



Studienprotokoll

Prävalenz von COVID-19 bei Kindern in Baden-Württemberg (COVID-19 BaWü)

Studienleitung (koordinierende Zentren)	Zentrum für Infektionskrankheiten Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich Im Neuenheimer Feld 324 69120 Heidelberg Tel.: 06221 56-5001 E-Mail: Hans-Georg.Kraeusslich@med.uni-heidelberg.de Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Prof. Dr. Georg Friedrich Hoffmann Universitätsklinikum Heidelberg PaedKliPS Im Neuenheimer Feld 430 69120 Heidelberg Tel. 06221 56-4001 E-Mail: Georg.Hoffmann@med.uni-heidelberg.de
Weitere an der Studie beteiligte	Freiburg Prof. Dr. Philipp Henneke Center for Chronic Immunodeficiency in the Center for Translational Cell Research (ZTZ) Breisacher Straße 115 79106 Freiburg Email: philipp.henneke@uniklinik-freiburg.de Tel: 0761 270-77640 Ulm Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin Ulm University Medical Center Dpt. of Pediatrics and Adolescent Medicine Ulm University Medical Eythstr. 24 89075 Ulm Email: Klaus-Michael.Debatin@uniklinik-ulm.de Tel: 0731 50057001 Tübingen Dr. Hanna Renk



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 672 ,69120 Heidelberg

	<p>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen Hoppe-Seyler-Str. 1-3 72076 Tübingen Email: Hanna.Renk@med.uni-tuebingen.de Tel.: 07071 29 80894</p>
Statistiker	<p>Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Dr. Sven Garbade Universitätsklinikum Heidelberg Im Neuenheimer Feld 669 69120 Heidelberg E-Mail: sven.garbade@med.uni-heidelberg.de</p>
Biometriker	Nicht involviert
Finanzierung der Studie	Landesmittel Baden-Württemberg
Datum/Version des Protokolls	29.04.2020/ Version 2
Unterschriften der Studienleiter	<p>Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich</p> <p>Prof. Dr. Georg F. Hoffmann</p>



Zusammenfassung

Titel	Prävalenz von COVID-19 bei Kindern von 1-10 Jahren in Baden-Württemberg
Kurzbezeichnung	COVID-19 BaWü
Indikation	COVID-19
Zielkriterien	<p><u>Teil A:</u></p> <p>Hauptzielkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wie hoch ist die Rate an SARS-CoV-2 RNA positiven Kindern im Alter von 1-10 Jahren und jeweils einem Elternteil in einer populationsbasierten Stichprobe in Baden-Württemberg? 2. Wie hoch ist die Seroprävalenz für SARS-CoV-2 Antikörper in dem unter 1. genannten Kollektiv? 3. Gibt es innerhalb der Kinder von 1 und 10 Jahren altersmäßige Untergruppen bezüglich der Infektionsrate? <p>Nebenzielkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. In welchem Ausmaß überträgt sich SARS-CoV-2 bei Kontakt mit einem infizierten Elternteil auf Kinder im Alter zwischen 1 und 10 Jahren? 5. In welchem Ausmaß überträgt sich SARS-CoV-2 bei Kontakt mit einem infizierten Kind im Alter zwischen 1 und 10 Jahren auf ein Elternteil? Wie hoch ist der Anteil intrafamiliärer Übertragungen? 6. Wie hoch ist der Anteil an Eltern bzw. Kindern bei denen Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen wurden, die aber wenige oder keine Symptome entwickelt haben? 7. Hat die Wohnsituation einen Einfluss auf die Übertragungsrate zwischen Elternteil und Kind? 8. Beeinflusst das berufliche Umfeld der Eltern das familiäre Infektionsrisiko?? 9. Beeinflusst die Familiengröße das familiäre Infektionsrisiko? <p><u>Teil B:</u></p> <p>Hauptzielkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wie hoch ist Seroprävalenz für SARS-CoV-2 Antikörper bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen aus demselben Haushalt mit mindestens einem Indexpatienten mit einer nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion (positiver PCR-Test) mit oder ohne COVID-19-Erkrankung?



	<p>2. Gibt es innerhalb der Kinder und Jugendlichen von 0 und 17 Jahren altersabhängige Untergruppen bezüglich der Infektions- und Erkrankungsrate?</p> <p>3. Ist die zirkulierende ACE2-Serumkonzentration als Biomarker assoziiert mit einer SARS-CoV-2-Infektion mit oder ohne COVID-19-Erkrankung bzw. ihrem Schweregrad?</p> <p>Nebenzielkriterien</p> <p>4. Wie hoch ist der Anteil an Erwachsenen bzw. an Kindern und Jugendlichen innerhalb eines Haushaltes, bei denen Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen wurden, die aber keine Symptome entwickelt haben, im Vergleich zu im selben Haushalt lebenden Personen die symptomatisch waren?</p> <p>5. Hat die Haushaltsgröße einen Einfluss auf die Übertragungsrate zwischen Erwachsenen und Kind bzw. Jugendlichen innerhalb eines Haushaltes?</p> <p>6. Beeinflusst das berufliche Umfeld der Erwachsenen oder der Jugendlichen bzw. das schulische oder Kita-Umfeld des Kindes das Infektionsrisiko innerhalb eines Haushaltes?</p> <p>7. Beeinflusst die Haushaltsgröße das Infektionsrisiko innerhalb eines Haushaltes?</p>
<p>Design der Studie</p>	<p>Nicht-interventionelle, unkontrollierte, offene, national-multizentrische, cross-sektionale/Querschnittstudie.</p>
<p>Patientenpopulation</p>	<p><u>Teil A:</u></p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder im Alter von 1 bis 10 Jahren • Jeweils ein Elternteil ohne Altersbeschränkung • Kind und Elternteil im selben Haushalt wohnhaft • Wohnhaft in Baden-Württemberg • Schriftliche Einwilligung in die Studie liegt vor <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere angeborene Erkrankungen (z.B. infantile Zerebralparese, schwere kongenitale Fehlbildungen) • Angeborene oder erworbene Immundefekte • Bereits vor der Studie nachgewiesene COVID-19-Infektion beim Kind oder teilnehmenden Elternteil • Fehlende Einwilligung für Kind oder Elternteil <p><u>Teil B:</u></p>



	<p>Es sollen möglichst alle Mitglieder eines Haushaltes in dem mindestens ein Kind oder Jugendlicher im Alter von 0-17 Jahren lebt in diese Studie eingeschlossen werden.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Haushaltsgemeinschaft bestehend aus mindestens 1 Erwachsenen und mindestens einem Kind <18 Jahre und mit mindestens einem Mitglied mit mittels rt-PCR oder Antikörpertest nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion mit oder ohne COVID-19-Erkrankung • Kinder und Jugendliche (männlich, weiblich oder divers) im Alter von 0 bis 17 Jahren (bis einen Tag vor dem 18. Geburtstag), die im selben Haushalt leben • Erwachsenen (männlich, weiblich oder divers), die im selben Haushalt wie die Kinder und Jugendlichen leben (ohne Altersbeschränkung) • Teilnehmer befinden sich wegen der SARS-CoV-2-Infektion nicht mehr in Quarantäne • Wohnhaft in Baden-Württemberg • Schriftliche Einwilligung in die Studie liegt vor <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Einwilligung für Kind/Jugendliche oder Erwachsene • Keine ausreichenden Deutschkenntnisse, um die Studieninformation zu verstehen
<p>Patientenzahl</p>	<p><u>Teil A:</u></p> <p>Ca. 3000 Kinder mit jeweils einem zugehörigen Elternteil verteilt auf vier Studienzentren (Freiburg, Heidelberg, Tübingen und Ulm)</p> <p><u>Teil B:</u></p> <p>Ca. 200 Haushalte</p>



INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	3
1. EINLEITUNG/ WISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN.....	7
2. ZIELE DER STUDIE	8
3. STUDIENBEDINGTE MAßNAHMEN/STUDIENABLAUF	9
3.1 REKRUTIERUNG UND AUFKLÄRUNG.....	10
3.2 DATENSCHUTZKONZEPT	10
4. WIRKUNG/ NUTZEN	11
5. BELASTUNG/ RISIKEN	11
6. STUDIENTYP	12
7. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	12
7.1 EINSCHLUSSKRITERIEN.....	12
7.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	12
8. RANDOMISIERUNGSVERFAHREN/- PLAN.....	13
9. BEGLEITTHERAPIE	13
10. ANALYSELABOR	13
11. SICHERHEITSLABOR	13
12. ABBRUCHKRITERIEN.....	13
13. STATISTISCHES DESIGN/ FALLZAHLEN	14
14. RECHTLICHE UND ETHISCHE ASPEKTE.....	15
14.1 DEKLARATION VON HELSINKI.....	15
14.2 ETHIKKOMMISSION	15
14.3 DATENSCHUTZ	16
14.4 FREIWILLIGKEIT DER TEILNAHME AN DER STUDIE/ RÜCKTRITT	16
14.5 EINBEZIEHUNG EINWILLIGUNGSUNFÄHIGER PATIENTEN	17
14.6 AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG VON STUDIENTEILNEHMERN	17
15. FINANZIERUNG DER STUDIE	18
16. VERSICHERUNG	18
17. LITERATUR	18



1. Einleitung/ Wissenschaftliche Grundlagen

Im Rahmen der COVID-19 Pandemie wurden Schulen, Kindergärten und Kindertagesstätten geschlossen. Schwere Erkrankungsverläufe mit COVID-19 bei Kindern sind nach bisher vorliegenden Daten aus verschiedenen Ländern bei Kindern selten. Es liegen für Deutschland bislang keine Daten vor, in welchem Umfang Kinder bereits mit COVID-19 infiziert wurden. Bisher veröffentlichte Studien zu COVID-19 zeigten, dass Kinder mit COVID-19 Infektion häufig asymptomatische Verläufe haben bzw. die Symptomatik meist nur mild ausgeprägt ist (Lu et al. 2020, Wu JT et al. 2020.). Die tatsächliche Infektionsprävalenz bei Kindern im Alter von 1-10 Jahren in Deutschland kann derzeit nur grob abgeschätzt werden und bezieht sich v.a. auf eindeutig symptomatische Patienten. Eine kürzlich veröffentlichte populationsbasierte Studie aus Island berichtete, dass Kinder unter 10 Jahren deutlich seltener COVID-19 positiv/ infiziert waren als Jugendliche und Erwachsene (Gudbjartsson et al 2020). Dies wird von einer in Wuhan und Shanghai durchgeführten Haushaltsstudie unterstützt, die zu dem Schluss kommt, dass sich SARS-CoV-2 seltener auf Kinder zwischen 0 und 14 Jahren überträgt als auf Erwachsene (Zhang et al., 2020). Insgesamt liegen weltweit jedoch noch sehr wenige Daten zu diesem Thema vor.

Daher ist die Rolle, die Kinder bei der Übertragung von SARS-CoV-2 spielen, weitgehend unklar. Nach derzeitigem Wissensstand ist anzunehmen, dass Kinder, die die Infektion bereits unbemerkt durchgemacht haben, SARS-CoV-2 Antikörper und damit zumindest vorübergehend Immunität entwickeln. Weiterhin ist anzunehmen, dass diese seropositiven Kinder ein geringeres Infektionsrisiko für andere Personen/Kinder haben als seronegative Kinder, wenn Schulen, Kindergärten und KITAs wieder öffnen.

In einer Querschnittsuntersuchung (Teil A) sollen aus ca. 3000 Haushalten je ein Kind zwischen 1 und 10 Jahren und jeweils ein Elternteil in Baden-Württemberg einem Screening auf COVID-19 (PCR aus Nasen/Rachenabstrich und Bestimmung der Antikörper im Blut) unterzogen werden.

Da die Punktprävalenz einer SARS-CoV-2-Infektion derzeit in Baden-Württemberg sehr niedrig ist, kann mit dieser Querschnittsuntersuchung allein das Hauptzielkriterium zur Seroprävalenz für SARS-CoV-2 Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu im selben Haushalt lebenden Erwachsenen nicht verlässlich beantwortet werden. Es soll daher im Teil B der Studie ein zweites Studienkollektiv von Haushalten untersucht werden, von denen bei mindestens einem Mitglied eines Haushalts, in dem Kinder und/oder Jugendliche leben, eine nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion mit oder ohne COVID-19-Erkrankung aufgetreten ist. Im Teil B der Studie soll zudem die ACE2-Serumkonzentration bestimmt werden als möglichem Biomarker für eine SARS-CoV-2-Infektion mit oder ohne COVID-19-Erkrankung. Zirkulierendes ACE2 ist die extrazelluläre Domäne des transmembranösen ACE2 als zellulärem Rezeptor für SARS-CoV-2. Kinder und Frauen haben eine deutlich höhere ACE2-Serumkonzentration als Männer. Es wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass zirkulierendes ACE2 wie ein neutralisierender Antikörper die Bindung von SARS-CoV-2 an seine Zielzellen reduziert und damit eine SARS-CoV-2-Infektion mit oder ohne COVID-19-Erkrankung verhindert (Ciaglia et al, 2020).



2. Ziele der Studie

Teil A:

Hauptzielkriterien

1. Wie hoch ist die Rate an SARS-CoV-2 RNA positiven Kindern im Alter von 1-10 Jahren und jeweils einem Elternteil in einer populationsbasierten Stichprobe in Baden-Württemberg?
2. Wie hoch ist Seroprävalenz für SARS-CoV-2 Antikörpern in dem unter 1. genannten Kollektiv?
3. Gibt es innerhalb der Kinder von 1 und 10 Jahren altersmäßige Untergruppen bezüglich der Infektionsrate?

Nebenzielkriterien

4. In welchem Ausmaß überträgt sich SARS-CoV-2 bei Kontakt mit einem infizierten Elternteil auf Kinder im Alter zwischen 1 und 10 Jahren?
5. In welchem Ausmaß überträgt sich SARS-CoV-2 bei Kontakt mit einem infizierten Kind im Alter zwischen 1 und 10 Jahren auf ein Elternteil? Wie hoch ist der Anteil intrafamiliärer Übertragungen?
6. Wie hoch ist der Anteil an Eltern bzw. Kindern bei denen Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen wurden, die aber die keine Symptome entwickelt haben?
7. Hat die Wohnsituation einen Einfluss auf die Übertragungsrate zwischen Elternteil und Kind?
8. Beeinflusst das berufliche Umfeld der Eltern das familiäre Infektionsrisiko??
9. Beeinflusst die Familiengröße das familiäre Infektionsrisiko?

Teil B:

Hauptzielkriterien

1. Wie hoch ist Seroprävalenz für SARS-CoV-2 Antikörper bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen aus demselben Haushalt mit mindestens einem Indexpatienten mit einer nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion (positiver PCR-Test) mit oder ohne COVID-19-Erkrankung?
2. Gibt es innerhalb der Kinder und Jugendlichen von 0 und 17 Jahren altersabhängige Untergruppen bezüglich der Infektions- und Erkrankungsrate?
3. Ist die zirkulierende ACE2-Serumkonzentration als Biomarker assoziiert mit einer SARS-CoV-2-Infektion mit oder ohne COVID-19-Erkrankung bzw. ihrem Schweregrad?

Nebenzielkriterien

4. Wie hoch ist der Anteil an Erwachsenen bzw. an Kindern und Jugendlichen innerhalb eines Haushaltes, bei denen Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen wurden, die aber keine Symptome entwickelt haben, im Vergleich zu im selben Haushalt lebenden Personen, die symptomatisch waren?



5. Hat die Haushaltsgröße einen Einfluss auf die Übertragungsrates zwischen Erwachsenen und Kind bzw. Jugendlichen innerhalb eines Haushaltes?
6. Beeinflusst das berufliche Umfeld der Erwachsenen oder der Jugendlichen bzw. das schulische oder Kita-Umfeld des Kindes das Infektionsrisiko innerhalb eines Haushaltes?
7. Beeinflusst die Haushaltsgröße das Infektionsrisiko innerhalb eines Haushaltes?

3. Studienbedingte Maßnahmen/Studienablauf

Teil A:

Bei der Vorstellung werden von dem Kind und von dem begleitenden Elternteil je ein Nasen-/Rachenabstrich und eine Blutprobe (2-3 ml Blut) zur Bestimmung von SARS-CoV-2 RNA im Nasen-/Rachenabstrich und Bestimmung von SARS-CoV-2 Antikörpern im Blut entnommen. Das Ergebnis wird den Teilnehmern im Nachgang mitgeteilt.

Die Teilnehmer erhalten einen Fragebogen, in dem u.a. die Wohnsituation, der Beruf, Alter und chron. Erkrankungen der Eltern erfragt werden. Bzgl. der Kinder werden u.a. chronische Erkrankungen, Besuch von Kindertagesstätten, Kindergarten, Grundschule erfragt, seit wann die Kinder in häuslicher Betreuung sind, bzw. ob sie im Rahmen der Notfallbetreuung weiterhin KITAs oder Kindergärten oder Schulhorts besucht haben und ob es ein Kontakt zu einer Person mit nachgewiesener COVID-19 Infektion gegeben hat oder ob bei den Teilnehmern selbst bereits eine SARS-CoV-2 nachgewiesen wurde. Gesundheitliche Probleme (Fieber, Husten, „Erkältung“, Durchfall) aktuell oder seit Ende Februar 2020 (Ausbruch der COVID-19 Pandemie in Europa) werden für Kinder und den teilnehmenden Elternteil erfragt.

Diese Studie fügt den teilnehmenden Kindern und Eltern keinen gesundheitlichen Schaden zu. Es findet keine Nachbeobachtung statt. Insgesamt beträgt der studienbedingte Zeitaufwand für das Kind und den Elternteil ca. 30 min plus individueller Anfahrt.

Teil B:

Bei der Vorstellung werden von den Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen je eine Blutprobe (2-3 ml Blut) zur Bestimmung von SARS-CoV-2 Antikörpern im Blut und zur zirkulierenden ACE2-Serumkonzentration entnommen. Das Ergebnis wird den Teilnehmern im Nachgang mitgeteilt.

Die Teilnehmer erhalten einen Fragebogen, in dem u.a. die Haushaltsgröße, Alter, eingenommene Medikamente und chron. Erkrankungen erfragt werden. Für alle Teilnehmer werden typische COVID-19-Symptome (Fieber, Husten, „Erkältung“, Durchfall) aktuell und seit Ende Februar 2020 (Ausbruch der COVID-19-Pandemie in Europa), Schweregrad der COVID-19 Erkrankungen und sonstige aufgetretene Infektionen erfragt. Für Erwachsene wird der Beruf bzw. die Ausbildung erfragt. Bei Kindern und Jugendlichen wird abgefragt, ob sie in eine Kindertagesstätte, den Kindergarten, die Grundschule oder in eine weiterführende Schule gehen. Zudem erfassen wir, ob sie im Rahmen der Notfallbetreuung weiterhin KITAs oder Kindergärten besucht haben. Zusätzlich sollen Jugendliche gegebenenfalls Angaben über Ihre Ausbildung bzw., Ihren Beruf machen.



Diese Studie fügt den Teilnehmern keinen gesundheitlichen Schaden zu. Es findet keine Nachbeobachtung statt, die Teilnehmer werden aber um Erlaubnis gebeten für Folgeprojekte kontaktiert werden zu dürfen. Insgesamt beträgt der studienbedingte Zeitaufwand abhängig von der Größe des Haushaltes ca. 30-60 min plus individueller Anfahrt.

Teil A und B:

Alle übriggebliebenen Reste der Blutproben werden nach Abschluss der Tests mit einer Identifikationsnummer am Universitätsklinikum Heidelberg bei -70 °C bis -80 °C gelagert für mögliche zukünftige Analysen auf Coronaviren / andere respiratorische Erreger oder noch unbekannte Biomarker der SARS-CoV-2-Pandemie. Mit einer Einwilligung der Teilnehmer wird die Genehmigung zur Lagerung von Restproben eingeholt. Wenn ein Teilnehmer der Aufbewahrung der Proben nicht zustimmt, werden alle Proben für diesen Teilnehmer vernichtet, sobald die Tests für diese Studie abgeschlossen sind.

3.1 Rekrutierung und Aufklärung

Die Rekrutierung in Teil A soll über Aufrufe in den landesweiten und lokalen Medien sowie über soziale Netzwerke und ausgelegte Informationsblätter erfolgen.

Für Teil B soll die Rekrutierung über die Gesundheitsämter erfolgen – dies erlaubt tatsächlich einen populationsbasierten Ansatz, weil die Gesundheitsämter über alle Fälle im Landkreis/in der Stadt gemäß Infektionsschutzgesetz informiert sind, die gezielt Indexpatienten (nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion und/oder COVID-19-Erkrankung) schriftlich über diese Studie informieren und die Informationen zur Grundgesamtheit der informierten Haushalte anonymisiert den Studienzentren zur Verfügung stellen. Interessierte Familien können über eine Telefonnummer, per Email oder eine Internetplattform für die jeweiligen Standorte Termine in den Ambulanzen der Zentren für Kinder- u. Jugendmedizin oder in ausgelagerten Räumen der beteiligten Zentren oder bei den Familien zuhause vereinbaren. Sie erhalten den Fragebogen sowie einen Aufklärungsbogen vorab per Email oder Post.

Bei der Vorstellung erfolgt zunächst eine mündliche Aufklärung über die Studie durch einen Arzt. Anschließend wird ein schriftliches Einverständnis eingeholt.

3.2 Datenschutzkonzept

Die Namen und sonstigen vertraulichen Informationen werden unter Beachtung der ärztlichen Schweigepflicht, der Allgemeinen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) und der Verpflichtungen aus dem Landes- und Bundesdatenschutzgesetz (LDSG / BDSG) behandelt. Die Patientendaten werden in pseudonymisierter Form ausgewertet. Eine Publikation der Daten erfolgt nur in anonymisierter Form.



UNIVERSITÄTS KLINIKUM HEIDELBERG

Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 672 ,69120 Heidelberg

Die Daten der Teilnehmer werden an den jeweiligen Studienzentren pseudonymisiert in einer Tabelle erfasst. Dritte erhalten keinen Einblick in diese Daten. Die lokalen Studienteams, die in der Lage sind die Patienten des eigenen Studienzentrums über eine Identifikationsliste zu identifizieren werden diese Liste an einem sicheren Ort aufbewahren, der nicht direkt mit der Tabelle mit den Teilnehmerdaten verbunden ist.

Die Tabelle wird auf einem Klinikums internen Passwort-geschützten Rechner gespeichert. Der lokale Rechner ist an ein Computernetzwerk angeschlossen, das durch eine Firewall und einen Reverse-Proxy Server geschützt ist. Verschlüsselte Kommunikation und sichere Identifizierung des Netzwerk-Webservers werden durch https ermöglicht.

Die Tabelle mit den Studiendaten wird in einem digitalen Ordner abgelegt, für den nur das lokale Studienteam Zugriffsrechte besitzt. Das lokale Studienteam stellt sicher, dass die Tabelle mit den Studiendaten das Klinikumsnetzwerk nicht verlässt.

Nach Abschluss der Rekrutierung werden die pseudonymisierten Daten für die Auswertung im koordinierenden Zentrum in Heidelberg zusammengeführt. Hierfür werden die Tabellen in den lokalen Zentren auf CD/ DVD gebrannt und mit einem Kurier zum koordinierenden Zentrum Heidelberg verschickt. Dritte, nicht an der Studie beteiligte Personen, erhalten keinen Einblick in die Daten im koordinierenden Zentrum.

Alle Daten werden bis 10 Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt.

4. Wirkung/ Nutzen

Diese Studie fügt den teilnehmenden Kindern und Eltern keinen gesundheitlichen Schaden zu. Durch die Teilnahme erfahren die Teilnehmer jedoch in beiden Teilen der Studie, ob sie bereits schon einmal mit SARS-CoV-2 infiziert waren und Antikörper gegen diese Krankheit gebildet haben. In Teil A erfahren sie zusätzlich, ob sie aktuell infiziert sind.

5. Belastung/ Risiken

Unerwünschte Wirkungen und sonstige Risiken sind bei der Gewinnung von Blut und bei Nasen-/Rachenabstrichen als äußerst gering anzusehen. Eine korrekte Blutentnahme oder ein Nasen-/Rachenabstrich beim Arzt stellen prinzipiell kein gesundheitliches Risiko dar. Außer dem Entstehen eines Hämatoms geht von einer Blutentnahme in der Regel keine Gefahr aus. Dennoch kann es in sehr seltenen Fällen zu Infektionen oder Verletzungen von Nerven kommen.

Sowohl die Blutentnahme (ggf. mit perkutaner Lokalanästhesie, Teil A+B) als auch der Nasen-/Rachenanstrich (nur Teil A) können von den Studienteilnehmern als unangenehm empfunden werden. Der Nasen-/Rachenanstrich und die Blutentnahme erfolgen in Gegenwart eines Elternteils, im üblichen pädiatrischen Setting.

Eine Dokumentation und Meldung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen ist auf Grund des Studiendesigns nicht erforderlich.



6. Studientyp

Nicht-interventionelle, unkontrollierte, offene, national-multizentrische, cross-sektionale/Querschnittstudie.

7. Ein- und Ausschlusskriterien

7.1 Einschlusskriterien

Teil A:

In diesem Teil der Studie sollen Kinder und jeweils ein zugehöriges Elternteil eingeschlossen werden. Diese müssen folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Kinder (männlich oder weiblich) im Alter von 1 bis 10 Jahren
- Jeweils ein Elternteil (männlich oder weiblich) ohne Altersbeschränkung
- Kind und Elternteil im selben Haushalt wohnhaft
- Wohnhaft in Baden-Württemberg
- Schriftliche Einwilligung in die Studie liegt vor

Teil B:

Es sollen möglichst alle Mitglieder eines Haushaltes in dem mindestens ein Kind oder Jugendlicher im Alter von 0-17 Jahren lebt in diese Studie eingeschlossen werden. Diese müssen folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Haushaltsgemeinschaft bestehend aus mindestens 1 Erwachsenen und mindestens einem Kind <18 Jahre und mit mindestens einem Mitglied mit mittels rt-PCR oder Antikörpertest nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion mit oder ohne COVID-19-Erkrankung
- Kinder und Jugendliche (männlich, weiblich oder divers) im Alter von 0 bis 17 Jahren (bis einen Tag vor dem 18. Geburtstag), die im selben Haushalt leben
- Erwachsenen ((ohne Altersbeschränkung, männlich, weiblich oder divers), die im selben Haushalt wie die Kinder und Jugendlichen leben
- Teilnehmer befinden sich wegen der SARS-CoV-2-Infektion nicht mehr in Quarantäne
- Wohnhaft in Baden-Württemberg
- Schriftliche Einwilligung in die Studie liegt vor

7.2 Ausschlusskriterien

Teil A:

- Schwere angeborene Erkrankungen (z.B. infantile Zerebralparese, schwere kongenitale Fehlbildungen)



UNIVERSITÄTS KLINIKUM HEIDELBERG

Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 672 ,69120 Heidelberg

- Angeborene oder erworbene Immundefekte
- Bereits vor der Studie nachgewiesene COVID-19-Infektion beim Kind oder beim teilnehmenden Elternteil
- Fehlende Einwilligung für Kind oder Elternteil

Teil B:

- Fehlende Einwilligung für Kind/Jugendliche oder Erwachsene
- Keine ausreichenden Deutschkenntnisse, um die Studieninformation zu verstehen

8. Randomisierungsverfahren/- plan

Im Rahmen dieser Studie findet keine Randomisierung statt.

9. Begleittherapie

Bei dieser Studie findet eine einmalige Gewinnung von Patientenmaterial statt. Dies nimmt keinen Einfluss auf die Therapie/Begleittherapie der Teilnehmer.

10. AnalySELabor

Die Proben werden jeweils am Standort der Rekrutierung im dortigen Diagnostiklabor der Virologie und im Stoffwechsellabor des Universitätsklinikums Heidelberg (Serum-ACE2) analysiert oder je nach Kapazität der Labore kodiert nach Heidelberg geschickt und dort in der Abteilung für Virologie analysiert.

Die Antikörpernachweise und rt-PCR können auch in den Prüfzentren lokal erfolgen.

11. Sicherheitslabor

Nicht erforderlich

12. Abbruchkriterien

Individuell: Die Einwilligung zur Verwendung der erfassten Daten und der gewonnenen Proben kann durch die Teilnehmer (bei Minderjährigen: durch deren Eltern) individuell zu jedem Zeitpunkt ohne Nennung von Gründen und ohne Nachteile für die Teilnehmer zurückgezogen werden. Die Daten werden in diesem Fall unverzüglich aus der Studiendatenbank gelöscht.

Gesamte Studie: Keine.

Protokoll Prävalenz von COVID-19 bei Kindern von 1-10 Jahren in Baden-Württemberg



13. Statistisches Design/ Fallzahlen

Falzzahlen und statistische Verfahren:

Teil A:

Ca. 3000 Kinder mit jeweils einem zugehörigen Elternteil verteilt auf vier Studienzentren.

Ca. 3000 Kinder mit jeweils einem zugehörigen Elternteil verteilt auf vier Studienzentren. Wenn möglich sollen jeweils 1000 Kinder in den Altersbereichen 1 bis 3 Jahre, 3 bis 6 Jahre und 7 bis 10 Jahre erfasst werden. Die Fallzahl von 1000 pro Gruppe ist nach gängigen epidemiologischen Fallzahlplanungen geeignet, Prävalenzen im einstelligen Bereich zu erfassen.

Teil B:

Ca. 200 Haushalte

Bei einer angenommenen Anzahl von 1.5 Kindern pro Haushalt, die an der Studie teilnehmen, können etwa 300 Kinder untersucht werden, wobei eine ideale Zusammensetzung der Stichprobe von etwa 100 Kindern in den Altersbereichen bis 6 Jahre, 7 bis 12 und 13 bis 17 Jahre angestrebt werden soll. Die Fallzahl von 100 Kindern pro Altersgruppe ist ausreichend, um in einem einfaktoriellen Varianzanalytischen Design mit drei Gruppen kleine Effektstärken von etwa 0.1 auf einem Signifikanzniveau von 5% und einer Teststärke von 80% zu aufzudecken (S. Tab. 9.7, S. 643) (Bortz & Döring, 2006). Eine Fallzahl von 100 pro Gruppe ist ebenfalls ausreichend, um mit Poisson Regressionen Verhältnisse ab 1.3 (bzw. <0.7) auf einem Signifikanzniveau von 5% mit einer Teststärke von 95% zu finden).

Statistische Fragestellungen:

Teil A:

- In welchem Ausmaß wurden Kinder im Alter zwischen 1 und 10 Jahren in Baden-Württemberg bereits mit SARS-CoV-2 infiziert?
- Gibt es innerhalb der Kinder von 1 und 10 Jahren altersmäßige Untergruppen bezüglich Infektionsrate?
- In welchem Ausmaß überträgt sich SARS-CoV-2 bei Kontakt mit einem infizierten Elternteil nicht auf Kinder im Alter zwischen 1 und 10 Jahren?
- In welchem Ausmaß überträgt sich SARS-CoV-2 bei Kontakt mit einem infizierten Kind im Alter zwischen 1 und 10 Jahren nicht auf ein Elternteil?
- In welchem Ausmaß wurden Erwachsene in Baden-Württemberg bereits mit SARS-CoV-2 infiziert?



UNIVERSITÄTS KLINIKUM HEIDELBERG

Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 672 ,69120 Heidelberg

- Hat die Wohnsituation einen Einfluss auf die Übertragungsrate zwischen Elternteil und Kind?
- Beeinflusst das berufliche Umfeld der Eltern das familiäre Infektionsrisiko?

Teil B:

- Gibt es innerhalb der Kinder und Jugendlichen von 0 und 17 Jahren altersabhängige Untergruppen bezüglich Infektionsrate?
- Ist die zirkulierende ACE2-Serumkonzentration als Biomarker assoziiert mit einer SARS-CoV-2-Infektion mit oder ohne COVID-19-Erkrankung? Hat die Wohnsituation einen Einfluss auf die Übertragungsrate zwischen Erwachsenen und Kind bzw. Jugendlichen?
- Beeinflusst das berufliche Umfeld der Erwachsenen das Infektionsrisiko innerhalb eines Haushaltes?
 - Beeinflusst die Haushaltsgröße das Infektionsrisiko innerhalb eines Haushaltes?
-

14. Rechtliche und ethische Aspekte

14.1 Deklaration von Helsinki

Die Studie wird in Übereinstimmung mit der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki und der Berufsordnung der Ärzte in Baden-Württemberg durchgeführt.

Die Forschung an vulnerablen Gruppen (Kinder) ist in dieser Studie gemäß der Deklaration von Helsinki gerechtfertigt, da die Studie nicht in einer nicht vulnerablen Gruppe durchgeführt werden kann. Die in dieser Studie eingeschlossenen Kinder und deren Eltern sind diejenigen, die von dem Wissen, ob es bereits zu einer COVID-19-Infektion gekommen ist profitieren. Zudem können die Ergebnisse dieser Studie dazu beitragen auf wissenschaftlicher Basis zu entscheiden wann und mit welchen Sicherheitsvorkehrungen Grundschulen, Kindergärten und Kindertagesstätten nach den aktuellen COVID-19-Pandemie-bedingten Schließungen wieder geöffnet werden können. Dies kommt ebenfalls den teilnehmenden Kindern und ihren Eltern zu Gute.

14.2 Ethikkommission

Vor Beginn der Studie werden das Studienprotokoll, die Patienteninformation, die Einverständniserklärung sowie alle anderen erforderlichen Dokumente bei der zuständigen Ethikkommission (EK) zur Begutachtung vorgelegt.

Die zustimmende Bewertung der Ethikkommission ist Voraussetzung für den Beginn der Studie. Die Stellungnahme der EK sollte den Titel der Studie, ggf. die Kurzbezeichnung, und alle anderen begutachteten Dokumente enthalten. Das Datum, an dem die Entscheidung getroffen wurde, muss erwähnt werden, und das Votum muss von einem Mitglied der Ethikkommission unterzeichnet sein. Vervollständigt werden die Unterlagen zur zustimmenden Bewertung durch eine Liste der Mitglieder der Ethikkommission, die an der Beratung beteiligt waren, sowie eine



UNIVERSITÄTS KLINIKUM HEIDELBERG

Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 672 ,69120 Heidelberg

Bestätigung, dass die EK gemäß den GCP-Prinzipien arbeitet (ggf. können stattdessen die Statuten der EK gemeinsam mit dem Votum abgelegt werden).

Die gesamte Korrespondenz (schriftlich und mündlich) mit der zuständigen Ethikkommission muss vom Sponsor dokumentiert und aufbewahrt werden.

Bevor der erste Teilnehmer in die Studie aufgenommen wird, müssen alle ethischen und rechtlichen Voraussetzungen erfüllt sein.

Studienprotokolländerungen erfolgen schriftlich und bedürfen der Zustimmung aller Unterzeichner des Protokolls. Nachträgliche wesentliche Änderungen des Studienprotokolls bedürfen außerdem der zustimmenden Bewertung durch die zuständige Ethikkommission.

14.3 Datenschutz

Die Namen der Teilnehmer und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie des Landes- bzw. Bundesdatenschutzgesetzes (LDSG bzw. BDSG). Die Daten der Teilnehmer werden in pseudonymisierter Form verwendet. Dritte werden keinen Einblick in die Originalunterlagen haben. Die Ergebnisse der Studie werden in anonymisierter Form veröffentlicht.

Der Studienarzt ist dafür verantwortlich, eine Identifikationsliste der Teilnehmer der Studie (Kennziffer und Name) aufzubewahren, um gegebenenfalls eine erforderliche Identifikation zu ermöglichen.

Patienten, die in die Weitergabe ihrer Daten in pseudonymisierter Form nicht einwilligen, werden in diese Studie nicht eingeschlossen.

Alle Daten werden 10 Jahre lang nachdem alle Studienaktivitäten eingestellt wurden im Studienzentrum oder dessen Vertragsarchiv aufbewahrt. Der geplante Beginn der Studie ist April 2020. Die Studie sollte zwei Monate lang Teilnehmer rekrutieren, die statistische Auswertung soll nach 4 Monaten abgeschlossen sein.

14.4 Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie/ Rücktritt

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Die Zustimmung der Eltern kann jederzeit, ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung, zurückgezogen werden.

Bei Rücktritt von der Studie nach Probengewinnung wird auf Wunsch bereits gewonnenes Probenmaterial vernichtet.

Die Studienteilnehmer werden vor Studienbeginn schriftlich und mündlich über Wesen und Tragweite der geplanten Untersuchung, insbesondere über den möglichen Nutzen für ihre Gesundheit und eventuelle Risiken, aufgeklärt. Ihre Zustimmung wird durch Unterschrift auf der

Protokoll Prävalenz von COVID-19 bei Kindern von 1-10 Jahren in Baden-Württemberg



UNIVERSITÄTS KLINIKUM HEIDELBERG

Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 672 ,69120 Heidelberg

Einwilligungserklärung dokumentiert. Bei Rücktritt von der Studie wird bereits gewonnenes (Daten-) Material vernichtet oder beim Patienten angefragt, ob er mit der Auswertung des Materials einverstanden ist.

Die Daten werden anonymisiert, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Bis zur Anonymisierung erfolgt die Datenverarbeitung in pseudonymisierter Form. Eine Entschlüsselung erfolgt nur, soweit der Forschungszweck dies erfordert.

Daten, die bereits in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind bzw. Proben, die bereits anonymisiert wurden, können nicht mehr auf Wunsch der Patienten bzw. deren Eltern oder gesetzlichen Vertretern gelöscht bzw. vernichtet werden.

14.5 Einbeziehung einwilligungsunfähiger Patienten

Es soll im Rahmen dieser Studie geklärt werden in welchem Umfang Kinder mit COVID-19 in Baden-Württemberg infiziert wurden und inwieweit sie Gefahren ausgesetzt wären, wenn Grundschulen, Kindergärten und Kindertagesstätten nach dem „COVID-19-Lock-Down“ wieder öffnen. Die Ergebnisse dieser Studie sollen der Landesregierung in Baden-Württemberg als Entscheidungshilfe dienen wann und in welchem Umfang Grundschulen, Kindergärten und Kindertagesstätten wiedereröffnet werden sollen. Aus diesem Grund ist der Einschluss von Kindern in die Studie essentiell.

Gemäß der Deklaration von Helsinki (Fassung von 2013) wird bei Versuchspersonen, die nicht einwilligungsfähig sind, die Informierte Einwilligung des rechtlichen Vertreters (Eltern) eingeholt.

Die Entnahme der für die Forschung erforderlichen Blutproben (Teil A und B) bzw. Nasen-/Rachenabstriche (nur Teil A) ist nur mit minimalen Belastungen und Risiken verbunden. Nach Entnahme wird der potentielle Teilnehmer keinerlei Belastungen und Risiken durch die Studie mehr ausgesetzt.

Sollte der potenzielle minderjährige Studienteilnehmer, der, auf Grund seines Alters als nicht einwilligungsfähig eingestuft wurde, fähig sein, den Entscheidungen über die Teilnahme an der Forschung zuzustimmen, so wird neben der Einwilligung des rechtlichen Vertreters auch die Zustimmung des minderjährigen Kinds eingeholt. Die Ablehnung durch die potentielle Versuchsperson wird respektiert.

14.6 Aufklärung und Einwilligung von Studienteilnehmern

Bevor ein Teilnehmer (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) in die Studie aufgenommen werden kann, muss er/sie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie in verständlicher Form mündlich und schriftlich aufgeklärt werden und anschließend der Teilnahme schriftlich zustimmen.

Die Eltern können mittels Ankreuzoption entscheiden, ob sie bezüglich zukünftiger Forschungsprojekte zum Thema COVID-19 vom Studienzentrum kontaktiert werden möchten oder nicht.



UNIVERSITÄTS KLINIKUM HEIDELBERG

Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 672 ,69120 Heidelberg

Aufgrund der Teilnahme von Minderjährigen Patienten wird ab einem Alter von 8 Jahren zusätzlich eine Patienteninformation/Einwilligungserklärung zur Studie in altersadaptierter und situationsadaptierter Ausführung verwendet. Eine schriftliche und mündliche Aufklärung findet sowohl für die Minderjährigen als auch den anwesenden Elternteil statt. Auf die Einholung des schriftlichen Einverständnisses eines zweiten Sorgeberechtigten kann auf Grund der zeitlichen Dringlichkeit und Umsetzbarkeit zunächst verzichtet werden, das Studienteam wird jedoch alles versuchen um eine eventuell fehlende Unterschrift des zweiten Elternteils im Nachgang (ggf. auch per Email) zu erhalten.

Jeder Teilnehmer der Studie erhält ein Exemplar der Patienteninformation/ Einwilligungserklärung für die Studie. Das Original wird vom Studienarzt verwahrt. Diese Dokumente müssen in einer für den Teilnehmer der Studie verständlichen Sprache abgefasst sein. Es ist darin anzugeben, wer den Teilnehmer der Studie aufgeklärt hat.

Wenn der Teilnehmer zustimmt, werden Restproben für zukünftige Studien für einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren aufbewahrt, für mögliche zukünftige Analysen auf Coronaviren / andere respiratorische Erreger oder noch unbekannte Biomarker der SARS-CoV-2-Infektion. Die Zustimmung für die Lagerung von Restproben wird über eine Ankreuzoption in der Einwilligungserklärung eingeholt. Wenn sich ein Teilnehmer entscheidet, von der Studie zurückzutreten, werden nicht verwendete Proben aufbewahrt, es sei denn, der Teilnehmer bittet darum, die Proben zu vernichten.

15. Finanzierung der Studie

Diese Studie wird über Hausmittel des Lande Baden-Württemberg finanziert

16. Versicherung

Nicht erforderlich

17. Literatur

Bortz, J., & Döring, N. Forschungsmethoden und Evaluation. Springer, Berlin, Heidelberg. 2006. doi: 10.1007/978-3-540-33306-7

Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA, COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children, *Frontiers in Pediatrics*, 2020 Apr (8), doi: 10.3389/fped.2020.00206.

Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, Saemundsdottir J, Sigurdsson A, Sulem P, Agustsdottir AB, Eiriksdottir B, Fridriksdottir R, Gardarsdottir EE, Georgsson G, Gretarsdottir OS, Gudmundsson KR, Gunnarsdottir TR, Gylfason A, Holm H, Jensson BO, Jonasdottir A, Protokoll Prävalenz von COVID-19 bei Kindern von 1-10 Jahren in Baden-Württemberg



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 672 ,69120 Heidelberg

Jonsson F, Josefsdottir KS, Kristjansson T, Magnúsdóttir DN, le Roux L, Sigmundsdóttir G, Sveinbjörnsson G, Sveinsdóttir KE, Sveinsdóttir M, Thorarensen EA, Thorbjörnsson B, Löve A, Masson G, Jonsdóttir I, Möller AD, Gudnason T, Kristinsson KG, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*. 2020 Apr 14. doi: 10.1056

Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073.

Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, Cowling BJ, Lipsitch M, Leung GM. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):506-510. doi: 10.1038/s41591-020-0822-7.

Signorini, D. F. Sample Size for Poisson Regression. *Biometrika*, 1991, 78(2), 446–450. doi: 10.2307/2337274

Zhang J, Litvinova M, Liang Y, Wang Y, Wang W, Zhao S, Wu Q, Merler S, Viboud C, Vespignani A, Ajelli M, Yu H. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science*. 2020 Apr 29. pii: eabb8001. doi: 10.1126/ science.abb8001.