheitserreger erkannt werden, ist mir bewusst, dass das Labor zur namentlichen Meldung an das zuständige Gesundheitsamt verpflichtet ist.

Ich habe das Recht, über die mein Kind betreffenden personenbezogenen Daten Auskunft zu erhalten, sowie deren Berichtigung oder Löschung zu verlangen.

Nach Widerruf der Einwilligung zur Studie besteht das Recht, die Löschung der Daten oder eine anonymisierte Weiterleitung der Daten zu verlangen

Prof. Dr. Sandra Ciesek und Dr. Sebastian Hoehl, Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt sind die Empfänger der personenbezogenen Daten und sind empfangsberechtigt für alle probandenrechtlichen Anliegen der Probanden.

Datenverarbeitende Stelle: Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Paul Ehrlich Str. 40, D-60596 Frankfurt am Main. Datenschutz-Aufsichtsbehörde: Der Hessische Beauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit, Postfach 3163, 65021 Wiesbaden
Voraussichtliche Dauer der Datennutzung besteht für die Dauer der Datenspeicherung von 10 Jahren.

(Datum, Ort und. Unterschrift BEIDER Sorgeberechtigten (falls zutreffend))



Institut für Medizinische Virologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Paul-Ehrlich-Str. 40
60596 Frankfurt

Die SAFE KiDS Studie

SARS-CoV-2 Früh-Erkennung in KiTas durch Dual Swabs

Einwilligungserklärung für die Mitarbeiter*innen über die gesamte Studiendauer

Nachname (in Druckbuchstaben)*:	
Vorname (in Druckbuchstaben)*:	
Geb.-Datum*:	
KiTa- Nr*:	Probanden-Nr*:
Adressinformation des/der Mitarbeiter*In*:	
Straße*:	Hausnummer*:
PLZ*:	Wohnort*:

(*) Angabe notwendig

Ich willige der Teilnahme an der SAFE-KiDS Studie über die gesamte Studiendauer von drei Monaten ein.

- Ich fühle mich ausführlich und verständlich über die Studie, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt. Ich habe darüber hinaus den Text der Probandenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden.
- Ich wurde über die Möglichkeit, Fragen telefonisch zu klären, hingewiesen.
- Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme an der Studie zu entscheiden.
- Ich bin über mein Recht informiert worden, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit beenden zu können, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Datenschutz

Ich bin mit der Erhebung der im Rahmen der Studie erhobenen Krankheitsdaten einverstanden. Ich willige in die Aufzeichnung der im Rahmen der Studie erhobenen Krankheitsdaten z. B. für Veröffentlichungen ausdrücklich ein.

Rechtsgrundlage für die Verarbeitung personenbezogener Daten der Studienteilnehmer durch die Parteien ist die Einwilligung der Studienteilnehmer gem. Art. 6 Abs. 1 lit. a) DSGVO sowie, soweit besondere Kategorien personenbezogener Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, betroffen sind, deren Einwilligung gem. Art. 9 Abs. 2 lit. a) DSGVO.

Berechtigtes Interesse besteht in der Gewinnung von epidemiologischen Daten zu SARS-CoV-2, dem Erreger der Pandemie der Erkrankung COVID-19, sowie in der Etablierung von einem Screeningsystem auf den Erreger bei KiTa-Gruppen.

Die Testung der Daten findet pseudonymisiert anhand einer Probanden- und KiTa-Nummer statt. Es liegt dem Institut für Medizinische Virologie aber auch eine passwortgeschützte Liste mit dem Namen und Geburtsdatum, Adresse sowie der Probandennummer vor, um eine eindeutige Zuordnung des Probanden zu einer Probe zu ermöglichen. Dies ist notwendig für den Fall eines positiven Befundes. Sollte anhand einer Abstrichprobe ein

Anhang

namentlich meldepflichtiger Krankheitserreger erkannt werden, ist mir bewusst, dass das Labor zur namentlichen Meldung an das zuständige Gesundheitsamt verpflichtet ist.

Ich habe das Recht, über die mich betreffenden personenbezogenen Daten Auskunft zu erhalten, sowie deren Berichtigung oder Löschung zu verlangen.

Nach Widerruf der Einwilligung zur Studie besteht das Recht, die Löschung der Daten oder eine anonymisierte Weiterleitung der Daten zu verlangen

Prof. Dr. Sandra Ciesek und Dr. Sebastian Hoehl, Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt sind die Empfänger der personenbezogenen Daten und sind empfangsberechtigt für alle probandenrechtlichen Anliegen der Probanden.

Datenverarbeitende Stelle: Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Paul Ehrlich Str. 40, D-60596 Frankfurt am Main. Datenschutz-Aufsichtsbehörde: Der Hessische Beauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit, Postfach 3163, 65021 Wiesbaden

Voraussichtliche Dauer der Datennutzung besteht für die Dauer der Datenspeicherung von 10 Jahren.

(Datum, Ort und Unterschrift des/der Mitarbeiter*in)

7.1.3 Meldeblatt zu nicht abgegebenen Proben



Institut für Medizinische Virologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Paul-Ehrlich-Str. 40
60596 Frankfurt

Die SAFE KiDS Studie

SARS-CoV-2 Früh-Erkennung in KiTas durch Dual Swabs

Meldeblatt zu nicht abgegebenen Proben

Tag(e) der geplanten Probenentnahme(n):

KiTa-Nr:

Probanden-Nummer:

Ich habe heute oder werde an oben genannten Probeentnahmetagen keine Probe abgeben, weil (zutreffendes bitte ankreuzen):

- Wegen einer akuten Erkrankung habe ich / hat das Kind die KiTa heute / an den oben genannten Tagen nicht besucht
- Aus einem anderen Grund (z.B. Urlaub) habe ich / hat das Kind heute / an den oben genannten Tagen die KiTa nicht besucht
- Das Kind hat beide Abstriche verweigert
- Es sind nachgewiesene oder vermutete Fälle von SARS-CoV-2 in meinem / im Umfeld des Kindes aufgetreten
- Ich möchte an der Studie nicht oder nicht mehr teilnehmen
- anderer Grund: _____

Bitte legen Sie dieses Meldeblatt in die Teströhrchen-Sammelbox Ihrer KiTa. Alternativ können Sie auch einfach eine E-Mail an safe-kids@kgu.de schicken und unter der Angabe der KiTa- und Probandennummer berichten, weshalb keine Probe abgegeben wurde.

Vielen Dank!

Das Team der SAFE KiDS-Studie

7.1.4 Fragebögen

Institut für Medizinische Virologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Paul-Ehrlich-Str. 40
60596 Frankfurt



Die **SAFE KiDS** Studie

SARS-CoV-2 Früh-Erkennung in KiTas durch Dual Swabs

Fragebogen zur SAFE KiDS-Studie

- Eltern

Sehr geehrte Damen und Herren,

liebe Eltern und liebe Kinder,

im Zeitraum Juni bis September 2020 wurde die SAFE KiDS-Studie in ausgewählten hessischen Kindertagesstätten im Auftrag des Ministeriums für Soziales und Integration durchgeführt.

Wir bedanken uns bei Ihnen, und ganz besonderes bei Ihrem Kind für die Teilnahme. Sie haben einen wichtigen Beitrag dazu geleistet, die Rolle von SARS-CoV-2 in den hessischen Kindertagesstätten besser zu verstehen.

Um diese Studie bestmöglich auswerten zu können, würden wir uns über die Beantwortung eines Fragebogens freuen. Hierbei ist uns besonders wichtig zu erfahren, wie Ihr Kind die Studienteilnahme erlebt hat.

Die Teilnahme an dieser Umfrage ist selbstverständlich freiwillig. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert etwa 5 Minuten. Die Daten werden pseudonymisiert ausgewertet. Die beste Aussagekraft erhält dieser Fragebogen, wenn besonders viele Eltern an der Umfrage teilnehmen.

Bitte geben Sie den ausgefüllten Fragebogen spätestens bis zum Studienende, dem 10. September 2020, in Ihrer KiTa ab. Alternativ können Sie den Fragebogen auch per Email (safe-kids@kqu.de), Fax (+49 69 / 6301-6477) oder Post an uns senden.

Institut für Medizinische Virologie
SAFE KiDS Studie
z.H. Dr. Barbara Schenk
Universitätsklinikum Frankfurt
Paul-Ehrlich-Str. 40
60596 Frankfurt

Bei Rückfragen stehen wir wie gewohnt unter safe-kids@kqu.de oder unter der Studien-Hotline 01511-719 2263 für Sie zur Verfügung.

Haben Sie auch hierfür herzlichen Dank!

Elternbefragung_SAFE KiDS Studie
V1.0 20.08.2020



7. Wie ließ sich der Po-Abstrich in Ihren morgendlichen Alltag integrieren?

gut	eher gut	eher schlecht	schlecht
-----	----------	---------------	----------

8. Hat Ihr Kind die Abstriche als unangenehm empfunden?

Mund-Abstrich

Ja, häufig	Ja, gelegentlich	Ja, selten	Nein, zu keiner Zeit
------------	------------------	------------	----------------------

Po-Abstrich

Ja, häufig	Ja, gelegentlich	Ja, selten	Nein, zu keiner Zeit
------------	------------------	------------	----------------------

9. Hat Ihr Kind die Abstriche als schmerzhaft empfunden?

Mund-Abstrich

Ja, häufig	Ja, gelegentlich	Ja, selten	Nein, zu keiner Zeit
------------	------------------	------------	----------------------

Po-Abstrich

Ja, häufig	Ja, gelegentlich	Ja, selten	Nein, zu keiner Zeit
------------	------------------	------------	----------------------

10. Stimmen Sie **heute** folgenden Aussagen zu?

„Der Mund-Abstrich ist eine kindgerechte Untersuchung“

Stimme völlig zu	Stimme eher zu	Stimme eher nicht zu	Stimme nicht zu
------------------	----------------	----------------------	-----------------

„Der Po-Abstrich ist eine kindgerechte Untersuchung“

Stimme völlig zu	Stimme eher zu	Stimme eher nicht zu	Stimme nicht zu
------------------	----------------	----------------------	-----------------

11. Stimmen Sie folgender Aussage zu?

„Auch nach dieser Studie würde ich mir eine regelmäßige Testung auf SARS-CoV-2 durch selbst entnommene Abstriche für mein Kind wünschen“

Stimme völlig zu	Stimme eher zu	Stimme eher nicht zu	Stimme nicht zu
------------------	----------------	----------------------	-----------------

Institut für Medizinische Virologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Paul-Ehrlich-Str. 40
60596 Frankfurt



Die **SAFE KiDS** Studie

SARS-CoV-2 Früh-Erkennung in KiTas durch Dual Swabs

Fragebogen zur **SAFE KiDS-Studie** - **Mitarbeiter*innen**

Liebe Mitarbeiter*innen der Kindertagesstätte,

im Zeitraum Juni bis September 2020 wurde die SAFE KiDS-Studie in ausgewählten hessischen Kindertagesstätten im Auftrag des Ministeriums für Soziales und Integration durchgeführt.

Wir bedanken uns ganz herzlich bei Ihnen für die Teilnahme. Sie haben einen wichtigen Beitrag dazu geleistet, die Rolle von SARS-CoV-2 in den hessischen Kindertagesstätten besser zu verstehen.

Um diese Studie bestmöglich auswerten zu können, würden wir uns über die Beantwortung eines Fragebogens freuen. Hierbei ist uns besonders wichtig, zu erfahren, wie Sie die Studienteilnahme erlebt haben.

Die Teilnahme an dieser Umfrage ist selbstverständlich freiwillig. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert etwa 5 Minuten. Die Daten werden pseudonymisiert ausgewertet. Die beste Aussagekraft erhält dieser Fragebogen, wenn besonders viele Proband*innen an der Umfrage teilnehmen.

Bitte geben Sie den ausgefüllten Fragebogen spätestens bis zum Studienende, dem 10. September 2020, in Ihrer KiTa ab. Alternativ können Sie den Fragebogen auch per Email (safe-kids@kqu.de), Fax (+49 69 / 6301-6477) oder Post an uns senden:

Institut für Medizinische Virologie
SAFE KiDS Studie
z.H. Dr. Barbara Schenk
Universitätsklinikum Frankfurt
Paul-Ehrlich-Str. 40
60596 Frankfurt

Bei Rückfragen stehen wir wie gewohnt unter safe-kids@kqu.de oder unter der Studien-Hotline 01511-719 2263 für Sie zur Verfügung.

Haben Sie auch hierfür herzlichen Dank!

Mitarbeiter*innenbefragung_SAFE KiDS Studie
V1.0 20.08.2020



6. Haben Sie die Abstriche als unangenehm empfunden?

Mund-Abstrich

Ja, häufig	Ja, gelegentlich	Ja, selten	Nein, zu keiner Zeit
------------	------------------	------------	----------------------

Po-Abstrich

Ja, häufig	Ja, gelegentlich	Ja, selten	Nein, zu keiner Zeit
------------	------------------	------------	----------------------

7. Haben Sie die Abstriche als schmerzhaft empfunden?

Mund-Abstrich

Ja, häufig	Ja, gelegentlich	Ja, selten	Nein, zu keiner Zeit
------------	------------------	------------	----------------------

Po-Abstrich

Ja, häufig	Ja, gelegentlich	Ja, selten	Nein, zu keiner Zeit
------------	------------------	------------	----------------------

8. Stimmen Sie folgender Aussage zu?

„Auch außerhalb dieser Studie würde ich mir eine regelmäßige Testung auf SARS-CoV-2 durch selbst entnommene Abstriche wünschen“

Stimme völlig zu	Stimme eher zu	Stimme eher nicht zu	Stimme nicht zu
------------------	----------------	----------------------	-----------------

Danksagung

8 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde am Institut für Medizinische Virologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Sandra Ciesek angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Ich danke Frau Prof. Dr. Sandra Ciesek für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung bei der Anfertigung der Arbeit.

Weiterhin gilt mein herzlicher Dank Herrn Dr. Sebastian Hoehl für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung in allen Phasen der Arbeit sowie für die investierte Zeit beim Korrekturlesen.

Außerdem möchte ich mich vielmals bei Frau Dr. Barbara Schenk für die gute Zusammenarbeit sowie Olga Rydych für die administrative Unterstützung bedanken.

Zudem danke ich Frau Dr. Sandra Westhaus für die geduldige Einführung in die Laborarbeit und Frau Prof. Dr. Herrmann für die freundliche Beratung zur statistischen Auswertung.

Ich möchte mich auch bei allen involvierten Studierenden bedanken, insbesondere bei India Etrich und Alexander Schaible, ohne deren Kapazitäten im Labor oder als administrative Unterstützung die große Anzahl an Testungen nicht möglich gewesen wäre.

Herzlichen Dank für Ihre bzw. Eure Unterstützung!

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Untersuchung zur Beteiligung von Kindern in hessischen Kindertagesstätten am Infektionsgeschehen während der SARS-CoV-2-Pandemie: Ergebnisse der SAFE-KiDS-Studie“

Im Institut für Medizinische Virologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Sandra Ciesek mit Unterstützung durch Dr. Sebastian Hoehl ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Sebastian Hoehl, Emilie Kreutzer, Barbara Schenk, Sandra Westhaus, Ivo Foppa, Eva Herrmann, India Ettrich, Maria Leondaraki, Alexander Schaible, Olga Rudych, Holger Rabenau, Annemarie Berger, Sandra Ciesek, Longitudinal Testing for Respiratory and Gastrointestinal Shedding of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Day Care Centers in Hesse, Germany, *Clinical Infectious Diseases*, 2021

(Ort, Datum)

(Unterschrift)