

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

COVID-19 am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin
Mainz

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Lea-Noelle Stöhr
aus Schönenberg-Kübelberg

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 08. Dezember 2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Hintergrund der Dissertation</i>	2
2	Literaturdiskussion	3
2.1	<i>Virologie</i>	3
2.1.1	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2	3
2.1.2	Virusvarianten	6
2.1.3	Probenentnahme	8
2.1.4	RT-PCR	8
2.1.5	Ct-Wert	10
2.1.6	Point-of-Care-Diagnostik	10
2.1.7	Übertragungswege	11
2.1.8	Stadien einer SARS-CoV-2-Infektion	11
2.1.9	Suszeptibilität	12
2.1.10	Infektiosität	12
2.1.11	Einteilung der COVID-19-Schweregrade	13
2.1.12	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome	15
2.1.13	Klinische Präsentation	17
2.1.14	Risikofaktoren für einen schweren Verlauf	18
2.1.15	COVID-19-Impfung bei Kindern und Jugendlichen	19
2.1.16	Therapie	20
3	Material und Methoden	23
3.1	<i>Patientenkollektiv</i>	23
3.2	<i>Datenerfassung und Dokumentation</i>	23
3.3	<i>Auswertungsbogen</i>	24
3.4	<i>Mikrobiologisches Screeningverfahren</i>	25
3.5	<i>Statistische Auswertung</i>	26
3.6	<i>Literaturrecherche</i>	26
4	Ergebnisse	27
4.1	<i>Testungen</i>	27
4.1.1	Anzahl durchgeführter PCR-Tests	29
4.1.2	COVID-19-Fälle im Landkreis Mainz-Bingen und Stadtkreis Mainz	32
4.2	<i>COVID-19-Fälle am ZKJM UM</i>	35
4.2.1	Epidemiologie	35
4.3	<i>COVID-19 erkrankte Kinder und Jugendliche</i>	38
4.3.1	Epidemiologie	38
4.3.2	COVID-19-Schweregrad	39
4.3.3	Klinische Präsentation	39
4.3.4	Diagnostik	42
4.3.5	Therapie und Behandlungsergebnis	43
4.4	<i>COVID-19-Fälle im Alter von 1 bis 14 Jahren</i>	45
4.4.1	Epidemiologie	45
4.4.2	COVID-19-Schweregrad	45
4.4.3	Klinische Präsentation	45
4.4.4	Diagnostik	48

4.4.5	Therapie und Behandlungsergebnis	49
4.5	<i>COVID-19-Fälle im Säuglingsalter</i>	50
4.5.1	Epidemiologie	50
4.5.2	COVID-19-Schweregrad	50
4.5.3	Klinische Präsentation	50
4.5.4	Diagnostik	53
4.5.5	Therapie und Behandlungsergebnis	54
4.6	<i>Vergleich der klinischen Präsentation der an COVID-19 erkrankten Säuglinge mit Kindern > 1 Jahr</i>	54
4.7	<i>Asymptomatisch infizierte Kinder und Jugendliche</i>	56
4.7.1	Epidemiologie	56
4.7.2	Klinische Präsentation	56
4.7.3	Diagnostik	57
4.7.4	Therapie	57
5	Diskussion	59
5.1	<i>Diskussion des Studienablaufes und des Screeningverfahrens</i>	59
5.1.1	Datenerhebung	59
5.1.2	PCR-Methode	60
5.2	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	62
5.2.1	Teststrategie	62
5.2.2	Epidemiologie	63
5.2.3	COVID-19-Schweregrad und Risikofaktoren für einen schweren Infektionsverlauf	65
5.2.4	Klinische Präsentation	67
5.2.5	Diagnostik	70
5.2.6	Therapie und Behandlungsergebnis	71
5.2.7	COVID-19-Schweregrad im Säuglingsalter	72
5.2.8	Klinische Präsentation im Säuglingsalter	74
5.2.9	Diagnostik COVID-19 erkrankter Säuglinge	78
5.2.10	Therapie und Behandlungsergebnis COVID-19 erkrankter Säuglinge	78
5.2.11	Vergleich der klinischen Präsentation der Säuglinge mit Kindern > 1 Jahr	80
5.2.12	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome	81
5.2.13	COVID-19-Impfung bei Kindern und Jugendlichen	84
6	Zusammenfassung	92
7	Auswertungsbogen zur Dokumentation der klinischen Präsentation, Diagnostik und Therapie im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion am ZKJM UM	94
8	Literaturverzeichnis	98
9	Danksagung	108

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Einteilung des COVID-19-Schweregrades	14
Tabelle 2.2 :	Diagnosekriterien für MIS-C	17
Tabelle 4.1 :	Testergebnisse am ZKJM UM	27
Tabelle 4.2 :	Vergleich der Inzidenz in der Altersgruppe <1 und >1 Jahr am ZKJM UM...	28
Tabelle 4.3:	Quotient aus Fallzahl und Mittelwert getesteter Patienten am ZKJM UM	31
Tabelle 4.4 :	Quotient aus Fallzahl am ZKJM UM und Mittelwert der Fallzahlen im LK Mainz-Bingen.....	34
Tabelle 4.5 :	Quotient aus Fallzahl am ZKJM UM und Mittelwert der Fallzahlen im SK Mainz	34
Tabelle 4.6 :	Epidemiologische Daten und Einteilung der COVID-19-Schweregrade am ZKJM UM.....	37
Tabelle 4.7:	Therapeutische Maßnahmen bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen am ZKJM UM.....	43
Tabelle 4.8:	Therapeutische Maßnahmen bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-14 Jahren am ZKJM UM	49
Tabelle 4.9:	Therapeutische Maßnahmen bei COVID-19 erkrankten Säuglingen am ZKJM UM	54
Tabelle 4.10 :	Klinische Präsentation der an COVID-19 erkrankten Säuglinge im Vergleich zu Kindern > 1 Jahr am ZKJM UM.....	55
Tabelle 5.1 :	Vergleichende Auswertung des COVID-19-Schweregrades im Kindes und Jugendalter	66
Tabelle 5.2 :	Vergleichende Auswertung der klinischen Präsentation COVID-19 erkrankter Kinder und Jugendlicher	69
Tabelle 5.3 :	Vergleichende Auswertung der Therapie von COVID-19 erkrankten Säuglingen	79
Tabelle 5.4 :	Vergleichende Auswertung der Organmanifestation bei Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome.....	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1 : Grafische Darstellung der positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten am ZKJM UM.....	28
Abbildung 4.2 : Anzahl der durchgeführten PCR-Tests am ZKJM UM	29
Abbildung 4.3 : Anzahl getesteter Patienten in Bezug auf die monatliche Fallzahl am ZKJM UM.....	30
Abbildung 4.4 : COVID-19-Fälle im LK Mainz-Bingen und SK Mainz	32
Abbildung 4.5 : Fallzahl im LK Mainz-Bingen und SK Mainz in Bezug auf die monatliche Zahl positiv auf SARS-CoV-2 getesteter Patienten am ZKJM UM.....	33
Abbildung 4.6 : Altersverteilung der positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kinder und Jugendlichen am ZKJM UM	38
Abbildung 4.8 : Häufigkeitsverteilung respiratorischer Symptome bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen am ZKJM UM.....	39
Abbildung 4.9 : Häufigkeitsverteilung allgemeiner Symptomen COVID-19 erkrankter Kinder und Jugendlichen am ZKJM UM	40
Abbildung 4.10 : Häufigkeitsverteilung gastrointestinaler Symptome bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen am ZKJM UM.....	41
Abbildung 4.11 : Häufigkeitsverteilung respiratorischer Symptome bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-14 Jahren am ZKJM UM.....	46
Abbildung 4.12 : Häufigkeitsverteilung gastrointestinaler Symptome bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-14 Jahren am ZKJM UM.....	47
Abbildung 4.13 : Häufigkeitsverteilung von Allgemeinsymptomen bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-14 Jahren am ZKJM UM.....	48
Abbildung 4.14 : Häufigkeitsverteilung respiratorischer Symptome bei COVID-19 erkrankten Säuglingen am ZKJM UM	51

Abbildung 4.15 : Häufigkeitsverteilung gastrointestinaler Symptome bei COVID-19 erkrankten Säuglingen am ZKJM UM	52
Abbildung 4.16 : Häufigkeitsverteilung von Allgemeinsymptomen bei COVID-19 erkrankten Säuglingen am ZKJM UM	53
Abbildung 5.1 : Vergleichende Auswertung der respiratorischen Symptomatik bei COVID-19 erkrankten Säuglingen	75
Abbildung 5.2 : Vergleichende Auswertung der gastrointestinalen Symptomatik bei COVID-19 erkrankten Säuglingen	76
Abbildung 5.3 : Vergleichende Auswertung von Allgemeinsymptomen COVID-19 erkrankter Säuglinge	77

Abkürzungsverzeichnis

SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
COVID-19	Corona virus disease 2019
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
S-Protein	Spike-Protein
ACE-2	Angiotensin-converting enzym 2
RT-PCR	Real Time Quantitative-Polymerase-Kettenreaktion
POCT	Point-of-Care-Testing
NEAR	nicking enzyme amplification reaction
LAMP	loop mediated isothermal amplification
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom
PIMS	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome
MIS-C	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
UK	Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland
RCPCH	Royal College of Paediatrics and Child Health
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
STAKOB	Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger
CPAP	continuous positive airway pressure
BNP	Brain Natriuretic Peptide
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
ZKJM UM	Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz
DJI	Deutsches Jugendinstitut
LK	Landkreis

SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SK	Stadtkreis
ASS	Aspirin
SD	Standardabweichung

1 Einleitung

Gerade Kinder und Jugendliche zählen zu der Altersgruppe, die besonders nachhaltig unter der Pandemie und den damit verbundenen Einschränkungen leidet (1). Die Kollateralschäden von Schul- und Kitaschließungen sind in ihren weitreichenden Folgen bisher nur unzureichend beachtet worden und erwecken zusätzlich bei Eltern die Angst, Kinder seien eine besonders gefährdete Altersgruppe (2). Um Klarheit über die tatsächliche Gefährdung von Kindern durch SARS-CoV-2 zu schaffen, ist die Auswertung der Daten zur Hospitalisierung, klinischem Verlauf, Komplikationen und Sterblichkeit von besonderer Bedeutung. Insgesamt ist damit zu rechnen, dass in den nächsten Monaten ein erheblicher Teil der Kinder und Jugendlichen in Kontakt mit dem Virus kommt oder sich infiziert (3). Auch mit Blick auf mögliche Forderungen nach erneuten Beschränkungen für diese Altersgruppe und eine zunehmende Debatte über Impfungen der 0- bis 5-Jährigen, kommt der Analyse der Daten zur klinischen Präsentation bei Kindern eine außerordentliche Bedeutung zu.

Prinzipiell sind Kinder aller Altersgruppen empfänglich für SARS-CoV-2 und können das Virus übertragen (4). Der Großteil der Kinder bedarf keiner stationären Aufnahme und erkrankt nur selten schwer (5). SARS-CoV-2-Infektionen im Kindes- und Jugendalter verlaufen meist mild und selbstlimitierend, wobei sich die klinische Präsentation sehr variabel darstellt. Der Vergleich zwischen den gemeldeten COVID-19-Fällen in der Altersgruppe der Kinder und bevölkerungsweiten Antikörper-Tests in Deutschland lassen auf eine hohe Zahl asymptomatischer Infektionen schließen (6). Die Vermutung liegt dementsprechend nahe, dass auch Kinder mit bestehenden Vorerkrankungen lediglich meist mild erkranken und Kinder als Indexfall generell unterschätzt werden könnten (7). Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, dass insbesondere jüngere Kinder weniger anfällig für Infektionen zu sein scheinen und gleichzeitig seltener zu einer Weitergabe des Erregers beitragen als Erwachsene (2).

Als Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf im Kindesalter nennt das Robert-Koch-Institut (RKI) pulmonale und kardiale Grunderkrankungen. In seltenen Fällen können Kinder ein Krankheitsbild, welches als Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) bezeichnet wird, entwickeln (8). Die Krankheitsverläufe entsprechen nicht einer typischen Lungeninfektion, sondern zeichnen sich durch gastroenterologische Beschwerden und Ähnlichkeit zu einem atypischen Kawasaki-Syndrom aus (9).

1.1 Hintergrund der Dissertation

Aufgrund der zunehmenden Impfquote bei Erwachsenen, der bisher fehlenden allgemeinen Empfehlung zur COVID-19-Impfung in der Altersgruppe der 0- bis 5-Jährigen und einer fortwährenden Änderung der zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten, ist eine zunehmende Bedeutung der Kinder und Jugendlichen am Pandemiegeschehen zu erwarten (10). Die Frage in welchem Maß Kinder durch eine Infektion gefährdet sind und die mögliche Identifizierung von Symptom-Konstellationen mit einer höheren Spezifität für das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion ist dementsprechend von zentralem Interesse. Über ein potenzielles Risiko für einen schweren Verlauf wird in der Literatur bei Kindern im Säuglingsalter diskutiert (11). Klinische Daten nicht hospitalisierter Säuglinge sprechen hingegen nicht zwingend dafür (7). Aufgrund eines altersbezogenen hohen Anteils an positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kindern < 1 Jahr am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz (ZKJM UM) bietet sich eine nähere Betrachtung der klinischen Präsentation in dieser Altersgruppe an. In der Dissertation sollen anhand der Auswertung der im Verlauf eines Jahres positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Fälle diese Aspekte analysiert und beleuchtet werden.

Die Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Impfindikation insbesondere von jungen Kindern ist besonders sorgfältig zu prüfen und nicht so offensichtlich wie bei der Impfung von Erwachsenen. Auch hierzu soll die Analyse der klinischen Präsentation am ZKJM UM einen möglichen Beitrag leisten.

Anfänglich wurden Kinder mit milden Symptomen oder im Fall eines positiv getesteten Elternteiles aufgrund unzureichender Testkapazität häufig nicht getestet (1). Die Auswertung der Testungen auf SARS-CoV-2 am ZKJM UM soll Rückschlüsse auf das Infektionsgeschehen zu Beginn der Pandemie in dieser Altersgruppe liefern und als Hinweis für einen zukünftigen Umgang mit Testungen bei Kindern und Jugendlichen dienen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Virologie

2.1.1 Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2

SARS-CoV-2 ist ein neuartiges Coronavirus, welches Anfang 2020 als Auslöser der COVID-19-Erkrankung identifiziert wurde und genetisch eng mit SARS-CoV verwandt ist. Bereits Ende Dezember 2019 wurde in Wuhan (Provinz Hubei, China) über einzelne Fälle schwerer viraler Pneumonien berichtet, welche sich auf keinen bis dahin bekannten Erreger zurückführen ließen (12).

Der Erreger ist den Coronaviridae zuzuordnen, in der die große Unterfamilie der Orthocoronavirinae vier Gattungen umfasst (Alpha-, Beta-, Gamma- und Deltacoronavirus). Ihre Fähigkeit zur homologen Rekombination ermöglicht es ihnen, leicht ihr Wirtsspektrum zu erweitern und Artengrenzen zu überspringen (13). Weite Verbreitung finden sie insbesondere bei Säugetieren und Vögeln. Es existieren insgesamt sieben bekannte humanpathogene Coronavirus-Spezies, welche den zwei Genera der Alpha- und Betacoronaviren zuzuordnen sind. Zu den Alphacoronaviren zählen hierbei die Spezies HCoV-229E und HCoV-NL63, wohingegen die Betacoronaviren HCoV-HKU1 und HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2 umfassen. Vier dieser Spezies kursieren weltweit endemisch: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 und HCoV-OC43 (14).

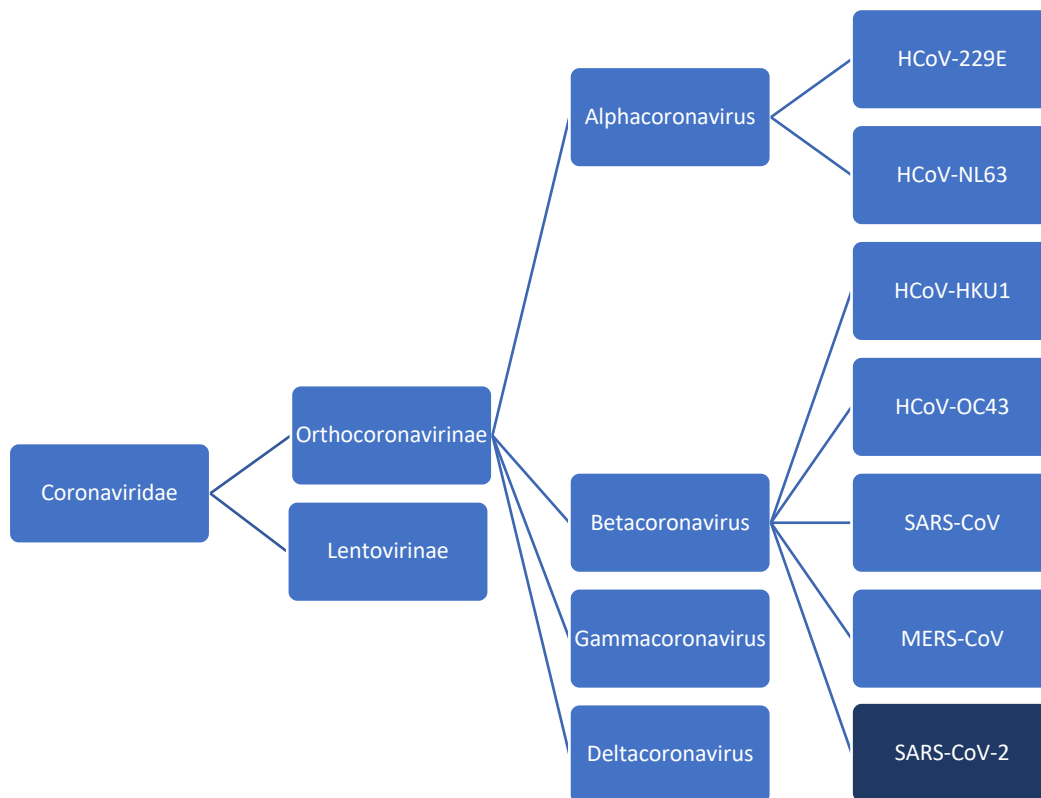


Abbildung 2.1: genetischer Ursprung von SARS-CoV-2 (14). Die Abbildung zeigt die sieben bekannten humanpathogenen Coronavirus-Spezies, welche den zwei Genera der Alpha- und Betacoronaviren zuzuordnen sind. SARS-COV-2 zählt zu den Betacoronaviren.

Primär sind sie Verursacher von Erkältungskrankheiten. Zur Risikogruppe für schwere Pneumonien im Rahmen einer Infektion zählen Kleinkinder sowie alte und immunsupprimierte Patienten (15). SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2 sind erst kürzlich aus tierischen Reservoiren auf den Menschen übergetreten (16). Infektionen mit diesen Erregern können zu Erkrankungen mit tödlichem Verlauf führen.

SARS-CoV-2 stammt hierbei höchstwahrscheinlich von einem in Fledermäusen vorkommenden natürlichen Betacoronavirus ab, welcher sich im Rahmen einer Spontanmutation auf den Menschen als neuen Wirt anpassen konnte. Möglicherweise fand der Übergang dieses SARS-CoV-2-Vorläufervirus über ein weiteres Tier als Zwischenwirt statt, was ähnlich wie bereits bei SARS-CoV nachgewiesen, zusätzlich die Anpassung des Virus an den Menschen begünstigte (17). Die größte Ähnlichkeit weist das neuartige Coronavirus mit einer Übereinstimmung von 96,3% mit CoV RaTG13 auf, welches 2013 von einer Fledermaus in Yunnan isoliert wurde (18).

Coronaviren sind membranumhüllte RNA-Viren, welche Virione mit einem Durchmesser von 80-140 nm bilden und große Oberflächenproteine (Spikes) besitzen. Ihr einzelsträngiges RNA-Genom mit positiver Polarität besitzt eine Länge von rund 30 Kilobasen und verfügt damit

über das größte Genom aller RNA-Viren. Das Virus setzt sich aus vier Strukturproteinen (S, E, M, N) sowie nichtstrukturellen Proteinen, die für die Virusreplikation zuständig sind, zusammen. Die S-, E-, M-Proteine sind hierbei in der Virusmembran eingelagert. Diese umhüllt das Nukleokapsid, das wiederum aus Nukleoprotein und Virusgenom besteht (15). Um in die Wirtszelle zu gelangen, besitzt das Virus ein S- (Spike) Protein, welches sich aus einer S1- und einer S2-Untereinheit zusammensetzt. Die S1-Untereinheit enthält die Rezeptor binding domain, welche eine Bindung zum Wirtszellrezeptor herstellt. Danach vermittelt die S2-Untereinheit die Fusion von Virushülle und Zellmembran (14).

Der Eintritt des Virus in die Wirtszelle erfolgt ausschließlich mit Hilfe des ACE-2 Rezeptors. Dieser Prozess wird von Proteasen wie TMPRSS2 unterstützt (12). In Zellkultursystemen konnte auch die Nutzung von anderen Rezeptoren gezeigt werden, deren klinische Relevanz jedoch noch unklar ist (17). Eine besonders hohe Dichte an ACE-2-Rezeptoren und TMPRSS2 befindet sich im Nasenepithel, was eine effiziente Vermehrung und Ausscheidung des Erregers aus dem oberen Respirationstrakt ermöglicht (19). Eine Studie von Ziegler et al. legt nahe, dass SARS-CoV-2 zusätzlich selbst, basierend auf einer erhöhten Interferonausschüttung, eine Hochregulation von ACE2-Rezeptoren induziert (20). Neben dem Respirationstrakt findet man eine hohe ACE-2-Rezeptordichte auf den Enterozyten, dem Nierenepithel, den Myokard- und den Gefäßendothelzellen. Ein Organotropismus konnte für Lunge, Niere, Darm, ZNS und Herz nachgewiesen werden, was für die Heterogenität der klinischen Symptomatik eine entscheidende Rolle spielt (21).

Der Pathomechanismus von SARS-CoV-2 beruht u.a. auf einer Zytolyse, welche auf der direkten Schädigung der Wirtszelle im Rahmen der initialen Replikation in den Atemwegen beruht. Dieser Prozess findet primär in der Frühphase der Infektion statt. Ebenfalls werden organspezifische Entzündungsreaktionen im Rahmen der Infektion beschrieben, welche sich beispielsweise auf neurologischer Ebene in Form eines Delirs oder einer Enzephalopathie bei intensivmedizinisch betreuten COVID-19-Patienten äußern können (22).

Des Weiteren spielt eine Dysregulation des Renin-Angiotensin-Systems eine zentrale Rolle, welche zu einer Endothelschädigung insbesondere der kleineren Gefäße führt. Entscheidend scheint hierbei die Schädigung der Innenwand der Gefäße zu sein, welche zu einer Störung des Gerinnungssystems und daraus resultierenden Thrombosen führt (17). Histologische Analysen der Pulmonalgefäße von an COVID-19 verstorbenen Patienten zeigen ausgeprägte Thrombembolien mit mikroangiopathischer Gefäßschädigung (23).

SARS-CoV-2 ist in der Lage sich effektiv dem angeborenen Immunsystem zu entziehen, indem es virale Proteine produziert, die einzelne Komponente der immunologischen Abwehr blockieren oder zerstören. Darüber hinaus kann das Virus auch eine dysregulierte und von Entzündung dominierte Immunantwort auslösen (24). Dieser Prozess spielt insbesondere in der Spätphase der Infektion eine zentrale Rolle und läuft damit unabhängig von der

Virusvermehrung ab, welche die Reaktion zwar initiiert, jedoch im weiteren Verlauf entkoppelt vom Virus voranschreitet. Es kommt zu einem Konzentrationsanstieg der Zytokine, einer unkontrollierten Aktivierung von Immunzellen, sowie einer unzureichenden Antikörperantwort, welche nicht in der Lage ist, die Infektion effektiv zu kontrollieren (14, 17).

2.1.2 Virusvarianten

Eine Herausforderung stellt die genetische Variabilität von SARS-CoV-2 dar, welche Grund für ständig neu entstehende Virusvarianten mit teils veränderten biologischen Eigenschaften ist (17). Die Viren erwerben in zunehmender Zahl polymorphe Nukleotidpositionen in verschiedenen Leserastern des viralen Genoms wie z.B. nsp2, nsp6, RDRP, S, ORF3A, ORF8 und N. Anhand dieser Variationen können die Viren in Claden bzw. Linien unterteilt werden. Im Zentrum der Forschung steht insbesondere die Frage, inwieweit sich bestimmte Mutationen auf die Eigenschaften des Virus wie die Übertragbarkeit, die Virulenz oder die Immunogenität auswirken (25).

Virusvarianten, welche die Spike-Mutation D614G aufweisen, waren zu Beginn der Pandemie noch selten, sind mittlerweile aber vorherrschend, was sich auf eine höhere Transmissibilität zurückführen lässt (26). Auf Ebene des Virus ist dies mit einer Änderung im Bereich des Spike Proteins assoziiert, welche die Bindung an das ACE-2-Rezeptorprotein der Zielzelle begünstigt. Dies geht mit einer höheren in vitro Infektiosität der Viruspartikel einher, die außerdem eine effektivere Vermehrung insbesondere im Nasenepithel bewirkt (27). Das Resultat ist eine höhere Übertragungsrate im Tierexperiment (27) sowie eine erhöhte Viruslast in klinischen Proben aus dem oberen Respirationstrakt. Ein Zusammenhang zwischen höherer Transmissibilität und einem schwereren klinischen Verlauf konnte hingegen nicht gezeigt werden.

Eine Variante unter Beobachtung (Variant of Interest) ist eine SARS-CoV-2-Variante, welche eine Phänotypänderung aufweist, die sich vermutlich oder gesichertermaßen auf den Phänotyp des Virus auswirkt, oder mehrere Fallcluster oder Fälle in verschiedenen Ländern verursacht hat, oder von der WHO als Variante unter Beobachtung klassifiziert wurde.

Als besorgniserregende Variante (Variant of Concern) ist eine Virusvariante mit veränderter Erregereigenschaft zu verstehen, welche erwiesenermaßen die Epidemiologie, die klinische Präsentation, die Effektivität von Gegenmaßnahmen, diagnostische Nachweismethoden, Impfstoff oder Therapeutika in negativer Weise beeinflusst (28).

Derzeit hat die WHO fünf SARS-CoV-2-Varianten als Variant of Concern klassifiziert: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2. und B.1.529 (29). Gemäß dem Nomenklatursystem der WHO werden

diese nach griechischen Buchstaben in der Reihenfolge ihrer Entdeckung auch als Alpha-, Beta-, Gamma-, Delta- und Omikron-Variante bezeichnet.

Über die zunehmende Verbreitung der Virusvariante B.1.1.7 (Alpha) wurde seit Mitte Dezember 2020 aus dem Vereinigten Königreich berichtet. Diese Viren zeichnen sich durch eine hohe Anzahl an nicht-synonymen Polymorphismen im Spike Protein sowie anderen Genombereichen aus, von denen sich mindestens vier Aminosäureänderungen auf die phänotypische Eigenschaft des Erregers auswirken können. Die Fallsterblichkeitsrate ist gegenüber dem Wildtyp erhöht (30). Epidemiologische Modellierungen implizieren eine 1,5-fach erhöhte Reproduktionszahl dieser Variante. Als ursächlich wird eine höhere Viruslast, eine erhöhte ACE-2-Rezeptoraffinität sowie eine eventuell verlängerte Ausscheidungsdauer bei Infektion angenommen. Die Alpha-Variante entwickelte sich in der ersten Jahreshälfte 2021 auch in vielen anderen Ländern einschließlich Deutschlands zur vorherrschenden Variante (31).

Die in Indien erstmals entdeckte Virusvariante B.1.617.2 (Delta) wurde im Mai 2021 zur besorgniserregenden Variante erklärt. Es liegen deutliche Hinweise für eine erhöhte Übertragbarkeit dieser Variante vor (32). Die Delta-Variante wurde seit März 2021 in Deutschland nachgewiesen und hat dementsprechend höchstwahrscheinlich in dem von uns erfassten Untersuchungszeitraum noch keine Rolle gespielt (14). Gleiches gilt für die Variante B.1.1.529, welche am 26.11.2021 von der WHO zur besorgniserregenden Virusvariante erklärt wurde und ebenfalls erst nach unserem Beobachtungszeitraum auftrat. Phylogenetische Untersuchungen zeigen, dass Omikron sehr stark von den bisherigen SARS-CoV-2-Varianten divergiert. Der Omikron-Variante werden mittlerweile zahlreichen Sublinien zugerechnet: BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.3, BA.4/BA.5 (14). Die anderen besorgniserregenden Varianten wurden fast vollständig verdrängt, was sich auf einen epidemiologischen Übertragungsvorteil der Omikron-Variante gegenüber den zuvor zirkulierenden Varianten zurückführen lässt. Modellierungsdaten deuten darauf hin, dass dem sowohl eine immunevasive Eigenschaft der Virusvariante als auch eine erhöhte intrinsische Transmissibilität zugrunde liegt, z.B. aufgrund einer geringeren minimal erforderlichen Infektionsdosis (33). Seit Juni 2022 dominiert die Omikron-Sublinie BA.5 (14).

2.1.3 Probenentnahme

Bei der Gewinnung von Probenmaterial zum Erregerdirektnachweis wird zwischen Untersuchungsmaterial aus den oberen und tiefen Atemwegen unterschieden, welche je nach klinischer Situation und Fragestellung Einsatz finden sollten. Die Diagnostik der oberen Atemwege umfasst einen Nasopharynx- sowie einen Oropharynx-Abstrich. Derzeit stellt der Nasopharynx-Abstrich die Referenzmethode der Probenentnahme für den SARS-CoV-2-Nachweis dar (34). Zum Abstrich sind für den Virusnachweis geeignete Tupfer erforderlich.

Die Gewinnung des Probenmaterials aus den tiefen Atemwegen umfasst die bronchoalveoläre Lavage, sowie die Testung von Sputum und Trachealsekret.

Verschiedentlich wird die Verwendung anderer Probenentnahmen wie Rachenspülwasser oder Speichel diskutiert (35). Die Verwendung solcher Probenentnahmen erfordert eine enge Absprache mit dem entsprechenden Labor und sollte aufgrund bisher fehlender Erfahrungswerte nur in speziellen Settings Anwendung finden. Die Sensitivität kann hierbei mehr oder weniger den oben beschriebenen Methoden unterlegen sein (36, 37).

2.1.4 RT-PCR

Zur Klärung des Verdachts auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 wurden als labordiagnostische Untersuchung PCR-Nachweis-Systeme entwickelt und validiert. Die Real Time Quantitative PCR (RT-PCR) gilt als Goldstandard zum Nachweis einer akuten Infektion mit dem Erreger. Erste Sequenzierungsdaten wurden bereits Januar 2020 veröffentlicht, sodass zügig universell einsetzbare, spezifische PCR-Protokolle etabliert werden konnten, anfänglich als Inhouse-Testverfahren (38). Derzeit stehen eine Reihe von kommerziellen Testsystemen mit hoher Spezifität und unterschiedlicher Bearbeitungsdauer zur Verfügung (37). Dabei werden verschiedene Zielsequenzen (E-Gen, N-Gen, Orf-Gen, M-Gen) des Virus und unterschiedliche Auswertalgorithmen eingesetzt (38).

Bei der RT-PCR handelt es sich um eine Vervielfältigungsmethode für Nukleinsäuren, die auf dem Prinzip der herkömmlichen Polymerase-Kettenreaktion (PCR) beruht und zusätzlich eine Quantifizierung der RNA ermöglicht. Die Quantifizierung wird mit Hilfe von Fluoreszenz-Messungen, die in Echtzeit (real time) während eines PCR-Zyklus erfasst werden, durchgeführt. Die Fluoreszenz nimmt hierbei proportional zur Menge der PCR-Produkte zu. Anhand der Fluoreszenzsignale wird am Ende des Durchgangs, welcher aus mehreren Zyklen besteht, die Quantifizierung durchgeführt. Eine korrekte Quantifizierung ist aufgrund optimaler Reaktionsbedingungen nur in der exponentiellen Phase der PCR möglich (39).

Im ersten Schritt werden die Nukleinsäuren aus Patientenproben und der zugegebenen internen Kontroll-RNA simultan extrahiert. Die Nukleinsäure wird durch Zugabe von Proteinase und Lysereagenz zur Probe freigesetzt. Die Nukleinsäuren binden an der speziellen Oberfläche, wobei nicht gebundene Substanzen und Verunreinigungen durch anschließende Waschschriffe entfernt werden. Die aufgereinigte Nukleinsäure wird im Folgenden mit einem Elutionspuffer mit erhöhter Temperatur von der Oberfläche eluiert.

Zur selektiven Amplifikation der Zielnukleinsäure aus der Probe werden Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, welche an eine für SARS-CoV-2 spezifische Zielregion binden. Die interne RNA-Kontrolle wird mittels nicht-kompetitiver sequenzspezifischer Forward- und Reverse-Primer, die keine Homologie mit dem Coronavirus-Genom aufweisen, selektiv amplifiziert.

Im nächsten Schritt kommt ein PCR-Mastermix zum Einsatz, welcher u.a. Detektionssonden enthält, die spezifisch für SARS-CoV-2 und die Nukleinsäure der internen RNA-Kontrolle sind. Die Detektionssonden sind alle mit fluoreszierenden Rezeptorfarbstoffen markiert. Jede Sonde ist zusätzlich mit einem zweiten Farbstoff versehen, der als Quencher dient. Die Fluoreszenzsignale intakter, nicht an die Zielregion gebundenen Sonden, werden durch den Quencher-Farbstoff unterdrückt. Während der PCR-Amplifikation werden die Sonden an die einsträngigen DNA-Templates hybridisiert. Dies führt zur Spaltung der Sonde durch die 5'-3'-Exonukleaseaktivität der DNA-Polymerase. Es kommt zur Abtrennung des Reporter- und Quencher-Farbstoffes, sodass ein Fluoreszenzsignal entsteht. Mit jedem PCR-Zyklus steigt die Zahl gespaltener Sonden, und das kumulative Signal des Rezeptorfarbstoffes nimmt entsprechend zu. Jeder Rezeptorfarbstoff wird bei definierter Wellenlänge gemessen, was die gleichzeitige Detektion und Unterscheidung der amplifizierten Coronavirus-Zielregionen sowie der internen RNA-Kontrolle ermöglicht. Etwaige Verunreinigungen durch Amplifikate vorheriger PCR-Durchläufe werden durch Erwärmen beim ersten thermozyklischen Schritt durch ein im PCR-Mix enthaltenes Enzym zerstört. Neu gebildete Amplifikate bleiben hingegen unbeschädigt, da es zu einer Inaktivierung des Enzyms bei 55°C kommt (40).

2.1.5 Ct-Wert

Unter dem cycle threshold- (Ct) Wert versteht man eine variierende theoretische Größe im Rahmen der Quantifizierung von RNA-Molekülen während einer RT-PCR. Die Quantifizierung erfolgt mittels Fluoreszenzmessung mittels Photometer. Das Photometer plottet in einem Koordinatensystem eine exponentielle Messkurve. Die Fluoreszenzstärke bildet hierbei die Ordinatenachse und die Anzahl der Zyklen die Abszissenachse ab. An jenem Punkt, an welchem die Fluoreszenz den Hintergrund- bzw. Schwellenwert überschreitet, entspricht die Abszisse dem Ct-Wert. Je höher die Konzentration der DNA bzw. RNA in der Probenlösung, desto weniger Amplifikationszyklen sind nötig, um diesen Schwellenwert zu erreichen und dementsprechend niedriger fällt der Ct-Wert aus. Die Stärke der Fluoreszenz und damit die Höhe des Ct-Wertes hängen außerdem von den eingesetzten Reagenzien, der Verdünnung als auch von der Probennahme und Probenkonservierung ab. Bei konstanten Reaktionsbedingungen lässt sich aus diesem Wert die Konzentration der anfänglich vorhandenen DNA (RNA) quantifizieren (41, 42) .

Als Annäherung für einen Schwellenwert der Virus-RNA-Last haben mehrere Arbeitsgruppen Ct-„cut-off“-Werte im jeweils verwendeten Testsystem abgeleitet. Diese bewegen sich meist zwischen 31 und 34. Ringversuche zeigen, dass Ct-Werte von Labor zu Labor bei gleicher Viruslast voneinander abweichen können. Der Ct-Wert stellt somit einen semiquantitativen, von Labor zu Labor nicht vergleichbaren Messwert dar, solange ein Bezug auf eine Referenz fehlt. Mittlerweile sind solche quantitativen Referenzproben verfügbar. Eine Umrechnung von Ct-Werten in Virus-RNA-Lasten durch Kalibration mit Hilfe einer standardisierten Virus-RNA-Präparation sollte entsprechend angestrebt werden (37).

2.1.6 Point-of-Care-Diagnostik

Auch das Point-of-Care- (POCT) Format steht als molekulardiagnostischer Test beim Nachweis von SARS-CoV-2 zur Verfügung. POCTs können auf verschiedenen Technologien zum Nukleinsäurenachweis basieren. Dazu gehören das PCR-, das NEAR- (nicking enzyme amplification reaction) oder das LAMP- (loop mediated isothermal amplification) Verfahren. Sensitivität und Spezifität können zwischen den verschiedenen Systemen variieren, sind häufig, aber nicht immer, gleichwertig zur laborgestützten PCR-Diagnostik (37). Eine Studie von Gibani et al., welche eine parallele Testung von Probenmaterial mittels POCT und PCR Verfahren an drei Krankenhäusern umfasst, beschreibt eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 100% der POCT gestützten Diagnostik (43).

2.1.7 Übertragungswege

Hauptübertragungsweg stellt die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel dar, welche beim Atmen, Sprechen und Niesen entstehen. Je nach Partikelgröße bzw. den physikalischen Eigenschaften wird zwischen größeren Tröpfchen und kleineren Aerosolen unterschieden, wobei sich der Übergang zwischen beiden Formen fließend darstellt (7). Insbesondere Schreien und Singen produziert viele Aerosole, während beim Husten und Niesen zusätzlich vermehrt größere Partikel entstehen (44).

SARS-CoV-2-Viren können unter Laborbedingungen längere Zeit infektiös auf Flächen nachgewiesen werden (45). Deshalb ist die Infektion über kontaminierte Flächen in der unmittelbaren Umgebung einer infizierten Person nicht auszuschließen.

Zwar konnten in Studien bei COVID-19-Patienten PCR-positive Stuhlproben entnommen werden, jedoch handelte es sich hierbei nur selten um vermehrungsfähige Viren (46).

Ob die Konjunktiven eine Eintrittspforte für SARS-CoV-2 darstellen, ist bisher noch nicht eindeutig geklärt (47).

Abstandhalten, das Einhalten von Hygieneregeln, das Tragen von Masken sowie Lüften (AHA+L-Regel) sind Maßnahmen, die insbesondere die Übertragung nicht erkannter Infektionen verringern (8). Chirurgische Masken schützen hierbei effektiver als bei Influenza gegen Tröpfchen- und Aerosolbildung (7).

Die Ergebnisse von epidemiologischen Studien aus Deutschland zeigen, dass der Übertragungsschwerpunkt bei Kindern und Jugendlichen wesentlich im privaten und familiären und damit im außerschulischen Bereich liegt (3).

2.1.8 Stadien einer SARS-CoV-2-Infektion

Nach Eintritt der Infektion schließt sich mit einer Dauer von etwa 2-3 Tagen die Latenzphase an, während derer die infizierte Person weder Symptome entwickelt noch infektiös ist. Gegen Ende der Latenzzeit steigt die Viruslast in den Atemwegen deutlich an, was mit einem Anstieg der Infektiosität einhergeht. Da die Virusvermehrung exponentiell erfolgt, ist der Übergang von Latenzphase zu Infektiosität sehr gering und findet vermutlich innerhalb weniger Stunden statt (48). Die Infektiosität setzt damit oftmals bereits zwei Tage vor Symptombeginn ein. Die maximale Viruslast im Rachen ist meist zwischen dem 4. und 8. Tag nach Infektion erreicht. Die mittlere Inkubationszeit von SARS-CoV-2 liegt laut einer Meta-Analyse von McAloon et al. bei 5 bis 6 Tagen (49). Die 95. Perzentile der Inkubationszeit bei SARS-CoV-2 wird mit 10 bis

14 Tagen angegeben (50). Virusvariante Alpha bzw. Delta weisen möglicherweise eine um 1,5 bis 2 Tage verkürzte Inkubationszeit im Vergleich zum Wildtyp auf (51).

Die maximale Krankheitsschwere ist bei Personen ohne eingeschränktes Immunsystem nach 9 bis 11 Tagen erreicht. Zu diesem Zeitpunkt entscheidet sich, ob die klinische Präsentation rückläufig ist oder in eine schwere COVID-19 Pneumonie übergeht (17).

2.1.9 Suszeptibilität

Insgesamt weisen Studien auf eine geringe Empfänglichkeit von Kindern gegenüber SARS-CoV-2 im Vergleich zu Erwachsenen hin (4). Verschiedene protektive Faktoren werden in diesem Zusammenhang diskutiert. Von großer Relevanz scheint hierbei eine deutlich schnellere Interferonantwort nach Infektion im Vergleich zu Erwachsenen zu sein, was zu einer früheren Kontrolle der Infektion führt (52).

Ein systematisches Review von Streek et al. untersucht die altersbezogene Suszeptibilität für SARS-CoV-2 anhand von 32 Studien aus 21 Ländern. Die Auswertung ergab bei Kindern eine geringere Empfänglichkeit, wohingegen Jugendliche eine ähnliche Suszeptibilität im Vergleich zu Erwachsenen aufwiesen. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Seropositivitätsrate von erwachsenen Indexpersonen im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen gezeigt werden. Eine getrennte altersbezogene Auswertung ergab jedoch die niedrigste Seroprävalenz im Kindesalter, während Jugendliche ähnliche Seroprävalenzen wie Erwachsene aufwiesen (53).

Haushaltsuntersuchungen deuten auf eine gesteigerte Empfänglichkeit von mit der Alpha-Variante infizierten Kindern gegenüber dem Wildtyp hin (54, 55).

2.1.10 Infektiosität

Infizierte Kinder weisen im Nasopharynx eine vergleichbare Viruslast zu Erwachsenen auf (7). Eine Schwankung der Viruslast konnte im zeitlichen Verlauf gezeigt werden.

Der Anteil der Infektionen, welcher sich auf präsymptomatische Personen zurückführen lässt, wird auf 50% geschätzt (48). Nähere Daten zur Dynamik der Virusausscheidung bei Kindern fehlen derzeit. Es wird jedoch von einer längeren Virusausscheidung als bei Erwachsenen ausgegangen (7, 56). Welche Altersgruppe innerhalb des Kindesalters am infektiösesten ist, wird derzeit diskutiert. Es liegen jedoch Hinweise vor, dass die Viruslast von jüngeren Kindern

geringer ausfällt (57). Zwar ist die Transmission durch asymptomatische Kinder belegt, das Risiko einer Übertragung wird jedoch geringer geschätzt (58). In Studien konnte eine niedrigere Viruslast bei asymptomatischen im Vergleich zu symptomatischen Kindern gezeigt werden (59).

Verfügbare Studien zur Transmission weisen darauf hin, dass Kinder und Jugendliche eine untergeordnete Rolle bei der Weiterverbreitung des Virus spielen (55, 60, 61). Eine Seroprävalenzstudie von Galow et al. konnte in Deutschland eine signifikant niedrigere sekundäre Erkrankungsrate von <18-jährigen Indexfällen im Vergleich zu erwachsenen Indexfällen nachweisen. Es wurden keine Transmissionen von < 18-jährigen Indexpersonen auf Kinder und Jugendliche verzeichnet, wohingegen eine beträchtliche Anzahl von Transmissionen von erwachsenen Indexpersonen auf Familienangehörige im Kindesalter stattfanden (62).

2.1.11 Einteilung der COVID-19-Schweregrade

Die von uns verwendete Einteilung der Schweregrade richtet sich maßgeblich nach der von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) veröffentlichten Stellungnahme der verschiedenen Krankheitsverläufe im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion. Unterschieden wird hierbei in asymptomatische, milde, moderate, schwere, kritische und hyperinflammatorische Infektionsverläufe (7).

COVID-19-SCHWEREGRAD**KLINISCHE PRÄSENTATION**

ASYMPTOMATISCH	
MILD	Fieber und/oder Müdigkeit und/oder Symptome der oberen Atemwege → keine Pneumonie
MODERAT	Obige Symptome plus Atemwegssymptome wie Husten bzw. Tachypnoe und/oder reduzierte Nahrungsaufnahme und/oder Zeichen einer Lungenentzündung im Röntgen oder Ultraschall → Pneumonie ohne Sauerstoffbedarf
SCHWER	Obige Symptome plus eines der nachfolgenden: <ul style="list-style-type: none">➤ Sauerstoff < 92% bei Raumluft➤ Tachypnoe unabhängig von Fieber oder Schreien Atemfrequenz: > 60 (< 3 Monate), > 50 (3 – 12 Monate), > 40 (< 5 Jahre), > 30 (> 5 Jahr)➤ Systemische Symptome: Schläfrigkeit, Lethargie, Krampfanfälle und Dehydrierung➤ Sepsis → Pneumonie mit Sauerstoffbedarf
KRITISCH	<ul style="list-style-type: none">➤ akutes Atemnotsyndrom (ARDS)➤ Sepsis-assoziierte Organfunktionsstörung➤ Septischer Schock➤ Koma
HYPERINFLAMMATORISCH	<ul style="list-style-type: none">➤ ARDS➤ PIMS-TS / MIS-C

Tabelle 2.1: Einteilung des COVID-19-Schweregrades basierend auf der Stellungnahme der DGPI (7) Die Einteilung des COVID-19-Schweregrades erfolgt in asymptomatische, milde, moderate, schwere, kritische und hyperinflammatorische Infektionsverläufe. Die Ausprägung der pulmonalen Beteiligung ist hierbei ausschlaggebend.

Die Einteilung der COVID-19-Schweregrade durch das European Journal of Pediatrics entspricht weitestgehend dem der DGPI. Die Einteilung erfolgt in milde, moderate, kritische und schwere Infektionsverläufe. Ein höherer Stellenwert wird jedoch dem radiologischen Nachweis einer Pneumonie beigemessen (63).

Milde Erkrankungen beschränken sich hier auf den oberen Respirationstrakt ohne bestehende radiologische Auffälligkeiten der Lunge. Als **moderater** Verlauf wird die radiologisch gesicherte Pneumonie ohne das Vorliegen weiterer Komplikationen bezeichnet. Beim Vorliegen der obigen Symptome mit Anzeichen einer Progression der Erkrankung liegt eine **schwere** Erkrankung vor. Hierzu zählen neurologische Ausfälle, eine Tachypnoe, eine Hypoxie, eine Dehydrierung, Myokardverletzungen, eine Rhabdomyolyse oder Koagulopathien.

Als **kritisch** krank werden Patienten mit besonders schneller Krankheitsprogression bezeichnet. Intubationspflichtigkeit infolge eines ARDS, eine persistierende Hypoxie, ein septischer Verlauf sowie Multiorganversagen sind hierbei als Anzeichen einer raschen Progression zu werten (63).

2.1.12 Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome

Im Zusammenhang der COVID-19-Pandemie wurde im Frühjahr 2020 ein neues pädiatrisches Hyperinflammationssyndrom in Europa und Nordamerika beobachtet (7). Bereits im April 2020 beschrieb eine multizentrische Studie von Davies et al. eine mehr als 11-fach erhöhte Aufnahme von Kindern und Jugendlichen mit einem inflammatorischen Krankheitsbild auf den Intensivstationen im Vereinigten Königreich als in den Jahren zuvor (64).

Es handelt sich hierbei um eine schwere akute hyperinflammatorische Erkrankung, welche typischerweise 2 bis 4 Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion und auch bei initial asymptomatischem Infektionsverlauf auftreten kann (65). Dieser hyperinflammatorische Verlauf kann, wenn nicht frühzeitig diagnostiziert und antiinflammatorisch und intensivmedizinisch behandelt, einen letalen Verlauf nehmen (7, 55).

Derzeit existieren verschiedene Terminologien und Diagnosekriterien für die Hyperinflammation im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion. Das Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) prägte hierbei den Begriff des Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS), während das Center for Disease Control and Prevention (CDC) (66) und WHO die Bezeichnung des Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) etablierten (67). Nicht immer ist eine Abgrenzung zu einer möglichen hyperinflammatorischen Präsentation einer COVID-19-Erkrankung und einer akuten Infektion möglich. Die Erkrankung

sollte deshalb nicht als gesonderte Entität, sondern vielmehr als hyperinflammatorische Verlaufsform der SARS-CoV-2-Infektion betrachtet werden (7).

Der direkte Nachweis einer Kausalität zwischen der Infektion mit SARS-CoV-2 und dem neu beobachteten pädiatrischen Hyperinflammationssyndrom konnte jedoch bisher nicht erbracht werden. Bei einem Großteil der Patienten ist ein serologischer Nachweis möglich, wohingegen ein direkter Erregernachweis nur selten erbracht werden kann (68). Diese Beobachtung im Zusammenhang mit dem zeitlich versetzten Erkrankungsbeginn lassen auf eine postvirale immunologische Reaktion und keinen direkten Virusbefall als Auslöser des Krankheitsbildes schließen (69).

Auch wenn PIMS klinische und laborchemische Überlappungen zum Kawasaki-Syndrom und Toxic Shock Syndrom aufweist, unterschieden sich die Krankheitsbilder doch in der Pathophysiologie. Insbesondere die T-Zellantwort und die Freisetzung von Interleukin-17A im Rahmen des Kawasaki Syndroms variiert von der inflammatorischen Reaktion bei PIMS. Während beim Kawasaki Syndrom primär Biomarker, welche mit Arteriitiden und einer Koronargefäßerkrankung assoziiert sind, erhöht sind, richtet sich die Immunantwort bei PIMS vor allem gegen die Signaltransduktion des Immunsystems. PIMS-Patienten weisen ein sehr spezifisches Zytokinprofil auf, welches sich weder beim Kawasaki-Syndrom noch während des Zytokinsturms im Rahmen eines schweren Covid-19-Verlaufes zeigt (70).

Vergleicht man die klinische Präsentation mit der des Kawasaki-Syndroms, fällt eine häufigere kardiale und gastrointestinale Beteiligung bei PIMS-Patienten auf. Die kardiale Beteiligung äußert sich hierbei primär in Form einer Myokarditis. Der Anteil intensivmedizinisch behandelter Patienten ist im Rahmen von PIMS ebenfalls höher. Zudem weisen PIMS-Patienten ein besseres Ansprechen auf intravenös verabreichte Immunglobuline auf. Während PIMS häufig mit einer ausgeprägten Thrombozytopenie assoziiert ist, zeichnet sich das Kawasaki Syndrom durch eine charakteristische Thrombozytose aus (9).

Es werden verschiedene Faktoren diskutiert, die mit einem erhöhten Risiko für PIMS assoziiert sind. Neben genetischen Faktoren stellen möglicherweise Adipositas und Trisomie 21 prädisponierende Faktoren dar (7, 65). In einer Veröffentlichung von Jiang et al. wurde zusätzlich die Ethnizität (Afro-Amerikaner, Hispanics) als Risikofaktor identifiziert (69).

DIAGNOSEKRITERIEN NACH CDC

Alter	< 21 Jahre
Klinik (alle Kriterien erforderlich)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ≥24 h <u>Fieber</u> ≥38,0 °C ➤ Schlechter <u>Allgemeinzustand</u> mit Hospitalisierungsnotwendigkeit ➤ Mind. 2 beteiligte Organsysteme
Laborchemischer Hinweis auf Inflammation (mind. 1 der Kriterien erforderlich)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Erhöhung von <u>CRP</u>, <u>BSG</u>, <u>Fibrinogen</u>, <u>Procalcitonin</u>, <u>D-Dimer</u>, <u>Ferritin</u>, LDH oder <u>IL-6</u> ➤ Neutrophilie oder <u>Lymphopenie</u> ➤ Hypalbuminämie
Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Positiver Test mittels RT-PCR, Serologie oder <u>Antigen-Nachweis</u> oder <u>COVID-19-Exposition</u> innerhalb von 4 Wochen vor Symptombeginn <p>und Ausschluss anderer Diagnosen</p>

Tabelle 2.2 : Diagnosekriterien für MIS-C durch die CDC (7, 71). Im Zusammenhang der COVID-19-Pandemie wurde im Frühjahr 2020 ein neues pädiatrisches Hyperinflammationssyndrom in Europa und Nordamerika beobachtet. Derzeit existieren verschiedene Terminologien und Diagnosekriterien für die Hyperinflammation im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion. Die CDC prägte hierbei den Begriff des Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), dessen Diagnosekriterien in der Tabelle zusammengefasst sind.

2.1.13 Klinische Präsentation

Die Symptomatik einer SARS-CoV-2-Infektion präsentiert sich sehr variabel. Bereits zu Beginn der Pandemie fiel auf, dass Ausprägung und Schwere des klinischen Bildes zwischen Altersgruppen, aber auch zwischen geographischen Regionen variieren (72). Für die Gruppe der Kinder und Jugendlichen werden in der Literatur wiederholt milde und selbstlimitierende Infektionsverläufe beschrieben (5). Ein Großteil der Kinder bleibt sogar asymptomatisch (10,

73). Schwere Krankheitsverläufe oder gar Todesfälle sind hingegen selten und werden in der Altersgruppe mit < 1% angegeben (11).

Bei den häufigsten in der ersten Infektionswelle in Deutschland erfassten Symptomen, welche an das RKI übermittelt worden waren, handelte es sich um Husten, Fieber und Rhinorrhoe. Weitere berichtete Beschwerden waren Allgemeinsymptome, Halsschmerzen, Atemnot, gastrointestinale Beschwerden, Pneumonie und ARDS. Zu den selten erfassten Symptomen zählen Myalgie, Brustschmerz, Herzrasen sowie Geschmacks- und Geruchsverlust (8). Neurologische und kutane bzw. systemische vaskulitische Komplikationen treten meist im Rahmen eines hyperinflammatorischen Verlaufs auf (7) .

Eine Unterscheidung einer SARS-CoV-2-Infektion von einer durch andere Viren ausgelösten Atemwegsinfektion ist allein aufgrund des klinischen Bildes nur schwer möglich. Das einzige Symptom, welches als relativ spezifisch für eine SARS-CoV-2-Infektion betrachtet werden kann, stellt ein Geruchs- und Geschmacksverlust dar (3).

In der Corona-KiTa-Studie, welche unter Leitung des Deutschen Jugendinstituts (DJI) und des RKI die SARS-CoV-2-Symptomatik von Kita-Kindern auswertet, fiel außerdem ein erheblicher Teil an Kindern auf, welcher lediglich ein Symptom zeigte (65%). Das am häufigsten dokumentierte Symptom stellte hierbei Rhinorrhoe dar. Bei 35% der 0- bis 5-Jährigen traten keine COVID-19 relevanten Symptome auf (10). Generell wird der Manifestationsindex in Studien bei Kindern geringer als bei Erwachsenen angegeben (74).

Der Anteil beatmungspflichtiger und intensivmedizinisch versorgter Patienten ist bei Kindern und Jugendlichen sehr gering. Lediglich 10% der stationär aufgenommenen Patienten bedurften laut Literatur und COVID-19-Survey der DGPI einer intensivmedizinischen Behandlung (7, 8, 63).

2.1.14 Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

Derzeit werden verschiedene potenzielle Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf diskutiert. Defekte der angeborenen Immunantwort, insbesondere des Interferonsystems, scheinen bei einem Teil der Patienten das Risiko deutlich zu erhöhen (17). Die Rolle internistischer Grunderkrankungen für den Krankheitsverlauf ist hierbei noch nicht abschließend geklärt. Eine Studie von Graff et al. konnte eine erhöhte Krankenhausaufnahme für Kinder mit pulmonaler Vorerkrankung wie Asthma, gastrointestinalen Erkrankungen, Diabetes mellitus, Immunsuppression, Adipositas und Frühgeburtlichkeit zeigen (75). Kinder mit Down-Syndrom wurden ebenfalls als besonders vulnerable Patientengruppe in Bezug auf einen schweren Infektionsverlauf identifiziert (76). Auf Grundlagen der von der DGPI erfassten

Daten hospitalisierter Kinder und Jugendlicher in Deutschland wurden Risikofaktoren für eine intensivmedizinische Behandlung ermittelt. Ein signifikant erhöhtes Risiko konnte hier bei Patienten mit Trisomie 21, bei vorliegender Koinfektion sowie bei Patienten mit primären Immundefekten nachgewiesen werden (55) .

Auch für die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder werden in der Literatur schwerere Infektionsverläufe beschrieben. In einer europaweiten Studie von Götzinger et al., welche prädisponierende Faktoren für eine intensivmedizinische Versorgung analysiert, wurde ein Alter < 1 Monat und das Vorliegen einer Vorerkrankung als wichtiger Risikofaktor identifiziert (11).

2.1.15 COVID-19-Impfung bei Kindern und Jugendlichen

Die STIKO empfiehlt allen Kindern und Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren eine Grundimmunisierung sowie eine Auffrischimpfung gegen COVID-19. Die Grundimmunisierung umfasst 2 Impfstoffdosen des mRNA-Impfstoffes Comirnaty 30 µg (BioNTech/Pfizer) im Abstand von 3 - 6 Wochen. Alternativ kann die Grundimmunisierung auch mit 2 Dosen des proteinbasierten Impfstoffes Nuvaxovid (Novavax) im Abstand von mindestens 3 Wochen erfolgen, welche seit dem 18.08.2022 für diese Altersgruppe ebenfalls von der STIKO empfohlen wird (77). Zusätzlich wird eine weitere Dosis als Auffrischimpfung mit einem Mindestabstand von 6 Monaten nach Grundimmunisierung empfohlen. Die Auffrischimpfung soll bevorzugt mit einem Omikron-angepassten Comirnaty-Impfstoff (Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4-5) erfolgen (78, 79).

Am 24.05.2022 wurde die STIKO-Empfehlung dahingehend erweitert, dass auch Kinder ohne Vorerkrankungen im Alter von 5 - 11 Jahren eine Impfstoffdosis vorzugsweise mit Comirnaty (10 µg) erhalten sollen. Ebenfalls ist die Verwendung von Spikevax (50 µg) für 6- bis 11-jährige Kinder laut Zulassung möglich. Eine Änderung der Impfempfehlung hinsichtlich einer Vervollständigung der Grundimmunisierung bzw. einer Auffrischimpfung hängt hierbei maßgeblich von dem weiteren Infektionsgeschehen ab. Bei einer zukünftig möglicherweise erforderlichen 2. COVID-19-Impfung hätte dies den Vorteil eines verlängerten Impfabstandes zwischen 1. und 2. Impfdosis. Ein größerer zeitlicher Abstand führt sowohl zu einer besseren Schutzwirkung als auch zu einer Verringerung des Risikos einer Myokarditis (80).

Kinder mit Vorerkrankungen sollen hingegen eine Grundimmunisierung bestehend aus 2 Impfdosen sowie eine Auffrischimpfung erhalten. Bei gesunden Kindern, welche sich im Umfeld von Personen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf trotz Impfung befinden, empfiehlt die STIKO ebenfalls eine Grundimmunisierung mit 2 Impfdosen (81).

Eine generelle Empfehlung zur Impfung der Kinder < 5 Jahre liegt derzeit nicht vor. Am 19.10.2022 sprach sich der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelbehörde für eine Zulassung der beiden mRNA-Impfstoffe in den beschriebenen Dosierungen in der Altersgruppe ab 6 Monaten bis 5 Jahren aus (82).

2.1.16 Therapie

Bislang hat sich noch keine effektive kausale Therapie zur Behandlung einer SARS-CoV-2-Infektion etabliert. Im Zentrum der Therapie stehen stattdessen optimal unterstützende Maßnahmen entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung. Dazu zählt neben der Gabe von Sauerstoff und dem Ausgleich des Flüssigkeitshaushaltes, die antibiotische Therapie bei ggf. vorliegender bakterieller Koinfektion sowie die Behandlung relevanter Grunderkrankungen. Es gibt zahlreiche antivirale Arzneimittel und spezifische Therapieansätze, deren Wirksamkeit in klinischen Untersuchungen an Covid-19-Patienten analysiert werden. Insbesondere bei Kindern ist die Studienlage jedoch insgesamt als unzureichend zu bewerten.

Prinzipiell orientiert sich die Therapie von pädiatrischen Patienten an Studienergebnissen und Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin. Die Behandlung von Kindern sollte im Rahmen von klinischen Studien erfolgen. Orientierung bietet hierbei die Datenbank des European Union Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>). Der Einsatz spezifischer antiviraler oder antiinflammatorischer Arzneimittel darf hierbei nur nach genauer Nutzen-/Risikoabschätzung erfolgen. Bei schweren Fällen sollte als beratende Instanz das Infektiologie-Beratungsnetzwerk der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und STAKOB hinzugezogen werden (7).

Prinzipiell sollte der Einsatz von direkt antiviral wirksamen Substanzen in der Frühphase der Infektion, der sogenannten replikativen Phase, erfolgen und damit möglichst vor dem Zeitpunkt der maximalen Virusvermehrung. Aufgrund der niedrigen Viruslast, welche in der Regel in der Spätphase der Infektion vorliegt, zeigt eine antivirale Therapie zu einem späteren Zeitpunkt keinen Nutzen mehr (17).

Sowohl für Remdesevir, Hydroxychloroquin als auch Lopinavir konnte eine Hemmung der Virusreplikation in vitro gezeigt werden (83, 84). Aufgrund von negativen Studienergebnissen mit fehlender Wirksamkeit in vivo wird mit Ausnahme von Remdesevir von einem weiteren Einsatz abgesehen (85).

Remdesevir erhielt am 3. Juli 2020 als direkt antiviral wirksames Arzneimittel eine bedingte Zulassung bei Erwachsenen und Kindern > 12 Jahre (Körpergewicht > 40kg) durch die

Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Die Zulassung beschränkt sich hierbei auf den Einsatz in der replikativen viralen Krankheitsphase bei Patienten mit Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht invasive Beatmung benötigen (86).

Insbesondere Hydroxychloroquine wurden anfänglich aufgrund bestehender Vorerfahrungen in der Pädiatrie als Therapieoption bei Patienten mit pCAP und Risikofaktoren angesehen (7). In einer umfangreichen retrospektiven Analyse konnte Hydroxychloroquin jedoch weder als Monotherapie noch in Kombination mit Azithromycin eine signifikante Reduktion der Mortalität erzielen (87).

Ebenfalls direkt antiviral wirksam sind monoklonale Antikörper, welche mit unterschiedlichen Zielstrukturen an den Rezeptorbindungsdomänen von SARS-CoV-2 binden und dadurch die Virusreplikation blockieren (88). Am 9. November 2020 erhielt Bamlanivimab 700mg (appliziert als intravenöse Einzeldosis) eine Emergency Use Authorization für die Behandlung COVID-19 erkrankter Kinder ab dem 12. Lebensjahr. Die Gabe ist primär für milde und moderate Krankheitsverläufe vorgesehen. Der Therapie sollte innerhalb von 3 Tagen nach positivem Testergebnis und innerhalb von 10 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden (89). Weitere Substanzen durchlaufen derzeit die klinische Prüfung (7).

Die Therapie erfolgt in erster Linie in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad. Milde und moderate Verläufe sollten ausschließlich symptomatisch behandelt werden. Eine antivirale Therapie kann bei Hochrisikopatienten erwogen werden.

Bei schweren und kritischen Verläufen sollte hingegen bei aktuellem direktem Erregernachweis eine antivirale Therapie in Erwägung gezogen werden. Die aktuelle Phase der Infektion ist hierbei ausschlaggebend für die Einleitung einer antiviralen Therapie. Insbesondere bei Kindern mit Risiko eines schweren respiratorischen Krankheitsverlaufs sollte ein Therapiebeginn früh in der replikativen viralen Phase erwogen werden.

Aufgrund eines möglichen Übergangs einer replikativen viralen Phase in einen hyperinflammatorischen Krankheitsverlauf können antiinflammatorische Aspekte der PIMS-Therapie auch bei COVID-19 assoziiertem ARDS/SIRS bedacht werden. In diesen seltenen Fällen ist dementsprechend auch der überlappende Einsatz von antiviralen Substanzen im Rahmen einer Einzelfallentscheidung denkbar.

Als immunmodulatorisch wirksame Substanz erhielt Dexamethason eine positive Empfehlung durch die EMA für den Einsatz bei COVID-19-Patienten, welche eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr oder Beatmung bedürfen (86). Eine standardmäßige Gabe von systemischen Glucocorticoiden wird basierend auf dem aktuellen Wissensstand bei COVID-19 erkrankten Kindern hingegen nicht empfohlen (7, 8).

Auf der Informationsplattform der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie auf den Seiten des RKI (www.rki.de/covid-19-therapie)

sind weiterführende Informationen und Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19 zu finden.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Erhebung der Daten wurde retrospektiv an hospitalisierten Kindern und Jugendlichen im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz (ZKJM UM) im Zeitraum vom 01.03.2020 bis zum 31.03.2021 durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde von dem Institut für Virologie und der Transfusionszentrale der Universitätsmedizin Mainz eine Liste aller durchgeführten Testungen im oben genannten Zeitraum angefordert und durch die Daten der Point-of-Care-Diagnostik der Poliklinik der Kinderklinik ergänzt.

Alle Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren mit positivem Testergebnis gingen in die Auswertung mit ein. Die Studie umfasst damit Kinder und Jugendliche mit sicherer COVID-19-Erkrankung, mit Verdacht auf COVID-19-Erkrankung bei SARS-CoV-2-Direktnachweis als auch asymptomatische Zufallsbefunde mit SARS-CoV-2-Direktnachweis (90).

Mit Ausnahme eines Patienten wurden alle Fälle mit SARS-CoV-2-Nachweis an der Kinderklinik im oben genannten Zeitraum ausgewertet. Grund für den Ausschluss des Patienten war das Fehlen jeglicher Dokumentation.

3.2 Datenerfassung und Dokumentation

Die Testergebnisse der Patienten wurden von dem Institut für Virologie, der Transfusionszentrale sowie der Point-of-Care Diagnostik der Poliklinik erfasst und gespeichert. Die Ergebnisse aller am Kinderklinikum durchgeführten Tests wurden an uns übermittelt und tabellarisch zusammengeführt. Zunächst wurden anhand der Geburtsdaten alle an Kindern und Jugendlichen (im Alter von 0 bis 18 Jahren) durchgeführten Testungen ermittelt. Alle positiven Testergebnisse im Rahmen von Verlaufskontrollen während eines Krankenhausaufenthaltes wurden als ein Fall gewertet. Um die Gesamtzahl der getesteten Patienten zu erhalten, wurden wiederholte Testungen eines Patienten im Rahmen von Verlaufskontrollen identifiziert und als eine getestete Person gewertet. Die Suche nach wiederholten Testungen fand für jeden Monat gesondert statt, um mögliche Tests im Rahmen einer Wiedervorstellung im Verlauf des Untersuchungszeitraums berücksichtigen zu können. Des Weiteren wurde anhand der Geburtsdaten die Zahl der getesteten Säuglinge erfasst. Über das COVID-19-Dashboard des RKI wurde die Fallzahl der 0- bis 14-Jährigen für den Landkreis Mainz-Bingen und den Stadtkreis Mainz im oben genannten Zeitraum abgefragt

(91). Die Daten wurden ebenfalls in einer Microsoft-Excel-Tabelle zusammengeführt, wobei die Zahl der Fälle pro Monat eingetragen wurde.

Alle positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kinder wurden mittels elektronischer Patientenakte (SAP) gesucht und die Befunde in einem Auswertungsbogen in Papierform erfasst. Eine Übertragung der Daten in Microsoft-Excel fand ausschließlich manuell statt. Bei der Auswertung der Daten wurden die positiv getesteten Kinder in verschiedene Subgruppen unterteilt und in separaten Excel-Tabellen zusammengefasst. Unterschieden wurde hierbei zwischen Patienten mit Ct-Werte < 30 und Kindern, bei denen während des gesamten Klinikaufenthaltes trotz mehrfacher Verlaufskontrollen Werte > 30 feststellbar waren. Der Ct-Wert von > 30 stellt hierbei den von den Laboren ermittelten „Cut-off“-Wert dar, welcher nach jetzigem Stand mit einer geringen Viruslast und einer fehlenden Infektiosität einhergeht (37).

Alle Kinder < 1 Jahr und > 1 Jahr wurden ebenfalls einer getrennten Auswertung unterzogen.

3.3 Auswertungsbogen

Der Auswertungsbogen dient der retrospektiven Zusammenstellung aller relevanten Parameter, um die klinische Präsentation der Patienten bestmöglich abzubilden. Drei Publikationen großer europäischer pädiatrischer Studien wurden als Orientierungshilfe zur Erstellung einer möglichst vollständigen Liste COVID-19 typischer Symptome und relevanter Laborparameter bei Kindern herangezogen (11, 63, 92).

Es fand ein Abgleich des Auswertungsbogen mit der elektronischen Patientenakte statt. Die dort beschriebenen Symptome wurden entsprechend auf dem Auswertungsbogen angekreuzt bzw. Freitextfelder ausgefüllt. Auch die am Aufnahmetag erhobenen Laborwerte und Vitalparameter wurden in den Auswertungsbogen eingetragen und im Falle eines auffälligen Befundes kenntlich gemacht. Anhand der klinischen Präsentation wurde eine Einteilung des COVID-19-Schweregrades von asymptomatisch bis hyperinflammatorisch vorgenommen. Hierbei fand insbesondere die Stellungnahme der DGPI zur klinischen Präsentation COVID-19 erkrankter Kinder Berücksichtigung (7).

Neben dem Alter, den Vorerkrankungen und der möglichen Infektionsquelle wurde die erfolgte radiologische und mikrobiologische Diagnostik abgefragt.

Der Auswertungsbogen umfasst ebenfalls verschiedene medikamentöse und respiratorische Therapieformen.

3.4 Mikrobiologisches Screeningverfahren

Zu Beginn der Pandemie im März 2020 wurden allein Kinder mit COVID-19-spezifischen Symptomen einer PCR-Testung unterzogen, wohingegen ab Juni 2020 eine systematische Testung aller Patienten im Rahmen eines Aufnahmescreenings erfolgte. Hierbei wurden „Virocult“ (Sigma Virocult[®], Medical Wire, Corsham, England) oder „e-swab“ (ESwab[®], Copan Diagnostics, Brescia, Italien) Röhrchen verwendet. Der Abstrich erfolgte beidseits der Tonsillen und der Wangenschleimhaut. Mit dem gleichen Abstrichtupfer wurde im Folgenden ein tiefer Nasenabstrich durchgeführt. Die gewonnene Probe wurde anschließend an das entsprechende Labor (Virologie, Transfusionszentrale) versendet oder direkt in der Poliklinik mittels Point-of-Care Diagnostik ausgewertet.

Je nach Labor fanden unterschiedliche PCR-Testsysteme Anwendung. In der Transfusionszentrale wurde der cobas[®] SARS-CoV-2-Test (Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, Schweiz) eingesetzt. Es handelt sich hierbei um eine Real-time RT-PCR. Zielgene zur Detektion von SARS-CoV-2 stellen hierbei konservierte Regionen innerhalb des ORF 1a/b und E-Gens dar (40).

In dem Institut für Virologie fanden verschiedene Methoden Anwendung. Hauptsächlich kam jedoch das „NeuMoDx System“ (NeuMoDx[™] Molecular Systems, Ann Arbor, Michigan, USA) zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um eine Real-Time Quantitative PCR. Das Multiplex Assay detektiert konservierte Regionen des SARS-CoV-2-Gens wie das Nsp2-Gen und das N-Gen (93).

Ebenfalls wurden Kartuschen der Firma Cepheid (Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2, Cepheid GmbH, Krefeld, Deutschland), kommerzielle Kits von Altona Diagnostics (Clinomicseurope, Budapest, Ungarn) sowie die PCR-Testsysteme QIAstat (QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel, QIAGEN GmbH, Hilden, Deutschland) und BIOFIRE[®] FILMARRAY[®] (BioFire Diagnostics, Salt Lake City, Utah, USA) verwendet.

Bei dem kommerziellen Kit von Altona Diagnostics handelt es sich um eine Real-time Quantitative PCR. Hierbei wird das S-Gen des SARS-CoV-2-Genoms mittels einer Fluorophor Cyp 5 markierten Sonde detektiert (94). Bei dem Testsystem QIAstat handelt es sich um eine Multiplex Real-time RT-PCR, welche neben SARS-CoV-2 noch 21 weitere Pathogene nachweisen kann. Das Panel zur Detektion von SARS-CoV-2 zielt auf das ORF 1b-Polygen sowie das E-Gen des SARS-CoV-2-Virusgenoms ab (95). Bei dem Testsystem BIOFIRE[®] FILMARRAY[®] handelt es sich ebenfalls um eine Multiplex Real-time RT-PCR, welche neben SARS-CoV-2 noch 23 weitere virale und bakterielle Atemwegserreger erfasst. Das System enthält zwei verschiedene Assays für den Nachweis von SARS-CoV-2. Ein Assay zielt auf das Spike-(S) Protein, der andere auf das Membranprotein (M)-Gen ab (96).

In der Poliklinik fand ein Testsystem namens Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2 von der Firma Cepheid (Cepheid GmbH, Krefeld, Deutschland) Einsatz. Es handelt sich hierbei um eine

Real-time RT-PCR. Die Zielgene des SARS-CoV-2-Genoms stellen das Envelop Protein Gen (E) und das Nukleokapsid Gen (N2) dar (97).

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde unter Beratung eines Mitarbeiters des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Datenanalyse umfasst klassische Methoden der deskriptiven Statistik. Die Diagramme wurden mithilfe von Microsoft-Excel erstellt und unter Verwendung eines Taschenrechners manuell kontrolliert.

3.6 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche konzentrierte sich auf das medizinische Literaturverzeichnis PubMed (www.pubmed.org). Suchbegriffe umfassten die Kombination der Schlagworte *children, newborn, infant, pediatric, SARS-CoV-2, COVID-19, 2019-nCoV, Coronavirus disease 2019, clinical presentation, PIMS, MIS-C, hyperinflammatory shock*.

Eine weitere Informationsquelle stellten Veröffentlichungen der DGPI und deren Register zu den hospitalisierten Kindern und Jugendlichen mit COVID-19 in Deutschland dar (<https://dgpi.de/covid-19-survey-update/>). Ebenfalls wurden Quellen des RKI (www.rki.de → Infektionskrankheiten A-Z → COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2)) ausgeschöpft.

4 Ergebnisse

4.1 Testungen

Im Untersuchungszeitraum vom 1.3.2020 - 31.3.2021 wurden insgesamt 3052 Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren am ZKJM UM getestet, wovon 0,69% ein positives Testergebnis auf SARS-CoV-2 erhielten. Die Inzidenz betrug damit 6,9 pro 1.000 getesteten Patienten.

	HÄUFIGKEIT	PROZENT
Testergebnis positiv	21	0,69%
Testergebnis negativ	3031	99,31%
Gesamt	3052	100,0%

Tabelle 4.1 : Testergebnisse am ZKJM UM im Zeitraum vom 1.3.2020-31.3.2021. Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 3052 Testungen auf SARS-CoV-2 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 – 18 Jahren durchgeführt. 21 Tests erbrachten einen positiven Erregernachweis, was einer Inzidenz von 6,9 pro 1000 getesteten Patienten entsprach.

	< 1 JAHR	1-14 JAHRE
Anzahl Patienten	630	2422
Testergebnis positiv	10	11
Testergebnis negativ	620	2411
Inzidenz %	1,6%	0,45%

Tabelle 4.2 : Vergleich der Inzidenz in der Altersgruppe <1 und >1 Jahr am ZKJM UM. Die Tabelle stellt die Häufigkeit positiver SARS-CoV-2-Nachweise im Säuglingsalter im Vergleich zu den 1 – 14-Jährigen in Bezug auf die Anzahl der durchgeführten PCR-Tests dar. Es zeigt sich eine mehr als dreimal so hohe Inzidenz bei den Kindern < 1 Jahr.

Eine altersbezogene Auswertung der Häufigkeit positiv auf SARS-CoV-2 getesteter Patienten ergab eine deutlich höhere Inzidenz im Säuglingsalter im Vergleich zu Kindern > 1 Jahr. Die Inzidenz lag bei 16 pro 1000 getesteten Säuglingen, wohingegen die Inzidenz bei den Kindern > 1 Jahr 4,5 pro 1000 betrug.

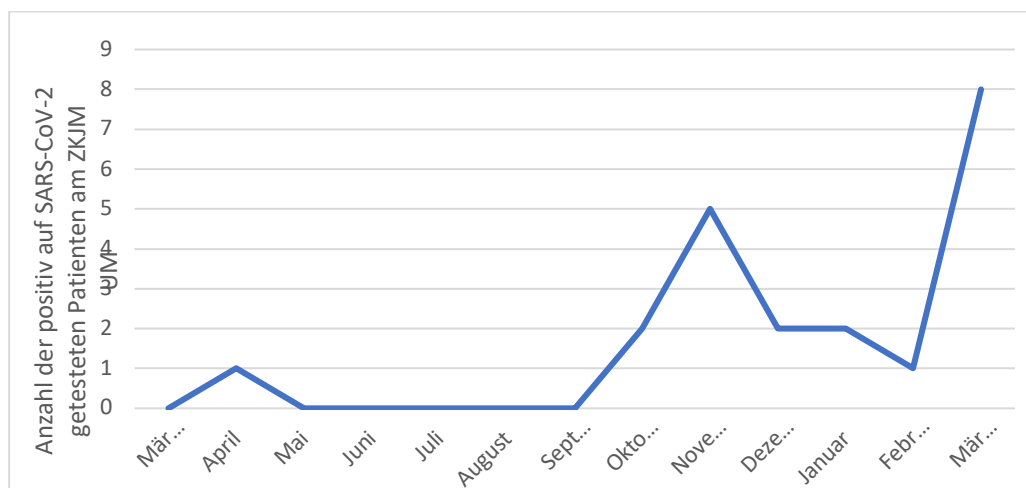


Abbildung 4.1 : Grafische Darstellung der positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM. Die Grafik zeigt das zeitliche Auftreten aller COVID-19-Fälle inkl. asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen, welche im Untersuchungszeitraum mittels PCR am ZKJM UM erfasst wurden

4.1.1 Anzahl durchgeführter PCR-Tests

Von März bis Mai 2020 beschränkte sich die Testung am ZKJM UM auf Patienten mit COVID-19 typischer Symptomatik und begründetem Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion. Ab Juni 2020 wurde die Teststrategie dahingehend geändert, dass bei allen stationär behandelten Patienten eine routinemäßigen PCR-Testung bei Aufnahme durchgeführt wurde.

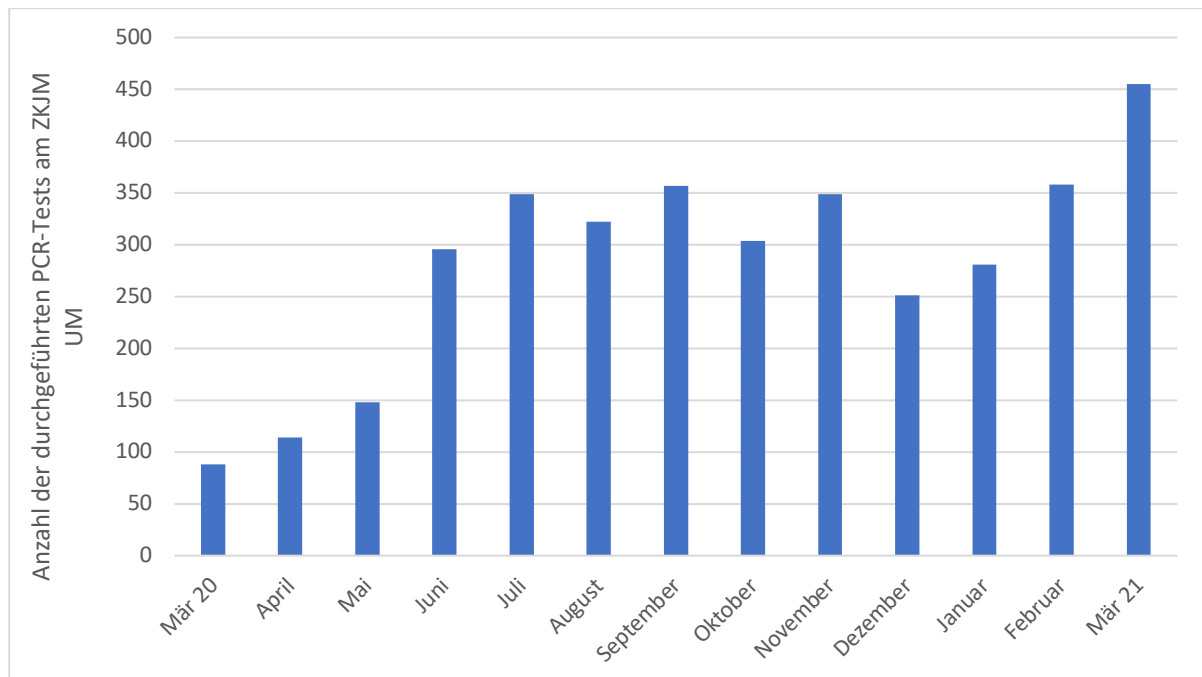


Abbildung 4.2 : Anzahl der durchgeführten PCR-Tests vom 1.3.2020-31.3.2021 am ZKJM UM. Das Balkendiagramm veranschaulicht die Zahl an Patienten im Alter von 0 – 18 Jahren, bei welchen eine PCR-Testung auf SARS-CoV-2 in den einzelnen Monaten durchgeführt wurde. Tests, die im Rahmen von Verlaufskontrollen innerhalb eines Monats stattfanden, wurden hierbei von der Auswertung ausgeschlossen.

Die hier dargestellte Zahl an Testungen entspricht der Anzahl getesteter Patienten in den einzelnen Monaten. Tests, die im Rahmen von Verlaufskontrollen innerhalb eines Monats stattfanden, gingen nicht in die Auswertung mit ein.

Während von März bis Mai 2020 die durchschnittliche Anzahl an durchgeführten Testungen bei lediglich 117 PCR-Tests pro Monat lag, mehr als verdoppelten sich die Testzahlen in den Monaten von Juni bis März 2021 auf durchschnittlich 332 Tests pro Monat. Im März 2021 wurden hierbei mit einer Anzahl von 455 Tests die Höchstzahl an Testungen in dem Untersuchungszeitraum erreicht (siehe Abb. 4.2).

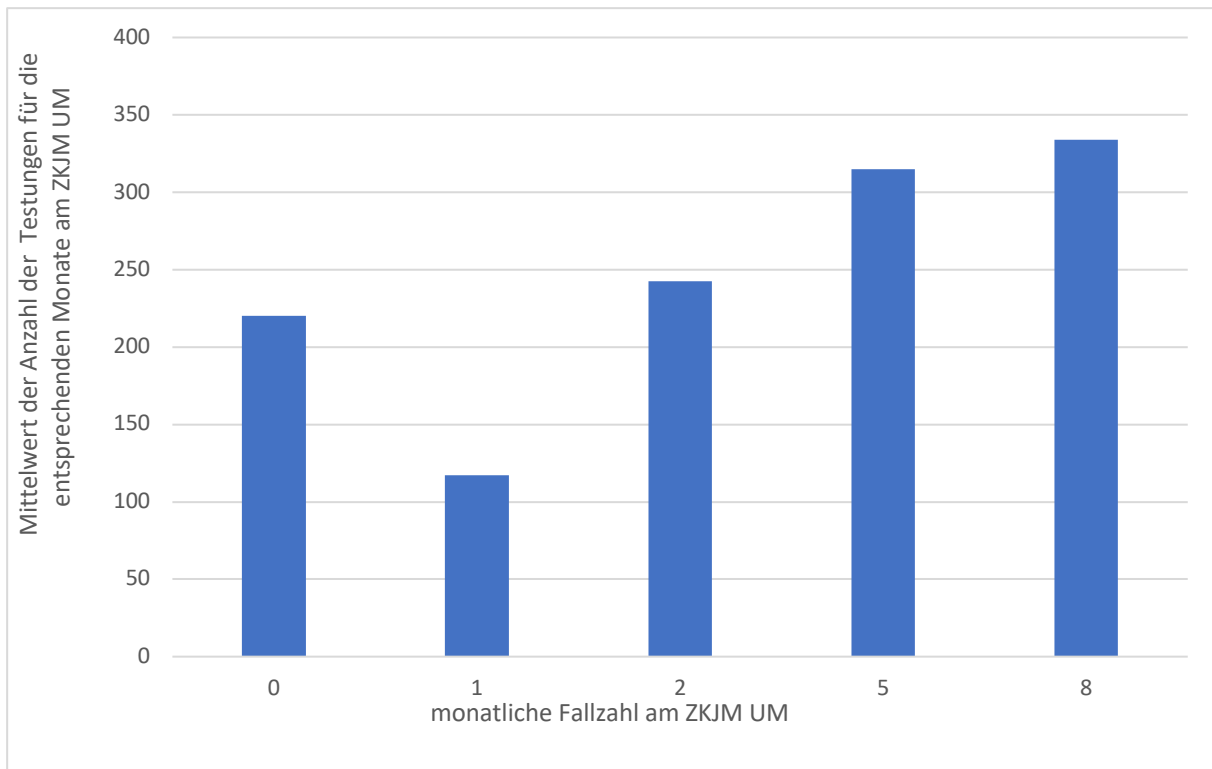


Abbildung 4.3 : Darstellung der Anzahl getesteter Patienten in Bezug auf die monatliche Fallzahl am ZKJM UM. Das Balkendiagramm fasst auf der X-Achse die Monate mit identischer Zahl an positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten zusammen ($n=0$, $n=1$, $n=2$, $n=5$, $n=8$), während die Y-Achse den Mittelwert der Zahl der getesteten Patienten der entsprechenden Monate zeigt. Hierbei soll ein möglicher Zusammenhang zwischen Anzahl der Testungen und der Häufigkeit von SARS-CoV-2-Nachweisen untersucht werden.

Das Balkendiagramm soll einen möglichen Zusammenhang zwischen Anzahl der getesteten Patienten und der Zahl positiver Testergebnisse in der Kinderklinik Mainz veranschaulichen.

Die X-Achse stellt die Anzahl der COVID-19-Fälle am Kinderklinikum dar, die innerhalb eines Monats auftraten. Im gesamten Untersuchungszeitraum vom 1.3.2020-31.3.2021 wurden insgesamt 5 verschiedene Werte für die monatliche Fallzahl am Kinderklinikum erhoben ($n=0$, $n=1$, $n=2$, $n=5$, $n=8$). Monate mit identischer Fallzahl wurden zusammengefasst und die Zahl der getesteten Patienten für diese Monate abgefragt. Die Y-Achse stellt wiederum den Mittelwert der Zahl getesteter Patienten der entsprechenden Monate dar.

Hierbei zeigt sich, dass bei höherer Fallzahl tendenziell auch mehr Testungen durchgeführt worden waren. Eine Einschränkung stellen hierbei die Monate mit 0 Fällen dar. Trotz einer hohen durchschnittlichen Anzahl von 220 monatlich getesteten Patienten konnten keine COVID-19-Fälle detektiert werden, wohingegen in Monaten mit nur einem COVID-19-Fall die Zahl der getesteten Patienten mit 117 deutlich niedriger lag.

Trotz einer mehr als verdoppelten Anzahl an getesteten Kindern und Jugendlichen ab Juni 2020 wurde in den Monaten von Juni bis September kein weiterer Fall am Kinderklinikum erfasst.

MONATLICHE FALLZAHL AM ZKJM UM	0	1	2	5	8
Mittelwert der Anzahl getesteter Patienten am ZKJM UM	220	177	243	315	334
$\frac{\text{Fallzahl ZKJM UM}}{\bar{X} \text{ Anzahl getesteter Patienten}}$ (%)	0,0%	0,6%	0,8%	1,6%	2,4%

Tabelle 4.3: Darstellung des Quotienten aus Fallzahl und dem Mittelwert der getesteten Patienten der entsprechenden Monate am ZKJM UM. Die Tabelle stellt die Quotienten aus den Monaten mit identischer Fallzahl (n=0, n=1, n=2, n=5, n=8) und den Mittelwerten der Anzahl getesteter Patienten der entsprechenden Monate dar. Hierbei soll ein möglicher Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der SARS-CoV-2-Nachweise und der Anzahl durchgeführter PCR-Tests untersucht werden.

4.1.2 COVID-19-Fälle im Landkreis Mainz-Bingen und Stadtkreis Mainz

Die Darstellung des Infektionsgeschehens der 0 - 14-Jährigen im Landkreis (LK) Mainz-Bingen und Stadtkreis (SK) Mainz basiert auf den Meldedaten, die nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) erhoben und an das RKI übermittelt wurden (91). Insgesamt wurden im Zeitraum vom 1.3.2020-31.3.2021 in dieser Altersgruppe 450 COVID-19-Fälle inkl. asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen im LK Mainz-Bingen und 620 im SK Mainz gemeldet.

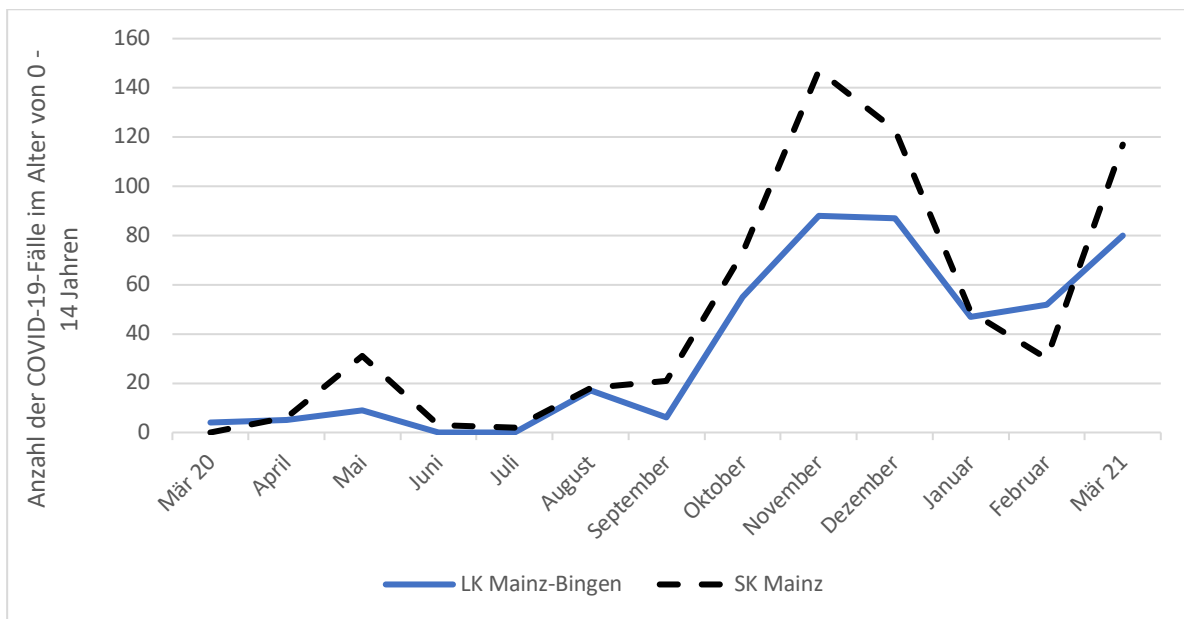


Abbildung 4.4 : Grafische Darstellung der COVID-19-Fälle im Alter von 0-14 Jahren im LK Mainz-Bingen und SK Mainz von März 2020 bis März 2021 (Meldezahlen des RKI) (91). Die Abbildung veranschaulicht das zeitliche Auftreten aller COVID-19-Fälle inkl. asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen im LK Mainz-Bingen und SK Mainz, welche von März 2020 bis März 2021 nach dem IfSG an das RKI in der Altersgruppe der 0 – 14-Jährigen übermittelt wurden.

Eine erste kleinere Infektionswelle zeichnete sich von März bis April 2020 ab, gefolgt von einer weiteren Welle mit höheren Fallzahlen, beginnend im September 2020 mit einem Peak im November. Die Fallzahlen erreichten eine kurzfristige Talsohle, der ein erneuter Fallzahlenanstieg im Februar folgte (55).

Ein Vergleich des zeitlichen Auftretens der Fälle im LK Mainz-Bingen und SK Mainz mit den COVID-19-Fällen am Kinderklinikum zeigt, dass alle drei Kurven einen ähnlichen Verlauf aufweisen (siehe Abb. 4.1, 4.4).

Auch statistisch lässt sich die Einflussnahme des Infektionsgeschehens in der Region auf die Fallzahl im Kinderklinikum abbilden.

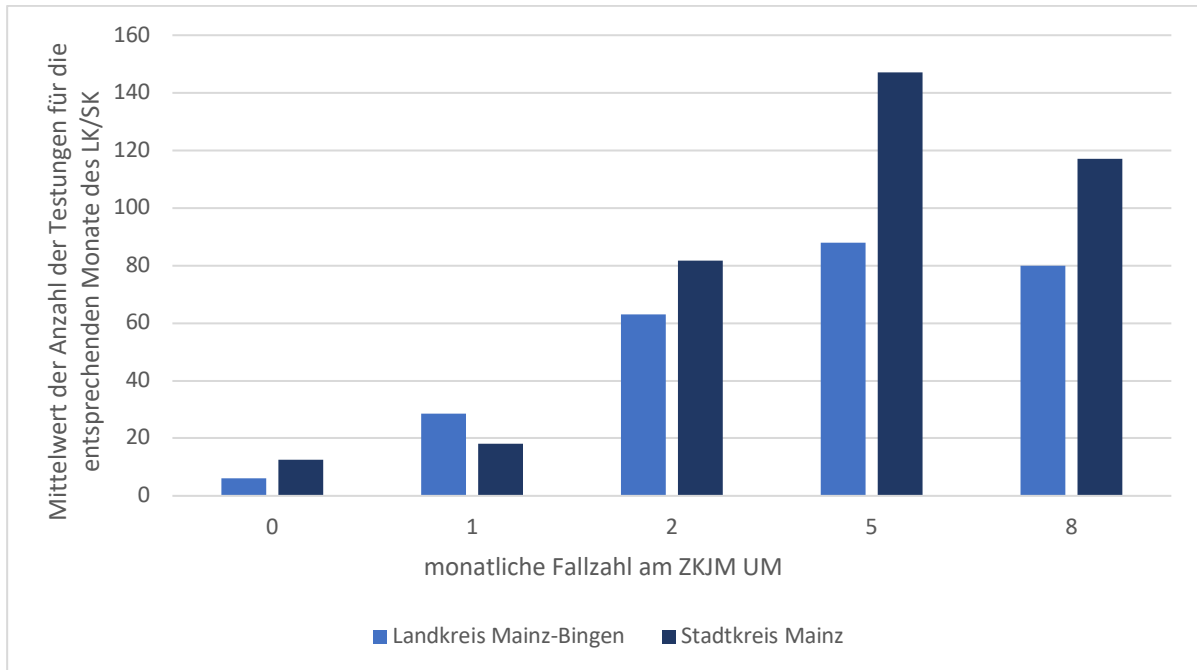


Abbildung 4.5 : Darstellung der Fallzahl im LK Mainz-Bingen und SK Mainz in der Altersgruppe der 0-14-Jährigen in Bezug auf die monatliche Zahl positiv auf SARS-CoV-2 getesteter Patienten am ZKJM UM (91). Die X-Achse fasst die Monate mit identischer Fallzahl ($n=0$, $n=1$, $n=2$, $n=5$, $n=8$) am ZKJM UM zusammen, während die Y-Achse den Mittelwert der Fallzahlen des LK Mainz-Bingen und des SK Mainz der entsprechenden Monate abbildet. Das Balkendiagramm veranschaulicht damit die Einflussnahme des regionalen Infektionsgeschehens auf die Zahl positiv getesteter Patienten am Kinderklinikum.

Das Balkendiagramm soll eine mögliche Einflussnahme der Fallzahl des Land-/ Stadtkreises in der Altersgruppe der 0-14-Jährigen auf die Zahl positiv getesteter Patienten am Kinderklinikum veranschaulichen. Die X-Achse stellt die Anzahl der positiven Fälle am Kinderklinikum dar, die innerhalb eines Monats auftraten. Monate mit identischer Fallzahl am ZKJM UM wurden zusammengefasst und die Fallzahl des Land-/ Stadtkreises dieser Monate identifiziert. Die Y-Achse stellt wiederum den Mittelwert der Fallzahlen des Land-/Stadtkreises der entsprechenden Monate dar.

Auffallend ist, dass parallel zu den Monaten mit höherer Fallzahl am Kinderklinikum ebenfalls vermehrt Fälle in der Altersgruppe der 0-14-Jährigen im SK Mainz sowie im LK Mainz-Bingen auftraten.

MONATLICHE FALLZAHL AM ZKJM UM	0	1	2	5	8
Mittelwert Fallzahl LK Mainz-Bingen	6	28,5	63	88	80
$\frac{\text{Fallzahl ZKJM UM}}{\bar{X} \text{ Fallzahl SK Mainz-Bingen}}$ (%)	0,0%	3,5%	3,2%	5,7%	10%

Tabelle 4.4 : Darstellung des Quotienten aus Fallzahl am ZKJM UM und dem Mittelwert der Fallzahlen der entsprechenden Monate im LK Mainz-Bingen in der Altersgruppe der 0-14-Jährigen (91). Die Tabelle stellt die Quotienten aus den Monaten mit identischer Fallzahl (n=0, n=1, n=2, n=5, n=8) und den Mittelwerten der Fallzahlen der entsprechenden Monate im LK Mainz-Bingen dar. Hierbei soll die Einflussnahme des regionalen Infektionsgeschehens auf die Anzahl positiver Fälle am Kinderklinikum verdeutlicht werden.

MONATLICHE FALLZAHL AM ZKJM UM	0	1	2	5	8
Mittelwert Fallzahl SK Mainz	13	18	82	147	117
$\frac{\text{Fallzahl ZKJM UM}}{\bar{X} \text{ Fallzahl SK Mainz}}$ (%)	0,0%	5,6%	2,4%	3,4%	6,8%

Tabelle 4.5 : Darstellung des Quotienten aus Fallzahl am ZKJM UM und dem Mittelwert der Fallzahlen der entsprechenden Monate im SK Mainz in der Altersgruppe der 0-14-Jährigen (91). Die Tabelle stellt die Quotienten aus den Monaten mit identischer Fallzahl (n=0, n=1, n=2, n=5, n=8) und den Mittelwerten der Fallzahlen der entsprechenden Monate im LK Mainz-Bingen dar. Hierbei soll die Einflussnahme des regionalen Infektionsgeschehens auf die Anzahl positiver Fälle am Kinderklinikum veranschaulicht werden.

4.2 COVID-19-Fälle am ZKJM UM

4.2.1 Epidemiologie

Alle positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kinder befanden sich im Alter von 0 bis 14 Jahren, wobei das jüngste im Alter von 11 Tagen ein positives Testergebnis erhielt. Mit einer Anzahl von 10 (50% $SEM=0,11$) war der größte Teil der positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten jünger als ein Jahr. 4 Patienten (20%, $SEM= 0,09$) befanden sich zum Zeitpunkt der Testung im Neugeborenenalter. Das mittlere Alter aller positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kinder betrug 5,3 Jahre ($SD=5,9$).

11 Kinder (55%, $SEM=0,11$) wurden im Rahmen einer gesicherten COVID-19-Erkrankung stationär am Kinderklinikum behandelt, wovon eines intensivmedizinisch betreut wurde. Bei den restlichen 9 positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten (45%, $SEM=0,11$) fehlte bei grenzwertig positivem PCR-Testergebnis (Ct-Wert > 30) jegliche in Zusammenhang mit einer Infektion stehende Symptomatik. Die Patienten flossen als asymptomatische Zufallsbefunde in die Auswertungen mit ein.

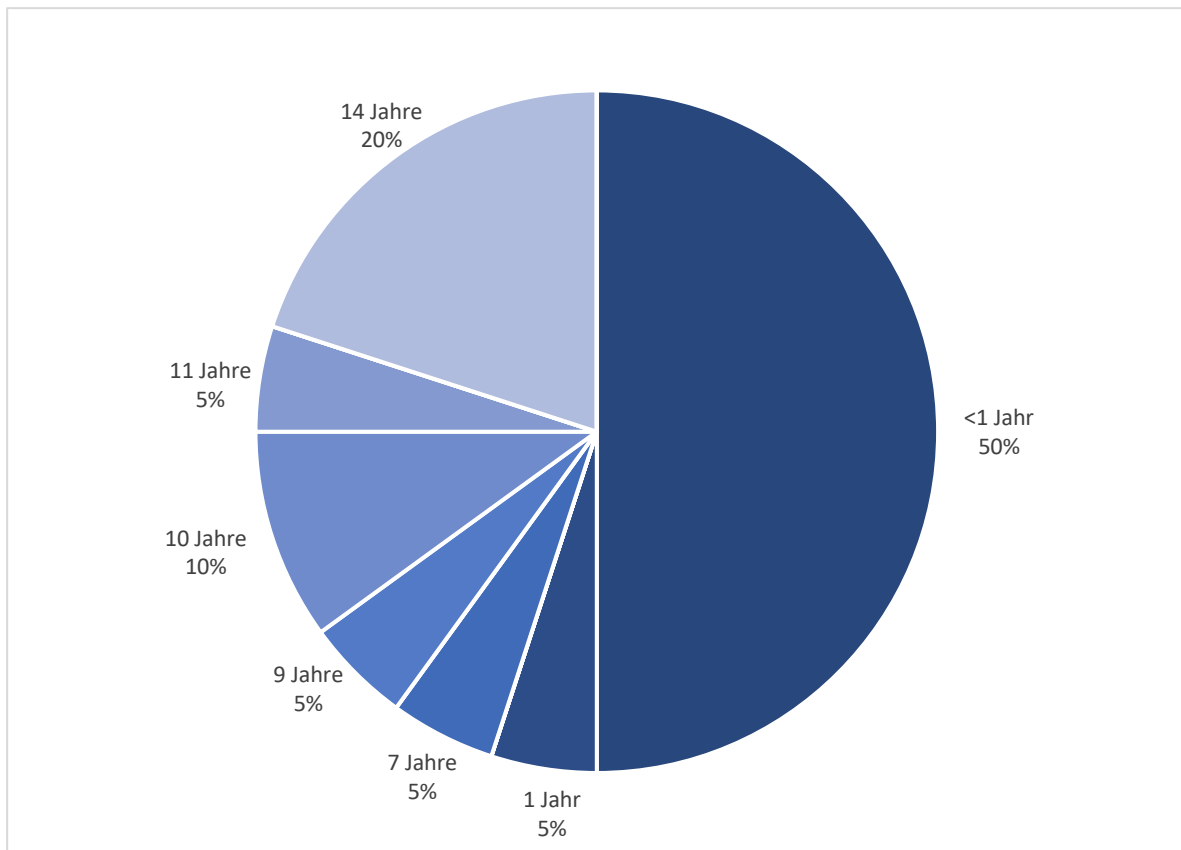


Abbildung 4.6 : Altersverteilung der positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kinder und Jugendlichen am ZKJM UM im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021. Das Diagramm zeigt die Altersverteilung aller COVID-19-Fälle inkl. asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen, welche im Untersuchungszeitraum mittels PCR-Diagnostik am ZKJM UM erfasst wurden.

Die Auswertung fand in verschiedenen Subgruppen statt. Unterteilt wurde hierbei in Patienten mit gesicherter COVID-19-Erkrankung und asymptomatischen Patienten mit grenzwertigem PCR-Ergebnis. Des Weiteren fand eine altersbezogene Auswertung der Kinder < 1 Jahr und > 1 Jahr statt.

	Gesamtgruppe der positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kinder und Jugendlichen	Gesamtgruppe gesicherter COVID-19 erkrankter Patienten	COVID-19 erkrankte Säuglinge	COVID-19 erkrankte Kinder > 1 Jahr	Asymptomatische Zufallsbefunde bei grenzwertig erhöhtem Ct-Wert
Anzahl (n)	n=20	n=11	n=6	n=5	n=9
Mittleres Alter in Monaten	63,8 (SD=72,4)	53 (SD=74,7)	1,7 (SD=1,3)	115,6 (SD=63,3)	76 (SD=73,2)
Geschlechterverteilung (m/w)	m=12 w=8	m=5 w=6	m=4 w=2	m=2 w=3	m=6 w=3
Bestehende Vorerkrankungen (%)	40% (SEM=0,11)	9% (SEM=0,39)	17% (SEM=0,17)	0%	78% (SEM=0,15)
asymptomatisch (%)	45% (SEM=0,51)	-	-	-	100,0%
mild (%)	15% (SEM=0,37)	27% (SEM=0,14)	50% (SEM=0,22)	0%	-
moderat (%)	35% (SEM=0,49)	64% (SEM=0,15)	50% (SEM=0,22)	80% (SEM=0,22)	-
kritisch (%)	0%	0%	0%	0%	-
schwer (%)	0%	0%	0%	0%	-
hyperinflammatorisch (%)	5% (SEM=0,22)	9% (SEM=0,09)	0%	20% (SEM=0,22)	-

Tabelle 4.6 : Epidemiologische Daten und Einteilung der COVID-19-Schweregrade in den verschiedenen Subgruppen am ZKJM UM. Die Tabelle fasst die verschiedenen Subgruppen zusammen, welche bei der Datenauswertung einzeln analysiert wurden. Die Gesamtgruppe der positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kinder und Jugendlichen umfasst alle Patienten am ZKJM UM, welche im Zeitraum vom 1.3.2020 - 31.3.2021 ein positives PCR-Ergebnis erhielten unabhängig von der Höhe des Ct-Wertes. Die Unterscheidung zwischen gesicherter COVID-19-Infektion und Zufallsbefund wurde anhand des Ct-Wertes und dem Vorliegen COVID-19-typischer Symptome getroffen. Ein Ct-Wert von 30 stellte hierbei den „Cut-off“-Wert dar.

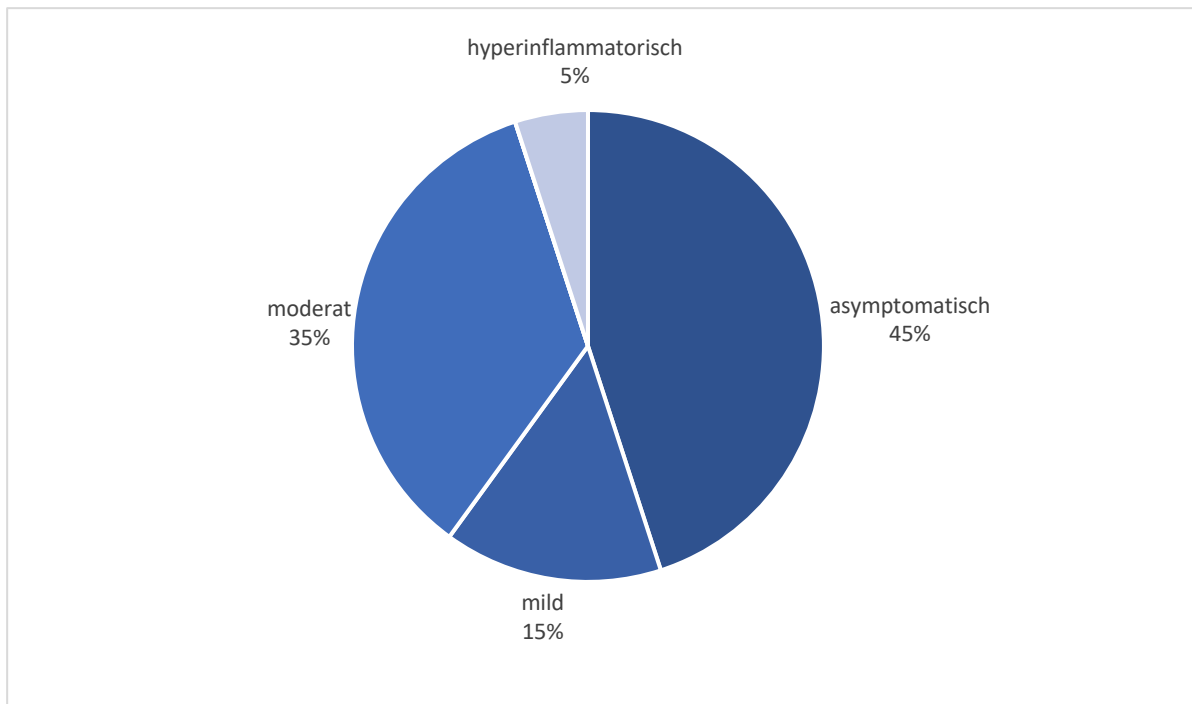


Abbildung 4.7 : Häufigkeitsverteilung der COVID-19-Schweregrade in der Gesamtgruppe aller positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten. Das Diagramm veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen COVID-19-Schweregrade der Kinder und Jugendlichen, welche im Untersuchungszeitraum ein positiven SARS-CoV-2-Nachweis mittels PCR am ZKJM UM erhielten. Die Einteilung in die COVID-19-Schweregrade basiert auf der Stellungnahme der DPGI (7)

4.3 COVID-19 erkrankte Kinder und Jugendliche

4.3.1 Epidemiologie

Insgesamt wurden 11 Patienten im Rahmen einer gesicherten COVID-19-Erkrankung im oben genannten Zeitraum stationär behandelt. Grund der Aufnahme stellte bei allen Kindern und Jugendlichen die Symptomatik im Rahmen der vorliegenden Infektion dar. Bei allen Patienten wurde der Erregernachweis mittels PCR erbracht. Das mittlere Alter des Patientenkollektives betrug 4,4 Jahre ($SD=6,0$).

In 72,7% ($SEM=0,14$, 8 Patienten) der Fälle fand die Ansteckung im Rahmen der Familie statt. Bei den restlichen Patienten war die Infektionsquelle nicht eruierbar. Nur ein Neugeborenes (9%, $SEM=0,39$) wies Vorerkrankungen auf.

4.3.2 COVID-19-Schweregrad

Mit einem Anteil von 63,6% ($SEM=0,15$, 7 Patienten) wies ein Großteil der COVID-19 erkrankten Kinder und Jugendlichen einen moderaten Krankheitsverlauf auf. Einen milden Infektionsverlauf zeigten lediglich 27,3% ($SEM=0,14$, 3 Patienten). Es wurden keine schweren oder kritischen Verläufe entsprechend den Diagnosekriterien der DGPI verzeichnet. Ein 14-jähriger Junge (9,1%, $SEM=0,09$) wurde mit hyperinflammatorischem Krankheitsverlauf in der Kinderklinik Mainz behandelt.

4.3.3 Klinische Präsentation

Als häufigste Symptomatik traten bei 72,7% ($SEM=0,14$, 8 Patienten) Beschwerden des Respirationstraktes auf. Den größten Anteil stellte hierbei Husten (45,5%, $SEM=0,16$, 5 Patienten) gefolgt von Dyspnoe (36,4%, $SEM=0,15$, 4 Patienten) dar. Bei 27,3% ($SEM=0,14$, 3 Patienten) wurde Rhinorrhoe als Symptom beschrieben. Nur zwei Kinder (18,2%, $SEM=0,12$) gaben an, unter Halsschmerzen zu leiden.

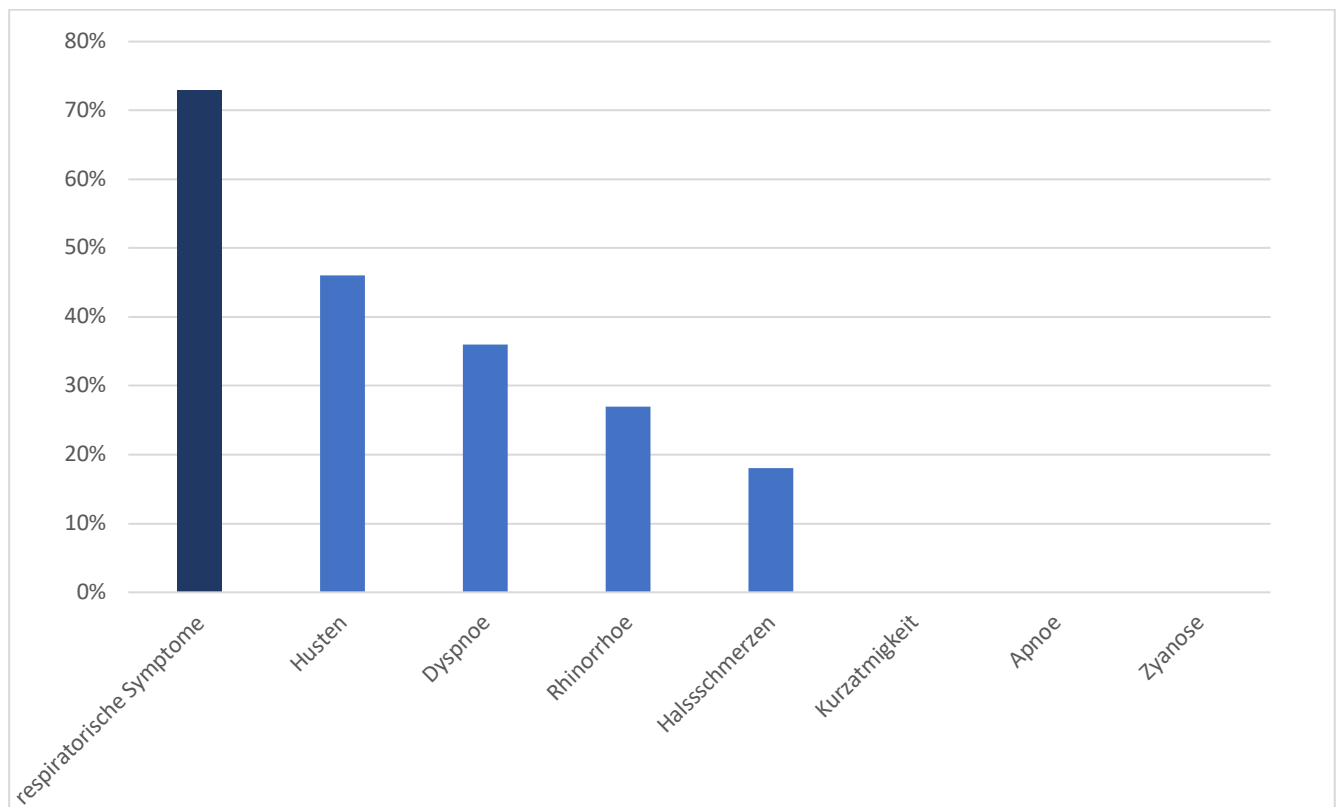


Abbildung 4.8 : Häufigkeitsverteilung respiratorischer Symptome bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen am ZKJM UM. Das Diagramm veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung respiratorischer Symptome bei allen Kindern und Jugendlichen, welche im Rahmen einer gesicherten COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM vorstellig waren.

Als zweithäufigstes Symptom nach einer respiratorischen Symptomatik wurde bei 7 Patienten (63,6%, SEM=0,15) anamnestisch Fieber im Rahmen der Infektion beschrieben. Jedoch konnte nur bei einem Kind (9,1%, SEM=0,09) eine febrile Temperatur bei Aufnahme gemessen werden. Zwei Patienten (18,2%, SEM=0,12) zeigten eine leichte Temperaturerhöhung zwischen 37,6°C und 38°C. Der Patient mit hyperinflammatorischem Krankheitsverlauf sowie ein Säugling (18,2%, SEM=0,12) wiesen zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Tachykardie auf. Bei den restlichen 81,8% (SEM=0,12, 9 Patienten) stellten sich die Vitalparameter bei Aufnahme unauffällig dar.

Ein leichtes Exanthem konnte bei zwei Säuglingen (18,2%, SEM=0,12) beobachtet werden. Nur eines der Kinder (9,1%, SEM=0,09) gab an, unter Kopfschmerzen zu leiden.

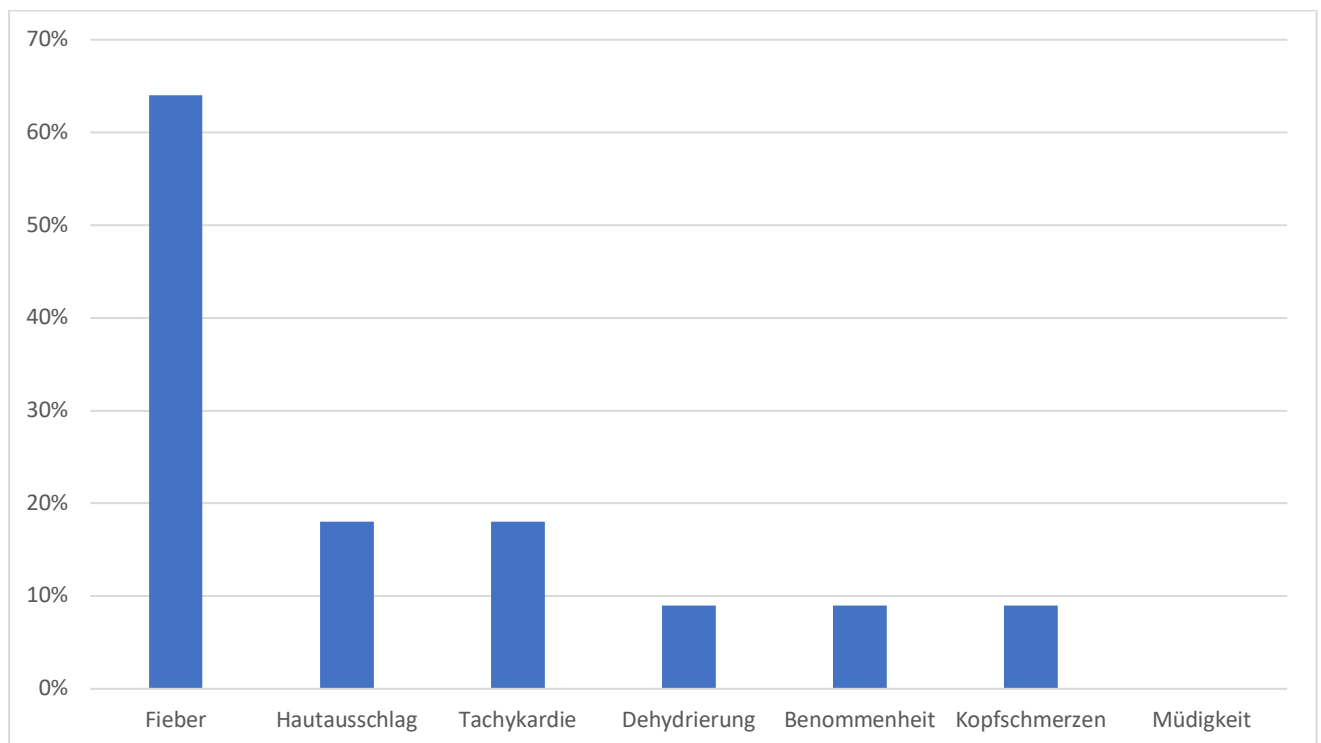


Abbildung 4.9 : Häufigkeitsverteilung allgemeiner Symptome bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen am ZKJM UM. Das Diagramm veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung von Allgemeinsymptomen bei allen Kindern und Jugendlichen, welche im Rahmen einer gesicherten COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM vorstellig waren.

54,5% (SEM=0,16, 6 Patienten) der Patienten litten im Rahmen der COVID-19-Erkrankung unter gastrointestinalen Beschwerden. Am häufigsten wurde hierbei über Schwierigkeiten beim Füttern bzw. eine Verweigerung der Nahrungsaufnahme berichtet, welche bei 36,4% (SEM=0,15, 4 Patienten) der Kinder beschrieben wurde. Zwei Patienten (18,2%, SEM=0,12) stellten sich mit Diarrhoe vor. Nur ein Kind (9,1%, SEM=0,09) litt unter Erbrechen.

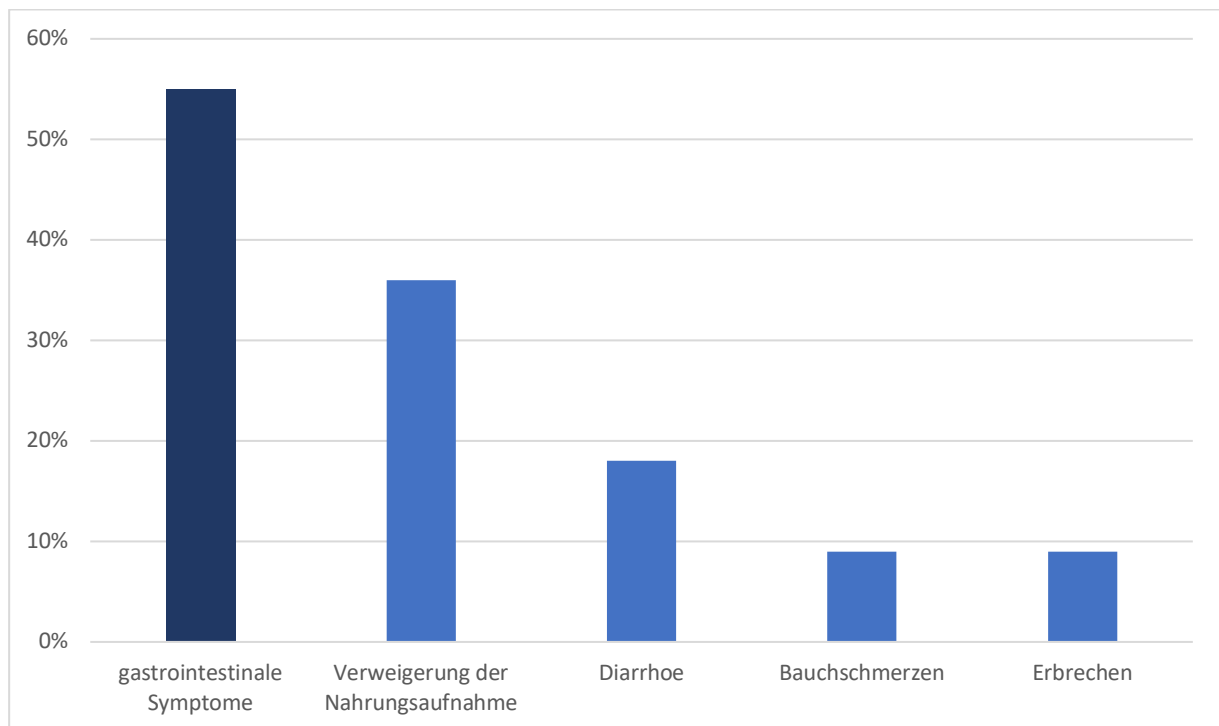


Abbildung 4.10 : Häufigkeitsverteilung gastrointestinaler Symptome bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen am ZKJM UM. Das Diagramm veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung gastrointestinaler Symptome bei allen Kindern und Jugendlichen, welche im Rahmen einer gesicherten COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM vorstellig waren.

Einer gesonderten Betrachtung bedarf der Patient mit PIMS-Syndrom. Bei Vorstellung gab der Patient starke Bauchschmerzen in Kombination mit Fieber, Hals- und Gliederschmerzen an. Aufgrund der klinischen Präsentation wurde initial die Diagnose einer Appendizitis gestellt. Des Weiteren fiel eine Konjunktivitis mit konjunktivalen Einblutungen auf. Die Aufnahme des Patienten am Kinderklinikum Mainz erfolgte in intubiertem und katecholaminbedürftigem Zustand.

4.3.4 Diagnostik

Die PCR-Testung auf SARS-CoV-2 ergab bei allen COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen, mit Ausnahme des Patienten mit PIMS und eines Neugeborenen, eine hohe Viruslast mit Ct-Werten <30 . Die mikrobiologische Testung umfasste bei 7 Patienten (63,6%, $SEM=0,15$) zusätzlich die Abnahme von Blutkulturen. Ein Patient (9,1%, $SEM=0,09$) erhielt eine Lumbalpunktion. Bei keinem der Kinder konnten weitere Erreger isoliert werden. Eine mikrobiologische Untersuchung des Urins wurde nicht durchgeführt. Auf eine weitere apparative Diagnostik mittels CT, MRT oder Ultraschallsonographie konnte bei allen Patienten verzichtet werden.

Eine Ausnahme stellte hierbei der Patient mit PIMS-Syndrom dar, welcher während des Klinikaufenthaltes eine breite diagnostische Abklärung erhielt. Initial konnte eine bipulmonale zentrale Pneumonie mit Begleitergüssen sowie eine Kardiomegalie mittels Röntgen-Thorax dargestellt werden. Es wurden regelmäßig echokardiographische Untersuchungen durchgeführt, welche einen dyskinetischen Kontraktionsablauf bei COVID-19-Myokarditis zeigten. Coronaraneurysmata konnten nicht nachgewiesen werden. Elektrokardiographisch stellte sich ein inkompletter Rechtsschenkelblock dar. Eine Langzeitblutdruckmessung zeigte ein pathologisches Blutdrucktagesprofil ohne Nachtabsenkung. Eine augenklinische Untersuchung ergab hingegen keine weiteren Auffälligkeiten.

9 der 11 Patienten (81,8%, $SEM=0,12$) erhielten im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes eine labordiagnostische Untersuchung. Bei mildem und moderatem Infektionsverlauf zeigten sich nur vereinzelt Laborveränderungen. Auffallend war hierbei, dass mit Ausnahme eines mild erkrankten Patienten alle Kinder eine Erhöhung der Transaminasen aufwiesen. Bei 88,9% ($SEM=0,11$, 8 von 9 Patienten) konnte ein leichter Anstieg der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) oder Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) festgestellt werden. Eine Thrombozytose lag bei 44,4% ($SEM=0,18$, 4 von 9 Patienten) der Patienten vor. Erhöhte Entzündungswerte in Form einer CRP-Erhöhung konnten bei dem Patienten mit PIMS und einem Kind mit moderatem Krankheitsverlauf (22,2%, $SEM=0,15$, 2 von 9 Patienten) festgestellt werden.

Zahlreiche Laborauffälligkeiten lagen hingegen bei dem Patienten mit PIMS im Zuge des Multiorganversagens vor. Bei Aufnahme zeigte sich ein erhöhtes Kreatinin im Sinne eines akuten Nierenversagens. Troponin und BNP präsentierten sich bei Aufnahme als Zeichen einer Herzinsuffizienz sowie einer Herzmuskelschädigung deutlich erhöht. Laborchemisch waren insbesondere eine ausgeprägte Thrombozytopenie und Lymphopenie sowie eine deutliche Erhöhung der Entzündungszeichen wegweisend. Neben dem ausgeprägten Thrombozytenverbrauch bei Mikrothromben lag als Zeichen der Hyperkoagulabilität ein hohes Fibrinogen und erhöhte D-Dimere vor.

4.3.5 Therapie und Behandlungsergebnis

Die Therapie beschränkte sich bei 3 der 11 Patienten (27,3%, SEM=0,14) auf eine rein symptomatische Therapie, wohingegen 4 der COVID-19 erkrankten Kinder sogar auf jegliche Form von Therapie verzichten konnten (36,4%, SEM=0,15). 4 Patienten (36,4%, SEM=0,15) erhielten eine antibiotische Therapie im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes. Abgesehen von dem Patienten mit PIMS, welcher einer gesonderten Betrachtung bedarf, war bei keinem der leicht bis moderat erkrankten Kinder eine respiratorische oder kreislaufunterstützende Therapie indiziert. Alle Kinder zeigten eine normwertige Sauerstättigung.

THERAPIE	ZKJM UM
keine Therapie	36,4% (SEM=0,15)
rein symptomatisch	27,3% (SEM=0,14)
Antibiose (oral oder intravenös)	36,4% (SEM=0,15)
Volumensubstitution	45,5% (SEM=0,16)
supportive Inhalationstherapie	18,2% (SEM=0,12)
Antipyrese	27,3% (SEM=0,12)
medikamentöse Kreislaufunterstützung	9,1% (SEM=0,09)

Tabelle 4.7: Therapeutische Maßnahmen bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen am ZKJM UM. Die Tabelle fasst die Therapiemaßnahmen zusammen, welche bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes bei gesicherter COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM durchgeführt wurden.

Einzig der PIMS-Patient erhielt im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion eine intensivmedizinische Betreuung.

Neben einer kalkulierten antibiotischen Therapie wurde Milrinon im Rahmen der Herzinsuffizienz eingesetzt. Die immunmodulatorische Therapie umfasste eine initiale Gabe intravenöser Immunglobuline. Dem schloss sich eine Kortison-Stoßtherapie an. Des Weiteren erhielt der Patient Thrombozytentransfusionen im Rahmen der ausgeprägten

Thrombozytopenie. Bei Zeichen einer Hyperkoagulabilität wurde eine Antikoagulation sowie eine „Low-dose“-ASS-Therapie begonnen.

Der Patient mit PIMS bedurfte bei schwerem ARDS einer invasiven Beatmung. Nach Extubation zeigte sich der Patient spontanatmend ohne weiteren Sauerstoffbedarf.

Alle Kinder wurden in einem sehr guten Allgemeinzustand in die häusliche Quarantäne entlassen. Die durchschnittliche Zeit des Krankenhausaufenthaltes betrug 6,1 Tage ($SD= 8$).

Den längsten Aufenthalt wies der PIMS-Patient mit einer Liegezeit von 30 Tagen auf. Unter Therapie kam es zu einer raschen Verbesserung der kardiorespiratorischen Insuffizienz sowie der Nierenfunktion. Bei Entlassung bestanden lediglich kardiale Restsymptome in Form eines persistierenden dyskinetischen Kontraktionsablaufes nach Myokarditis, sowie pathologische Blutdruckwerte in Form einer fehlenden Nachtabenkung.

4.4 COVID-19-Fälle im Alter von 1 bis 14 Jahren

4.4.1 Epidemiologie

Insgesamt wurden in der oben genannten Zeitspanne 10 Kinder und Jugendliche im Alter von 1-14 Jahren positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Bei der Hälfte der Patienten stellte der SARS-CoV-2-Nachweis einen Nebenbefund bei Fehlen jeglicher COVID-19 typischer Symptomatik und grenzwertig erhöhtem Ct-Wert dar (Ct-Wert > 30).

Die 5 Kinder (50,0%, $SEM=0,17$), welche im Folgenden näher betrachtet werden, wurden im Rahmen einer gesicherten COVID-19-Erkrankung am Kinderklinikum Mainz behandelt.

Das mittlere Alter dieser Subgruppe betrug 9,6 Jahre ($SD=5,25$). Bei 80,0% ($SEM=0,2$, 4 Patienten) stellte das familiäre Umfeld den Ansteckungsort dar. Bei keinem der Patienten lag eine Vorerkrankung vor.

4.4.2 COVID-19-Schweregrad

Mit 80,0% ($SEM=0,2$, 4 Patienten) wies der größte Anteil der COVID-19 erkrankten Kinder und Jugendlichen einen moderaten Infektionsverlauf auf. Es traten keine milden, schweren oder kritischen Verläufe entsprechend den Diagnosekriterien der DGPI auf. Ein Patient (20,0%, $SEM=0,2$) entwickelte im Rahmen der SARS-CoV-2-Infektion ein PIMS aus.

Bezieht man die Kinder mit grenzwertig erhöhten Ct-Werten als asymptomatische Zufallsbefunde in die Auswertung mit ein, liegt der Anteil asymptomatischer Infektionen in dieser Altersgruppe bei 50,0% ($SEM=0,17$, 5 Patienten).

4.4.3 Klinische Präsentation

Bei allen an COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen trat eine respiratorische Symptomatik auf. Husten stellte hierbei mit 80,0% ($SEM=0,2$, 4 Patienten) das mit Abstand häufigste Symptom dar, gefolgt von Dyspnoe mit einem Anteil von 60,0% ($SEM=0,24$, 3 Patienten).

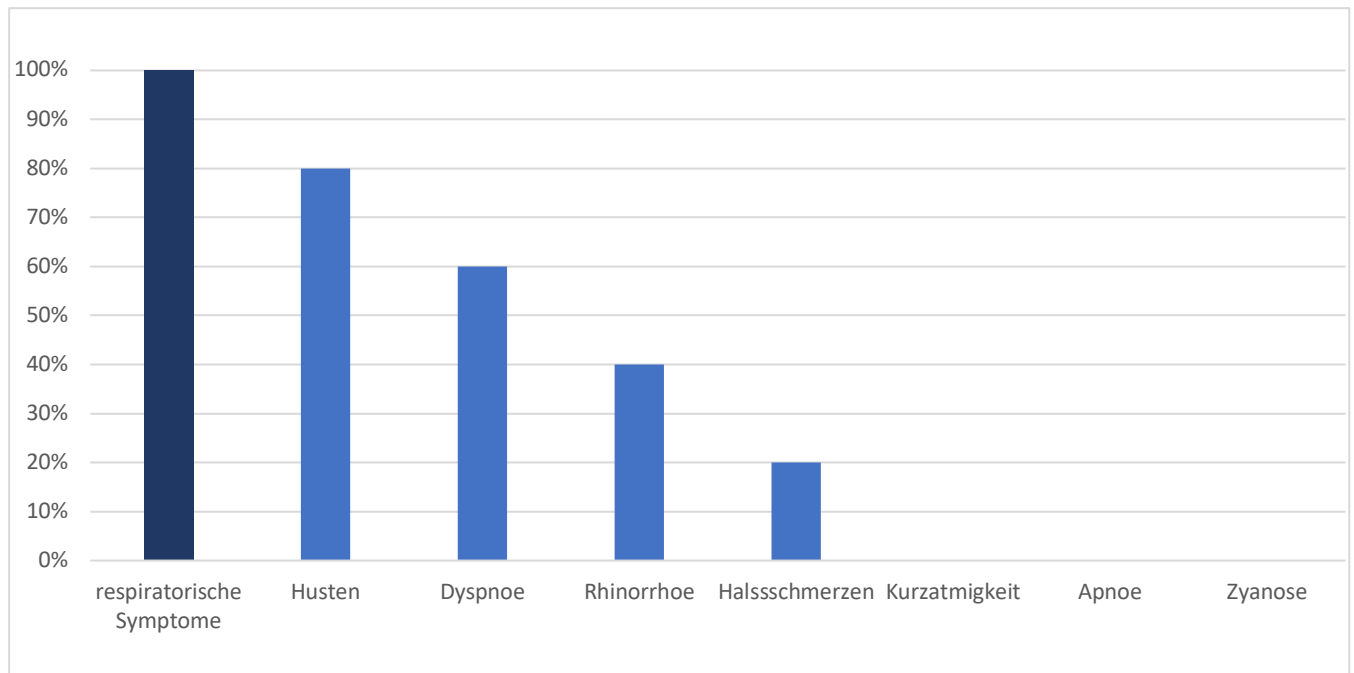


Abbildung 4.11 : Häufigkeitsverteilung respiratorischer Symptome bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-14 Jahren am ZKJM UM. Das Diagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung respiratorischer Symptome bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 – 14 Jahren, welche im Rahmen einer gesicherten COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM vorstellig waren.

Gastrointestinale Symptome traten bei 60,0% ($SEM=0,24$, 3 Patienten) dieser Subgruppe auf. Bauchschmerzen, Diarrhoe und Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme waren mit 20,0% ($SEM=0,2$, 1 Patient) jeweils gleich häufig vertreten.

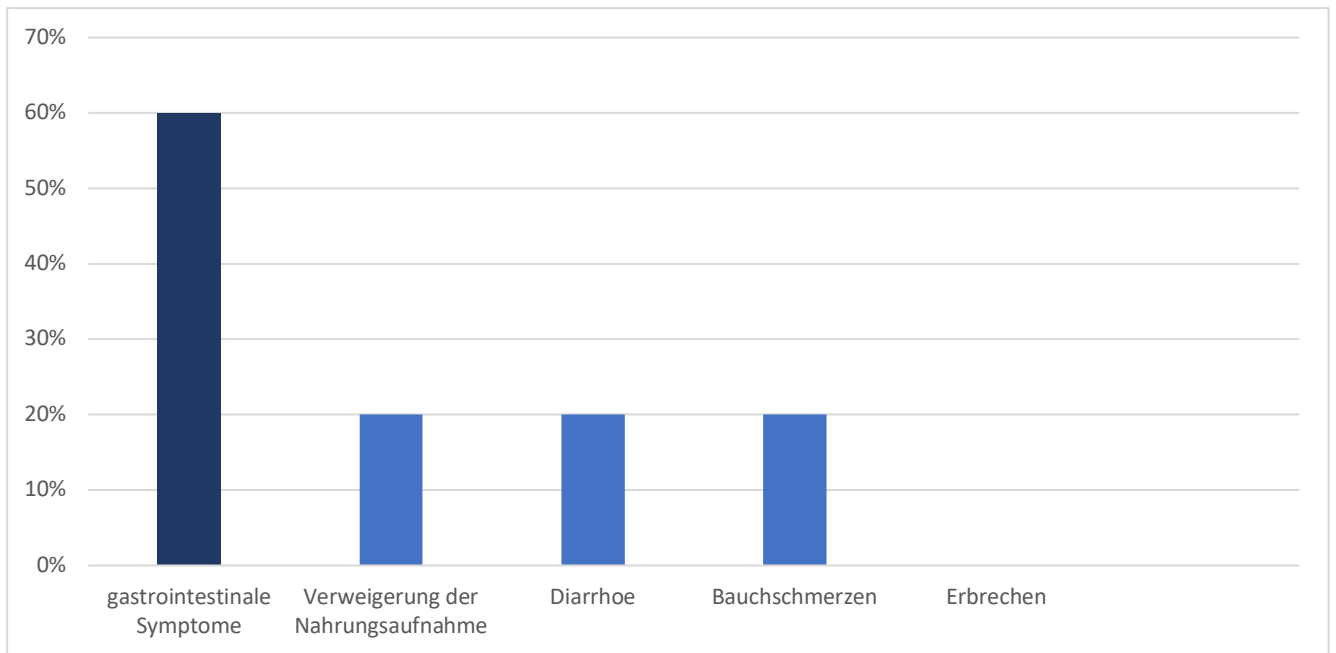


Abbildung 4.12 : Häufigkeitsverteilung gastrointestinaler Symptome bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-14 Jahren am ZKJM UM. Das Diagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung gastrointestinaler Symptome bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 – 14 Jahren, welche im Rahmen einer gesicherten COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM vorstellig waren.

Als häufigstes Allgemeinsymptom wurde Fieber mit einem Anteil von 40,0% ($SEM=0,24$, 2 Patienten) beschrieben. Eine febrile Temperatur konnte jedoch zum Zeitpunkt der Aufnahme bei keinem der Kinder gemessen werden. Mit Ausnahme des Patienten mit PIMS wiesen alle Kinder Vitalparameter im Normbereich auf.

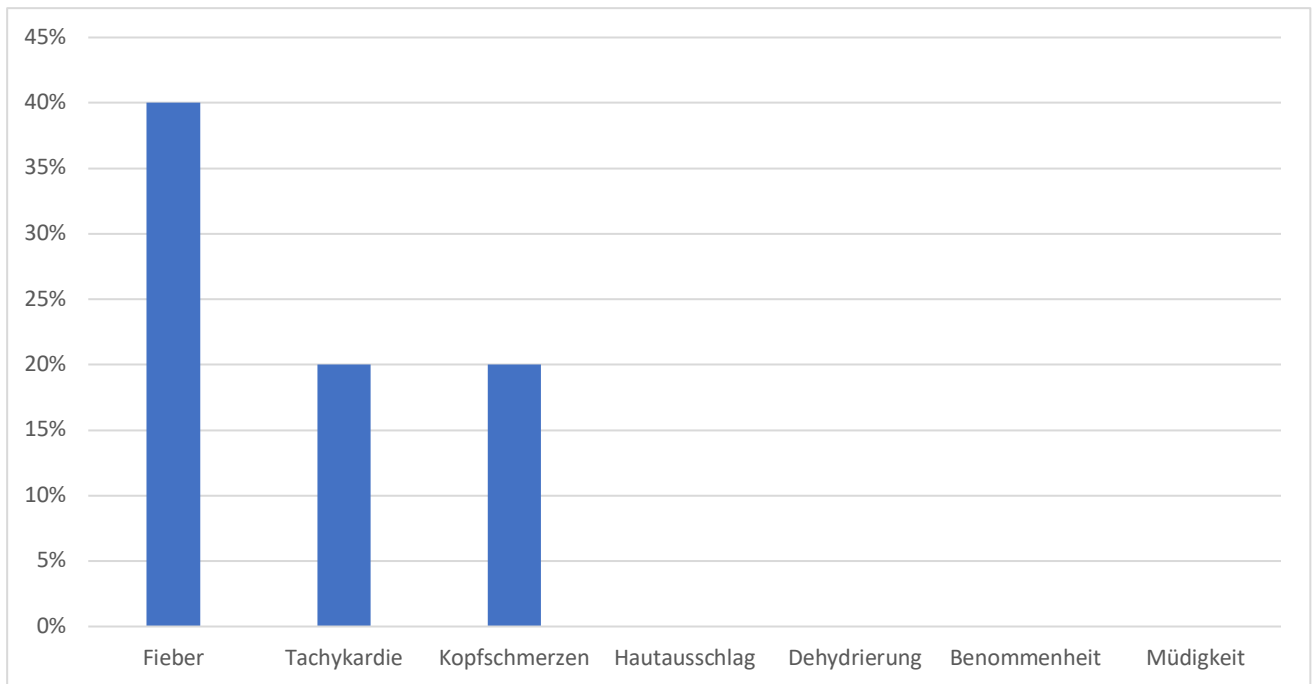


Abbildung 4.13 : Häufigkeitsverteilung von Allgemeinsymptomen bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-14 Jahren am ZKJM UM. Das Diagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung von Allgemeinsymptomen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 – 14 Jahren, welche im Rahmen einer gesicherten COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM vorstellig waren.

4.4.4 Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik umfasste neben der PCR-Testung auf SARS-CoV-2 bei 40,0% ($SEM=0,24$, 2 Patienten) die Abnahme von Blutkulturen, welche jedoch keinen weiteren Erregernachweis erbrachte. Auf eine weiterführende apparative Diagnostik konnte bei allen Kindern mit Ausnahme des Patienten mit PIMS-Syndrom verzichtet werden.

Drei Patienten (60,0%, $SEM=0,24$) erhielten eine Labordiagnostik während des Krankenhausaufenthaltes. Bei allen drei Kindern konnte eine Erhöhung der Transaminasen beobachtet werden. Bei zweien (66,7%, $SEM= 0,33$) lag eine Erhöhung der Entzündungsparameter in Form eines CRP-Anstiegs vor. Eine Leukozytose sowie eine Leukopenie konnten bei jeweils einem der moderat erkrankten Kinder (33,3%, $SEM=0,33$) beobachtet werden.

4.4.5 Therapie und Behandlungsergebnis

Der Großteil der Patienten bedurfte mit einem Anteil von 60% ($SEM=0,24$, 3 Patienten) keiner therapeutischen Maßnahme während des Krankenhausaufenthaltes. Eine respiratorische Unterstützung war bei keinem der Kinder und Jugendlichen mit Ausnahme des Patienten mit PIMS erforderlich.

Die durchschnittliche Zeit des Krankenhausaufenthaltes lag bei 8,2 Tagen ($SD=12,2$). Alle moderat erkrankten Kinder wurden in vollständig genesenem Zustand entlassen.

THERAPIE	ZKJM UM
keine Therapie	60% ($SEM=0,24$)
rein symptomatisch	0%
Antibiose (oral oder iv.)	40% ($SEM=0,24$)
Volumensubstitution	40% ($SEM=0,24$)
supportive Inhalationstherapie	20% ($SEM=0,2$)
Antipyrese	0%
medikamentöse Kreislaufunterstützung	0%

Tabelle 4.8: Therapeutische Maßnahmen bei COVID-19 erkrankten Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-14 Jahren am ZKJM UM. Die Tabelle fasst die Therapiemaßnahmen zusammen, welche im Alter von 1 - 14 Jahren bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes bei gesicherter COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM durchgeführt wurden.

4.5 COVID-19-Fälle im Säuglingsalter

4.5.1 Epidemiologie

Insgesamt wurden 10 Säuglinge positiv auf SARS-CoV-2 getestet, wovon sich 40% ($SEM=0,16$, 4 Patienten) im Neugeborenenalter befanden. Der jüngste Säugling wurde im Alter von 11 Tagen positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Bei 4 der Säuglinge (40%, $SEM=0,16$) stellte der Nachweis von SARS-CoV-2 bei grenzwertig hohem Ct-Wert (Ct-Wert >30) lediglich einen Nebenbefund bei Fehlen jeglicher COVID-19 typischer Symptomatik dar.

Im Folgenden werden die 6 Säuglinge, die aufgrund einer gesicherten Covid-19-Erkrankung stationär behandelt wurden, näher betrachtet.

Bei 66,7% der Kinder < 1 Jahr ($SEM=0,21$, 4 Patienten) wurde das familiäre Umfeld als Ort der Ansteckung angegeben. Bei den restlichen 33,3% ($SEM=0,21$, 2 Patienten) fehlte die Angabe zu dem möglichen Ansteckungsort. Lediglich bei einem Neugeborenen (16,7%, $SEM=0,17$) bestanden Vorerkrankungen. Es handelte sich hierbei um ein persistierendes Foramen ovale sowie eine malrotierte Doppelniere.

4.5.2 COVID-19-Schweregrad

Alle COVID-19 erkrankten Säuglinge zeigten einen milden (50%, $SEM = 0,22$, 3 Patienten) bis moderaten (50%, $SEM = 0,22$, 3 Patienten) Infektionsverlauf. Es wurden keine schweren, kritischen oder hyperinflammatorischen Verläufe verzeichnet.

Bezieht man die Säuglinge mit grenzwertig erhöhten Ct-Werten als asymptomatische Zufallsbefunde in die Auswertung mit ein, liegt der Anteil an asymptomatischen Infektionen in dieser Altersgruppe bei 40% ($SEM=0,16$, 4 Patienten).

4.5.3 Klinische Präsentation

Als mit Abstand häufigstes Symptom wurden bei 83,3% ($SEM=0,17$, 5 Patienten) der Säuglinge über Fieber berichtet. Zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigte jedoch nur ein Kind eine Temperatur $>38^{\circ}C$. Gastrointestinale und respiratorische Symptome traten bei jeweils 50% ($SEM=0,22$, 3 Patienten) der Säuglinge auf. Bei allen 3 Kindern (50%, $SEM=0,22$) lag sowohl eine Beteiligung des Respirations- als auch des Gastrointestinaltraktes vor.

Zu den respiratorischen Symptomen zählten Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe und eine Rötung des Rachens, welche mit jeweils 16,7% ($SEM = 0,17$, 1 Patient) gleichhäufig vertreten waren.

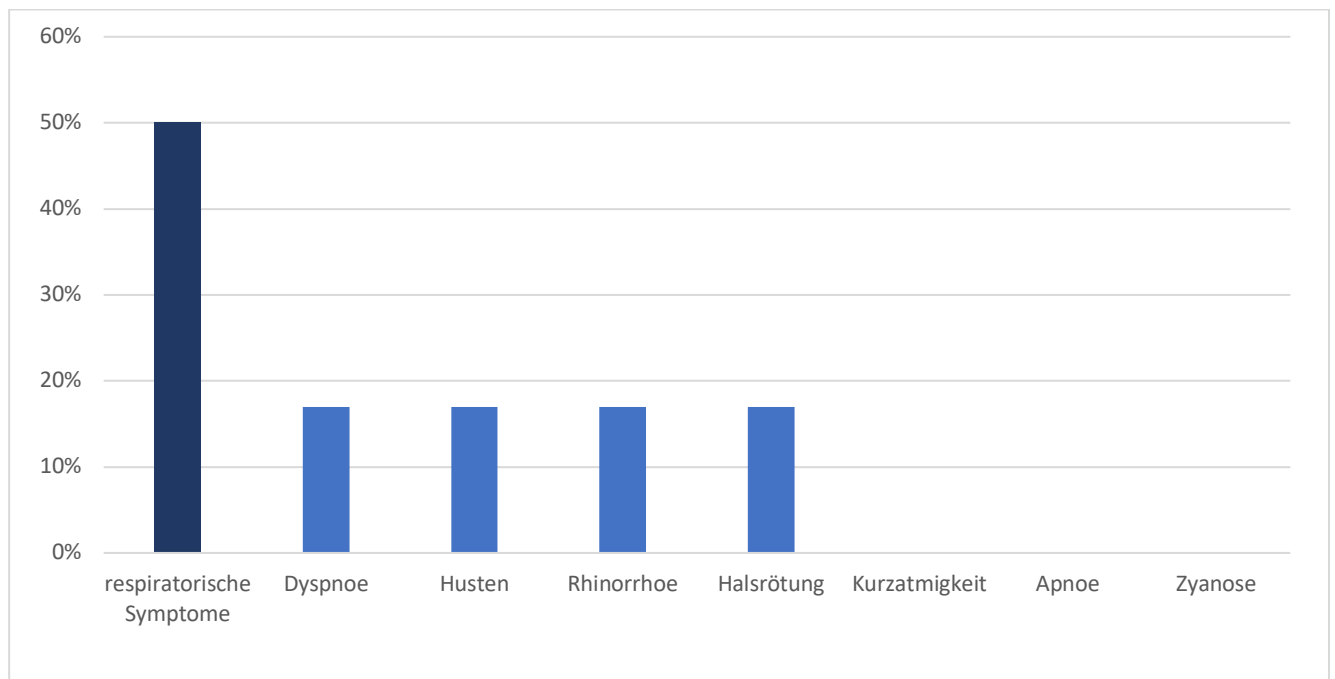


Abbildung 4.14 : Häufigkeitsverteilung respiratorischer Symptome bei COVID-19 erkrankten Säuglingen am ZKJM UM. Das Diagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung respiratorischer Symptome bei Säuglingen, welche im Rahmen einer gesicherten COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM vorstellig waren.

Alle Säuglinge mit gastrointestinaler Manifestation wiesen eine Verweigerung der Essenaufnahme oder Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme (50%, SEM=0,22, 3 Patienten) auf. Erbrechen und Diarrhoe wurden bei jeweils einem Säugling (16,7%, SEM=0,17) beobachtet.

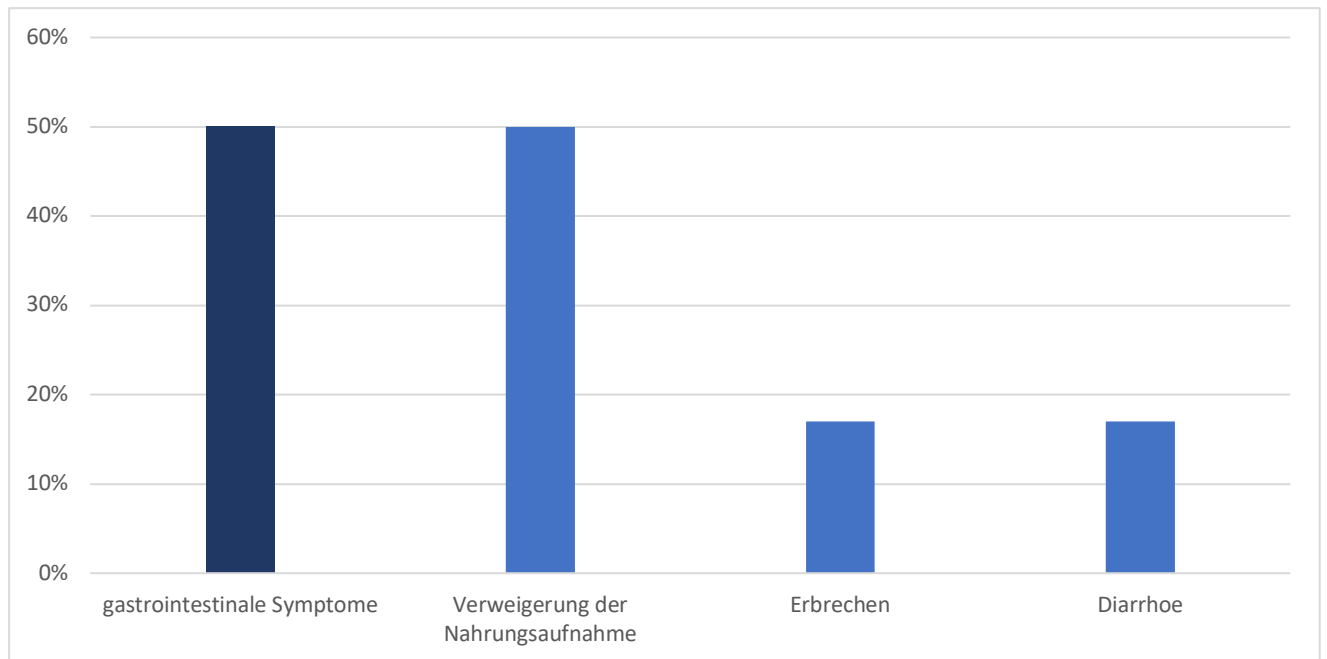


Abbildung 4.15 : Häufigkeitsverteilung gastrointestinaler Symptome bei COVID-19 erkrankten Säuglingen am ZKJM UM. Das Diagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung gastrointestinaler Symptome bei Säuglingen, welche im Rahmen einer gesicherten COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM vorstellig waren.

Eine weitere Auffälligkeit im Säuglingsalter stellte ein feinfleckiges Exanthem am Stamm dar, welches bei zwei Patienten (33,3%, SEM=0,21) beobachtet wurde. Ein Säugling (16,7%, SEM=0,17) wies eine Tachykardie bei febriler Temperatur auf. Die restlichen 83,3% (SEM=0,17, 5 Patienten) zeigten bei Aufnahme normwertige Vitalparameter.

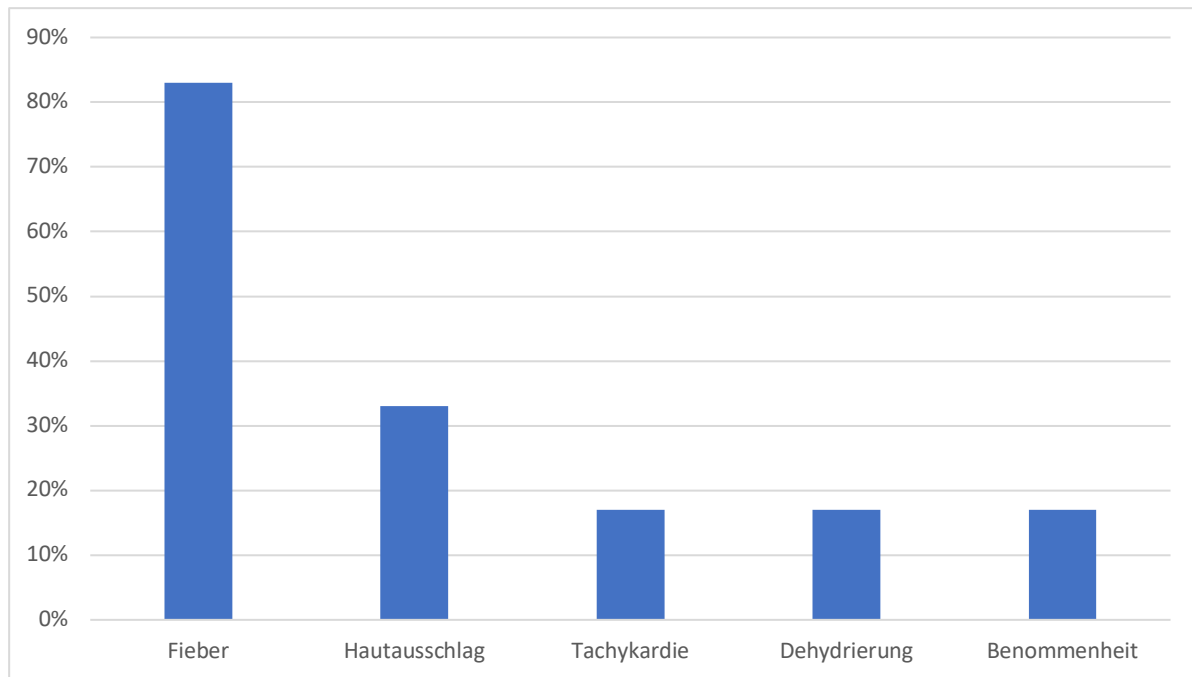


Abbildung 4.16 : Häufigkeitsverteilung von Allgemeinsymptomen bei COVID-19 erkrankten Säuglingen am ZKJM UM. Das Diagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung von Allgemeinsymptomen bei Säuglingen, welche im Rahmen einer gesicherten COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM vorstellig waren.

4.5.4 Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik umfasste neben dem PCR-Abstrich auf SARS-CoV-2 bei 83,3% ($SEM=0,17$, 5 Patienten) der Säuglinge die Abnahme von Blutkulturen, welche jedoch keinen weiteren Erregernachweis erbrachte. Auf eine weiterführende apparative Diagnostik konnte bei allen Kindern verzichtet werden.

Alle Säuglinge erhielten während des Krankenhausaufenthaltes eine labordiagnostische Untersuchung, bei welcher sich nur vereinzelt Laborauffälligkeiten zeigten. Auffallend war hierbei, dass mit Ausnahme eines Patienten alle Säuglinge eine Erhöhung der Transaminasen aufwiesen (83,3%, $SEM=0,17$, 5 Patienten). Ein Kind (16,7%, $SEM=0,17$) zeigte zusätzlich eine Leukopenie sowie eine Lymphopenie. Eine Erhöhung der Entzündungsparameter konnte bei keinem der Säuglinge beobachtet werden.

4.5.5 Therapie und Behandlungsergebnis

Der Großteil des Patientenkollektives bedurfte mit 50,0% ($SEM=0,22$, 3 Patienten) lediglich einer rein symptomatischen Therapie. Die Sauerstoffsättigung stellte sich bei allen Säuglingen normwertig dar. Dementsprechend bedurfte keines der Kinder einer respiratorischen Unterstützung.

Die durchschnittliche Zeit des Krankenhausaufenthaltes lag bei 4,3 Tagen ($SD=0,82$). Alle an COVID-19 erkrankten Säuglinge waren bei Entlassung vollständig genesen.

THERAPIE	ZKJM UM
keine Therapie	0,0%
rein symptomatisch	50,0% ($SEM=0,22$)
Antibiose (oral oder iv.)	33,3% ($SEM=0,21$)
Volumensubstitution	50,0% ($SEM=0,22$)
supportive Inhalationstherapie	16,7% ($SEM=0,17$)
Antipyrese	50,0% ($SEM=0,21$)
medikamentöse Kreislaufunterstützung	0,0%

Tabelle 4.9: Therapeutische Maßnahmen bei COVID-19 erkrankten Säuglingen am ZKJM UM. Die Tabelle fasst die Therapiemaßnahmen zusammen, welche bei Säuglingen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes bei gesicherter COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM durchgeführt wurden.

4.6 Vergleich der klinischen Präsentation der an COVID-19 erkrankten Säuglinge mit Kindern > 1 Jahr

Während in der Altersgruppe > 1 Jahr eine respiratorische Beteiligung als führende Symptomatik betrachtet werden kann, traten respiratorische Beschwerden bei lediglich der Hälfte der an COVID-19 erkrankten Säuglinge auf. Husten (80,0%, $SEM=0,2$, 4 Patienten) und Dyspnoe (60,0%, $SEM=0,24$, 3 Patienten) waren bei den Kindern > 1 Jahr am häufigsten

vertreten, wohingegen sich die respiratorische Manifestation im Säuglingsalter sehr variabel präsentierte.

Gastrointestinale Beschwerden waren in beiden Altersgruppen sehr häufig vertreten. Die klinische Präsentation einer gastrointestinalen Beteiligung stellte sich in der Altersgruppe > 1 Jahr unspezifisch da, wohingegen alle Säuglinge mit gastrointestinaler Manifestation Schwierigkeiten beim Essverhalten zeigten.

Mit 83,3% (SEM=0,17, 5 Patienten) stellte Fieber im Säuglingsalter das häufigste Symptom dar, während nur 40% der Kinder > 1 Jahr (SEM=0,2, 2 Patienten) febrile Temperaturen aufwiesen.

SYMPTOME	KINDER < 1 JAHR	KINDER > 1 JAHR
Husten	16,7% (SEM=0,17)	80,0% (SEM=0,2)
Rhinorrhoe	16,7% (SEM=0,17)	40,0% (SEM=0,2)
Dyspnoe	16,7% (SEM=0,17)	60,0% (SEM=0,24)
Fieber	83,3% (SEM=0,17)	40,0% (SEM=0,2)
Diarrhoe	16,7% (SEM=0,17)	20,0% (SEM=0,2)
Erbrechen	16,7% (SEM=0,17)	0,0%
Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme	50,0% (SEM=0,22)	20,0% (SEM=0,2)

Tabelle 4.10 : Klinische Präsentation der an COVID-19 erkrankten Säuglinge im Vergleich zu Kindern > 1 Jahr am ZKJM UM. Die Tabelle stellt die häufigsten Symptome bei Säuglingen denen von Kindern > 1 Jahr gegenüber. Die Patienten beider Altersgruppen waren im Rahmen eines stationären Aufenthaltes bei gesicherter COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM vorstellig.

4.7 Asymptomatisch infizierte Kinder und Jugendliche

4.7.1 Epidemiologie

Bei 9 der 20 positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kinder und Jugendlichen (45%, $SEM=0,51$) wurden bei Fehlen jeglicher COVID-19 typischer Symptomatik Ct-Werte oberhalb des Schwellenwertes von 30 gemessen. Bei keinem der Patienten stellte das Testergebnis auf SARS-CoV-2 den Einweisungsgrund, sondern allein einen Nebenbefund dar.

Das mittlere Alter lag bei 6,3 Jahren ($SD=6,1$). Die Patienten im Säuglingsalter und die 10- bis 14-Jährigen machten hierbei mit jeweils 44,4% ($SEM=0,18$, 4 Patienten) den größten Anteil aus.

Bei 77,8% der Kinder ($SEM=0,15$, 7 Patienten) lag eine Vorerkrankung vor, die ebenfalls den Grund des Klinikaufenthaltes darstellte. Umfassender intensivmedizinischer Betreuung bedurften zwei Patienten im Neugeborenenalter (22,2%, $SEM=0,15$), wovon eines (11,1%, $SEM=0,11$) im Rahmen des Klinikaufenthaltes verstarb.

Bei lediglich 22,2% ($SEM=0,15$, 2 Patienten) waren ebenfalls Familienangehörige im zeitlichen Zusammenhang positiv auf SARS-CoV-2 getestet worden. Bei den restlichen Kindern fehlte die Angabe einer möglichen Infektionsquelle.

4.7.2 Klinische Präsentation

Die klinische Präsentation zum Zeitpunkt des positiven Testergebnisses entsprach bei allen Patienten der zu erwartenden Symptomatik im Rahmen der Grunderkrankung.

Ein Neugeborenes wurde hierbei aufgrund einer respiratorischen Anpassungsstörung intensivmedizinisch behandelt. Die respiratorische Anpassungsstörung wurde im Kontext einer intrauterinen Hypoxie gewertet. Bei dem anderen Säugling lag eine akute Einklemmung im Rahmen einer zerebralen Raumforderung vor. Die Übernahme erfolgte bereits im intubierten Zustand. Der Säugling zeigte auch nach einer Dekompressionsintervention einen globalen Hirnfunktionsausfall und verstarb noch während des Klinikaufenthaltes.

Ein Patient stellte sich unter Immunsuppression im akuten Schub bei einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung vor.

Zwei der Kinder erhielten im Rahmen einer hämato-onkologischen Erkrankung ein positives Testergebnis. Beide Patienten befanden sich in einem stabilen bis leicht beeinträchtigten Allgemeinzustand.

Ein weiteres Kind wurde im Rahmen der Behandlung einer seltenen lysosomalen Speichererkrankung aufgenommen. Die Vorstellung erfolgte ebenfalls in gutem Allgemeinzustand.

Keines der Kinder zeigte während des Klinikaufenthaltes Symptome, welche in Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion gebracht werden konnten.

4.7.3 Diagnostik

77,8% der Kinder ($SEM=0,15$, 7 Patienten) erhielten während ihres Klinikaufenthaltes ein einmalig positives Testergebnis auf SARS-CoV-2 mit einem Ct-Wert > 30 , welches in Verlaufskontrollen nicht mehr reproduzierbar war. Bei zwei Kindern (22,2%, $SEM=0,15$) konnte hingegen mehrfach ein Erregernachweis erbracht werden. Es handelte sich hierbei um einen immunsupprimierten sowie einen hämatoonkologischen Patienten. Bei keinem der Kinder konnte zum Zeitpunkt der Entlassung noch SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen werden. 66,7% ($SEM=0,17$, 6 Patienten) erhielten im Rahmen ihrer Grunderkrankung eine weiterführende apparative Diagnostik. Bei 33,3% ($SEM=0,17$, 3 Patienten) wurde ein Röntgen-Thorax durchgeführt, wobei sich bei keinem der Patienten Covid-19 typische Veränderungen zeigten.

7 der 9 Patienten (77,8%, $SEM=0,15$) erhielten während des Krankenhausaufenthaltes eine labordiagnostische Untersuchung. Es lagen deutliche Laborveränderungen vor, welche sich in allen Fällen auf die Grunderkrankung zurückführen ließen. Bei 57,1% der Patienten ($SEM=0,2$, 4 Patienten) lag eine Erhöhung der Transaminasen vor. Eine Erhöhung der Entzündungsparameter konnte bei 33,3% ($SEM=0,17$, 2 Patienten) beobachtet werden.

4.7.4 Therapie

77,8% der Patienten ($SEM=0,15$, 7 Patienten) erhielten eine spezifische Therapie entsprechend ihrer Grunderkrankung, wovon zwei (22,2%, $SEM=0,15$) intensivmedizinischer Betreuung bedurften. 33,3% ($SEM=0,17$, 3 Patienten) wurden zum Zeitpunkt des positiven Testergebnisses immunsuppressiv oder chemotherapeutisch behandelt. Bei den restlichen 22,2% ($SEM=0,15$, 2 Patienten) wurden keine spezifischen therapeutischen Maßnahmen unternommen. Zwei der Kinder (22,2%, $SEM=0,15$) bedurften einer respiratorischen Therapie.

Ein Säugling war zum Zeitpunkt des positiven Testergebnisses bereits in intubiertem Zustand.
Das andere Neugeborene erhielt eine CPAP-Atemunterstützung.
Die durchschnittliche Zeit des Krankenhausaufenthaltes lag bei 10 Tagen ($SD=11,2$).

5 Diskussion

5.1 Diskussion des Studienablaufes und des Screeningverfahrens

5.1.1 Datenerhebung

Alle im Untersuchungszeitraum positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten wurden in der elektronischen Patientenakte (SAP) gesucht und die Befunde in einem Auswertungsbogen übertragen. Der von uns verwendete Auswertungsbogen wurde erst nach dem Untersuchungszeitraum erstellt und fand dementsprechend bei der Anamnese keine Berücksichtigung. Einige in unserem Auswertungsbogen gelisteten Symptome wurden deshalb höchstwahrscheinlich nicht explizit erfragt.

Zusätzlich ist von einer Verzerrung hin zu eindrücklicheren Symptomen wie Fieber und Husten auszugehen. Hinzu kommt, dass insbesondere Kleinkinder nur bedingt subjektive Beschwerden wie Hals-, Kopf-, oder Gliederschmerzen kommunizieren können und dementsprechend eher objektivierbare Symptome (z.B. Rhinorrhoe, Husten) erfasst wurden. Ein erheblicher Teil der Kinder und Jugendlichen erhielt insbesondere bei mildem Infektionsverlauf keine Labordiagnostik, was ebenfalls zu einer leichten Verzerrung der Laborwerte beiträgt.

Bei den von uns erfassten Patienten handelt es sich um ein kleines Patientenkollektiv, welches nicht als repräsentativ betrachtet werden kann. Trotz der vergleichsweise niedrigen Zahl an positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kindern und Jugendlichen in dem Untersuchungszeitraum kann die Zahl der erfassten Tests als hoch bezeichnet werden. Gerade die umfangreichen PCR-Testungen sowohl symptomatischer als auch asymptomatischer Patienten bietet den Vorteil einer reduzierten Verzerrung hin zu schwereren Krankheitsverläufen. Bei der teilweise in der Literatur beschrieben hohen Krankheitslast COVID-19 erkrankter Kinder gingen im Gegensatz zu dem von uns erfassten Patientenkollektiv lediglich symptomatische Fälle in die Auswertung mit ein. Dadurch lässt sich eine schlechtere Übertragbarkeit der Daten auf die Grundgesamtheit der Kinder im Vergleich zu dem von uns erfassten Patientenkollektiv ableiten. Trotzdem ist zu beachten, dass sich unsere Daten ausschließlich auf hospitalisierte Kinder und Jugendliche am ZKJM UM beschränken, was ebenfalls zu einer möglichen Verzerrung hin zu einem tendenziell kränkeren Patientenkollektiv im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion führen kann. Reduziert wird dieser Effekt jedoch durch die umfangreiche Testung, welche eine große Zahl an Patienten ohne COVID-19 typische Symptomatik miteinschloss. Gleichzeitig bietet die Auswertung der Daten hospitalisierter Patienten den Vorteil, dass auch Kinder mit unterschiedlichen Vorerkrankungen erfasst wurden, was eine

Beurteilung möglicher Einflüsse bereits bestehender Erkrankungen auf den Krankheitsverlauf ermöglicht.

Eine Limitation weist die erhobene Zahl der im Rahmen des Aufnahmescreenings getesteten Patienten auf. Um die Gesamtzahl aller getesteten Patienten zu erhalten, wurden wiederholte Testungen, die innerhalb eines Monats im Rahmen von Verlaufskontrollen stattfanden, als eine Aufnahme gewertet. Ein Patient, welcher im Verlauf eines Jahres mehrfach am Kinderklinikum vorstellig wurde, konnte dementsprechend erfasst werden, wohingegen eine erneute Vorstellung im selben Monat keine Berücksichtigung fand.

Eine weitere Fehlerquelle liegt in der manuellen Übertragung der Ergebnisse aus der Patientenakte begründet. Eine Minimierung der Fehlerquote ist nur bedingt möglich, da die Überführung der Daten in elektronische Form unerlässlich ist. Um dennoch mögliche Fehler zu identifizieren, wurden die in Microsoft-Excel erstellten Tabellen und Diagramme unter Verwendung eines Taschenrechners manuell kontrolliert.

5.1.2 PCR-Methode

Der Nachweis von SARS-CoV-2-RNA wurde bei allen Patienten mittels RT-PCR erbracht. Die Transfusionszentrale und das Institut für Virologie verwendeten hierbei verschiedene PCR-Testsysteme. Ein weiterer eingesetzter molekulardiagnostischer Test stellte das Point-of-care-Format dar.

Studien belegen, dass ein zuverlässiger Virusgenomnachweis bei Symptombeginn aufgrund der hohen Viruskonzentration mittels RT-PCR erbracht werden kann (98, 99). Auch mehrere Tage vor Symptombeginn sowie Wochen danach ist das Virusgenom detektierbar. Allerdings kann auch bei wiederholt negativem PCR-Ergebnis eine Infektion nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Generell ist bei der Beurteilung des Ct-Wertes zu beachten, dass der Zeitpunkt der Probenentnahme in Bezug auf den Krankheitsverlauf und die Qualität des Abstriches das Testergebnis maßgeblich beeinflussen. Ein unsachgemäßer Transport, die Aufarbeitung und das verwendete Testsystem sind ebenfalls entscheidend für die Aussagekraft des Ergebnisses (37).

Das Probenmaterial wurde am Kinderklinikum Mainz standartmäßig aus Oro- und Nasopharynx gewonnen. Der Nachweis einer tiefen Atemwegsinfektion mit SARS-CoV-2 kann dadurch jedoch nicht erbracht werden. Allein Material aus dem unteren Respirationstrakt oder eine Stuhlprobe können im Falle einer tiefen Atemwegsinfektion einen Erregernachweis liefern (10). Des Weiteren besteht Anlass zur Annahme, dass die Qualität des Abstriches bei Kindern

im Vergleich zu Erwachsenen tendenziell geringer ausfällt. In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass im pädiatrischen Kontext oftmals allein ein einfacher, weniger schmerzhafter Rachenabstrich durchgeführt wird. Ebenfalls wird auf eine kleinere Tupfergröße verwiesen, welche deutlich weniger Probenmaterial in die PCR-Testung miteinbringt und dementsprechend die Viruslast verringert (100, 101). Hierbei ist jedoch anzumerken, dass am Kinderklinikum die ausdrückliche Anweisung bestand, einen tiefen Nasen-/ Rachenabstrich durchzuführen. Die Tupfergröße entsprach dem der Erwachsenen. Die Frage in welchem Ausmaß sich die erschwerte Probenentnahme in der pädiatrischen Versorgung negativ auf die Sensitivität des PCR-Ergebnisses auswirkt, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Das Testergebnis kann außerdem zwischen verschiedenen Testsystemen variieren. Grund sind u.a. die verwendeten Targets (Zielgene), welche sich in ihrer analytischen Sensitivität und Spezifität unterscheiden können. Auch das Vorliegen neuer SARS-CoV-2-Varianten kann zu PCR-Ausfällen führen, da einige Mutationen eine verringerte Primerbindungseffizienz aufweisen. Eine Beobachtung der primerbindenden Bereiche und Primersequenzen ist insbesondere bei PCRs, die auf Spike-kodierende Sequenzbereiche abzielen, erforderlich (37).

Bei der Betrachtung der Ct-Werte ist generell zu beachten, dass es sich nicht um normierte Werte handelt, sondern die Werte von Labor zu Labor variieren können. In einer britischen Studie von Singanayagam et al., welche den Zusammenhang zwischen Ct-Wert und Anzüchtbarkeit von Viren in 324 positiven Proben untersucht, konnte sogar bei 8,3% der Proben mit Ct-Wert >35 positive Viruskulturen festgestellt werden (102).

Im Hinblick auf eine klinische Einordnung des Testergebnisses können Laborwerte nur unter Berücksichtigung all der genannten Faktoren korrekt interpretiert werden. Eine sorgfältige Bewertung und Validierung der einzelnen Fälle durch einen in der PCR-Diagnostik erfahrenen Arzt war aufgrund der retrospektiven Auswertung der Daten nicht möglich (37). Eine möglicherweise fälschliche Interpretation eines falsch-positiven Falles als asymptomatischen Zufallsbefund ist dementsprechend nicht gänzlich auszuschließen. In einem systematischen Review von Arevalo-Rodriguez et al. wird eine Sensitivität von 71% - 98% und eine Spezifität von 95% der Testung mittels PCR-Verfahren angegeben. Bei dieser möglicherweise niedrigen Sensitivität bei moderater Spezifität ist ein positives Testergebnis mittels RT-PCR prinzipiell als aussagekräftiger als ein negatives Ergebnis zu werten (103-106).

Zunehmend finden auch Antigentests beim Erregernachweis Einsatz. Bisher fehlen jedoch Daten insbesondere in Bezug auf die Leistung bei Einsatz bei asymptomatisch infizierten und präsymptomatischen Personen. Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft eines negativen Testergebnisses sollte der Einsatz in Risikoseettings wie Krankenhäusern nur zurückhaltend erfolgen (37).

Die Studie beschränkt sich dementsprechend auf die Testung mittels PCR aus Probenmaterial des Oro- und Nasopharynx, was auch in der aktuellen Literatur als verlässlichstes Instrument zum Nachweis von SARS-CoV-2 angesehen wird (37).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Teststrategie

Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft eines negativen Testergebnisses sieht das RKI prinzipiell von einer massenhaften Testung asymptomatischer Personen ab. Im Rahmen der Nationalen Teststrategie sind jedoch Situationen definiert worden, welche ein Screening sonst unerkannter Fälle als Maßnahme zur Verminderung der Weiterverbreitung rechtfertigen, wozu auch die Testung asymptomatischer Patienten vor/bei Krankenhausaufnahme zählt (37).

Der Anteil der im Rahmen des Aufnahmescreenings positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten lag am Kinderklinikum bei lediglich 0,69%.

Generell stellt die Prävalenz in der Population einen entscheidenden Faktor für die Vortestwahrscheinlichkeit einer Infektion dar und ist damit als ausschlaggebend für die Interpretation des Testergebnisses anzusehen (106).

In einem systematischen Review von Arevalo-Rodriguez et al. wurde eine effektive Sensitivität von 71% - 98% und eine moderate Spezifität von 95% der PCR-Testung beim SARS-CoV-2-Nachweis beschrieben (105). Je seltener die Erkrankung in einer Bevölkerung ist und je ungezielter getestet wird, umso höher sollten jedoch Sensitivität und Spezifität eines Tests sein (37). Bei niedriger Prävalenz und unter Annahme der von Arevalo-Rodriguez et al. errechneten geringen Sensitivität und moderaten Spezifität wäre der positive Vorhersagewert eines PCR-Tests gering, die Anzahl der falsch-positiv getesteten Patienten entsprechend hoch (106).

Da jedoch auch von asymptomatischen und präsymptomatischen Personen ein Infektionsrisiko ausgeht, macht eine Teststrategie, welche eine möglichst vollständige Minimierung des Risikos von Sekundärinfektionen zum Ziel hat, eine konsequente und regelmäßige Testung aller Patienten erforderlich.

Der Mehrwert eines Screeningverfahrens sollte jedoch stets hinsichtlich des Nutzens und Schadens abgewogen werden. Die erwartbaren negativen Konsequenzen durch falsch-positive Ergebnisse sind vor allem im Kindes- und Jugendalter als schwerwiegend zu betrachten. Es ist bedenkenswert, dass Kindern aufgrund eines falsch-negativen Testergebnisses eine schlechtere medizinische Betreuung infolge einer Quarantänisierung zu teil werden könnte. Auch weitere Kollateralschäden durch unnötige Freistellungen vom Schulbesuch sollten so gering wie möglich gehalten werden. Es stellt sich die Frage, ob gerade

bei Kindern nicht eher ein strategisches Testen mit Fokus auf Personen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion angestrebt werden sollte (48). Auch das RKI weist in seiner Empfehlung zur Testung in der Patientenversorgung auf die Berücksichtigung der aktuellen epidemiologischen Lage hin (37).

Eine Teststrategie, welche sich primär an der aktuellen Inzidenz orientiert, wäre vor allem mit Blick auf die Monate von Juni bis September 2020, in welchen die Prävalenz in der Bevölkerung einen vorübergehenden Tiefpunkt erreichte, ausgesprochen sinnvoll gewesen. Trotz einer mehr als verdoppelten Zahl an getesteten Patienten konnten am ZKJM UM in diesem Zeitraum keine weiteren COVID-19-Fälle erfasst werden. Der Verlauf an Neuinfektionen des LK Mainz-Bingen sowie des SK Mainz entsprach damit dem zeitlichen Auftreten der am Kinderklinikum Mainz erfassten Fälle.

Ein symptomfokussierter Testansatz wäre rückblickend deutlich ressourcensparender gewesen und hätte sich zudem nicht negativ auf das Infektionsgeschehen am Kinderklinikum ausgewirkt. Auch die Tatsache, dass insbesondere jüngere Kinder weniger anfällig für SARS-CoV-2-Infektionen sind und seltener zur Weitergabe einer Infektion als Erwachsene beitragen, spricht für eine solche risikoadaptierte Teststrategie in der pädiatrischen Versorgung (2).

5.2.2 Epidemiologie

Im Zeitraum vom 1.3.2020 – 31.3.2021 wurden am Kinderklinikum Mainz insgesamt 21 Kinder und Jugendliche positiv auf SARS-CoV-2 getestet. In 45% der Fälle stellte das Testergebnis auf SARS-CoV-2 nicht den Einweisungsgrund, sondern lediglich einen Zufallsbefund im Rahmen einer allgemeinen Diagnostik dar. Lediglich ein Patient bedurfte im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung einer intensivmedizinischen Versorgung.

Betrachtet man die altersbezogene Verteilung der COVID-19 erkrankten Kinder am ZKJM UM, fällt ein hoher Anteil positiv auf SARS-CoV-2 getesteter Säuglinge auf. Die Inzidenz lag mit 16 / 1000 im Säuglingsalter deutlich über der Inzidenz der Kinder > 1 Jahr (4,5 / 1000). 40% der positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Säuglinge befanden sich hierbei im Neugeborenenalter.

Ähnliche Ergebnisse liefert auch das COVID-19-Survey der DGPI. Seit März 2020 werden hier deutschlandweit Daten hospitalisierter Kinder und Jugendlicher mit COVID-19 erfasst. Mit 36% bildet die Altersgruppe der Säuglinge hier ebenfalls den größten Anteil der erfassten COVID-19-Fälle ab. 40% der gemeldeten Fälle im 1. Lebensjahr befanden sich im Alter von 0 bis 2 Monaten (107). Bei lediglich der Hälfte der Patienten stellte die SARS-CoV-2-Infektion den eigentlichen Einweisungsgrund dar (3).

Bezogen auf die Gesamtbevölkerung macht der Anteil der <1-Jährigen laut RKI 8% der hospitalisierten COVID-19-Fälle in Deutschland aus. Die durchschnittliche Hospitalisierungsrate der Gesamtbevölkerung liegt mit 7% unterhalb der Hospitalisierungsrate der Säuglinge. Betrachtet man hingegen die durchschnittliche Hospitalisierungsrate der Kinder > 1 Jahr so liegt diese bei lediglich 1%. Die Daten beruhen hierbei auf den Meldedaten, die gemäß des Infektionsschutzgesetzes im Zeitraum vom 1.3.2020 bis 13.7.2021 erhoben und an das RKI übermittelt wurden. Als COVID-19-Fälle wurden alle labordiagnostischen PCR-Nachweise, unabhängig vom Vorhandensein einer klinischen Symptomatik, gewertet (55).

Der Anteil stationärer Fälle, die intensivmedizinisch versorgt wurden, betrug im Säuglingsalter 2%, bei den 1-17-Jährigen lediglich 1%. Die Zahl der Intensiveinweisungen liegt damit sowohl im Kindes- als auch im Säuglingsalter weit unter den 9% der intensivmedizinisch behandelten Patienten > 60 Jahre. Generell gilt der Anteil hospitalisierter Fälle als wichtiger Indikator für die Krankheitsschwere einer bestimmten Altersgruppe (55).

Der hohe Anteil der Säuglinge an hospitalisierten COVID-19-Fällen deutet auf eine höhere Empfänglichkeit dieser Altersgruppe gegenüber SARS-CoV-2 hin. Inwieweit Säuglinge im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung großzügiger stationär aufgenommen und eher einer intensivmedizinischen Betreuung zugeführt werden, lässt sich aus den bisherigen Daten jedoch nicht ableiten (7). Studien, welche die Suszeptibilität von Säuglingen gegenüber SARS-CoV-2 auf molekularer Ebene beleuchten, fehlen derzeit.

Es wurden keine Todesfälle im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung am Kinderklinikum Mainz verzeichnet. Im gleichen Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 8 verstorbene Kinder deutschlandweit an das COVID-19-Survey der DGPI gemeldet. Bei 4 der Kinder stellte COVID-19 die Todesursache dar. Bei einem Fall war keine Einordnung möglich und 3 Kinder verstarben in palliativer Situation (108). Der Anteil der Todesfälle stationär behandelte Kinder in Deutschland, die mit oder an COVID-19 verstarben, lag damit bei 3-4 / 1000 (3).

Im Meldezeitraum vom 1. März 2020 bis Mitte Mai 2021 wurden zwei COVID-19 bedingte Todesfälle im Säuglingsalter an das RKI übermittelt, was einem Anteil von 0,014% aller gemeldeten Fälle in Deutschland entsprach. 8 Kinder verstarben im Alter von 1 bis 11 Jahren. Bei einem Großteil handelte es sich um schwer vorerkrankte Patienten, die sich zum Teil in palliativer Behandlung befanden. 2 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden als COVID-19-Sterbefall gemeldet. Beide litten ebenfalls unter schweren Vorerkrankungen (55).

Die Mortalität von COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen wird seit Beginn der Pandemie zudem durch eine Forschergruppe, welche fortlaufend Daten aus den USA, Großbritannien, Italien, Deutschland, Spanien, Frankreich und Südkorea auswertet, ermittelt. Die errechnete Mortalität lag Stand Februar 2021 bei 0,17/100.0000 (55, 109).

Zur besseren Einordnung der Daten bietet sich der Vergleich mit der jährlichen Grippewelle an. In der Saison 2017/18 verzeichnete das RKI eine außergewöhnlich hohe Zahl an

Todesfällen. 20 Kinder verstarben im Alter von 0-4 Jahren im Rahmen der Infektion, was einem Anteil von 1% aller gemeldeten Influenzafälle in dieser Altersgruppe entsprach (110). Die Zahl COVID-19 bedingter Todesfälle der 0- bis 4-Jährigen lag im Meldezeitraum von März 2020 bis Mitte Mai 2021 bei 6 (55). In dieser Hinsicht ist die Krankheitslast bei Kindern mit anderen respiratorischen Erregern vergleichbar, deren saisonales Auftreten zu keinem Zeitpunkt zu einschneidenden Präventionsmaßnahmen bei Kindern geführt hat (3).

5.2.3 COVID-19-Schweregrad und Risikofaktoren für einen schweren Infektionsverlauf

Obwohl auch Kinder und Jugendliche im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion schwer erkranken können, ist der Anteil doch sehr gering. Der überwiegende Teil der Kinder zeigt einen asymptomatischen bis moderaten Krankheitsverlauf (55). Der Anteil asymptomatischer bis mild - moderater Verläufe liegt in dem von uns erfassten Patientenkollektiv bei 95% und gleicht damit der von Liguoro et al. beschriebenen Studienpopulation. Liguoro et al. wertet hierbei in einem systematischen Review die Daten von 7480 positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-18 Jahren aus China, dem Iran, Italien, Malaysia, Spanien, Südkorea, den USA und Vietnam aus. Während im Untersuchungszeitraum am Kinderklinikum Mainz keine kritischen bis schweren Infektionsverläufe auftraten, lag der Anteil in dem von Liguoro et al. erfassten Patientenkollektiv bei 2,7%. Hyperinflammatorische Verläufe gingen hierbei jedoch nicht in die Auswertung mit ein (63).

	ZKJM UM	LIGUORO ET AL., EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS, 2020
asymptomatisch	45,0%	15,1%
mild	15,0%	42,0%
moderat	35%	38,5%
schwer	0,0%	2,0%
kritisch	0,0%	0,7%
hyperinflammatorisch	5,0%	-

Tabelle 5.1 : Vergleichende Auswertung des COVID-19-Schweregrades im Kindes- und Jugendalter (63). Die Tabelle vergleicht den COVID-19-Schweregrad aller Kinder und Jugendlichen, welche im Zeitraum von 1.3.2020 - 31.3.2021 am ZKJM UM einen positiven SARS-CoV-2-Nachweis erhielten, mit dem Patientenkollektiv eines systematischen Reviews von Liguoro et al.. Dieses umfasst 7480 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Kinder und Jugendliche im Alter von 0-18 Jahren. Hyperinflammatorische Verläufe fanden bei der Auswertung von Liguoro et al. keine Berücksichtigung.

Potenzielle Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf wurden in einer multizentrischen Kohortenstudie von Götzinger et al. analysiert. Hierbei wurden die Daten von 582 positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kindern und Jugendlichen aus 25 europäischen Ländern gesammelt und hinsichtlich prädisponierender Faktoren einer Aufnahme auf Intensivstation ausgewertet (55). Die Analyse ergab ein erhöhtes Risiko für Kinder im Neugeborenenalter, männlichen Geschlechts, bei Zeichen einer Beteiligung des unteren Respirationstraktes sowie bei Vorliegen einer viralen Koinfektion oder einer bestehenden Vorerkrankung (34). Am häufigsten waren hierbei respiratorische, kardiovaskuläre, autoimmune, neurologische und gastrointestinale Vorerkrankungen vertreten. Hämatologische, onkologische, primäre Immundefekte sowie Nierenerkrankungen waren hingegen selten (55).

Insgesamt wiesen 40% der positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kinder am ZKJM UM Vorerkrankungen auf. Der Anteil vorerkrankter Patienten lag in der Gruppe der COVID-19 erkrankten Kinder bei lediglich 9,1%, wohingegen in der Subgruppe asymptomatisch infizierter 77,8% Vorerkrankungen aufwiesen. Es handelte sich hierbei um respiratorische, hämatoonkologische, gastrointestinale und urologische Grunderkrankungen. Obwohl 30% der

Kinder in dieser Subgruppe zum Zeitpunkt des positiven Testergebnisses immunsuppressiv oder chemotherapeutisch behandelt wurden, entwickelte keines der Kinder Symptome im Rahmen der Infektion. Basierend auf den von uns erfassten Daten lassen sich keine Rückschlüsse auf mögliche Risikofaktoren schließen. Dafür zeichnet sich jedoch ab, dass auch Kinder trotz bestehender Vorerkrankung nicht zwingend durch eine SARS-CoV-2-Infektion gefährdet sind und möglicherweise auch ein Großteil besonders vulnerabler pädiatrischer Patienten einen asymptomatischen bis milden Verlauf aufweist.

Die Hauptlimitation derzeit publizierter Studien im Kindes- und Jugendalter stellt der Einschluss ausschließlich hospitalisierter Patienten dar, was eine systematische Verzerrung hin zu schweren Verläufen bei gleichzeitiger Unterrepräsentation von asymptomatischen und mild erkrankten Verläufen bedeutet.

Unterschiedliche Teststrategien spiegeln sich insbesondere in dem Anteil an detektierten asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen wider. Bei 45% der am Kinderklinikum erfassten Patienten handelte es sich um asymptomatische Zufallsbefunde, wohingegen nur 15% des von Liguoro et al. beschriebenen Patientenkollektivs asymptomatisch waren. Die Testung beschränkte sich hierbei auf Kinder mit Verdacht auf eine vorliegende SARS-CoV-2-Infektion.

Im August 2021 konnte erstmals auf molekularer Ebene ein Grund für die deutlich milderen Infektionsverläufe im Kindesalter identifiziert werden. Ein wichtiger protektiver Faktor in dieser Altersgruppe stellt eine bereits bestehende Voraktivierung der Immun- und Epithelzellen der Nasenschleimhaut gegenüber SARS-CoV-2 dar. Kinder weisen im oberen Respirationstrakt eine deutlich höhere Dichte an Pattern Recognition Receptors wie MDA5 oder RIG-I auf, welche von Epithelzellen, Makrophagen und dendritischen Zellen exprimiert werden. Dies führt bei Infektion zu einer schnelleren Detektion des Erregers und einer verstärkten Interferonausschüttung. Insbesondere in den ersten Tagen der Infektion konnte eine deutlich höhere Interferonantwort im Vergleich zu Patienten im Erwachsenenalter nachgewiesen werden (52).

5.2.4 Klinische Präsentation

Betrachtet man die klinische Präsentation der COVID-19 erkrankten Kinder und Jugendlichen am ZKJM UM, stellen Fieber und Husten die vorherrschende Symptomatik dar, wobei Fieber mit 64% das mit Abstand häufigste beschriebene Symptom ist.

Gleiches Ergebnis liefert auch ein systematisches Review von Viner et al., welches die Daten von 34.000 Personen < 20 Jahre auswertet. Fieber und Husten traten hier bei 40% bis 60% der Infizierten auf und stellten damit die vorherrschende Symptomatik bei Kindern und

Jugendlichen dar. Gängige Symptome einer Erkrankung der oberen Atemwege wie Rhinorrhoe oder Halsschmerzen erwiesen sich hingegen als eher ungewöhnlich. Allgemeinere Symptome wie Müdigkeit oder Kopfschmerzen sowie eine gastrointestinale Beteiligung traten ebenfalls deutlich seltener auf und zeigten sich bei weniger als 10% bis 20% der Erkrankten (55, 111). Auch in dem von uns erfassten Patientenkollektiv spielen Symptome des oberen Respirationstrakts mit einem Anteil von < 30% eine eher untergeordnete Rolle. Gleiches gilt für allgemeinere Symptome wie Kopfschmerzen und Müdigkeit, welche bei lediglich < 10% der Patienten auftraten.

Bestätigt wird diese Beobachtung auch durch ein systematisches Review von Liguoro et al, welches 7480 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Patienten im Alter von 0-18 Jahren einschließt. Auch hier stellten Husten und Fieber die häufigste Symptomatik im Rahmen der Infektion dar. Symptome, welche den oberen Respirationstrakt betreffen, traten ebenfalls deutlich seltener auf. Die häufigste extrarespiratorische Manifestation stellte hier eine gastrointestinale Beteiligung in Form von Erbrechen (7%) und Diarrhoe (10%) dar (63).

Ein hoher Anteil von 36% am ZKJM UM zeigte ebenfalls eine gastrointestinale Präsentation in Form einer Verweigerung der Essensaufnahme bei gleichzeitigem Vorliegen einer respiratorischen Symptomatik. Verglichen mit der klinischen Präsentation im Erwachsenenalter ist die gastrointestinale Beteiligung als Besonderheit einer SARS-CoV-2-Infektion im Kindes- und Jugendalter zu werten (8).

SYMPTOME	ZKJM UM	LIGUORO ET AL., EJPE, 2020	VINER ET AL., BMJ, 2020
Husten	45,5%	47,3%	32,0%-55,9%
Halsschmerzen	18,2%	17,9%	6,0-20,6%
Rhinorrhoe	27,3%	7,7%	2,0%-23,0%
Dyspnoe	36,4%	7,7%	1,0%-11,7%
Fieber	63,6%	51,6%	46,0%-64,2%
Kopfschmerzen	9,1%	-	1,6%-13,0%
Fatigue	0,0%	10,6%	4,3%-18,7%
Diarrhoe	18,2%	9,7%	4,0%-13,4%
Erbrechen	9,1%	7,2%	2,0%-11,5%
Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme	36,4%	-	-

Tabelle 5.2 : Vergleichende Auswertung der klinischen Präsentation COVID-19 erkrankter Kinder und Jugendlicher (63, 111). Die Tabelle vergleicht das Auftreten von Symptomen COVID-19 erkrankter Kinder und Jugendlicher (1.3.2020 - 31.3.202) am ZKJM UM mit dem Patientenkollektiv eines systematischen Reviews von Liguoro et al. und von Viner et al.. Das Review von Ligouro et al. umfasst 7.480 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Kinder und Jugendliche im Alter von 0-18 Jahren, während die Studienpopulation von Viner et al. 34.000 Personen < 20 Jahre mit positivem SARS-CoV-2-Nachweis einschließt.

Geruchs- und Geschmacksverlust stellen jedoch die einzigen Symptome dar, welche als spezifisch für eine SARS-CoV-2-Infektion betrachtet werden können. Inwieweit die von uns erfassten Kinder unter einem Geruchs- oder Geschmacksverlust litten, war aufgrund fehlender Angaben nicht eruierbar. In einer Studie von Cherry et al., welche sich explizit mit dieser Fragestellung auseinandersetzt, gaben 28% der Jugendliche an, unter Geruchs- oder Geschmacksstörungen im Rahmen der Infektion zu leiden (112). Hierbei gilt jedoch zu

bedenken, dass ein eingeschränkter Geruchs- und Geschmackssinn subjektive Symptome darstellen, die möglicherweise insbesondere von kleineren Kindern nur bedingt verstanden und kommuniziert werden können (10).

In Anbetracht der Tatsache, dass Kinder jährlich an 8 - 10 Atemwegsinfekten erkranken, stellt die Suche nach typischen Symptommustern eine besondere Herausforderung dar (55). Während Husten und Fieber noch die höchste Spezifität für das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion zeigen, scheinen Symptome des oberen Respirationstrakts oder Allgemeinsymptome wie Kopfschmerzen und Müdigkeit nicht als verlässlicher Indikator für die Identifikation infizierter Kinder dienen zu können (111).

Eine Limitation der Studien stellt der Einschluss ausschließlich hospitalisierter Patienten dar, welcher eine Verzerrung hin zu schweren und eindrücklichen Symptomen wie Fieber und Husten begünstigt. Die Auswertung der Corona-Kita-Studie, welche unter Leitung der DJI und des RKIs die SARS-CoV-2-Symptomatik von Kita-Kindern außerhalb des klinischen Settings untersucht, ergab ein zu den bisher vorgestellten Publikationen deutlich abweichendes klinisches Bild. Fieber, Husten und Durchfall spielten eine untergeordnete Rolle, wohingegen Schnupfen im Vordergrund der klinischen Präsentation stand. Rhinorrhoe wurde jedoch ebenso häufig bei negativ getesteten Kindern angegeben und kann dementsprechend aufgrund mangelnder Spezifität nur schwer als Indikator für eine SARS-CoV-2-Infektion herangezogen werden (10).

5.2.5 Diagnostik

Mit Ausnahme des Patienten mit PIMS-Syndrom bedurfte keines der an COVID-19 erkrankten Kinder weiterer apparativer Diagnostik.

674 der 7480 von Liguoro et al. erfassten Patienten erhielten im Rahmen der Infektion eine radiologische Untersuchung, wovon 73,9% ein CT-Thorax erhielten. Lediglich 32,7% der Erkrankten wiesen einen unauffälligen Befund der Lunge auf. Bei 15% der asymptomatisch Infizierten waren radiologische Auffälligkeiten feststellbar (63).

Laut DGPI ist ein CT im Rahmen der Primärdiagnostik nicht indiziert, sondern sollte allein entsprechend des klinischen Verlaufes, z.B. bei schweren pulmonalen Symptomen und uneindeutigem Röntgenbild, Einsatz finden (7).

Die Labordiagnostik am ZKJM UM ergab bei allen mild und moderat Erkrankten nur vereinzelte Laborveränderungen. Eine Thrombozytose lag bei 44,4% der Patienten vor. Erhöhte Entzündungswerte in Form einer CRP-Erhöhung konnten abgesehen von dem Patienten mit PIMS nur bei einem Patienten mit moderatem Krankheitsverlauf festgestellt werden. Auffallend

war jedoch eine Erhöhung der Transaminasen, welche 88,9% der Kinder betraf. Der Anstieg der Transaminasen kann als Zeichen eines Leberschadens gedeutet werden, welcher sich durch die hohe Expression an ACE-2-Rezeptoren der Cholangiozyten erklären lässt (113).

Liguoro et al. stellt in dem systematischen Review ebenfalls keine signifikanten Laborveränderungen COVID-19 erkrankter Kinder fest. Eine Thrombozytose sowie eine Erhöhung der Transaminasen waren bei 10,3% und 12,4% der Erkrankten feststellbar. Erhöhte Inflammationsparameter in Form eines CRP-Anstieges werden hier jedoch bei 1/3 der Erkrankten beschrieben, was sich aller Wahrscheinlichkeit nach auf den höheren Anteil schwerer Infektionsverläufe zurückführen lässt (63). Ein Anstieg der Entzündungswerte im Rahmen einer Koinfektion sollte ebenfalls bedacht werden, liegt jedoch laut einer Studie von Hoang et al. nur in 5% der Fälle vor (7, 114).

Die hier dargestellten Ergebnisse stehen im Kontrast zu den Laborveränderungen erwachsener Personen im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion. COVID-19 typische Laborauffälligkeiten, welche mit schweren Krankheitsverläufen im Erwachsenenalter assoziiert sind, stellen insbesondere eine Lymphopenie (80%), sowie einer Erhöhung der CK und ein Anstieg der Transaminasen dar (63). Die Seltenheit dieser Laborauffälligkeiten im Kindesalter unterstreicht die deutlich geringere Beeinträchtigung von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion.

Mit Ausnahme des Patienten mit PIMS bedurfte keiner der Kinder einer respiratorischen Unterstützung, wohingegen 9,2% des von Liguoro et al. beschriebenen Patientenkollektivs eine Sauerstofftherapie erhielten und 2% maschinell beatmet wurden (63). Der Anteil sauerstoffbedürftiger Patienten lag in der von Götzing et al. erfassten Studienpopulation sogar bei 13%. 4% bedurften einer pulmonalen Supportivtherapie in Form einer maschinellen Beatmung. Die durchschnittliche Beatmungszeit lag hier bei > 1 Woche. Vergleicht man diese mit der Beatmungszeit im Rahmen anderer typischer Atemwegsinfektionen im Kindesalter, so liegt sie bei RSV-Infektionen (Respiratorische Synzytial-Viren) mit 5 - 7 Tagen unter der bei COVID-19 erkrankten Kindern beobachteten Zeitspanne. Die durchschnittliche Beatmungszeit im Rahmen einer Influenza entspricht hingegen der Beatmungszeit von COVID-19-Patienten (11).

5.2.6 Therapie und Behandlungsergebnis

Bei 36,4% der COVID-19 erkrankten Kinder und Jugendlichen am ZKJM UM konnte auf jegliche Form medikamentöser Therapie verzichtet werden. 27,3% erhielten eine rein symptomatische Therapie. 36,4% der Patienten wurden antibiotisch behandelt. Mit Ausnahme

des Patienten mit PIMS bedurfte keines der hospitalisierten Kinder jeglicher Form immunmodulatorischer oder antiviraler Therapie.

Der überwiegende Teil der von der DGPI erfassten hospitalisierten Fälle erhielt ebenfalls keine COVID-19 assoziierte Therapie. Lediglich 17% wurden im Rahmen der Infektion spezifisch behandelt (107).

Häufigste medikamentöse Therapie in dem von Liguoro et al. beschriebenen Patientenkollektiv stellte der Einsatz von Interferonen (51,5%) gefolgt von einer antiviralen Medikation (38,4%) dar. 23,3% wurden antibiotisch behandelt. Seltener kamen hingegen intravenöse Immunglobuline (5,2%) und Kortikosteroide (5,8%) zum Einsatz (63). Eine genauere Spezifizierung der verwendeten antiviralen Substanzen fand im Rahmen des systematischen Reviews von Götzinger et al. statt. Das am häufigsten eingesetzte Medikament stellte mit 7% Hydroxycycloquin gefolgt von Remdesevir (3%), Lopinavir-Ritonavir (1%) und Oseltamivir (1%) dar. Die immunmodulatorische Therapie bestand bei 4% aus der Gabe von Kortikosteroiden, intravenösen Immunglobulinen (1%), Tocilizumab (1%), Anankira (1%) und Siltuximab (1%) (11).

Laut DGPI soll die Behandlung von COVID-19-Patienten vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien erfolgen. Da nur ein kleiner Teil der infizierten Kinder schwerwiegende Symptome entwickelt, bleibt der Einsatz von spezifischen Medikamenten einem geringen Anteil hospitalisierter Kinder vorenthalten (7). Während des gesamten Untersuchungszeitraums bedurfte keiner der Patienten am Kinderklinikum Mainz einer solchen Therapie.

Alle Kinder am ZKJM UM konnten in sehr gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Auch in dem von der DGPI erfassten Patientenkollektiv fand die Entlassung bei 73% in vollständig genesenem Zustand statt. Bei 25% der Patienten bestanden noch Restsymptome und 0,4% wiesen Folgeschäden auf (107).

5.2.7 COVID-19-Schweregrad im Säuglingsalter

Derzeit existieren mehrere internationale Studien und Übersichtsarbeiten, welche die Symptomatik von Kindern und Jugendlichen zusammenfassend auswerten. Die Daten zur Schwere und Art der Symptomatik sind jedoch nur begrenzt auf Kinder im Säuglingsalter übertragbar. Studien, welche die Altersgruppe gesondert betrachten, basieren auf Daten von Säuglingen, die im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert wurden. Eine Testung erfolgte meist ausschließlich bei begründetem Verdacht einer vorliegenden Infektion. Systematische Testungen mit Erfassung der klinischen Präsentation, wie sie im Rahmen der

Corona-Kita-Studie für die Altersgruppe der Kita-Kinder durchgeführt wurden, fehlen derzeit bei Kindern <1 Jahr (10).

Die altersbezogene Analyse des COVID-19-Schweregrades am Kinderklinikum Mainz steht im Widerspruch zur derzeit vorherrschenden Meinung einer erhöhten Gefährdung von Kindern im Säuglingsalter. Alle erfassten Säuglinge waren lediglich gering durch die Infektion beeinträchtigt und wiesen einen asymptomatischen bis moderaten Krankheitsverlauf auf. Das kleine Patientenkollektiv muss hierbei als einschränkend für die Repräsentativität der Studie betrachtet werden.

In einer amerikanischen Single-Center-Studie von Mithal et al., welche 18 Säuglinge < 90 Tage umfasst, handelte es sich ebenfalls um ein nur gering beeinträchtigtes Patientenkollektiv. Es wurden keine kritischen oder schweren Krankheitsverläufe verzeichnet (115).

Vergleicht man die Erkrankungsschwere der Säuglinge mit denen der COVID-19 erkrankten Kinder >1 Jahr am Kinderklinikum Mainz, so sind trotz des hohen Anteils an hospitalisierten Säuglingen keine schwereren Verläufe feststellbar. Keines der an COVID-19 erkrankten Säuglinge bedurfte intensivmedizinischer Betreuung, wohingegen ein 14-jähriger Jugendlicher bei hyperinflammatorischem Verlauf auf der Intensivstation behandelt werden musste. Die Liegezeit war zudem im Säuglingsalter mit durchschnittlich 4,3 Tagen kürzer als die der Kinder >1 Jahr. Die Subgruppe der COVID-19 erkrankten Kinder > 1 Jahr wies ausschließlich moderate Verläufe auf, wohingegen die Hälfte der COVID-19 erkrankten Säuglinge einen milden Infektionsverlauf zeigten. Der Anteil an asymptomatischen Verläufen war jedoch mit 50% in der Altersgruppe >1 Jahr geringfügig höher als im Säuglingsalter (40%).

Die multizentrische Kohortenstudie von Göttinger et al. beschreibt hingegen im Rahmen einer multivariablen Analyse ein erhöhtes Risiko einer Intensiveinweisung für Kinder im Neugeborenenalter (11). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch eine retrospektive Kohortenstudie aus einem Kinderklinikum in Colorado, welche 454 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Patienten <21 Jahre einschließt. Das Säuglingsalter (0-3 Monate) sowie ein junges Erwachsenenalter < 20 Jahre wurden hierbei als Risikofaktor für einen schweren COVID-19 Verlauf bei stationärer Einweisung identifiziert (75).

Während am Kinderklinikum Mainz keine schweren oder kritischen Verläufe im Säuglingsalter verzeichnet wurden, lag der Anteil schwerer Infektionsverläufe in einer Studie von Gale et al. bei 42%. Es handelte sich hierbei um eine Kohortenstudie aus Großbritannien, welche 66 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Neugeborene einschloss (116). Abgesehen vom jüngeren Patientenkollektiv handelte es sich außerdem bei 26% um Frühgeborene, wohingegen alle am Kinderklinikum Mainz erfassten Säuglinge reif geboren waren.

Bei dem teilweise in der Literatur beschriebenen hohen Anteil an schweren Verläufen im Säuglingsalter muss bedacht werden, dass möglicherweise ein bis dahin unterschätzter Anteil lediglich mild erkrankt oder asymptomatisch bleibt und dementsprechend nicht in die

Auswertung miteinging. Es stellt sich deshalb die Frage, inwieweit sich der beschriebene hohe Anteil an schwer erkrankten Patienten in diesen Studien auf die Grundgesamtheit der Säuglinge übertragen lässt. Weitere Studien außerhalb des Krankenhaussettings wären erforderlich, um repräsentativere Daten zur Erkrankungsschwere im Rahmen einer Infektion in dieser Altersgruppe zu erhalten.

5.2.8 Klinische Präsentation im Säuglingsalter

Die Identifikation von Symptom-Konstellationen oder Mustern mit einer höheren Spezifität für das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion stellt sich in der Altersgruppe der Säuglinge sehr komplex dar. Grund hierfür ist neben der ausschließlich allgemeinen Symptomatik eine hohe Variabilität des Krankheitsbildes. Auf Grundlagen der am Kinderklinikum Mainz erhobenen Daten zeichnet sich jedoch ab, dass bei mildem bis moderatem Verlauf eine extrarrespiratorische Symptomatik in Form einer erschwerten Nahrungsaufnahme im Vordergrund der klinischen Präsentation stehen.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien unterstreicht die große Variabilität der klinischen Präsentation bei Säuglingen. Während Mithal et al. Husten mit 44% als häufigstes respiratorisches Symptom bei Kindern <3 Monate beschreibt, liegt der Anteil in der Kohortenstudie von Gale et al. bei lediglich 17%. Tachypnoe (35%) und Rhinorrhoe (39%) stellen hier wiederum die häufigste respiratorische Manifestationsform dar. Gemeinsam ist jedoch beiden Studien, dass Fieber, wie in dem von uns erfassten Patientenkollektiv, das vorherrschende Symptom darstellt. Gale et al. hebt ebenfalls als Besonderheit der klinischen Präsentation im Neugeborenenalter eine ausgeprägte gastrointestinale Beteiligung hervor, welche neben Fieber das häufigste Symptom darstellt (115, 116). 50% der Neugeborenen zeigten Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, was dem von uns erhobenen Wert entspricht (59).

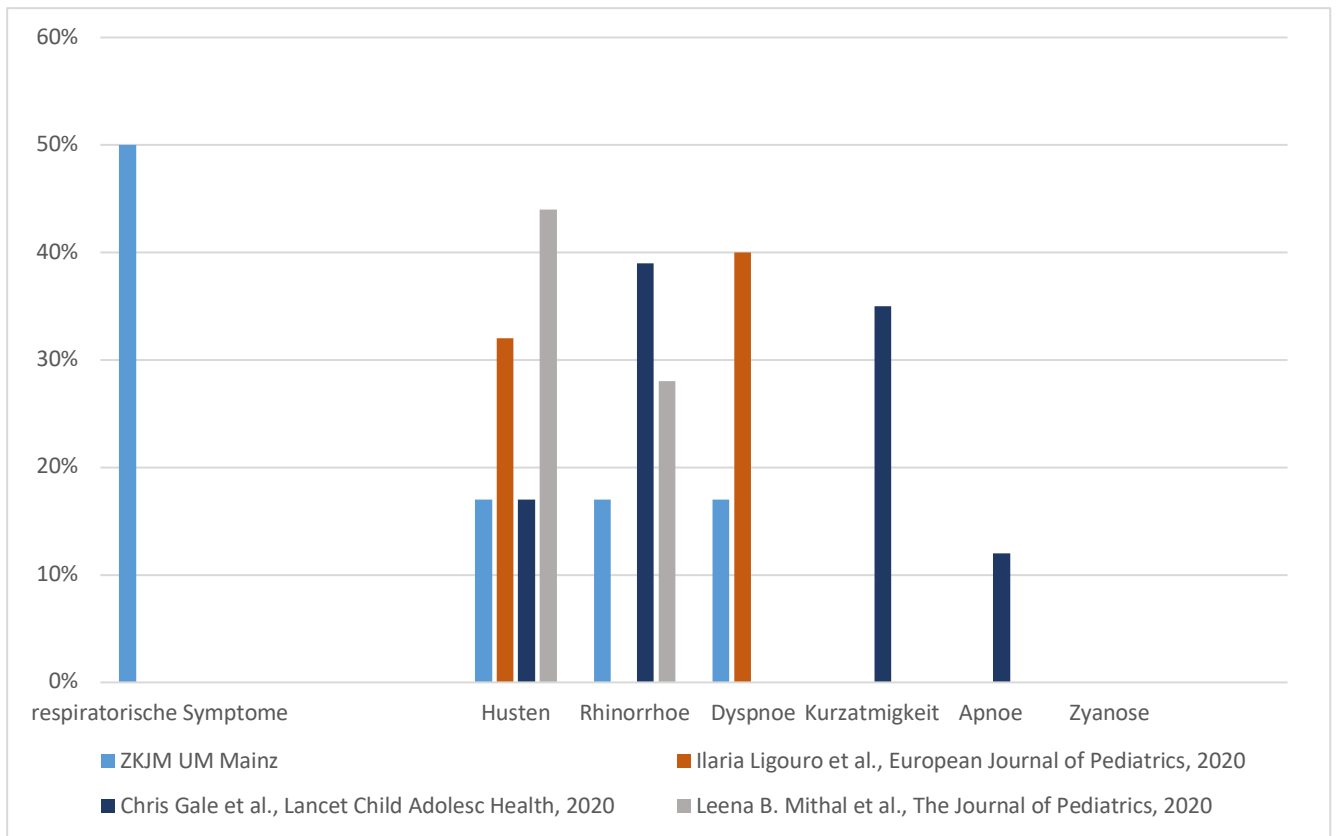


Abbildung 5.1 : Vergleichende Auswertung der respiratorischen Symptomatik bei COVID-19 erkrankten Säuglingen (63, 115, 116). Das Diagramm veranschaulicht das Auftreten respiratorischer Symptome bei COVID-19 erkrankten Säuglingen (1.3.2020 - 31.3.2021) am ZKJM UM im Vergleich zu dem Patientenkollektiv eines systematischen Reviews von Liguoro et al., einer Kohortenstudie von Gale et al. und einer Single-Center-Studie von Mithal et al.. Das Review von Liguoro et al. umfasst 25 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Neugeborene. Die Studie von Mithal et al. basiert auf den Daten von 18 Säuglingen < 90 Tage, während die Kohortenstudie von Gale et al. 66 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Neugeborene einschloss.

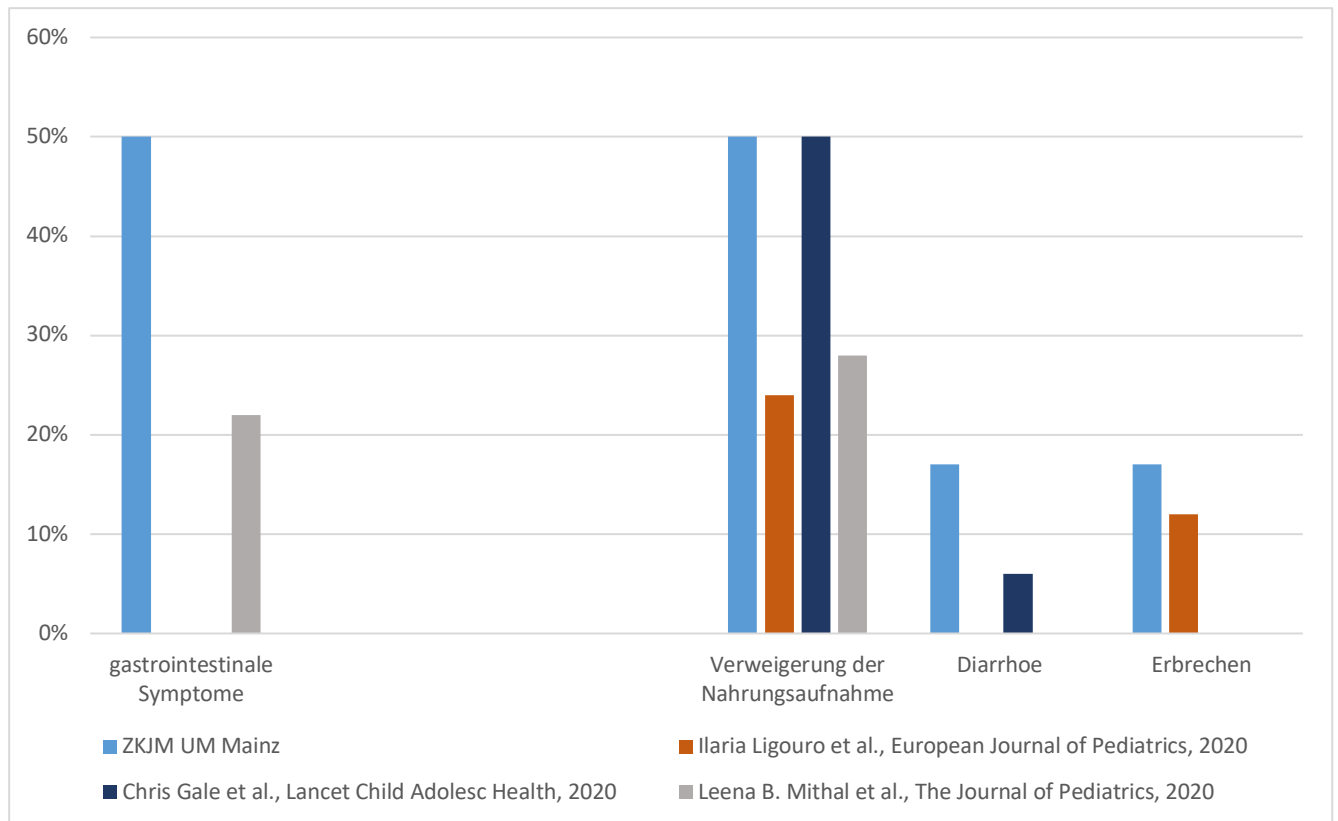


Abbildung 5.2 :Vergleichende Auswertung der gastrointestinalen Symptomatik bei COVID-19 erkrankten Säuglingen (63, 115, 116). Das Diagramm veranschaulicht das Auftreten gastrointestinaler Symptome bei COVID-19 erkrankten Säuglingen (1.3.2020 - 31.3.2021) am ZKJM UM im Vergleich zu dem Patientenkollektiv eines systematischen Reviews von Liguoro et al., einer Kohortenstudie von Gale et al. und einer Single-Center-Studie von Mithal et al.. Das Review von Liguoro et al. umfasst 25 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Neugeborene. Die Studie von Mithal et al. basiert auf den Daten von 18 Säuglingen < 90 Tage, während die Kohortenstudie von Gale et al. 66 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Neugeborene einschloss.

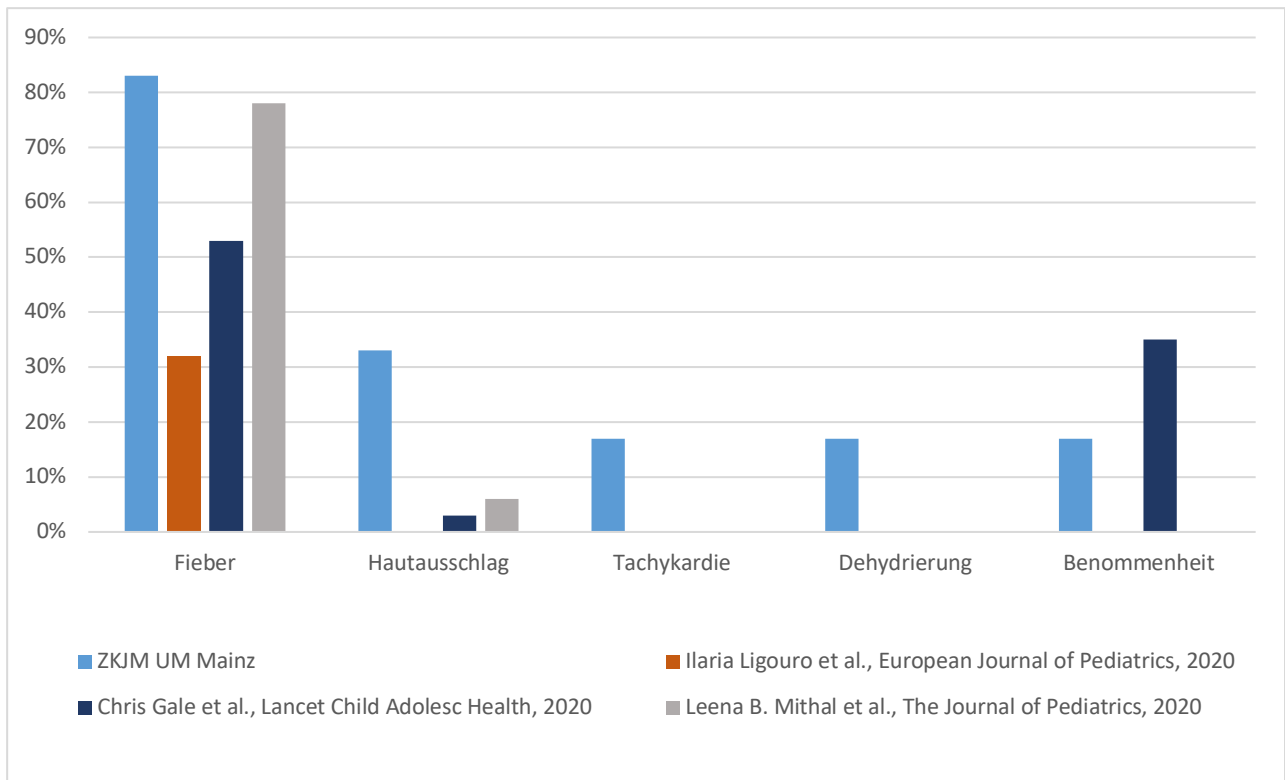


Abbildung 5.3 : Vergleichende Auswertung von Allgemeinsymptomen COVID-19 erkrankter Säuglinge (63, 115, 116). Das Diagramm veranschaulicht das Auftreten von Allgemeinsymptomen bei COVID-19 erkrankten Säuglingen (1.3.2020 - 31.3.2021) am ZKJM UM im Vergleich zu dem Patientenkollektiv eines systematischen Reviews von Liguoro et al., einer Kohortenstudie von Gale et al. und einer Single-Center-Studie von Mithal et al.. Das Review von Liguoro et al. umfasst 25 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Neugeborene. Die Studie von Mithal et al. basiert auf den Daten von 18 Säuglingen < 90 Tage, während die Kohortenstudie von Gale et al. 66 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Neugeborene einschloss.

Weitere Studien, welche ein Patientenkollektiv außerhalb der Kinderklinik umfassen, wären erforderlich, um die Art der Symptomatik dieser Altersgruppe weiter spezifizieren zu können. Eine umfangreiche Testung von Säuglingen, die im Kontakt zu einer infizierten Person standen, könnte hierbei Aufschluss über Symptommuster von Kindern mit mildem Krankheitsverlauf liefern, welche im Krankenhaussetting unterrepräsentiert sind.

5.2.9 Diagnostik COVID-19 erkrankter Säuglinge

Keines der COVID-19 erkrankten Kinder am Kinderklinikum Mainz erhielt eine weitere apparative Diagnostik, wohingegen 64% der Säuglinge des von Liguoro et al. erfassten Patientenkollektivs ein Low-dose-CT der Lunge erhielten. Bei 48% konnten unspezifische Veränderungen der Lunge gezeigt werden (63). Auch in der Kohortenstudie von Gale et al. waren bei 56% der Neugeborenen, die ein CT erhielten, Auffälligkeiten der Lunge feststellbar (116).

In der amerikanischen Single-Center-Studie von Mithal et al. stellte sich hingegen das CT-Thorax bei allen Säuglingen unauffällig dar. Vergleichbar zu dem von uns erfassten Patientenkollektiv handelte es sich hierbei ebenfalls um ein gering beeinträchtigtes Patientenkollektiv (115).

Laborauffälligkeiten traten bei dem am Kinderklinikum erfassten Patientenkollektiv nur vereinzelt auf. Der einzig spezifisch veränderte Wert stellte eine Erhöhung der Transaminasen dar, welcher bei 83% der Säuglinge am ZKJM UM nachgewiesen werden konnte. Keines der erfassten Säuglinge stellte sich mit erhöhten Entzündungsparametern vor.

Auch in der Literatur werden unspezifische Laborveränderungen im Säuglingsalter beschrieben, wobei die erhobenen Werte einzelner Studien deutlich voneinander abweichen. Eine Transaminasenerhöhung wird ebenfalls von Liguoro et al. beschrieben, welche jedoch nur 16% der Säuglinge betraf (63). Trotz der häufig beschriebenen gastrointestinalen Symptomatik des von Gale et al. beschriebenen Patientenkollektivs wurde kein Anstieg der Transaminasen verzeichnet. 55% der Neugeborenen wiesen hingegen eine Lactaterhöhung und 29% eine Erhöhung des CRPs auf (116).

5.2.10 Therapie und Behandlungsergebnis COVID-19 erkrankter Säuglinge

Die Therapie der an COVID-19 erkrankten Säuglinge am Kinderklinikum Mainz beschränkte sich bei 50% auf eine rein symptomatische Therapie. 33,3% erhielten eine Antibiose. Keines der Kinder bedurfte einer respiratorischen Unterstützung.

Zu gleichem Ergebnis kam auch die Single-Center Studie von Mithal et al.. Das Patientenkollektiv wurde ausschließlich symptomatisch behandelt. Der Anteil antibiotisch behandelter Patienten lag ebenfalls bei 33% und keines der Säuglinge bedurfte einer respiratorischen Unterstützung (115).

Der Anteil antibiotisch behandelter Neugeborenen lag in der Kohortenstudie von Gale et al. hingegen bei 70%. 36% bedurften einer respiratorischen Unterstützung, wobei 5% aller Neugeborenen mechanisch beatmet wurden (116). Die Aussagekraft dieser Ergebnisse wird jedoch durch das Fehlen einer Analyse, welche eine Kausalität zwischen SARS-CoV-2-

Infektion und respiratorischer Insuffizienz nachweist, limitiert. Eine nähere Erläuterung möglicher weiterer Einflussfaktoren wie Frühgeburtlichkeit sind zur Einordnung der Ergebnisse unabdinglich.

THERAPIE	ZKJM UM	CHRIS GALE ET AL., LANCET CHILD ADOLESC HEALTH, 2020	LEENA B. MITHAL ET AL., THE JOURNAL OF PEDIATRICS, 2020
rein symptomatisch	50%	-	-
i.v. Antibiose	33%	70%	33%
i.v. Volumengabe	50%	-	28%
supportive Inhalationstherapie	17%	-	-
Antipyrese	50%	-	-
antivirale Medikation	0%	3%	0%
Kortikosteroide	0%	3%	0%
Immunglobuline	0%	2%	0%
Sauerstoffgabe	0%	33%	0%
CPAP	0%	15%	0%
mechanische Beatmung	0%	5%	0%

Tabelle 5.3 : Vergleichende Auswertung der Therapie von COVID-19 erkrankten Säuglingen (115, 116). Die Tabelle fasst die Therapiemaßnahmen, welche bei Säuglingen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes bei gesicherter COVID-19-Erkrankung am ZKJM UM (1.3.2020 - 31.3.2021) sowie in einer Kohortenstudie von Gale et al. und einer Single-Center-Studie von Mithal et al. durchgeführt wurden, zusammen. Die Studie von Mithal et al. basiert auf den Daten von 18 Säuglingen < 90 Tage, während die Kohortenstudie von Gale et al. 66 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Neugeborene einschloss.

Alle Kinder <1 Jahr am Kinderklinikum Mainz konnten in sehr gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Schwerere klinische Verläufe, wie sie in der Literatur beschrieben wurden, stellten sich selbst im Falle einer respiratorischen Insuffizienz als sehr gut behandelbar dar. 60% des von Gale et al. erfassten Patientenkollektivs konnte ohne weitere unterstützende Maßnahmen nachhause entlassen werden (116).

In Anbetracht des guten Outcomes nach Infektion und des hohen Anteils selbstlimitierender Krankheitsverläufe und gerade mit Blick auf die hohe systemische Reaktogenität der COVID-19-Impfstoffe stellt sich die Frage, inwieweit eine Impfung in dieser Altersgruppe forciert werden sollte (117). Säuglinge stellen eine spezielle Patientengruppe dar, da sie auf immunologischer Ebene als besonders vulnerabel angesehen werden müssen und Langzeitschäden in dieser Altersgruppe in besonderem Maße inakzeptabel sind.

5.2.11 Vergleich der klinischen Präsentation der Säuglinge mit Kindern > 1 Jahr

Vergleicht man die klinische Präsentation der am Kinderklinikum Mainz erfassten Säuglinge mit den Kindern > 1 Jahr am ZKJM UM, so zeichnen sich altersbedingte Unterschiede ab. Hierbei gilt jedoch zu beachten, dass ein direkter Vergleich der Symptomatik zwischen Säuglingen und Kindern > 1 Jahr aufgrund der fehlenden Kommunikation nur bedingt möglich ist.

Die altersbezogene Auswertung klinischer Charakteristika des von uns erfassten Patientenkollektivs ergab einen höheren Anteil extrarespiratorische Symptome in der Altersgruppe der Säuglinge. Fieber sowie eine gastrointestinale Beteiligung in Form einer erschwerten Nahrungsaufnahme dominierte die klinische Präsentation der erkrankten Säuglinge. Bei Kindern > 1 Jahr stand hingegen eine respiratorische Symptomatik in Form von Husten im Vordergrund.

Derzeit veröffentlichte Studien ergeben in Bezug auf die altersbezogene klinische Präsentation ein sehr inhomogenes Bild. Ein umfangreiches systematisches Review von Cui et al., welches im Rahmen einer Analyse von 49 Studien eine vergleichende Auswertung von Kindern und Säuglingen umfasst, konnte, im Gegensatz zu dem von uns erfassten Patientenkollektiv, keine bedeutenden altersbezogenen Unterschiede klinischer Charakteristika feststellen. Der Anteil der Patienten mit Husten und Fieber war in beiden Altersgruppen ähnlich ausgeprägt. 51% der Säuglinge und 53% der Kinder > 1 Jahr wiesen febrile Temperaturen auf. Husten trat im

Säuglingsalter mit 30% etwas seltener als in der älteren Population (41%) auf. Eine Gemeinsamkeit zu dem von uns beschriebenen Patientenkollektiv stellt die ausgeprägtere gastrointestinale Symptomatik der Säuglinge im Vergleich zu den Kindern > 1 Jahr dar. 33% der von Cui et al. erfassten Säuglinge litten unter Erbrechen, wovon nur 7% der Patienten > 1 Jahr betroffen waren (118).

Auch ein systematisches Review von Christophers et al., welches mit 22 Studien ein kleineres Patientenkollektiv umfasst, beschreibt ein häufigeres Auftreten gastrointestinaler Symptome bei jüngeren Kindern. Im Gegensatz zu dem von uns und Cui et al. beschriebenen Patientenkollektiv trat Fieber im Säuglingsalter (48%) seltener als bei älteren Kindern (65%) auf (119).

5.2.12 Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome

Im Zeitraum vom 1.3.2020 bis zum 31.3.2021 stellte sich lediglich ein Patient am ZKJM UM vor, welcher die Falldefinition der WHO eines Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) erfüllte. Es handelte sich hierbei um einen 14-jährigen Jungen ohne weitere Vorerkrankungen, der im Rahmen eines Multiorganversagens intensivmedizinischer Betreuung einschließlich einer maschinellen Beatmung bedurfte.

In Anbetracht des überregionalen Einzugsgebietes des ZKJM UM sprechen die Daten für die Seltenheit dieses Krankheitsbildes. Bestärkt wird diese Annahme durch die Datensammlung des PIMS-Surveys der DGPI, an welches seit dem 27.5.2020 deutschlandweit PIMS-Fälle gemeldet werden. Die Inzidenz lag hier bei 2-5 Fällen pro 10.000 SARS-CoV-2 infizierten Kindern und Jugendlichen (3). Eine abschließende Beurteilung der tatsächlichen Häufigkeit hyperinflammatorischer Verläufe nach SARS-CoV-2-Infektion ist jedoch derzeit noch nicht möglich. Ein PIMS-Erkrankungsgipfel zeichnete sich in Deutschland im Dezember 2020 ab, der parallel zum Peak der COVID-19-Hospitalisierungen bei Kindern und Jugendlichen auftrat und zeitlich mit dem von uns erfassten Fall übereinstimmt (68).

Vergleicht man die Daten des PIMS-Registers der DGPI mit denen des COVID-19-Surveys, werden demografische Unterschiede der beiden Patientengruppen deutlich. Während sich die Geschlechterverteilung der stationär behandelten COVID-19 erkrankten Kinder und Jugendlichen relativ ausgewogen präsentiert, fällt ein größerer Männeranteil (64%) der gemeldeten PIMS-Fälle auf (68). Der Altersdurchschnitt war mit 9 Jahren gegenüber dem der stationär behandelten COVID-19-Fälle erhöht (7). PIMS war außerdem mit einem Anteil von 16% seltener mit Vorerkrankungen assoziiert, wohingegen 27% der stationär behandelten COVID-19-Patienten vorerkrankt waren (68).

In einem umfangreichen systematischen Review von Ahmed et al., welches 662 Patienten mit PIMS umfasst, werden klinische Charakteristika anhand von 39 Studien herausgearbeitet (120).

ORGANMANIFESTATION	PIMS-FALL AM ZKJM UM	PIMS-SURVEY DER DGPI	AHMED ET AL., SYSTEMATISCHES REVIEW
Fieber	+	100%	100%
Magen-Darm-Trakt	+	80%	74%
Herz-Kreislauf	+	75%	54%
Haut-Auffälligkeiten	+	68%	56%
Schleimhautauffälligkeiten	+	64%	52%
Untere Atemwege	+	52%	18%
Neurologische Auffälligkeiten	-	24%	20%
Leber	-	22,7%	-
Niere	+	21%	16%

Tabelle 5.4 : Vergleichende Auswertung der Organmanifestation bei Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (68, 120). Die Tabelle fasst die verschiedenen Organmanifestationen bei Patienten mit PIMS aus den Daten des PIMS-Surveys der DPGI und einem systematischen Review von Ahmed et al. zusammen. Im Zeitraum vom 1.3.2020 - 31.3.2021 wurde ein Patient mit PIMS am ZKJM UM behandelt, dessen verschiedene Organbeteiligungen im Rahmen von PIMS ebenfalls in der Tabelle dargestellt sind.

Schwere Komplikationen im Rahmen des hyperinflammatorischen Verlaufes stellen insbesondere eine kardiale Dysfunktion, Schock, Myokarditis, Aneurysma und eine Nierenbeteiligung dar (7).

Ein Großteil der Patienten mit PIMS bedarf einer interdisziplinären Betreuung sowohl von intensivmedizinischer, infektiologischer, rheumatologischer als auch von kardiologischer Seite. Eine allgemeingültige Therapieempfehlung existiert derzeit noch nicht. In der Literatur

wird eine schrittweise Therapie in Abhängigkeit der klinischen Präsentation mit intravenösen Immunglobulinen und/oder Steroiden sowie ASS empfohlen. Verwiesen wird auf die Sepsis-Therapie entsprechend der aktuellen Leitlinie (7).

60% der in der Studie von Ahmed et al. erfassten Patienten erhielten bei Schocksymptomatik Katecholamine und 22% bedurften einer maschinellen Beatmung. Bei 4,4% der Patienten war eine pulmonale Supportivtherapie in Form einer extrakorporalen Membranoxygenierung erforderlich (55, 120).

53% der vom PIMS-Register erfassten Fälle wurden intensivmedizinisch betreut. Lediglich 32% bedurften einer Katecholamintherapie und 36% einer pulmonalen Supportivtherapie (68). Die Entlassung des Patienten am ZKJM UM erfolgte in gutem Allgemeinzustand. Lediglich kardiale Restsymptome waren bei Entlassung noch nachweisbar.

Das Outcome der durch die DGPI erfassten Patienten stellte sich ebenfalls überwiegend positiv dar. 48,6% konnten in vollständig genesenem Zustand entlassen werden. 39,8% wiesen bei Entlassung noch Restsymptome auf. Folgeschäden bestanden bei lediglich 6,7% der Patienten. Den größten Anteil machten hierbei Schäden des Herz-Kreislaufsystems aus (68).

In einer Kohortenstudie von Davies et al. wurde der Langzeitverlauf nach PIMS untersucht, wobei die Einjahresverlaufsdaten bei 68 Kindern und Jugendlichen nach PIMS ausgewertet wurden. Die Ergebnisse stellten sich ebenfalls sehr ermutigend dar. Obwohl bei einem kleinen Anteil Langzeitfolgen feststellbar waren, erholte sich der überwiegende Teil der betroffenen Patienten vollständig. Lediglich 3% der CRP- und D-Dimer-Kontrollen sowie 2% der Troponin-Kontrollen stellten sich bei Verlaufsuntersuchungen (>50 Tage) pathologisch dar. Bei 14 der 19 Patienten, bei welchen Aneurysmata der Koronararterien im Rahmen des PIMS diagnostiziert worden waren, kam es zu einer vollständigen Ausheilung. Alle Kinder mit myokardialer Dysfunktion ohne Aneurysmata erholten sich innerhalb von 74 Tagen gänzlich (3, 64).

Vergleicht man die Berichte aus Deutschland mit denen aus anderen Ländern wie der USA oder Großbritannien, stimmen die Daten grundsätzlich gut überein. Krankheitsschwere, Inzidenz und Sterblichkeit werden jedoch tendenziell in diesen Ländern etwas höher angegeben (121). Insgesamt wurden 11 Todesfälle (1,7%) in dem systematischen Review von Ahmed et al. registriert, wohingegen keines der im PIMS-Survey erfassten Fälle in Deutschland verstarb. Als ursächlich für die höhere Anzahl an Todesfällen in den genannten Ländern werden eine unterschiedliche ethnische Zusammensetzung der Bevölkerung (People of color, Menschen asiatischer und hispanisch-mexikanischer Abstammung) und sozioökonomische Disparitäten angenommen. Ein direkter Vergleich ist dementsprechend nur bedingt möglich (3).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei PIMS um ein neues Krankheitsbild handelt, welches zunehmend besser von der Ärzteschaft verstanden wird und inzwischen in den meisten Fällen sehr gut behandelbar ist (55). Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes und der niedrigen Fallzahl ist es jedoch weiterhin geboten, die Daten beobachteter PIMS-Fälle nach Abschluss der stationären Behandlung zu erfassen, um die notwendige Expertise weiter ausbauen zu können und eine bessere Einschätzung der epidemiologischen Situation zu ermöglichen. Der Anteil falscher Verdachtsdiagnosen bei Aufnahme liegt derzeit noch bei 62% (68).

Die Erforschung der Ätiologie des Krankheitsbildes sollte mit Blick auf die Entwicklung eines spezifischen Therapieansatzes weiter forciert werden. Auch die Frage, inwieweit eine Impfung Schutz vor inflammatorischen Verläufen bietet, bedarf weiterer Klärung gerade mit Blick auf die Forderung nach Impfungen in der Altersgruppe < 5 Jahre.

Abschließend ist jedoch die Seltenheit des Krankheitsbildes, welche auch am Beispiel des Kinderklinikums Mainz gezeigt werden konnte, hervorzuheben. PIMS als sehr seltene hyperinflammatorische Verlaufsform der pädiatrischen SARS-CoV-2-Infektion sollte deshalb nicht als Argument für schädliche Eingriffe in das alltägliche Leben der Kinder und Jugendlichen verwendet werden (3).

5.2.13 COVID-19-Impfung bei Kindern und Jugendlichen

Obwohl die Krankheitslast im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion sowohl in dem von uns erfassten Patientenkollektiv als auch in den beschriebenen Studien im Vergleich zu Erwachsenen als gering erachtet werden kann, haben dennoch auch Kinder und Jugendliche ein Anrecht auf Erhaltung ihrer Gesundheit, was auch den Schutz durch Impfung miteinschließt. Insoweit ist die Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Impfindikation von Kindern besonders sorgfältig zu überprüfen und nicht so offensichtlich wie bei Erwachsenen (122). Grundlage einer Nutzen-Risiko-Abwägung der COVID-19-Impfung in dieser Altersgruppe bildet eine ausreichende Datenlage hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit der verwendeten Impfstoffe.

In der klinischen Phase 2/3-Studie des Herstellers BioNTech/Pfizer wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes Comirnaty gegenüber Placebo bei insgesamt 2.260 Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 - 15 Jahren sowie bei 3.610 ProbandInnen aus der Altersgruppe der 16 - 25-Jährigen untersucht (123). Die Zulassungsstudie des Impfstoffes Spikevax des Herstellers Moderna umfasste 3.762 ProbandInnen im Alter von 12 - 17 Jahren im Zeitraum vom 09.12.2020 bis 30.06.2021 (124). Beide mRNA-Impfstoffe waren bei Kindern und

Jugendlichen ähnlich gut verträglich wie bei jungen Erwachsenen. Unerwünschte lokale und systemische Ereignisse nach Impfung waren von kurzer Dauer und klangen folgenlos ab. Es wurden keine schweren Nebenwirkungen verzeichnet. Erst bei breiter Anwendung der mRNA-Impfstoffe sind Myo- und Perikarditiden als sehr seltenes Ereignis nach Impfung aufgefallen (125). In den USA wurden bis zum 11.06.2021 52 Mio. Impfdosen an Personen im Alter von 12 - 29 Jahre verabreicht. Es wurden insgesamt 323 Fälle einer Myo-, Peri- oder Myoperikarditis erfasst, welche von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) jeweils einzeln ausgewertet wurden. 90% der Fälle wurden hierbei bei männlichen Geimpften beobachtet. Das mittlere Alter betrug 19 Jahre. Bei 92% der Geimpften lag der Symptombeginn innerhalb einer Woche nach Impfung. Hospitalisiert wurden 96% der Fälle, wobei der überwiegende Teil einen milden Akutverlauf zeigte. Zum Zeitpunkt der Untersuchung durch die CDC waren bereits 95% nicht mehr hospitalisiert und zeigten sich nach konservativer Therapie größtenteils symptomfrei. Es wurden keine Todesfälle verzeichnet. Belastbare Daten zu möglichen Spätfolgen solcher Myokarditiden fehlen jedoch derzeit (126). Die berechnete Melderate für (Peri-) Myokarditiden lag damit bei Jungen und jungen Männern bei 41 Fällen pro 1 Mio. Impfdosen nach der 2. mRNA-Impfung. Im Vergleich dazu traten bei Mädchen und Frauen der gleichen Altersgruppe lediglich 4,2 Fälle pro 1 Mio. Impfdosen auf. Mit 63 Fällen pro 1 Mio. Impfdosen wurden die meisten Fälle in der Altersgruppe der 12 – 17-jährigen Jungen verzeichnet (127, 128). Die Zahl der zu erwarteten Myokarditiden in der Population wird damit deutlich überschritten (129).

Im Vergleich dazu traten in Deutschland (Stand 31.07.2021) laut des Sicherheitsberichts des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) 24 Fälle von (Peri-) Myokarditiden bei 22 Jungen und 2 Mädchen im Alter von 14 – 17 Jahren auf. Die Melderate für vollständig mit Comirnaty geimpfte Jungen betrug damit 1 (Peri-) Myokarditis pro 17.483, was in etwa mit den Angaben aus den USA übereinstimmt (130). Da es sich sowohl in Deutschland als auch in den USA um ein passives Meldesystem handelt, ist eine Untererfassung der Fälle nicht auszuschließen (128). Entscheidend für die Nutzen-Risiko-Abwägung der COVID-19-Impfung ist jedoch der Vergleich mit dem Risiko einer (Peri-) Myokarditis im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung. Eine Studie aus den USA, welche die Häufigkeit von Myokarditiden bei 12 – 17-Jährigen im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion untersucht, stellte unter 14.207 COVID-19-Fällen 9 Myokarditiden fest. Das Risiko war bei männlichen Kindern und Jugendlichen doppelt so hoch wie bei weiblichen. Unter Berücksichtigung der Dunkelziffer für SARS-CoV-2-Infektionen und Myokarditiden wurde die Inzidenz bei 12 – 17-Jährigen mit 32,8 Myokarditiden pro 100.000 SARS-CoV-2-Infektionen (Jungen: 45,0/100.000, Mädchen: 21,3/100.000) angegeben. Damit übersteigt die Zahl an Myokarditiden im Rahmen einer Infektion die erfassten Myokarditisfälle bei Impfung um ein Vielfaches (127, 131). Es wurden keine

Todesfälle im Rahmen einer COVID-19-assoziierten Myokarditis innerhalb der Studie registriert (128, 131).

Die Sicherheit der COVID-19-Impfung mit Comirnaty wird seit Zulassung in verschiedenen nationalen und internationalen Surveillance-Systemen überwacht. Erste Berichte lassen hierbei auf ein deutlich niedrigeres Myokarditisrisiko bei 5 – 11-Jährigen als bei Jugendlichen schließen (126). Laut des Sicherheitsberichts des PEI wurden Stand 31.12.2021 etwa 400 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung nach Impfung in der Altersgruppe der 5 – 11-Jährigen erfasst. Die Verdachtsfälle bezogen sich vergleichbar zu der Altersgruppe der 12 - 17-Jährigen auf erwartbare Nebenwirkungen wie Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Ermüdungszustände. Insgesamt wurden 5 schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen verzeichnet. Es handelte sich hierbei um jeweils einen Fall von Diabetes mellitus Typ I, Immunthrombozytopenie, Erbrechen und Fieber, sowie eine Synkope, was einer Melderate von 1,14 schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen auf 100.000 Impfdosen entspricht. Es wurden keine bleibenden Schäden oder Todesfälle nach Impfung erfasst (132). Laut des Sicherheitsberichts des PEI wurde bis zum 31.03.2021 kein bestätigter Fall einer Myokarditis im Alter von 5 bis 11 Jahren nach Impfung gemeldet (130).

In den USA wurden im Zeitraum vom 03.11.2021 - 19.12.2021 etwa 8,7 Mio. Impfdosen Comirnaty in der Altersgruppe der 5 – 11-Jährigen verabreicht. Es wurden hierbei durch das Vaccine Adverse Event Reporting System 4.149 nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen und 100 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Das entspricht 1,15 schweren unerwünschten Ereignissen pro 100.000 Impfungen, was in etwa mit der Melderate des PEI übereinstimmt. Darunter befanden sich 11 verifizierte Myokarditiden, wobei 7 zum Zeitpunkt des Berichts genesen und der Rest sich auf dem Weg der Genesung befand. 2 Todesfälle wurden im zeitlichen Zusammenhang zur Impfung registriert, bei denen jedoch kein kausaler Zusammenhang zur Impfung festgestellt werden konnte (126, 133).

Am 17.06.2021 erhielt sowohl der Impfstoff Comirnaty (drei Impfdosen je 3-µg) als auch der Impfstoff Spikevax (zwei 25- µg-Dosen) eine Notfallzulassung durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde zur Anwendung bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis < 5 Jahre. Im Rahmen der Zulassungsstudie von Comirnaty erhielten 1.170 Kinder im Alter von 6 - 23 Monaten und ca. 1.800 im Alter von 2 - 4 Jahren die Vakzine (134). Laut des Herstellers BioNTech waren die Nebenwirkungen in diesen beiden Altersgruppen geringer als bei Kindern im Alter von 5 - 11 Jahren ausgeprägt und wurden als leicht bis moderat und von kurzer Dauer beschrieben (135).

1.700 ProbandInnen im Alter von 6 - 23 Monaten und etwa 3.000 2 – 5-Jährige erhielten die Vakzine im Rahmen der Zulassungsstudie von Moderna. Es traten ebenfalls nur milde bis moderate Nebenwirkungen auf, wobei Schmerzen und Rötung im Bereich der Einstichstelle sowie Fieber und eine einseitige axilläre Lymphknotenschwellung am häufigsten verzeichnet

wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug bei beiden Vakzinen mindestens zwei Monate nach der letzten Impfdosis (134).

Die herkömmlichen monovalenten Impfstoffe Comirnaty und Spikevax, welche auf dem ursprünglichen SARS-CoV-2-Wuhan Stamm beruhen, erzielten zum Zeitpunkt der Zulassungsstudie eine sehr gute Wirksamkeit gegen eine leichte bis mittelschwere COVID-19-Erkrankung im Alter von 12 – 17 Jahren (123, 124). Ab 7 Tagen nach der 2. Dosis der beiden mRNA-Impfstoffe wurden keine COVID-19-Fälle mehr in der Impfstoffgruppe der 12 - 17-Jährigen verzeichnet, was einer Impfeffektivität von 100% entspricht. Die Wirksamkeit gegenüber anderen klinischen Endpunkten wie schwerer Erkrankung, Hospitalisierung und Tod konnte hingegen aufgrund der Seltenheit dieser Ereignisse nicht bestimmt werden. In den Zulassungsstudien bei Erwachsenen lag die Effektivität gegen schwere COVID-19-Erkrankung und COVID-19-assoziierte Hospitalisierung über der Effektivität gegen milde bzw. moderate COVID-19-Erkrankungen, was auch auf eine gute Wirksamkeit der Impfung zur Verhinderung dieser Endpunkte bei Kindern schließen lässt (123, 128).

Beobachtungsdaten weisen jedoch seit Auftreten der Omikron-Variante im Dezember 2021 auf eine eindeutige Reduktion der Wirksamkeit gegen symptomatische Infektionen bzw. COVID-19-assoziierte Hospitalisierung hin (136). Auch in der Altersgruppe der 12 - 17-Jährigen war bereits nach wenigen Monaten nach der 2. Impfdosis eine deutliche Reduktion des Schutzes vor einer SARS-CoV-2-Infektion nachweisbar (137). In einer dänischen Studie wurde die Effektivität einer 2-maligen Comirnaty-Impfung hinsichtlich der Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion durch die Delta- und die Omikron-Variante untersucht. 30 Tage nach der 2. Impfdosis betrug die Impfeffektivität zur Verhinderung einer Delta-Infektion 86,7%, wohingegen die Effektivität zur Verhinderung einer Omikron-Infektion auf 55,2% sank. Im weiteren zeitlichen Verlauf war keine Impfeffektivität gegen Omikron mehr nachweisbar. Nach der Auffrischungsimpfung mit einem mRNA-Impfstoff konnte jedoch ein Wiederanstieg der Impfeffektivität gezeigt werden, der jedoch weiterhin geringer als gegenüber der Delta-Variante ausgeprägt war. 1 – 30 Tage nach der Auffrischungsimpfung mit dem monovalenten Comirnaty-Impfstoff betrug die Impfeffektivität gegen eine Omikron-Infektion 54,6% und gegen eine Delta-Infektion 81,2% (136, 138).

Seit dem 6.10.2022 empfiehlt die STIKO für die Auffrischungsimpfungen ab 12 Jahren vorzugsweise einen Omikron-adaptierten mRNA-Impfstoff (139). Hierfür stehen die an BA.1 adaptierten bivalenten Impfstoffe von BioNTech und Moderna sowie der an BA.4/5 adaptierte bivalente Impfstoff von BioNTech zur Verfügung. Die Zulassung erfolgte auf Grundlage von Daten zur Immunogenität (Antikörperbildung) sowie auf Basis von tierexperimentellen Studien. Allein für die an BA.1 adaptierten bivalenten Impfstoffe liegen Daten aus Studien am Menschen vor. Diese belegen einen Anstieg der Neutralisationstiter gegenüber der Omikron-Variante im Vergleich zu den ursprünglichen monovalenten Impfstoffen. Es liegen derzeit

jedoch keine differenzierten Auswertungen nach Altersgruppen vor. Für die BA. 4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffe existieren lediglich Daten aus dem Mausmodell. Insgesamt deuten die Immunogenitätsdaten darauf hin, dass die Omikron-adaptierten Impfstoffe einen besseren Schutz vor Infektion und Erkrankung bieten könnten. Klinische Daten, welche Aufschluss über Wirksamkeit gegenüber SARS-CoV-2-Infektion, COVID-19 und schweren COVID-19-Verläufen liefern, fehlen jedoch derzeit. Auch aus der Fortführung der Zulassungsstudie sind keine aufschlussreichen Daten zur klinischen Wirksamkeit zu erwarten, da die Studienarme lediglich 163 – 437 Probanden umfassen. Aufgrund der Tatsache, dass die Omikron-adaptierten Impfstoffe auf derselben mRNA-Plattform wie der ursprüngliche Impfstoff basieren und die Immunantwort ebenfalls aus der Auseinandersetzung mit dem Spike-Protein von SARS-CoV-2 resultiert, schätzt die STIKO die neuen bivalenten Impfstoffe trotz begrenzter Studiendaten als wirksam und sicher ein (140).

Auch in der Altersgruppe der 5 – 11-Jährigen konnte zum Zeitpunkt der Zulassungsstudien eine hohe Wirksamkeit der beiden Impfstoffe Comirnaty und Spikevax hinsichtlich der Verhinderung symptomatischer als auch asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen gezeigt werden. Die Vakzineffektivität des Comirnaty-Impfstoffes zur Verhinderung einer COVID-19-Erkrankung lag unter Zirkulation der Delta-Variante bei 90,7% (141), die des Spikevax Impfstoffes bei 76,8% (126). Schwere COVID-19-Verläufe oder PIMS-Fälle wurden weder in der Impfstoff- noch in der Placebogruppe im Rahmen der beiden Zulassungsstudien verzeichnet.

Seit Auftreten der Omikron-Variante konnte jedoch auch in dieser Altersgruppe eine deutliche Reduktion der Wirksamkeit beobachtet werden. Eine Kohortenstudie aus New York State untersuchte die Vakzineffektivität gegen jegliche SARS-CoV-2-Infektion im Zeitraum vom 13.12.2021 bis zum 30.01.2022. Zu Beginn lag die Vakzineffektivität bei 68% (Omikron Anteil: 19%), fiel jedoch bis zur letzten Beobachtungswoche parallel zu einem Anstieg des Omikron-Anteils auf 12% ab (Omikron Anteil: 99%). Die beobachtete Vakzineffektivität gegen COVID-19-bedingte Hospitalisierung betrug zu Beginn 100%, sank jedoch ebenfalls in der letzten Beobachtungswoche auf 64 % ab. Anhand eines direkten Vergleichs der Impfeffektivität bei 11- und 12-Jährigen konnte zudem ein Indiz für einen schnelleren Abfall der Schutzwirkung bei den 5 – 11-Jährigen geliefert werden. Diese Beobachtung lässt sich höchstwahrscheinlich auf die empfohlene geringere Impfdosis von 10 µg bei Kindern im Alter von 5 – 11 Jahren im Vergleich zu den 30 µg in der Altersgruppe der 12 – 17-Jährigen zurückführen (126, 142). Es besteht deshalb Anlass zur Sorge, dass eine beispielsweise im Frühjahr durchgeführte Grundimmunisierung im kommenden Herbst und Winter einen nicht mehr ausreichenden Schutz bieten könnte.

In einer weiteren US-amerikanischen Fallkontrollstudie wurde ebenfalls die Wirksamkeit einer 2-maligen Comirnaty-Impfung gegen COVID-19-bedingte Hospitalisierung unter Omikron-

Zirkulation bei 5 – 11-Jährigen untersucht. Die Vakzineffektivität lag hierbei bei einem medianen Zeitintervall von 34 Tagen nach vollständiger Grundimmunisierung bei 68% (143). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die ursprünglichen Impfstoffe milde SARS-CoV-2-Infektionen in dieser Altersgruppe nur bedingt verhindern, gegenüber schweren COVID-19-Erkrankungen aber immer noch Schutz vermitteln (126).

Die Daten zur Wirksamkeit der Impfung bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren beruhen derzeit auf den Studien, welche die beiden Hersteller bei der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde sowie der Europäischen Arzneimittelbehörde eingereicht haben. Laut der Analyse der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde war die Immunogenität nach beiden mRNA-Impfstoffen vergleichbar zu der bei älteren Probanden. Im Rahmen der Zulassungsstudie von Moderna, welche insgesamt 5400 Kinder ohne Hinweis auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion einschloss, wurde die Verhinderung einer labordiagnostisch bestätigten COVID-19-Erkrankung in einem Zeitraum von mindestens zwei Monaten nach der zweiten Impfdosis unter Omikron-Zirkulation untersucht. Die Impfeffektivität gegenüber dem Auftreten einer COVID-19-Erkrankung lag im Alter von 6 - 23 Monaten bei 50,6% und im Alter von 2 - 5 Jahren bei 36,8%. Klinische Daten zur Effektivität des Impfstoffes Comirnaty fehlen derzeit in dieser Altersgruppe (134).

Die Zirkulation der Omikron-Variante hat insbesondere bei Kindern zu einer Zunahme des Infektionsgeschehens geführt. Nach Infektion bildet sich in der Regel eine Immunität gegenüber SARS-CoV-2 aus, die über mehrere Monate Schutz vor einer weiteren Infektion mit derselben Variante schützt. Beobachtungsdaten weisen jedoch darauf hin, dass der Schutz vor einer erneuten Infektion bei SARS-CoV-2-Infizierten, welche zusätzlich eine Dosis eines mRNA-Impfstoffes erhalten, deutlich höher als nach alleiniger SARS-CoV-2-Infektion ausfällt (144). Die Kombination einer natürlich erworbenen Immunität und einer Vakzine-induzierten Immunität wird als hybride Immunität bezeichnet. Die starke Antikörperantwort bei hybrider Immunität beruht auf synergistischen Effekten, welche zu einem Anstieg der Neutralisationskapazität führt. Zu erwarten wäre deshalb auch eine höhere Wirksamkeit nicht nur gegenüber den bisher zirkulierenden Varianten, sondern auch gegenüber neuen Virusvarianten (126, 145, 146).

Die STIKO spricht sich derzeit in der Altersgruppe der 5 – 11-Jährigen für eine einmalige Impfung mit einem für diese Altersgruppe zugelassenen mRNA-Impfstoffe aus. Die Begründung basiert hierbei auf der Annahme, dass die Mehrzahl der Kinder in diesem Alter bereits eine natürlich erworbene Immunität aufgebaut hat und durch eine zusätzliche Impfung eine hybride Immunität aufbauen kann. Bei einem kleinen Teil der Kinder, der bisher nicht infiziert war, kommt es durch die Impfung zu einer ersten Immunantwort gegen das Spike-Protein, die im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion oder einer ggf. späteren Impfung verstärkt wird (126). Zudem bietet dies den Vorteil eines längeren Impfintervalls im Fall einer möglichen

Empfehlung zu einer weiteren Impfung im künftigen Pandemiegeschehen. Zwei Studien aus Großbritannien und Kanada werteten retrospektiv verschiedene Impfindervalle hinsichtlich des Erreichens einer optimalen Wirksamkeit gegen symptomatische und asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen sowie COVID-19-bedingte Hospitalisierungen aus. Hierbei zeigte sich mit zunehmender Länge des Impfindervalls eine verbesserte Wirksamkeit. Die höchste Vakzineffektivität wurde ab einem Impfindervall von > 6 Wochen erreicht (147, 148). In Anbetracht der deutlich reduzierten Wirksamkeit des ursprünglichen monovalenten Impfstoffes gegenüber der Omikron-Variante und der zunehmenden Durchseuchung in den jüngeren Altersgruppen kommt gerade dieser hybriden Immunität eine entscheidende Rolle zu. Bei einem zu erwartenden Anstieg der Fallzahlen im Herbst und Winter könnte die hybride Immunität bei Kindern in Abhängigkeit von der zirkulierenden Variante Schutz vor erneuter Infektion liefern (126).

Ein weiterer Faktor, welcher bei der Frage nach Impfungen bei Kindern und Jugendlichen Berücksichtigung finden sollte, ist die Wirksamkeit der COVID-19-Impfung zur Verhinderung von PIMS. In einer Studie aus den USA, welche zwischen Juli und Dezember 2021 die PIMS-Fälle an 24 Krankenhäusern in der Altersgruppe der 12 – 18-Jährigen analysiert, lag die Impfeffektivität nach einer vollständigen Grundimmunisierung mit Comirnaty bei 91% (149). Eine Studie aus Frankreich, welche PIMS-Fälle zwischen dem 01.09.2021 und 31.08.2021 untersuchte, verglich die Hazard Ratios zwischen Geimpften und Ungeimpften. Insgesamt wurden 33 Fälle erfasst, von denen kein Betroffener vollständig geimpft war. 7 Kinder hatten eine Impfdosis erhalten und 26 Patienten waren ungeimpft. Das Hazard Ratio von einmal Geimpften im Vergleich zu Ungeimpften betrug damit 0,09 (136, 150). Daten zur Wirksamkeit der Impfung zur Verhinderung von PIMS bei 5 – 11-Jährigen fehlen derzeit. Im Rahmen einer Beobachtungsstudie in den USA, welche auf der passiven Erhebung durch zwei Surveillance Systemen beruht, wurde das Auftreten von PIMS nach einer COVID-19-Impfung untersucht. Es wurden insgesamt 6 Fälle nach Impfung verzeichnet, die innerhalb von 6 - 8 Wochen nach Impfung auftraten und bei welchen kein Nachweis einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion erbracht werden konnte. Die Melderate lag damit bei 0,3 /1 Mio. Geimpften, was als sehr seltenes Ereignis nach Impfung betrachtet werden kann (126, 151).

Seit Beginn der COVID-19-Impfkampagne monitort das RKI die übermittelten COVID-19-Fälle nach Impfstatus. Bemerkenswert ist hierbei die Seltenheit von schweren Verläufen in der Altersgruppe der 5 - 11 und 12 – 17-Jährigen sowie die Tatsache, dass sich der Großteil der hospitalisierten Fälle auf ungeimpfte Kinder und Jugendliche zurückführen lässt (152).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auf Grundlage bisheriger Daten davon auszugehen ist, dass beide mRNA-Impfstoffe gut vertragen werden und als sicher zu bezeichnen sind. Bislang wurden weder für Spikevax noch für Comirnaty neue Gefahrensignale detektiert (126). Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit und der relativ kleinen Studienpopulation muss

jedoch in der Altersgruppe der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren berücksichtigt werden, dass sehr seltene Nebenwirkungen im Rahmen der Zulassungsstudien bisher nicht erfasst werden können. Sowohl am ZKJM UM als auch in der beschriebenen Literatur wurden ausschließlich milde und asymptomatische Verläufe in diesem Alter beobachtet. In Anbetracht der ungenügenden Daten zur Sicherheit sollte die Nutzen-Risiko-Abwägung einer Impfung in dieser Altersgruppe besonders sorgfältig erfolgen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Impfung einen essenziellen Baustein zur Erlangung einer länger anhaltenden Basisimmunität darstellt, auf welche auch Kinder und Jugendliche ein Anrecht haben. Sowohl die von uns erhobenen Daten zur klinischen Präsentation als auch die aktuelle Studienlage sprechen eindeutig für eine geringe Krankheitslast einer COVID-19-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Dennoch sind auch schwere COVID-19-Verläufe beschrieben, die in sehr seltenen Fällen sogar einer intensivtherapeutischen Versorgung bedürfen. Das primäre Ziel der COVID-19-Impfung stellt die Verhinderung solcher Verläufe und möglicher weiterer Komplikationen dar (126). Zwar ist die Wirksamkeit insbesondere des ursprünglichen monovalenten Impfstoffes zur Verhinderung milder SARS-CoV-2-Infektionen seit Zirkulation der Omikron-Variante deutlich reduziert, der Schutz gegenüber schweren Verläufen jedoch weiterhin gewährleistet. Zudem weisen erste Studie auf eine gute Wirksamkeit der Impfung zur Verhinderung von PIMS hin. Es ist bedauernd, dass trotz der Bedeutung der Impfstoffe zur Pandemiebekämpfung derzeit nur tierexperimentelle Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Omikron-adaptierten Impfstoffe vorliegen. Weitere umfangreiche klinische Studien zur Sicherheit der Vakzine wären insbesondere in der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen dringend erforderlich.

In der Vergangenheit haben unterschiedliche, sich ablösende Virusvarianten das Pandemiegeschehen bestimmt. Die zukünftige Entwicklung bleibt dementsprechend unvorhersehbar. Die COVID-19-Impfung spielt auch bei Kindern und Jugendlichen eine entscheidende Rolle zum Aufbau einer verstärkten und längerfristigen Basisimmunität gerade mit Blick auf mögliche neue Virusvarianten. Aufgrund einer anzunehmenden hohen Durchseuchung in dieser Altersgruppe kommt hierbei der hybride Immunität eine zunehmende Bedeutung zu (126).

6 Zusammenfassung

Am Kinderklinikum Mainz wurde seit Juni 2020 eine umfangreiche PCR-Testung aller stationär betreuten Kinder und Jugendlichen im Rahmen eines Aufnahmescreenings durchgeführt. Lediglich 21 Patienten erhielten im Zeitraum vom 1.3.2020 – 31.3.2021 ein positives Testergebnis, was einem Anteil von 0,69% aller getesteten Patienten entsprach. Der Mehrwert eines Screeningansatzes sollte stets hinsichtlich des Nutzens und Schadens abgewogen werden. Ein Testkonzept, welches sich primär am aktuellen Infektionsgeschehen orientiert und sich im Falle einer niedrigen Inzidenz auf Patienten mit COVID-19 typischer Symptomatik beschränkt, hätte sich rückblickend nicht negativ auf das Infektionsgeschehen am Kinderklinikum ausgewirkt. Eine solche risikoadaptierte Teststrategie ist nicht nur deutlich ressourcensparender, sondern scheint insbesondere mit Blick auf die erwartbaren negativen Konsequenzen infolge eines falsch-positiven Testergebnisses in der pädiatrischen Versorgung geboten.

Fast die Hälfte der positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Kinder und Jugendlichen wurden nicht aufgrund einer COVID-19-Erkrankung am Kinderklinikum behandelt, sondern erhielt lediglich im Rahmen des Aufnahmescreenings ein positives Testergebnis bei Fehlen COVID-19 typischer Symptome. Es wurden keine Todesfälle im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung verzeichnet. Ein Jugendlicher bedurfte allerdings bei hyperinflammatorischem Krankheitsverlauf einer intensivmedizinischen, interdisziplinären Betreuung im Rahmen eines Multiorganversagens.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass schwere Infektionsverläufe eine Rarität im Kindes- und Jugendalter darstellen. Trotz teils vorliegender schwerer Grunderkrankungen weist der größte Teil der Kinder einen asymptomatischen oder moderaten Infektionsverlauf auf. Lediglich ein PIMS-Fall wurde im Untersuchungszeitraum am Kinderklinikum behandelt. Alle COVID-19 erkrankten Säuglinge wiesen, trotz eines prozentual hohen Anteils an hospitalisierten COVID-19-Fällen, ebenfalls einen asymptomatischen bis moderaten Krankheitsverlauf auf, was im Widerspruch zur der in der Literatur vorherrschenden Meinung einer potenziell höheren Gefährdung der Kinder im Säuglingsalter steht.

Die häufigste Symptomatik COVID-19 erkrankter Kinder stellen Husten und Fieber dar. Symptome des oberen Respirationstraktes oder unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen oder Myalgien scheinen hingegen eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Eine gesonderte Auswertung der klinischen Präsentation im Säuglingsalter ergab einen höheren Anteil extrarrespiratorischer Symptome im Vergleich zu Kindern > 1 Jahr. Insbesondere eine gastrointestinale Manifestation, welche sich primär in einer eingeschränkten Nahrungsaufnahme äußerte, prägt das klinische Bild SARS-CoV-2 infizierter Säuglinge. Eine Unterscheidung einer SARS-CoV-2-Infektion von anderen viralen Atemwegsinfektionen ist jedoch allein anhand des klinischen Bildes nicht möglich. Weitere

Studien sind erforderlich, um altersspezifische Symptommuster mit höherer Spezifität für das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion zu identifizieren.

Mit Ausnahme des Patienten mit PIMS-Syndrom bedurfte keiner der Patienten jeglicher Form von respiratorischer Unterstützung. Auf eine COVID-19 spezifische antivirale Medikation konnte ebenfalls bei allen Kindern und Jugendlichen verzichtet werden. Ein großer Teil der Patienten bedurfte keiner Therapie oder wurde rein symptomatisch behandelt.

Alle Patienten konnten in sehr gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Lediglich der Patient mit PIMS wies bei Entlassung noch kardiale Restsymptome auf.

Sowohl die von uns erfasste klinische Präsentation COVID-19 erkrankter Kinder und Jugendlicher als auch die Seltenheit des PIMS-Syndroms können nicht als Begründung für schädliche Eingriffe in den Alltag von Kindern dienen. Das Argument, man müsse die Ausbreitung von SARS-CoV-2 bei Kindern und Jugendlichen durch weitreichende Maßnahmen unterbinden, um einer möglichen Ansteckung untereinander als auch von erwachsenen Personen entgegenzuwirken, ist angesichts ausreichend zugelassener Impfstoffe nicht mehr tragbar. Jedwede Einschränkung der Grundrechte von Kindern sollte unter Voraussetzung eines ausreichenden Maßes an Sicherheit durch angemessene Hygienekonzepte aufgehoben werden. Nachdem die Gesellschaft langanhaltende und in ihren langfristigen Auswirkungen schädliche Eingriffe in den Alltag der Kinder vorgenommen hat, ist es nun vielmehr der erwachsenen Bevölkerung geboten, das Impfangebot wahrzunehmen, um insbesondere Kindern unter <5 Jahren, bei denen derzeit noch keine ausreichenden Daten für eine generelle Impfpflicht vorliegen, einen indirekten Schutz vor schweren Verläufen zu ermöglichen (153). In dieser Erkenntnis stimmt die Studie mit den Forderungen der DGPI überein (3).

In der Vergangenheit haben unterschiedliche, sich ablösende Virusvarianten das Pandemiegeschehen bestimmt. Die zukünftige Entwicklung bleibt dementsprechend unvorhersehbar (21,22). Die COVID-19-Impfung spielt auch bei Kindern und Jugendlichen eine entscheidende Rolle zum Aufbau einer verstärkten und längerfristigen Basisimmunität gerade mit Blick auf mögliche neue Virusvarianten. In Anbetracht einer hohen Durchseuchung in dieser Altersgruppe kommt hierbei der hybriden Immunität eine zunehmende Bedeutung zu. Trotzdem gilt, dass die Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Impfindikation von jungen Kindern und Säuglingen weiterhin sehr sorgfältig zu überprüfen ist und es weiterer umfangreicher klinischer Studien zur Sicherheit der Vakzine bedarf (122).

7 Auswertungsbogen zur Dokumentation der klinischen Präsentation, Diagnostik und Therapie im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion am ZKJM UM

Demographics

Age (months) _____

Gender: female male undifferentiated unknown

Source of infection

family member school KiTa other unknown

Preexisting conditions yes no

If yes, please specify

Admission

Date of Admission |_|_|. |_|_|. |_|_|_|_|

- Respiratory**
- Cough
 - Shortness of breath
 - Tachypnea
 - Apnea
 - Dyspnea
 - Cyanosis
 - Rhinorrhea
 - Sore throat

- Gastrointestinal:**
- Abdominal pain
 - Diarrhea
 - Nausea or vomiting
 - No feeding or difficulty feeding
- Cardiac:**
- Tachycardia
- Other:**
- fever
 - Rash fever
 - Fatigue
 - Dehydration
 - Drowsiness
 - Headache

Vital signs at admission

Heart rate: _____ respiratory rate: _____

Temperature: _____ blood pressure: _____

oxygen saturation: _____ on air on supplemental oxygen

Laboratory features at admission

FBC:

- Erythrocyte count _____
- Leucocyte count _____
- Platelet count _____
- Neutrophils _____
- Basophils _____
- Eosinophils _____
- Lymphocytes _____
- Hemoglobin _____

Liver:

- GPT _____
- GOT _____

Infection:

- CRP _____
- IL-6 _____

Renal:

- Creatinine _____

Other:

- LDH _____
- _____
- _____
- _____

Hospital stay

Date of Admission |_|_|. |_|_|. |_|_|_|_|

Date of Discharge |_|_|. |_|_|. |_|_|_|_|

Diagnostics

Microbiology

Date of first Sars-CoV-2 test result |_|_|. |_|_|. |_|_|_|_|

Ct value of first Sars-CoV-2 test result _____

Other viral PCR performed yes no

If yes, other virus detected yes no

If yes, name of virus _____

Blood culture obtained yes no

If yes, pathogen detected yes no

If yes, name of pathogen _____

Urine culture obtained yes no

If yes, pathogen detected yes no

If yes, name of pathogen _____

Lumbar puncture performed yes no

If yes, pathogen detected yes no

If yes, name of pathogen _____

Radiology

Chest-X-ray performed yes no

If yes, result:

Sonography performed yes no

If yes, result:

Ct-scan performed yes no

If yes, result:

MRT-scan performed yes no

If yes, result:

Therapy

Disease progression

Duration of fever: _____

Duration of dyspnea: _____

Used medication

- oral antibiotics
- i.v. antibiotics
- i.v. fluids
- salbutamol inhalation
- oral antipyretics
- i.v. antipyretics

Respiratory support

Additional oxygen yes no If yes, duration _____

CPAP yes no If yes, duration _____

Mechanical ventilation yes no If yes, duration _____

Outcome

Course of disease

- resolved at discharge
- resolving at discharge
- resolved at discharge with sequelae
- death

Comments

8 Literaturverzeichnis

1. Prof. Dr. R. Berner PDUH, Prof. Dr. J. Hübner, Prof. Dr. I. Krägeloh-Mann, PD Dr. B. Rodeck, Prof. Dr. D. Schneider. 3G: „Geimpft, Genesen, Getestet“– für Kinder braucht es Alternativen 2021 [updated 25.05.2021. Available from: https://dgpi.de/wp-content/uploads/2021/05/210525_CoronaTaskForce_3G_Kriterien.pdf.
2. Walger P, Huppertz I, Hübner J, Simon A, Exner A, Berner R. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DPGI) und der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH), Kinder in der Covid-19 Pandemie. 2021.
3. Peter Walger ME, Ursel Heudorf , Arne Simon RB, Johannes Hübner, Iko Huppertz, Tobias Tenenbaum. Infektions- und Übertragungsrisiken von SARS-CoV-2 und die Morbidität und Mortalität bei Kindern und Jugendlichen – Einfluss von saisonalem Verlauf, Virusvarianten und Impfeffekten [updated 15.9.2021. Available from: <https://dgpi.de/sars-cov-2-risiken-kinder-einfluss-saisonalen-verlauf-virusvarianten-impfeffekt/>.
4. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, 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):143-56.
5. Schilling J, Lehfeld A-S, Schumacher D, Diercke M, Buda S, Haas W, et al. Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. *Journal of Health Monitoring.* 2020(S11):1--20.
6. Hippich M, Holthaus L, Assfalg R, Zapardiel-Gonzalo J, Kapfelsperger H, Heigermoser M, et al. A Public Health Antibody Screening Indicates a 6-Fold Higher SARS-CoV-2 Exposure Rate than Reported Cases in Children. *Med (N Y).* 2021;2(2):149-63 e4.
7. Tenebaum T, Kobbe R, Speth F, Simon A, Neubert J. Stellungnahme der DPI, GPP, API, GKJR, DGPK und STAKOB zur klinischen Präsentation und zur medikamentösen Behandlung von Kindern mit COVID-19 - Update November 2020. 2020.
8. Institut RK. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und Covid-19 Stand 18.03.2021. 2021.
9. Prof. Dr. Johannes Hübner PDAS, Prof. Dr. Nikolaus Haas ,Dr. Karl Robert Schirmer Stellungnahme der DGPI und der DGPK: Hyperinflammationssyndrom im Zusammenhang mit COVID-19 (Stand 06.05.2020) 2020 [Available from: <https://dgpi.de/stellungnahme-dgpi-dgpk-hyperinflammationssyndrom-covid-19/>.
10. Deutsches Jugendinstitut (DJI) R-K-I. Quartalsbericht der Corona-KiTa-Studie 4. Quartalsbericht (II/2021) 2021 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/KiTa-Studie-Berichte/KiTaStudie_QuartallII_2021.pdf?__blob=publicationFile.
11. Gotzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, Lanaspa M, Lancelli L, Calo Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):653-61.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80 e8.
13. Graham RL, Baric RS. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol.* 2010;84(7):3134-46.
14. Institut RK. SARS-CoV-2: virologische Basisdaten sowie Virusvarianten.
15. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.

16. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92.
17. Addo M, Bartenschlager R, Busch D, Ciesek S. Antivirale Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2: Aktueller Stand und Ansätze zur verbesserten Vorbereitung auf zukünftige Pandemien [updated 10.11.2021. Available from: https://www.leopoldina.org/fileadmin/redaktion/Publikationen/Nationale_Empfehlungen/2021_Stellungnahme_Antivirale_Substanzen.pdf.
18. Marius Ueffing TB, Michael Schindler et al. Grundlagen der Replikation und der Immunologie von SARS-CoV-2. *Nature Public Health Emergency Collection.* 2020.
19. Sungnak W, Huang N, Becavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681-7.
20. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell.* 2020;181(5):1016-35 e19.
21. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383(6):590-2.
22. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care.* 2020;24(1):491.
23. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8.
24. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, Bassler K, Schlickeiser S, Zhang B, et al. Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell.* 2020;182(6):1419-40 e23.
25. Alm E, Broberg EK, Connor T, Hodcroft EB, Komissarov AB, Maurer-Stroh S, et al. Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(32).
26. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 2020;182(4):812-27 e19.
27. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinno KH, 3rd, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication *ex vivo* and transmission *in vivo*. *Science.* 2020;370(6523):1464-8.
28. Organization WH. COVID-19 Weekly Epidemiological Update (Suppl. 25 February 2021), Special Edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern (World Health Organization). 2021.
29. Organization WH. Tracking SARS-CoV-2 variants (World Health Organization). 2021.
30. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ.* 2021;372:n579.
31. Borges V, Sousa C, Menezes L, Goncalves AM, Picao M, Almeida JP, et al. Tracking SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 dissemination: insights from nationwide spike gene target failure (SGTF) and spike gene late detection (SGTL) data, Portugal, week 49 2020 to week 3 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(10).
32. England PH. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 10 2021 [Available from:

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/984274/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_10_England.pdf.

33. Pearson CAB, Silal, S.P., Li, M.W.Z., Dushoff, J., Bolker, B.M., Abbott, S., van Schalkwyk, C., Davies, N.G., Barnard, R.C., Edmunds, W.J., et al. . Bounding the levels of transmissibility & immune evasion of the Omicron variant in South Africa. 2021.

34. WHO. Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance [updated 17.01.2020. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020).

35. Hiroi S, Kubota-Koketsu R, Sasaki T, Morikawa S, Motomura K, Nakayama EE, et al. Infectivity assay for detection of SARS-CoV-2 in samples from patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(10):5917-23.

36. Huber M, Schreiber PW, Scheier T, Audige A, Buonomano R, Rudiger A, et al. High Efficacy of Saliva in Detecting SARS-CoV-2 by RT-PCR in Adults and Children. *Microorganisms.* 2021;9(3).

37. Robert-Koch-Institut. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 2021 [updated 8.7.2021. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html;jsessionid=E150F6379DAD9C243A22A6A422E552D5.internet082?nn=13490888#doc13490982bodyText9.

38. SARS-CoV-2: Der richtige Nachweis. 2020.

39. Real Time Quantitative PCR [20.9.2021]. Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Real_Time_Quantitative_PCR.

40. cobas® SARS-CoV-2

Qualitative assay for use on the cobas® 6800/8800 Systems [Available from: <https://www.fda.gov/media/136049/download>.

41. Bruhn H. *LaborMedizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte, Pathophysiologie und Klinik.* Schattauer Verlag. 2008:117.

42. Ct-Wert [Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Ct-Wert>.

43. Gibani MM, Toumazou C, Sohbaty M, Sahoo R, Karvela M, Hon TK, et al. Assessing a novel, lab-free, point-of-care test for SARS-CoV-2 (CovidNudge): a diagnostic accuracy study. *Lancet Microbe.* 2020;1(7):e300-e7.

44. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Effect of voicing and articulation manner on aerosol particle emission during human speech. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227699.

45. Liu S, Yuan H, Zhang B, Li W, You J, Liu J, et al. Comparison of Clinical Features and CT Temporal Changes Between Familial Clusters and Non-familial Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:630802.

46. Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1920-2.

47. Zhou Y, Zeng Y, Tong Y. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva 2020 [Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.20021956v1>.

48. Johannes Hübner AS, Jörg Dötsch, Reinhard Berner, Hans-Iko Huppertz, Thomas Fischbach, Peter Walger. Teststrategie zur COVID-19 Diagnostik in Schulen 2021 [updated 28.2.2021. Available from: <https://dgpi.de/teststrategien-zur-covid-diagnostik-in-schulen-stand-28-02-2021/>.

49. McAloon C, Collins A, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039652.
50. Yang L, Dai J, Zhao J, Wang Y, Deng P, Wang J. Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e117.
51. Homma Y, Katsuta T, Oka H, Inoue K, Toyoshima C, Iwaki H, et al. The incubation period of the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant is shorter than that of other strains. *J Infect*. 2021;83(2):e15-e7.
52. Loske J, Rohmel J, Lukassen S, Stricker S, Magalhaes VG, Liebig J, et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol*. 2021.
53. Streek H SB, Kümmerer B, Richter E, Höller T, Fuhrmann C. Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. *MedRxiv preprint*. 2020.
54. Loenenbach A, Markus I, Lehfeld AS, An der Heiden M, Haas W, Kiegele M, 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. *Euro Surveill*. 2021;26(21).
55. Institut RK. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public health, epidemiologisches Bulletin 33/2021 2021 [updated 19.08.2021/19.09.2021]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/33_21.pdf?__blob=publicationFile.
56. 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-e56.
57. Euser S, Aronson S, Manders I, van Lelyveld S, Herpers B, Sinnige J, et al. SARS-CoV-2 viral-load distribution reveals that viral loads increase with age: a retrospective cross-sectional cohort study. *Int J Epidemiol*. 2021.
58. Thompson HA, Mousa A, Dighe A, Fu H, Arnedo-Pena A, Barrett P, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Setting-specific Transmission Rates: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e754-e64.
59. Kociolek LK, Muller WJ, Yee R, Dien Bard J, Brown CA, Revell PA, et al. Comparison of Upper Respiratory Viral Load Distributions in Asymptomatic and Symptomatic Children Diagnosed with SARS-CoV-2 Infection in Pediatric Hospital Testing Programs. *J Clin Microbiol*. 2020;59(1).
60. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Jr., Halloran ME, Dean NE. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2031756.
61. Spielberger BD, Goerne T, Geweniger A, Henneke P, Elling R. Intra-Household and Close-Contact SARS-CoV-2 Transmission Among Children - a Systematic Review. *Front Pediatr*. 2021;9:613292.
62. Galow L, Haag L, Kahre E, Blankenburg J, Dalpke AH, Luck C, et al. Lower household transmission rates of SARS-CoV-2 from children compared to adults. *J Infect*. 2021;83(1):e34-e6.
63. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1029-46.

64. Davies P EC, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, Johnson M, Griffiths B, du Pré P, Mohammad Z, Deep A, Playfor S, Singh D, Inwald D, Jardine M, Ross O, Shetty N, Worrall M, Sinha R, Koul A, Whittaker E, Vyas H, Scholefield BR, Ramnarayan P. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*.
65. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074-80.
66. prevention CfDcA. Centers for Disease Control and prevention (CDC): CDC-Case Definition for MIS-C.
67. Organization WH. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. 2020.
68. PIMS Survey Update: 2021, Kalenderwoche 34 [Available from: <https://dgpi.de/pims-survey-update/#zentren-karte>].
69. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):e276-e88.
70. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-81 e7.
71. Amboss. Multisystem inflammatory syndrom in children (MIS-C) 2021 [updated 20.9.2021. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/iF0J33?q=pims#Z2f4df290e93bf540aa76fd7d8e8d6368>].
72. Hashmi HAS, Asif HM. Early Detection and Assessment of Covid-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:311.
73. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. COVID-19 outbreak in children and/or adolescents. *Pediatr Res*. 2021.
74. Zhen-Dong Y, Gao-Jun Z, Run-Ming J, Zhi-Sheng L, Zong-Qi D, Xiong X, et al. Clinical and transmission dynamics characteristics of 406 children with coronavirus disease 2019 in China: A review. *J Infect*. 2020;81(2):e11-e5.
75. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(4):e137-e45.
76. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Hemingway H, Hippisley-Cox J. COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study of 8 Million Adults. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):572-6.
77. Institut RK. Pressemitteilung der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung.
78. Fragen zur Impfung bei Kindern und Jugendlichen (Stand: 19.8.2021) [Available from: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_Impfung_Kinder_Jugendliche.html].
79. Aufklärung Bfg. Corona-Schutzimpfung bei Kindern und Jugendlichen [updated 22.11.2022. Available from: <https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/schutzimpfung/impfung-bei-kindern-und-jugendlichen/#c15818>].
80. Buchan SA SC, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S, et al. Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccines in Ontario, Canada: by vaccine product, schedule and interval.

81. Robert-Koch-Institut. Pressemitteilung der STIKO zur COVID-19-Impfempfehlung für Kinder von 5-11 Jahren und für Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und bisher unvollständiger Immunisierung (20. Aktualisierung) [updated 24.05.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2022-05-24.html.
82. Paul-Ehrlich-Institut. CHMP emp-fiehlt Zu-las-sungs-er-wei-te-rung für die CO-VID-19-Impf-stof-fe Co-mir-na-ty und Spike-vax für Kin-der ab 6 Mo-na-ten [updated 20.10.2022. Available from: <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/221020-empfehlung-zulassungserweiterung-comirnaty-spikevax-kinder-ab-6-monate.html>.
83. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222.
84. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71.
85. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99.
86. STAKOB. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Instituts (STAKOB): Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. 2020 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Therapie_Tab.html.
87. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020;323(24):2493-502.
88. Richter-Kuhlmann E. Monoklonale Antikörper gegen COVID-19: Potenzial bisher nicht ausgeschöpft 2021 [Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/222213/Monoklonale-Antikoerper-gegen-COVID-19-Potenzial-bisher-nicht-ausgeschoepft>.
89. Coronavirus Update: FDA authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of Covid-19 U.S. Food and Drug Administration 2020 [updated 9.11.2020 5.4.2021]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>.
90. Robert-Koch-Institut. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public health Epidemiologisches Bulletin 23/2021. 2021.
91. Robert-Koch-Institut. Robert-Koch-Institut: COVID-19-Dashboard [Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4>.
92. Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments Research G. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383(2):187-90.
93. NeuMoDx 288 [Available from: <https://www.neumodx.com/product/neumodx-288/>.
94. RealStar® SARS-CoV-2 RT-PCR Kit 1.0 [Available from: [https://altona-diagnostics.com/files/public/Content%20Homepage/-%2002%20RealStar/MAN%20-%20CE-%20DE/RealStar%20SARS-CoV-2%20RT-PCR%20Kit%201.0_WEB_CE_DE-S01_\(4800\).pdf](https://altona-diagnostics.com/files/public/Content%20Homepage/-%2002%20RealStar/MAN%20-%20CE-%20DE/RealStar%20SARS-CoV-2%20RT-PCR%20Kit%201.0_WEB_CE_DE-S01_(4800).pdf).
95. QIAstat-Dx® Respiratory SARS-CoV-2 Panel Gebrauchsanweisung (Handbuch) [Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiu->

r_E3s77AhUtgf0HHc4rDBUQFnoECBIAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.qiagen.com%2Fie%2Fresources%2Fdownload.aspx%3Fid%3D88e0355a-33f6-4a78-b328-4b219c166fcc%26lang%3Dde-DE&usg=AOvVaw2IONvDgzEAicPiicqloelj.

96. BioFire® COVID-19 Test-Instructions for Use [Available from: <https://www.fda.gov/media/136353/download>].

97. Xpert® Xpress SARS-CoV-2- Cepheid [Available from: <https://www.cepheid.com/de/tests/Critical-Infectious-Diseases/Xpert-Xpress-SARS-CoV-2>].

98. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2081-90.

99. Singanayagam A PM, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19. 2020.

100. Jones TC, Biele G, Muhlemann B, Veith T, Schneider J, Beheim-Schwarzbach J, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science*. 2021;373(6551).

101. Viruslaststudie im Fachblatt *Science* erschienen [Available from: https://www.charite.de/service/pressemitteilung/artikel/detail/sars_cov_2_welche_personengruppen_potenziell_am_ansteckendsten_sind/].

102. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(32).

103. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ*. 2020;369:m1808.

104. Lübbert C. PCR-Tests auf SARS-CoV-2: Hohe Sensitivität. *Deutsches Ärzteblatt*. 2020.

105. Arevalo-Rodriguez I B-GD, Simancas-Racines D. False-negative results of initial RT-PCR assays for covid-19: a systematic review. *medRxiv*. 2020.

106. Schengler R. PCR-Tests auf SARS-CoV-2: Ergebnisse richtig interpretieren. *Deutsches Ärzteblatt*. 2020.

107. COVID-19 Survey-Update: 2021, Kalenderwoche 35

Aktuelle Ergebnisse der DGPI-Datensammlung von stationären COVID-19 Fällen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2021 [Available from: <https://dgpi.de/covid-19-survey-update/#alter-in-jahren>].

108. Reinhard Berner PW, Arne Simon, Thomas Fischbach, Jörg Dötsch, Dominik Schneider, Hans-Iko Huppertz, Johannes Hübner. Hospitalisierung und Sterblichkeit von COVID-19 bei Kindern in Deutschland 2021 [updated 22.4.2021. Available from: <https://dgpi.de/stellungnahme-dgpi-dgkh-hospitalisierung-und-sterblichkeit-von-covid-19-bei-kindern-in-deutschland-18-04-2021/>].

109. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(5):e12-e3.

110. Robert-Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2017/18.

111. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2020.

112. Cherry G, Rocke J, Chu M, Liu J, Lechner M, Lund VJ, et al. Loss of smell and taste: a new marker of COVID-19? Tracking reduced sense of smell during the coronavirus pandemic using search trends. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(11):1165-70.

113. Xiaoqiang Cea. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection bioRxiv2020 [Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1>].
114. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100433.
115. Mithal LB, Machut KZ, Muller WJ, Kociolek LK. SARS-CoV-2 Infection in Infants Less than 90 Days Old. *J Pediatr*. 2020;224:150-2.
116. Gale C, Quigley MA, Placzek A, Knight M, Ladhani S, Draper ES, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(2):113-21.
117. Kundi M. Reaktogenität, Nebenwirkung, Koinzidenz 2021 [Available from: <https://infektiologie.co.at/wp-content/uploads/2021/04/1-Kundi.pdf>].
118. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2021;93(2):1057-69.
119. Christophers B, Gallo Marin B, Oliva R, Powell WT, Savage TJ, Michelow IC. Trends in clinical presentation of children with COVID-19: a systematic review of individual participant data. *Pediatr Res*. 2020.
120. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527.
121. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-58.
122. SARS-CoV-2-Impfung bei 5-11-jährigen Kindern [updated 25.22.2021. Available from: <https://dgpi.de/sarscov2-impfung-bei-5-bis-11-jaerigen-kindern/>].
123. Frenck RW, Jr., Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(3):239-50.
124. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2241-51.
125. Reports of suspected adverse reactions to COVID-19 vaccines as of 27 April 2021 [updated 03.05.2021. Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/reports-of-suspected-adverse-reactions-to-covid-19-vaccines-as-of-27-april-2021>].
126. Institut RK. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public health-Epidemiologisches Bulletin 21/2022.
127. Gargano J. WMea. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices [updated 09.06.2021. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7027e2.htm?s_cid=mm7027e2_w].
128. Institut RK. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public health-Epidemiologisches Bulletin 33/2021.
129. COVID-19 Vaccine safety updates Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [updated 03.06.2021. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>].
130. Institut PE. Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen.

131. Singer ME TI, Kaelber DC. Risk of Myocarditis from COVID-19 Infection in People Under Age 20: A Population-Based Analysis [updated 27.07.2021. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.23.21260998v1>.
132. Paul-Ehrlich-Institut. SICHERHEITSBERICHT Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.12.2021.
133. Hause AM BJ, Marquez P. COVID-19 Vaccine Safety in Children Aged 5–11 Years – United States, November 3 – December 19, 2021. Morbidity and Mortality Weekly Report.
134. Administration USFaD. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines for Children Down to 6 Months of Age [updated 17.06.2022. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccines-children>.
135. Pfizer und BioNTech reichen einen Änderungsantrag bei der EMA für die Impfung mit COMIRNATY® bei Kindern von 6 Monaten bis unter 5 Jahren ein [updated 08.07.2022. Available from: <https://investors.biontech.de/de/news-releases/news-release-details/pfizer-und-biontech-reichen-einen-aenderungsantrag-bei-der-ema>.
136. Institut RK. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public health Epidemiologisches Bulletin 3/2022.
137. Prunas O WD, Pitzer VE, Gazit S, Pata- Ion T. Waning. Effectiveness of the BNT162b2 Vaccine Against Infection in Adolescents.
138. Hansen CH SA, Moustsen-Helms IR, Emborg H-D, Krause TG, Mølbak K, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study.
139. Institut RK. Pressemitteilung der STIKO zur 22. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung [updated 20.09.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2022-09-20.html.
140. Institut RK. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public health Epidemiologisches Bulletin 40/2022 [updated 06.10.2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/40_22.pdf?__blob=publicationFile.
141. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. N Engl J Med. 2022;386(1):35-46.
142. Dorabawila V HD, Bauer UE, Bassett MT, Lutterloh E, Rosenberg ES. Effectiveness of the BNT162b2 vaccine among children 5 – 11 and 12 – 17 years in New York after the Emergence of the Omicron Variant.
143. Price AM, Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Boom JA, Sahni LC, et al. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. N Engl J Med. 2022;386(20):1899-909.
144. Frieman M HA, Herati RS, Krammer F, Mantovani A, Rescigno M, et al. SARS-CoV-2 vaccines for all but a single dose for COVID-19 survivors. EBioMedicine. 2021.
145. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, Finkin S, Viant C, Gaebler C, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. Nature. 2021;595(7867):426-31.

146. Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2021;372(6549):1413-8.
147. Amirthalingam G, Bernal JL, Andrews NJ, Whitaker H, Gower C, Stowe J, et al. Author Correction: Serological responses and vaccine effectiveness for extended COVID-19 vaccine schedules in England. *Nat Commun*. 2022;13(1):733.
148. Skowronski DM, Febriani Y, Ouakki M, Setayeshgar S, El Adam S, Zou M, et al. Two-dose SARS-CoV-2 vaccine effectiveness with mixed schedules and extended dosing intervals: test-negative design studies from British Columbia and Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2022.
149. L Z. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years – United States, July – December 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022.
150. Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Flechelles O, Leteurtre S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA*. 2022;327(3):281-3.
151. Yousaf AR, Cortese MM, Taylor AW, Broder KR, Oster ME, Wong JM, et al. Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12-20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine, December, 2020, through August, 2021: a surveillance investigation. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(5):303-12.
152. Institut RK. Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland Monatsbericht des RKI vom 03.11.2022.
153. Siegel DA, Reses HE, Cool AJ, Shapiro CN, Hsu J, Boehmer TK, et al. Trends in COVID-19 Cases, Emergency Department Visits, and Hospital Admissions Among Children and Adolescents Aged 0-17 Years - United States, August 2020-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(36):1249-54.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen herzlich bedanken, die mir bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit zur Seite gestanden haben. Zunächst gilt meinem Doktorvater, der für die Auswahl des Themas der Dissertationsschrift verantwortlich war und durch seine konstruktive Beratung während der Durchführung einen maßgeblichen Beitrag zum Gelingen meiner Doktorarbeit geleistet hat.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, der mir eine enorme Unterstützung bei der gesamten Umsetzung der Arbeit war. Für die beratenden Gespräche, die konstruktive Kritik und die stets hervorragenden Anregungen bei der Durchführung und der Niederschrift der Dissertation bin ich ihm ausgesprochen dankbar.

Mein Dank gilt auch dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz, welcher mich bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse unterstützt hat. Danken möchte ich außerdem den Mitarbeitern des Instituts für Virologie und der Transfusionszentrale, welche mir die Daten zu den durchgeführten PCR-Tests und Informationen zu den verwendeten Testsystemen zur Verfügung gestellt haben.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, die mir auf dem Weg meines Studiums und bei der Niederschrift der Doktorarbeit liebevoll und unterstützend zur Seite gestanden hat.