

Aus dem Exzellenzcluster CECAD  
der Universität zu Köln  
Translationale Forschung

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. O. A. Cornely

# **Mobile PCR-basierte Überwachung der SARS-CoV-2 Übertragung in Seniorenheimen während der COVID-19-Pandemie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Theresa Kramer  
aus Meschede

promoviert am 13. April 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2026

Dekan:                    Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter:        Universitätsprofessor Dr. med. O. A. Cornely  
2. Gutachterin:     Privatdozentin Dr. med. V. di Cristanziano

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

An der Entwicklung der Methodik der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie habe ich mitgewirkt. Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz ist von mir mit Unterstützung des Teams des Corona Mobils und Dr. Jannik Stemler erhoben und ausgewertet worden. Die Auswertungen der Proben erfolgten durch das Institut für Virologie (Prof. Dr. Ulrike Wieland) und die statistischen Auswertungen begleitete Prof. Dr. Martin Hellmich. Das Projekt erhielt teilweise finanzielle Unterstützung vom Bundesministerium für Bildung und Forschung.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 30.09.2025

Unterschrift: .....

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Jannik Stemler, der mich mit vielen konstruktiven Beiträgen, während der gesamten Zeit der Forschungsarbeit unterstützt hat und jederzeit ein wertvoller Ansprechpartner war. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Oliver Cornely für die Bereitstellung des Themas und seine freundliche Unterstützung danken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie von Herzen für Ihren Rückhalt und ihre motivierenden Worte.

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>7</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
2.1. Coronaviren	9
2.2. Häufigkeit und Schwere der Erkrankung	9
2.3. Risikopatient:innen	10
2.4. Besuchsregeln	10
2.5. Durchführung der Studie	11
2.5.1. UK Web Tool	11
2.6. Vergleich von PCR- und Antigentests	12
2.6.1. Lokale Epidemiologie zum Zeitpunkt der Studie	12
2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	12
<b>3. PUBLIKATION (MATERIAL, METHODEN UND ERGEBNISSE)</b>	<b>14</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>29</b>
4.1. Hypothese	29
4.2. Hauptergebnisse	29
4.3. Limitationen der Studie	30
4.3.1. Real-world setting	30
4.3.2. Begrenzte Kapazitäten und Erfahrung	31
4.3.3. Freiwilligkeit	32
4.4. Unspezifische Symptome oder asymptomatische Verläufe	32
4.5. Beeinflussende Faktoren der Seniorenheime	32
4.6. PCR vs. PoC	33
4.7. SARS-CoV-2 Varianten und Wandel des Infektionsverlaufs	34

<b>4.8.</b>	<b>Immunseneszenz</b>	<b>34</b>
<b>4.9.</b>	<b>Aussicht: Impfen statt Beschränken</b>	<b>35</b>
<b>4.9.1.</b>	<b>Impfstoffentwicklung/ - Wirksamkeit</b>	<b>35</b>
<b>4.9.2.</b>	<b>Ausbruchgeschehen nach Impfungen</b>	<b>35</b>
<b>4.10.</b>	<b>Entwicklung der Surveillance für SARS-CoV-2</b>	<b>36</b>
<b>4.11.</b>	<b>Fazit</b>	<b>37</b>
<b>5.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>38</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
CNH1	Control nursing home 1
CoV	Coronaviren
CT-Werte	Cycle Threshold-Werte
INH1	Interventional nursing home 1
INH2	Interventional nursing home 2
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
PoC	Point-of-Care
RKI	Robert Koch-Institut
RT-PCR	Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
VOC	Variant of Concern
VOI	Variant of Interest
VUM	Variant under Monitoring
WHO	World Health Organization

## 1. Zusammenfassung

Bewohner:innen von Seniorenheimen sind besonders gefährdet durch Infektionen mit dem Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Um diese vulnerable Gruppe zu schützen, wurden zu Beginn der COVID-19-Pandemie Besuchsverbote in Seniorenheimen verhängt. Diese Maßnahmen führten jedoch zu erheblichen sozialen Einschränkungen, psychischen Belastungen und Vereinsamung. Mit dem Projekt „3S für Köln - Seniorinnen, SARS-CoV-2 & Surveillance“ sollte eine Teststrategie etabliert werden, damit Besuchsregeln kontrolliert reduziert und mehr Kontaktmöglichkeiten geboten werden können. Gleichzeitig sollten die Bewohner:innen weniger gefährdet und Ausbrüche verhindert werden. Es wurde die Arbeitshypothese aufgestellt, dass das Angebot häufig wiederholter freiwilliger PCR-basierter Surveillance für Personal und Besucher:innen die Infektionsinzidenz bei Bewohner:innen verringern und Besuchseinschränkungen reduzieren könnte.

Die Studie wurde als prospektive, beobachtende Untersuchung konzipiert, bei der die Teilnehmenden mittels quasi-randomisierter Zuteilung einer von zwei Standardgruppen zugewiesen wurden.

Wir beobachteten das Auftreten von COVID-19 typischen Symptomen bei den Bewohner:innen der Senioreneinrichtungen beider Standards und Infektionsfälle unter den Besucher:innen und Mitarbeiter:innen. Zudem wurden die Cycle Threshold-Werte (CT-Werte) positiver PCR-Tests analysiert, um die Sensitivität der PCR-Tests im Vergleich zu Antigentests zu bewerten. Ein CT-Wert von 27 wurde als Grenzwert definiert, um COVID-19-Infektionen mittels Antigentests sicher nachweisen zu können. Außerdem wurde die Gesamtmortalität der Bewohner:innen mit denen der Vorjahre verglichen.

Die PCR-Testungen wurden mit einer mobilen Teststation der Uniklinik Köln durchgeführt und in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Virologie am selben Tag ausgewertet. Zur Effizienzsteigerung kam das Pool-Testverfahren zur Auswertung zum Einsatz. Im Testzeitraum von Anfang Oktober bis Ende Dezember 2020 wurden 1587 Testungen von Mitarbeiter:innen und Besucher:innen durchgeführt. Bewohner:innen wurden im Rahmen der Studie nicht getestet, jedoch bei Infektionsverdacht – dies erfolgte durch die örtlichen Gesundheitsbehörden. Die freiwillige Testbereitschaft der Besucher:innen war insgesamt gering (18,1 % bzw. 30,5 % der Besuche mit Test). 3 Besucher:innen und 23 Mitarbeiter:innen wurden im Rahmen der Studie positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Zusammen mit den Daten des Gesundheitsamtes wurden in den beiden Seniorenheimen der Kontrollgruppe Infektionen mit SARS-CoV-2 bei 25 Mitarbeiter:innen und 29 Bewohner:innen festgestellt, während es in der Interventionsgruppe 63 infizierte Mitarbeiter:innen und 76 infizierte Bewohner:innen gab. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine höhere Infektionsrate unter den Mitarbeiter:innen. Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass Mitarbeiter:innen die Hauptinfektionsquelle für

Bewohner:innen darstellen könnten. Insgesamt zeigte die Interventionsgruppe im Vergleich zum Standardvorgehen keinen Vorteil bei der Verhinderung von Ausbrüchen. Dennoch konnten einzelne Infektionsfälle identifiziert und isoliert werden, wodurch möglicherweise weitere Ausbruchsgeschehen verhindert werden konnten.

Der genutzte Goldstandard der PCR-Tests bietet eine hohe Sensitivität und Spezifität, insbesondere in frühen Infektionsphasen. Im Testzeitraum wurden Antigentests eingeführt, die schnellere Ergebnisse und eine frühzeitige Erkennung ermöglichen, jedoch meist weniger sensitiv sind.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Ergebnisse der Studie besonders im Hinblick auf die Weiterentwicklung der COVID-19-Pandemie zu bewerten und mit anderen wissenschaftlichen Untersuchungen zu vergleichen. Darüber hinaus soll die Studie dazu beitragen, neue Erkenntnisse zu Surveillance Strategien zu gewinnen.

## **2. Einleitung**

Die durch SARS-CoV-2 ausgelöste Erkrankung COVID-19 entwickelte sich in kurzer Zeit zu einer weltweiten Pandemie. Am 31.12.2019 wurde die World Health Organization (WHO) erstmals informiert, dass in der chinesischen Stadt Wuhan, der Hauptstadt der chinesischen Provinz Hubei, gehäuft Lungenentzündungen unbekannter Ursache auftraten.<sup>1</sup> Es wurde eine Verbindung zu einem Fisch- und Wildmarkt in Wuhan entdeckt. Weltweit stiegen die Infektionszahlen daraufhin rasant an, bis die WHO COVID-19 am 11.03.2020 zur weltweiten Pandemie erklärte.<sup>1-3</sup> Das globale Auftreten verursachte eine hohe Morbidität und Mortalität und wirkte sich auf alle Bereiche des gesellschaftlichen Lebens aus. Es stellte eine große Belastung für die Gesundheitssysteme auf der ganzen Welt dar.<sup>4</sup>

### **2.1. Coronaviren**

Coronaviren (CoV) verursachen beim Menschen Erkrankungen der oberen Atemwege. Die Krankheitsverläufe sind sehr variabel. In einigen Fällen gleichen sie einer normalen Erkältung, jedoch gibt es, vor allem bei älteren vorerkrankten Personen, sehr schwere, zum Teil tödliche, Verläufe.<sup>1</sup> CoV haben keulenförmige Glykoprotein-Spikes, die von der Oberfläche der Virushülle ausgehen und den Viruspartikeln ein kronenartiges Aussehen geben. Alle menschlichen CoV haben zoonotischen Ursprung und sind in der Lage, zwischen Säugetierwirten übertragen zu werden. Die meisten CoV stammen von Fledermäusen und werden durch Haustiere auf den Menschen übertragen.<sup>5</sup> SARS-CoV-2 hat sowohl mehr infizierte Menschen als auch eine größere räumliche Reichweite der Epidemiegebiete als Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) und Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Bei SARS-CoV-2 handelte es sich um einen bis dahin nicht bekannten Stamm von Coronaviren.<sup>6</sup>

### **2.2. Häufigkeit und Schwere der Erkrankung**

Zunächst wurde das SARS-CoV-2-Virus am 30.01.2020 von der WHO zu einer „gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite“ erklärt, bis es am 11.03.2020 zur weltweiten Pandemie eingestuft wurde.<sup>1</sup> Am 17.03.2020 bewertete das Robert Koch-Institut (RKI) das Risiko für die deutsche Bevölkerung als hoch und am 26.03.2020 für Risikogruppen als sehr hoch.<sup>7,8</sup> Es wurde ein Zusammenhang zwischen kumulativer Inzidenz von COVID-19 in der Allgemeinbevölkerung und in Seniorenheime festgestellt.<sup>9,10</sup> Ähnlich wie Patient:innen mit SARS und MERS zeigten die an SARS-CoV-2 erkrankten Patient:innen pulmonale Symptome einer viralen Lungenentzündung, mit Fieber, Husten sowie in schweren Fällen Dyspnoe und bilaterale Lungeninfiltraten.<sup>6</sup> Außerdem führte die COVID-19-Pandemie zu einem gehäuften Auftreten von Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), was mit einer sehr hohen Mortalität verbunden ist.<sup>11</sup> Autopsieergebnisse von Patient:innen, die an SARS-CoV-2 starben, zeigten Alveolarschädigungen eines ARDS.<sup>12</sup> Auch extrapulmonale Symptome

wie Gastroenteritis, Erbrechen, Kopfschmerzen, kardiale Manifestationen (Herzrhythmusstörungen, Myokarditis, Hypertonus oder Herzinsuffizienz) oder Geruchsverlust treten auf; COVID-19 ist somit eine Multisystemerkrankung.<sup>13</sup>

### **2.3. Risikopatient:innen**

Die Bewohner:innen von Seniorenheimen gehören zu der besonders gefährdeten Risikogruppe.<sup>14-18</sup> Bis zum 14.10.2020 entfielen ca. 46 % der durch SARS-CoV-2 verursachten Todesfälle in den 22 datenerhebenden Ländern auf Personen, die dieser Risikogruppe angehören. In Deutschland waren bis zum 11.10.2020 ca. 39 % der Todesfälle durch SARS-CoV-2 Bewohner:innen von Seniorenheimen.<sup>10</sup> Bis zum 21. Mai 2020 wurden mindestens 35.000 Todesfälle aus Seniorenheimen oder anderen Langzeitpflegeeinrichtungen in den Vereinigten Staaten gemeldet. Diese Todesfälle machten 42 % der COVID-19-Todesfälle in den 38 Staaten aus, die hierzu Informationen gemeldet hatten.<sup>15</sup>

Faktoren für die Vulnerabilität von Bewohner:innen von Seniorenheimen sind höheres Alter, Komorbiditäten, Anfälligkeit für respiratorische Erkrankungen, das Zusammenleben vieler Menschen an einem Ort sowie Kontakte zu wechselndem Pflegepersonal.<sup>9</sup>

In der Provinz Bergamo (Lombardei, Italien), die im Frühjahr 2020 eine der am stärksten von der Pandemie betroffenen Regionen war, starben in der Zeit vom 7. bis zum 26. März 2020 mehr als 600 Bewohner:innen von Seniorenheimen mit einer Bettenkapazität von 6.400. Bis Ende April starben fast 25 % aller Bewohner:innen von Seniorenheimen in Norditalien an COVID-19. Das Durchschnittsalter der italienischen Todesfälle durch COVID-19 lag bei 79 Jahren.<sup>19</sup>

Ergebnisse einer Online-Befragung zur COVID-19-Situation in deutschen Langzeitpflegeeinrichtungen im Juni 2020 zeigten, dass fast 60 % der an SARS-CoV-2 Verstorbenen zuhause pflegebedürftig waren oder in Seniorenheimen wohnten. Demgegenüber machten diese Personen nur einen Anteil von 8,5 % aller Infizierten aus.<sup>20</sup>

### **2.4. Besuchsregeln**

Um diese vulnerable Gruppe zu schützen, gab es zu Beginn der Pandemie Besuchsverbote für Betreuungs- und Pflegeeinrichtungen. Dies hatte hohe soziale Einschränkungen, psychische Belastungen und Vereinsamung zur Folge.<sup>21</sup> Seit dem 10.05.2020 waren Besuche wieder mit Einschränkungen möglich.<sup>22</sup> Dazu gehörte, dass nur zwei Besuche pro Tag mit einer Dauer von jeweils maximal einer Stunde erlaubt waren, vorzugsweise im Außenbereich oder gesonderten Besuchsarealen. Die Besucher:innen mussten nach Erkältungssymptomen und Kontakt zu Covid-19 infizierten Personen befragt werden. Außerdem wurde eine Temperaturmessung durchgeführt. Bei den Besuchen musste ein Abstand von mindestens 1,5 Metern gehalten werden. Wenn von allen beteiligten Personen eine Mund-Nase-Bedeckung getragen wurde, durfte der Mindestabstand unterschritten werden. Die nationale Teststrategie

von Deutschland empfahl, am 15.10.2020 die Testung von asymptomatischen Besucher:innen mittels Antigentests von Senioreneinrichtungen vor Betreten der Einrichtung ab einer Inzidenz von > 50/100.000. Zu diesem Zeitpunkt standen Antigentest jedoch noch nicht flächendeckend zur Verfügung. Bei Ausbrüchen wurde empfohlen die asymptomatischen Mitarbeiter:innen mit PCR-Test zu testen.<sup>21</sup> Während unserer Studie konnte die Besuchsdauer durch ein negatives Testergebnis auf 4 Stunden verlängert werden.

SARS-CoV-2 kann durch asymptomatische oder oligosymptomatische infizierte Mitarbeiter:innen des Gesundheitswesens und Besucher:innen auf Bewohner:innen von Seniorenheimen übertragen werden.<sup>23</sup> In der Ausbreitungsbekämpfung ist es besonders entscheidend, präsymptomatische oder asymptomatische Personen, die an COVID-19 erkrankt sind, frühzeitig herauszufiltern.<sup>24</sup>

Um die gefährdeten Bewohner:innen von Senioreneinrichtungen zu schützen und Besuche zu ermöglichen, führten wir die Studie „3S für Köln - Seniorinnen, SARS-CoV-2 & Surveillance“ durch.

## **2.5. Durchführung der Studie**

Im Rahmen dieses Pilotprojekts wurde eine Beobachtung zweier Vorgehensstandards der Infektions-Surveillance im Zeitraum von Anfang Oktober bis Mitte Dezember 2020 durchgeführt. Es wurden vier Seniorenheime in Köln in die Studie eingeschlossen. Zwei der Seniorenheime wurden nach dem damaligen Standard überwacht. Es galten die zum Zeitraum der Untersuchung standardisierten Besuchsvorschriften für Seniorenheime, wie in Abschnitt „2.4 Besuchsregeln“ erläutert. In dieser Kontrollgruppe wurde keine zusätzliche Surveillance durchgeführt. In der Beobachtungsgruppe wurden in zwei Seniorenheimen regelmäßige, freiwillige PCR-Testungen für Besucher:innen und Mitarbeiter:innen angeboten, um auch asymptomatische Infektionen zu detektieren. Die Testungen fanden wochentags abwechselnd bei den beiden Seniorenheimen statt. Somit konnten zwei- bis dreimal pro Woche freiwillige Tests angeboten werden.<sup>25</sup>

### **2.5.1. UK Web Tool**

Die Registrierung zur Testteilnahme erfolgte mittels des UK Web Tools, einer von der Uniklinik Köln entwickelten patientenzentrierten Lösung für mobile Endgeräte, die eine schnellere und leichtere Registrierung für COVID-19-Testungen ermöglichte. Auch die Ergebnismitteilung erfolgte über die Registrierung. Negative Testergebnisse wurden per SMS mitgeteilt, während Personen mit positiven Testergebnissen telefonisch benachrichtigt wurden. Zudem war in den Anmeldeprozess eine Abfrage der Symptome und Risikokontakte integriert.<sup>26</sup> Es musste keine App heruntergeladen werden, jedoch wurde ein internetfähiges Smartphone benötigt, was besonders bei den älteren Besucher:innen nicht immer verfügbar war. Es konnte keine alternative Möglichkeit zur Registrierung bereitgestellt werden.

## **2.6. Vergleich von PCR- und Antigentests**

Der Goldstandard zum Nachweis von COVID-19 gilt als Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Die PCR ist eine der häufigsten Methoden zum Nachweis viraler Nukleinsäuren.<sup>27</sup> Methoden, die auf RT-PCR basieren, haben hohe Sensitivitäts- und Spezifitätswerte (besonders bei asymptomatischen Personen und in frühen Phasen der Infektion), aber benötigen im Vergleich zu Antigentests eine längere Zeit für die Auswertung des Ergebnis.<sup>27,28</sup> Daher können Point-of-Care (PoC) Tests eine Alternative bzw. Ergänzung sein. Der wesentliche Vorteil liegt in einer schnellen frühzeitigen Erkennung, die von den Patient:innen selbst durchgeführt werden kann.<sup>27</sup> Außerdem zählen die niedrigeren Kosten zu Vorteilen der PoC-Tests. Somit wird die Identifizierung von mehr infektiösen Personen ermöglicht. Deshalb eignen sie sich für häufige Testungen großer Personenanzahlen, wie z.B. in Schulen oder Seniorenheimen. In diesen Kontexten können sie eine wichtige Rolle zur Verhinderung der Virusausbreitung spielen, auch wenn die Sensitivität, verglichen mit PCR-Tests, geringer ist. Wohnheime und Seniorenheime zeigten eine geringere Krankheitslast durch verstärkte Überwachungstests.<sup>29</sup> Trotzdem muss die geringere Testgenauigkeit, besonders bei asymptomatischen Patient:innen beachtet werden.<sup>24,30,31</sup> Fehler bei der Benutzung können durch Verbesserung der Gebrauchsanweisungen oder des Produktdesigns reduziert werden.<sup>31</sup> PoC-Tests schneiden am ehesten bei Patient:innen mit hoher Viruslast (CT-Werte  $\leq 25$ ) besser ab, die vor allem in den ersten Tagen nach Symptombeginn auftreten.<sup>32,33</sup>

### **2.6.1. Lokale Epidemiologie zum Zeitpunkt der Studie**

Zu Beginn des Untersuchungszeitraums lag die Inzidenz in Köln bei 99,4 stieg bis zum 31.10.2020 auf einen Maximalwert von 227,9 und fiel bis zum 30.11.2020 wieder auf 139. Im Dezember stieg die Inzidenz erneut auf 161,8 am letzten Tag der Testungen (18.12.2020).<sup>34</sup>

## **2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Trotz der Beschränkungen kam es immer wieder zu Ausbrüchen von COVID-19.<sup>35,36</sup> Mit dem Projekt „3S für Köln - Seniorinnen, SARS-CoV-2 & Surveillance“ sollte eine geeignete Teststrategie etabliert werden, um Besuchsregeln kontrolliert zu verringern und mehr Kontaktmöglichkeiten mit Angehörigen zu bieten. Gleichzeitig sollten die Bewohner:innen nicht gefährdet und Ausbrüche verhindert werden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung gab es unzureichende Evidenz und Erfahrung bezüglich Teststrategien, um die vorhandenen Ressourcen sinnvoll einsetzen zu können. Das Ziel der Untersuchung war es, die Senior:innen nicht vollständig isolieren zu müssen, aber dennoch vor Ansteckung schützen zu können und so ein sicheres und ethisch vertretbares Besuchskonzept zu entwickeln. Wir stellten die Arbeitshypothese auf, dass das Angebot wiederholter freiwilliger Testung mittels PCR für

Personal und Besucher:innen die Inzidenz von Infektionen verringern oder sogar verhindern könnte und deshalb geringere Besuchseinschränkungen ermöglicht werden könnten.

### 3. Publikation (Material, Methoden und Ergebnisse)

Infection  
https://doi.org/10.1007/s15010-021-01716-4

ORIGINAL PAPER



## Mobile PCR-based surveillance for SARS-CoV-2 to reduce visiting restrictions in nursing homes during the COVID-19 pandemic: a pilot study

Jannik Stemler<sup>1,2,3</sup> · Theresa Kramer<sup>1,2</sup> · Vassiliki Dimitriou<sup>1,2,3</sup> · Ulrike Wieland<sup>4</sup> · Sofie Schumacher<sup>1,2,3</sup> · Rosanne Sprute<sup>1,2,3</sup> · Max Oberste<sup>5</sup> · Gerhard Wiesmüller<sup>6</sup> · Harald Rau<sup>7</sup> · Sally Pieper<sup>1,2</sup> · Ullrich Bethe<sup>1,2</sup> · Clara Lehmann<sup>8</sup> · Martin Hellmich<sup>5</sup> · Florian Klein<sup>4</sup> · Georg Langebartels<sup>9</sup> · Oliver A. Cornely<sup>1,2,3,10</sup>

Received: 12 July 2021 / Accepted: 10 October 2021  
© The Author(s) 2021

### Abstract

**Purpose** Residents in nursing homes for the elderly (NH) are at high risk for death from COVID-19. We investigated whether repeated non-mandatory RT-PCR SARS-CoV-2 surveillance of NH staff and visitors reduces COVID-19 incidence rates in NH residents and allows to reduce visiting restrictions.

**Methods** This pilot study at the beginning of the COVID-19 pandemic compared a surveillance approach of regular, twice-weekly voluntary PCR testing of health-care workers (HCW) and visitors in interventional NH (INH) with a setting without regular testing in control NH (CNH). Residents were not tested routinely within this study. Testing was performed in a mobile testing site with same-day result reporting. SARS-CoV-2 incidence among residents in both INH and CNH was the primary endpoint; secondary endpoints being SARS-CoV-2 infection among visitors and HCW in INH.

**Results** Two INH and two CNH participated between October and December, 2020. At INH1, 787 tests of HCW and 350 tests of visitors were performed, accounting for 18.1% ( $n=1930$ ) of visits. At INH2, 78 tests of HCW and 372 tests of visitors were done, i.e., 30.5% ( $n=1220$ ) of visits. At the two INH 23 HCW and three visitors tested positive for SARS-CoV-2. COVID-19 outbreaks occurred among residents in INH1 (identified through study testing) and in CNH1. Utilization of voluntary testing was low.

**Conclusion** In a real-world setting without available rapid testing, voluntary RT-PCR SARS-CoV-2 testing of HCW and visitors does not prevent COVID-19 outbreaks in NH. Complete, non-selective testing for these groups should be instituted before visiting restrictions can be reduced.

**Trial registration** The study has been registered at ClinicalTrials.gov with the identifier: NCT04933981.

**Keywords** COVID-19 pandemic · Nursing home · Surveillance · Testing on site · SARS-CoV-2 transmission

### Introduction

The COVID-19 pandemic continues to cause an unprecedented burden for health-care systems worldwide due to high levels of morbidity and mortality [1]. In particular, residents in nursing homes for the elderly (NH) are a high-risk population for an untoward course of COVID-19 [2, 3]. It is estimated that almost half of all COVID-19 deaths worldwide

occurred in NH residents [4]. Outbreaks in NH have led to a case fatality of up to 32% and a sixfold excess mortality compared with the pre-pandemic period [5]. SARS-CoV-2 may be transmitted to NH residents via asymptomatic or oligosymptomatic infected health-care workers (HCW) and visitors [6]. Therefore, at the beginning of the COVID-19 pandemic, visits to NH were largely suspended in Germany with broad psychological and social constraints for NH residents [7]. Surveillance strategies were implemented, but did not prevent COVID-19 outbreaks successfully [8, 9]. PCR testing of HCW and visitors has been suggested a safe approach to prevent outbreaks in NH, because an asymptomatic person with a negative PCR test may not transmit SARS-CoV-2 for up to 72 h post-sampling [10, 11]. However, PCR testing

Jannik Stemler and Theresa Kramer have contributed equally.

✉ Oliver A. Cornely  
Oliver.Cornely@uk-koeln.de

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 20 October 2021

Springer

can have a substantial turnaround time from swab to reporting of the result. Besides, testing capacity is often limited [12]. Meanwhile, point-of-care rapid antigen tests (POCT) became available as standard method for entry policy in NH and other facilities, while PCR remains the gold standard for reliable diagnosis of SARS-CoV-2 [13].

At the beginning of the COVID-19 pandemic, when POCT were not available, we hypothesized that offering repeated rapid turnaround PCR surveillance to NH staff and visitors may reduce incidence in NH residents and subsequently allows to reduce visiting restrictions. We addressed this hypothesis by accompanying a regional pilot study of a mobile testing site (MTS) in nursing homes.

## Methods

### Study design

The study compared an approach of regular (i.e., two-to-three times weekly) and voluntary, i.e., non-mandatory, on-site testing of HCW and visitors (interventional nursing homes; INH) with the routine setting without frequent regular testing (control nursing homes; CNH).

Residents were not tested as part of this study. When there was a medical indication for SARS-CoV-2 testing such as symptoms compatible with COVID-19, testing was performed by local health authorities. The pre-specified observational period was planned to span from early October 2020 to mid-December 2020 at maximum.

We evaluated the occurrence of symptomatic SARS-CoV-2 incidence among residents in both INH and CNH as primary endpoint (with an outbreak defined as occurrence of  $\geq 1$  SARS-CoV-2-infected resident in a timely and situational context). Secondary endpoints were (1) SARS-CoV-2 infections, both asymptomatic and symptomatic, among visitors in INH and (2) SARS-CoV-2 infections, both asymptomatic and symptomatic, among HCW in INH.

We added the following post hoc exploratory descriptive analyses: (1) Ct values in RT-PCR samples to compare sensitivity of SARS-CoV-2 PCR and POCT. A Ct value of 27 in RT-PCR was set as cut-off for secure detection by POCT as described before [14]. (2) Overall mortality, COVID-19-related mortality defined as death while infected with SARS-CoV-2, and excess mortality were assessed by comparing NH mortality data of the same period in the previous year.

### Nursing homes and infection control policy

NH in Cologne were selected for study inclusion by number of residents and willingness to take part, either as control nursing home (CNH) or interventional nursing home (INH). INH and CNH were group-matched according to number of

residents and facility size. Four NH participated in the study, each two INH—INH1 with 180 residents and INH2 with 80 residents; and two CNH—CNH1 with 176 residents and CNH2 with 85 residents. In the INHs and CNHs, 335 and 425 permanent personnel were employed and provided care and supporting services for 260 and 261 residents, respectively. We assumed that a dense testing interval of HCW and visitors (two-to-three times weekly) is able to detect a potential SARS-CoV-2 infection early. All entry/access precautions for NH visitors were implemented according to state law [15, 16]. Upon entering a NH, wearing PPE including surgical or FFP2-masks were mandatory for employees and visitors. During the observational period, visits were only allowed for 30 min per day in a visiting area, not in an NH resident's room. We addressed these restrictions in our tested population as follows: for INH visitors tested SARS-CoV-2 negative via PCR up to 72 h ago, visiting times were expanded from 30 min per day up to 4 h and visits inside the residents' private rooms were allowed as well as PPE reduction to FFP-masks only, i.e., without full body PPE.

### Mobile testing site (MTS)

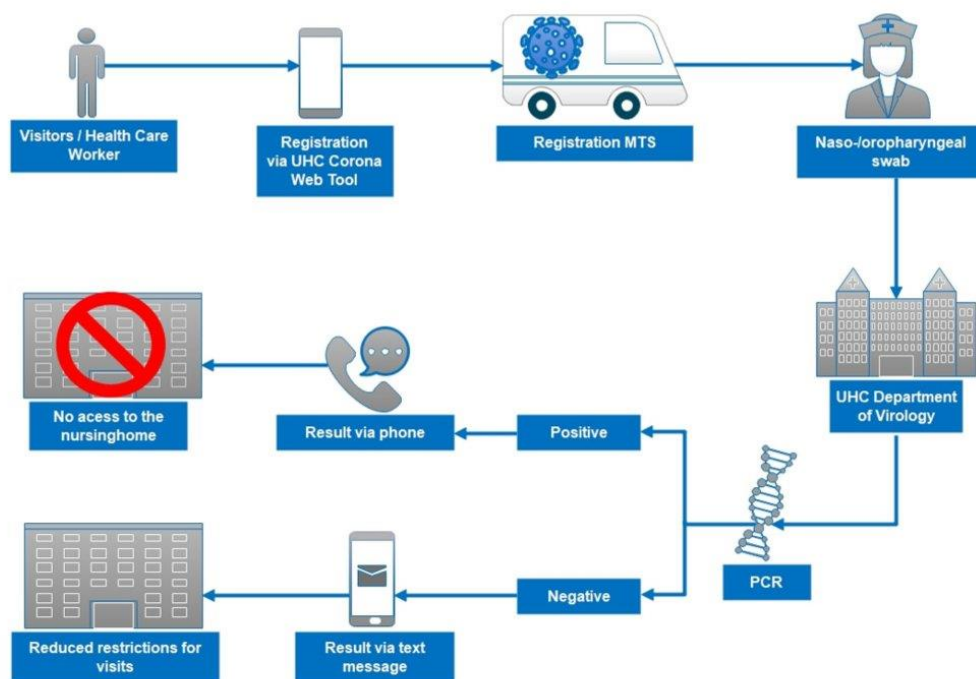
The MTS is a vehicle provided and equipped by the University Hospital of Cologne (UHC) as part of the UHC COVID-19 rapid response infrastructure [17].

Every participating HCW and visitor was registered via the "UHC Corona Web Tool" (Healex GmbH, Cologne, Germany), a browser-based smartphone application that, among other functions, records recent history of symptoms and includes an informed consent form for anonymous data utilization [18]. During the login process, personal data are entered, and a QR code is created to register an individual into the UHC electronic patient chart (ePA) (ORBIS®, Dedalus Healthcare Group, Bonn, Germany) and allow automated test result delivery via text message.

After registration, a combined naso-oro-pharyngeal (NOP) swab for SARS-CoV-2 detection was performed (Fig. 1).

### Laboratory testing

All samples collected during a given testing day were transferred to the UHC virology laboratory and processed immediately. SARS-CoV-2 RNA detection in combined NOP swabs of asymptomatic individuals was performed with pipette-pool testing (pool size  $n = 10$ ) using the cobas® SARS-CoV-2 test on a cobas® 6800 system (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) [19]. SARS-CoV-2 RNA-positive pools were resolved by testing individual samples. Swabs of individuals with symptoms compatible with COVID-19 were analyzed without pooling using either the cobas® SARS-CoV-2 test, the Xpert® Xpress SARS-CoV-2 assay (Cepheid Europe, Maurens-Scopont, France), or the



**Fig. 1** Structure and process of mobile SARS-CoV-2 testing at interventional nursing homes. *MTS* mobile testing site; *PCR* polymerase chain reaction; *UHC* University Hospital of Cologne;

Alinity m SARS-CoV-2 assay (Abbott, Wiesbaden, Germany) according to the manufacturer's instructions. These three CE- and IVD-marked assays are dual-target qualitative multiplex real-time PCRs for the detection of SARS-CoV-2 RNA in NOP swab samples. Results of SARS-CoV-2 PCR were available on the same night of the sampling day and were delivered via text message to the participants' smartphone immediately. In case of a positive result, the affected individual was also called by a physician for further instructions (Fig. 1).

#### Data documentation and statistical analysis

Participant data were exported from the "UHC Corona Web Tool" and UHC electronic patient record. Aggregated, thus anonymous, results of NH residents or employees tested by local health authorities were transferred to the study team. Qualitative data were summarized by absolute and relative (%) frequency, quantitative data by median, and interquartile range (IQR). Differences in

categorical frequency distributions were only tentatively evaluated using the Chi-square test, since the assumption of independent observations is untenable, while more adequate methods require more data. Figures were created using the open-source python plotting library Matplotlib (<https://matplotlib.org/>). Data documentation was done in Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), and the statistical analysis was performed with Excel and SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

#### Informed consent and ethical assessment

Informed consent was obtained as part of the registration process. Implementation of the UHC Corona Web Tool for this study was registered with the data privacy software 2B Advice PrIME and approved by the UHC data protection body. This study was approved by the Ethics Committee (No 20-1500\_1) of the Medical Faculty of the University of Cologne.

## Results

At the beginning of the study period, local incidence of SARS-CoV-2 in the City of Cologne was 99.4 infections/100,000 inhabitants/week, then rose to a maximum of 227.9 infections/100,000 inhabitants/week on October 30th, subsequently decreased to a lowest level of 129.3 infections/100,000 inhabitants/week on November 27th, and then rose again to 161.8 infections/100,000 inhabitants/week by December 18th, 2020.

During the observational period, 1587 NOP swabs—722 from visitors and 865 from employees of the INH—were performed by the MTS. The mean number of tests per week across all INH was 174.5 (min 136–max 242).

At INH1, 787 tests of HCW and 350 tests of visitors were performed, accounting for 18.1% ( $n = 1930$ ) of visits. At testing, 89 individuals reported symptoms compatible with COVID-19. Sixty visitors and 158 employees were tested more than once during the observational period.

At INH2, 78 tests of employees and 372 tests of visitors were done, accounting for 30.5% ( $n = 1220$ ) of all visits. At testing, 17 individuals reported symptoms compatible with COVID-19. Fifty visitors and eleven employees were tested more than once (Table 1).

## Test results

In total, three visitors and 23 employees tested positive for SARS-CoV-2, i.e., three visitors and 22 HCW of INH1 and one HCW of INH2 (Table S1).

Based on data provided by local health authorities including separate and concurrent testing, in the two CNH 25 employees and 20 residents and in the INH, 63 employees and 76 residents tested SARS-CoV-2 positive (Table S2).

One outbreak each were first detected at INH1 by the MTS (Fig. 2a–c) and at CNH1 by local health authorities.

## Mortality

Sixty-three (12.1%) NH residents died during the observational period, compared to 54 (10.4%) during the period in the previous year (Fig. S2a–b). All-cause mortality in the INH was 15% (39/260) and COVID-19-related mortality was 8.8% (23/260), all of them in INH1, during the study period. All-cause mortality in the CNH was 9.2% (24/261), and COVID-19-related mortality was 1.5% (4/176), all of them in CNH1 (Table 2).

## Detection of SARS-CoV-2 in RT-PCR versus POCT

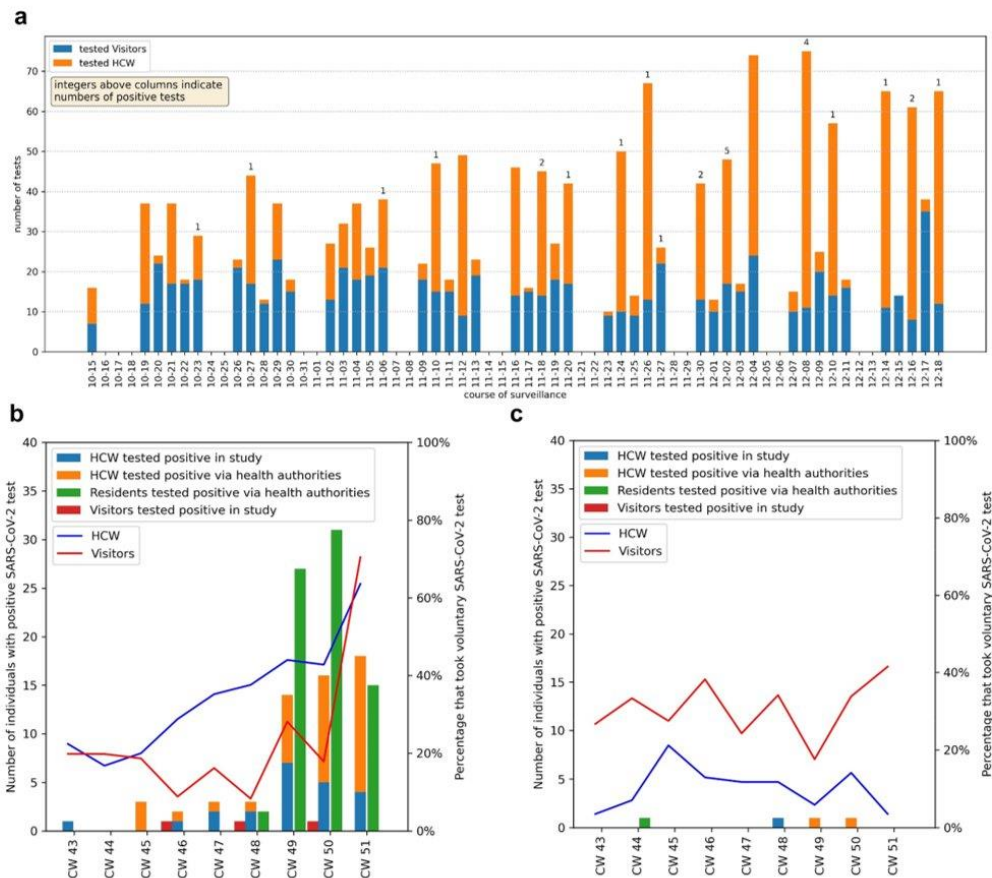
During the conduct of this study, the MTS detected 53 positive SARS-CoV-2 RT-PCR from NOP swabs. This included NH employees who were tested sequentially,

**Table 1** Characteristics of interventional nursing homes (INH1 and INH2) and control nursing homes (CNH1 and CNH2)

Categories	INH1	INH2	CNH1	CNH2
Employees in total, $n$	250	85	315	110
Nursing staff, $n$	120	42	152	55
Single room rate, %	80%	100%	80%	86%
Number of residents, $n$	180	80	176	85
Location of NH	Urban	Suburb	Urban	Suburb
Distribution of residents with COVID-19 at time of outbreak	On several wards		On several wards	
Use of rapid tests (POCT) from	15-Dec-2020	21-Dec-2020	16-Dec-2020	01-Dec-2020
Use of rapid tests (POCT) for visitors available from			24-Dec-2020	15-Dec-2020
Visits in total, $n$	1930	1220	1596	2098
Tests within surveillance study <sup>a</sup>			INH1	INH2
Employees, $n$			787	78
External employees, $n$			12	12
Visitors, $n$			350	372
SARS-CoV-2-positive employees, $n$			22	1
SARS-CoV-2-positive external employees, $n$			0	0
SARS-CoV-2-positive visitors, $n$			3	0

NH nursing home; INH interventional nursing homes; CNH, control nursing homes; POCT, point-of-care test

<sup>a</sup>numbers only for tests within the surveillance study, tests by local health authorities excluded



**Fig. 2** **a** Timeline of testing and positive results at interventional nursing homes. **b** SARS-CoV-2 PCR test results and voluntary utilization of testing in INH1. **c** SARS-CoV-2 PCR test results and volun-

tary utilization of testing in INH2. CW calendar week; HCW health-care worker; INH interventional nursing home

i.e., more than once. Further virological analysis showed Ct values  $> 27$  in 34 and  $\leq 27$  in 19 samples, respectively. Of those 53 tests, 26 were first-time positive test results of individual visitors ( $n = 3$ ) and employees ( $n = 23$ ) (Tab. S1). Evaluation of Ct values in this group revealed Ct values  $> 27$  in 13 and  $\leq 27$  in 13 samples, respectively. Of the SARS-CoV-2 infected NH staff, 12 had Ct values  $> 27$  at the time of their first test, meaning that detection by commercially available POCT would not have been reliable due to limited sensitivity. (Fig. 3).

## Discussion

This pilot study compared two approaches for SARS-CoV-2 surveillance of NH: an interventional approach with frequent voluntary, i.e., non-mandatory, SARS-CoV-2 testing of HCW and visitors versus a control approach without any specific surveillance. We underline the real-world setting in which the study was performed, meaning that in many places, routine SARS-CoV-2 testing was not available and local health-care authorities were not

**Table 2** Mortality (number of deaths) in INH and CNH from 2017 until 2020

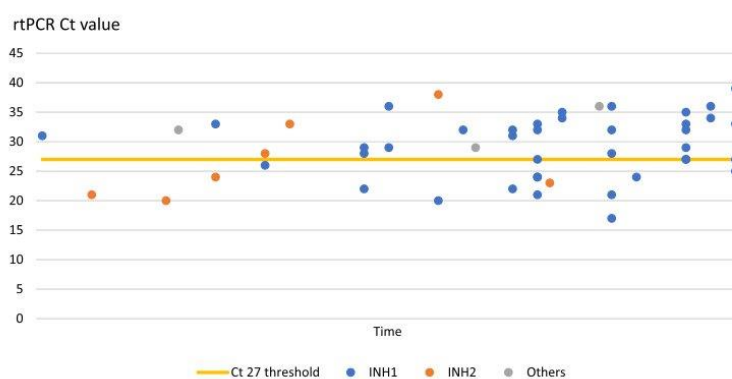
	2017, <i>n</i>	4th Quarter 2017, <i>n</i>	2018, <i>n</i>	4th Quarter 2018, <i>n</i>	2019, <i>n</i>	4th Quarter 2019, <i>n</i>	2020, <i>n</i>	4th Quarter 2020, <i>n</i>	COVID-19-related mortality, <i>n</i>
INH1	45	15	67	8	45	9	55	28	23
INH2	17	8	29	5	29	8	40	11	0
INH total	62	23	96	13	74	17	95	39	23
CNH1	53	10	63	15	71	23	59	17	4
CNH2 <sup>a</sup>					14	14		7	0
CNH total	53	10	63	15	85	37	59	24	4

$p < 0.05^b$        $p < 0.05^b$

<sup>a</sup>Data of CNH2 are not evaluable until third quarter of 2019 due to construction work and hence varying numbers of residents and staff numbers

<sup>b</sup>Mortality compared to previous year using the Chi-square test

**Fig. 3** Ct values of all positive SARS-CoV-2 test results (including-INH participants and sequentially tested participants). CNH control nursing home; Ct cycle threshold; INH interventional nursing home; RT-PCR reverse-transcriptase polymerase chain reaction; others include SARS-CoV-2 swabs performed by the MTS outside the study population during the observational period



prepared to support high-risk settings such as NH which is still the case to date in many countries with resource-limited health-care settings [20, 21].

Both approaches complied with local pandemic law regulations, while the first approach allowed partial loosening of certain visiting policies for visitors as described. The INH and CNH were comparable regarding their size and location. The MTS provided an example of resource allocation for regular non-mandatory testing as part of public health measures in response to the COVID-19 pandemic in NH [22].

With regards to the primary endpoint, SARS-CoV-2 incidence of NH residents, our pilot study failed to demonstrate a significant benefit of the interventional surveillance approach over the control strategy. However, surveillance with regular non-mandatory testing also identified solitary cases of SARS-CoV-2 infection among HCW leading to immediate isolation of the affected individuals and subsequently may have avoided even more SARS-CoV-2 infections in NH.

Two observed outbreaks among residents occurred in INH1 and CNH1, both being facilities with more than 100 residents. Larger facility size has been described as risk factor for SARS-CoV-2 outbreaks with a higher number of HCW and visitors amplifying the risk for transmission [23].

Utilization of testing was low in our study, probably due to the voluntary approach. A systematic surveillance study in a congregate housing setting modeled a 154% increase of SARS-CoV-2 detection when frequent regular voluntary testing upon invitation was performed compared with random voluntary testing only [24]. Interestingly, in our study, a higher utilization of tests by HCW was observed when incidence among residents increased in INH1 in the outbreak during the study period.

In our study, positive SARS-CoV-2 tests were far more frequent among HCW than among visitors. We believe that mandatory and regular (e.g., twice weekly) RT-PCR SARS-CoV-2 testing is crucial for HCW working in congregated housing settings and needs to be addressed adequately by policy makers and NH operators.

The social situation in NH has dramatically changed during the pandemic [25]. Prohibition of visits of residents leads to substantial psychological sequelae [26, 27]. Based on our observations, visitors do not seem to represent an important transmission source of SARS-CoV-2 compared to HCW. We hypothesize that our approach—if made mandatory for visitors—may decrease visiting restrictions and may thus lead to increased emotional well-being through ensuring a minimum of social contacts without favoring the occurrence of SARS-CoV-2 outbreaks. Studies assessing a socio-psychological benefit for nursing home residents may further elucidate any such effect.

### Mortality

Despite the two outbreaks that occurred, there was no increased mortality compared with previous years across all NH in our study. However, in INH1—with one SARS-CoV-2 outbreak—a three times higher mortality in the fourth quarter of 2020 was observed. Nevertheless, COVID-19-related mortality across all NH in our study was slightly lower than in other studies in NH during the same period [28].

An association of increased mortality in NH residents after SARS-CoV-2 infection of employees was demonstrated with an adjusted mortality incidence rate ratio for death per infected staff member of 1.17 [29]. This underlines the impact of infected HCW on viral spread in NH. We found more SARS-CoV-2-positive subjects among HCW than among visitors, suggesting that mainly employees with close contact to residents are a risk for transmission to residents, whereas visitors may not be drivers of infection.

### SARS-CoV-2 RT-PCR vs. POCT

Meanwhile, the development of POCT has progressed and wide-spread availability is now ensured. Leading infection control authorities recommend POCT use for SARS-CoV-2 testing to support regular screening of staff and outbreak investigations [2, 30]. POCT have become the diagnostic standard for screening due to availability, lower cost, and shorter time-to-result.

However, the sensitivity of POCT remains low for surveillance purposes, since mostly asymptomatic individuals are screened and can be as low as 41.2% in a real-world setting [31]. Subjects tested without symptoms compatible with COVID-19 reduce pre-test probability of POCT and contribute to a low positive predictive value. False-negative POCT rates will rise during times of high incidence of COVID-19 making PCR the more secure method for effective mitigation of SARS-CoV-2 transmission in NH [13].

We detected 34 individuals (64.2%) with positive SARS-CoV-2 RT-PCR with a Ct value higher than 27. Of those, 13 were staff or visitors of NH without previous knowledge

of their SARS-CoV-2 infection who probably would not have been detected by POCT and subsequently could have infected NH residents despite adhering to infection control policies.

These results suggest a rather low detection rate for POCT [32, 33]. We propose frequent regular RT-PCR testing for SARS-CoV-2 to maintain the gold standard for HCW surveillance to secure best available protection of an at-risk population for severe COVID-19 and death.

### Limitations

An intensified testing strategy arouses suspicion of reporting bias with a higher infection rate due to increased detection of asymptomatic individuals. Our pilot study involved only four NH leading to a small number of observations. Thus, the statistical power to detect relevant differences between intervention and control strategies was expectedly deficient. Of note, voluntary testing may lead to self-selection bias. Besides, due to regulatory and ethical reasons, we were not able to take swabs, neither voluntary nor mandatory, from NH residents. Our study required use of a smartphone to get tested. Smartphones are not widely distributed among the elderly and their relatives which may also limit wider implementation of our approach.

### Future prospects

Since December 2020, a number of anti-SARS-CoV-2 vaccines have been licensed in Europe. Vaccination strategies differ by country and region and residents of NH and HCW represent a high priority group; therefore, large numbers of residents of NH are already vaccinated against SARS-CoV-2 [34]. Nonetheless, surveillance of NH remains important, since vaccines may not prevent COVID-19 in all subjects, especially in the elderly population due to immunosenescence [35, 36]. Even after vaccination of residents, outbreaks in NH still occur, although with less impact in terms of disease severity and mortality, but with a potential high impact as drivers of infection [37]. Our findings remain relevant if emerging immune-escape SARS-CoV-2 variants-of-concern with the potential of vaccine-derived humoral immune escape cause infections in NH in the future [38, 39]. Our study can be considered an innovative pilot project to assess feasibility of systematic SARS-CoV-2 testing with the goal of reducing restrictions under real-life conditions in the context of the COVID-19 pandemic in Germany [40].

First, we show that despite offering regular on-site PCR-based surveillance testing, NH outbreaks can occur. Second, we highlight that utilization of tests remains low and conclude that especially HCW may introduce infections into the facilities. Third, we encourage non-selective, i.e., mandatory, surveillance testing in NH settings, so any

SARS-CoV-2 infection can be rapidly detected among employees to prevent outbreaks efficiently. We generated an initial knowledge base and thus a potential template for larger surveillance studies in NH. This may support scientists and public health specialists in developing concepts for future pandemics and encourage policy makers to allocate testing resources efficiently.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01716-4>.

**Acknowledgements** We thank the four nursing homes and their employees for participating in the project, especially Ms. Römisch, Ms. Stubbe, and Mr. Mohebali; all the staff of University Hospital of Cologne who set up the MTS “Coronamobil”; especially Anke Kropp; the UHC IT department, especially Christian Trappe, Bernd Binder, and Thomas Steffen for supporting the MTS “Coronamobil”; Siri Hartmann, Marouan Zarrouk, Nathalie Bauer, Corinna Kramer, and Sebastian Rahn for technical assistance, all medical students and staff supporting the MTS project, Jon Salmanton-García for critically reviewing the manuscript, and all nurses, doctors, and non-health-care professionals working in hospitals and health-care systems all over the world in these unprecedented times.

**Author contributions** JS conceived the study idea, designed the study, and drafted the protocol, accompanied the MTS, performed statistical analysis, performed literature research, wrote the initial draft of the manuscript, reviewed, and approved the final version of the manuscript. TK accompanied the MTS, performed SARS-CoV-2 testing, performed statistical analysis, wrote the initial draft of the manuscript, reviewed, and approved the final version of the manuscript. VD was a project manager for the MTS, accompanied the MTS, reviewed, and approved the final version of the manuscript. UW performed virological analysis and literature research, wrote parts of the initial draft of the manuscript, reviewed, and approved the final version of the manuscript. SS accompanied the MTS, reviewed, and approved the final version of the manuscript. RS accompanied the MTS, reviewed, and approved the final version of the manuscript. MO performed statistical analysis, reviewed, and approved the final version of the manuscript. GW conceived the study idea, designed the study, and drafted the protocol, delivered data of the local Department of Health, reviewed, and approved the final version of the manuscript. HR conceived the study idea, designed the study, drafted the protocol, and reviewed and approved the final version of the manuscript. SP accompanied the MTS, performed SARS-CoV-2 testing, performed analysis, reviewed, and approved the final version of the manuscript. UB conceived the study idea, designed the study, and drafted the protocol, wrote the initial draft of the manuscript, reviewed, and approved the final version of the manuscript. CL leads the UHC rapid response infrastructure, and reviewed and approved the final version of the manuscript. MH performed statistical analysis, reviewed, and approved the final version of the manuscript. FK performed virological analysis, reviewed, and approved the final version of the manuscript. GL led the MTS, accompanied the MTS, reviewed, and approved the final version of the manuscript. OAC conceived the study idea, designed the study, and drafted the protocol, wrote the initial draft of the manuscript, reviewed, and approved the final version of the manuscript.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This study was supported by the German Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)) under the umbrella of the national network university

medicine (“Nationales Netzwerk Universitätsmedizin”) within the work package 6—B-FAST—surveillance with the grant number 01KX2021.

## Declarations

**Conflict of interest** JS has received research grants by the Ministry of Education and Research (BMBF) for this study and from Basilea Pharmaceuticals Inc. outside the submitted work and has received travel grants by German Society for Infectious Diseases (DGI e.V.) and Meta-Alexander-Foundation. TK, VD SS, RS, MO SP, UB, CL, and FK have nothing to disclose. UW is employed at Institute of Virology, University of Cologne, and has received funding from the Ministry of Education and Research (BMBF) for this study. GW has received research grants by the Ministry of Education and Research (BMBF) for this study. HR has received research grants by the Ministry of Education and Research (BMBF) for this study. MH has received research grants by the Ministry of Education and Research (BMBF) for this study. GL has received research grants by the Ministry of Education and Research (BMBF) for development of the UHC Corona Webtool. OAC is supported by the German Federal Ministry of Research and Education, is funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) under Germany’s Excellence Strategy—CECAD, EXC 2030—390661388, and has received research grants from, is an advisor to, or received lecture honoraria from Actelion, Allegra Therapeutics, Al-Jazeera Pharmaceuticals, Amplex, Astellas, Basilea, Biossys, Cidara, Da Volterra, Entasis, F2G, Gilead, Grupo Biotoscana, Immunic, IQVIA, Janssen, Matinas, Medicines Company, MedPace, Melinta Therapeutics, Menarini, Merck/MSD, Mylan, Nabiva, Noxxon, Octapharma, Paratek, Pfizer, PSI, Roche Diagnostics, Scynexis, and Shionogi.

**Ethical approval** This study was approved by the Ethics Committee (No 20-1500\_1) of the Medical Faculty of the University of Cologne. This study complied with ethical standards and all the methods were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

**Informed consent** Informed consent was obtained as part of the digital registration process at the mobile testing site. Implementation of the UHC Corona Web Tool for this study was registered with the data privacy software 2B Advice PRIME and approved by the UHC data protection body.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article’s Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article’s Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

1. Organization WH. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020.

2. Increase in fatal cases of COVID-19 among long-term care facility residents in the EU/EEA and the UK. 2020, European Centre for Disease Prevention and Control: Stockholm. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-increase-fatal-cases-covid-19-among-long-term-care-facility#copy-to-clipboard>. Accessed 19 Oct 2021
3. Bonanad C, et al. The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21:915–8.
4. Comas-Herrera, A., et al. Mortality associated with COVID-19 in care homes: international evidence. 2020; Available from: <https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19-outbreaks-in-care-homes-early-international-evidence/>. Accessed 14 Oct 2020 04 Jan 2021.
5. Cangiano B, et al. Mortality in an Italian nursing home during COVID-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. *Aging (Albany NY).* 2020;12:24522.
6. Fell A, et al. SARS-CoV-2 exposure and infection among health care personnel—Minnesota, March 6–July 11, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1605–10.
7. Heller E. Allgemeinverfügung des Ministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales (CoronaAVPflegeundBesuche)—Schutz von Pflegeeinrichtungen vor dem Eintrag von SARS-CoV-2-Viren unter Berücksichtigung des Rechts auf Teilhabe und sozialer Kontakte der pflegebedürftigen Menschen. 2020, Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen: Düsseldorf. p. 2128.
8. Rios P, et al. Preventing the transmission of COVID-19 and other coronaviruses in older adults aged 60 years and above living in long-term care: a rapid review. *Syst Rev.* 2020;9:218.
9. Yen MY, et al. Recommendations for protecting against and mitigating the COVID-19 pandemic in long-term care facilities. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53:447–53.
10. Böhmer MM, et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:920–8.
11. He X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:672–5.
12. See I, et al. Modeling effectiveness of testing strategies to prevent COVID-19 in nursing homes—United States, 2020. *Clin Infect Dis.* 2021.
13. Dinnes J, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:Cd013705.
14. Korenkov M, et al. Evaluation of a rapid antigen test to detect SARS-CoV-2 infection and identify potentially infectious individuals. *J Clin Microbiol.* 2021;59:e0089621.
15. Laumann KJ. Verordnung zum Schutz vor Neuinfizierungen mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 (Coronaschutzverordnung—CoronaSchVO), 2020, Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen: Düsseldorf.
16. Laumann KJ. Besondere Schutzmaßnahmen vor Infektionen mit dem SARS-CoV-2-Virus in vollstationären Einrichtungen der Pflege, der Eingliederungshilfe und der Sozialhilfe - Allgemeinverfügung des Ministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales (CoronaVEinrichtungen), 2020, Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen: Düsseldorf.
17. Augustin M, et al. Rapid response infrastructure for pandemic preparedness in a tertiary care hospital: lessons learned from the COVID-19 outbreak in Cologne, Germany, February to March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(21):2000531.
18. Stemler J, et al. Web-based, rapid and contactless management of ambulatory patients for SARS-CoV-2-testing. *BMC Infect Dis.* 2021;21:535.
19. Wunsch M et al. Safe and effective pool testing for SARS-CoV-2 detection available at SSRN: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3684470](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3684470). Accessed 19 Oct 2021.
20. Waya JLL, et al. COVID-19 case management strategies: what are the options for Africa? *Infect Dis Poverty.* 2021;10:30.
21. Patel LN, et al. Safer primary healthcare facilities are needed to protect healthcare workers and maintain essential services: lessons learned from a multicountry COVID-19 emergency response initiative. *BMJ Glob Health.* 2021;6:e005833.
22. Ouslander JG, Grabowski DC. COVID-19 in nursing homes: calming the perfect storm. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:2153–62.
23. Abrams HR, et al. Characteristics of U.S. nursing homes with COVID-19 cases. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:1653–6.
24. Rennert L, et al. Surveillance-based informative testing for detection and containment of SARS-CoV-2 outbreaks on a public university campus: an observational and modelling study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021.
25. The Lancet Healthy Longevity. Care home staff and residents on the pandemic front line. *Lancet Healthy Longev.* 2020;1(2):e48
26. Galea S, Merchant RM, Lurie N. The mental health consequences of COVID-19 and physical distancing: the need for prevention and early intervention. *JAMA Intern Med.* 2020;180:817–8.
27. Li Y, et al. COVID-19 infections and deaths among connecticut nursing home residents: facility correlates. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:1899–906.
28. Kosar CM, et al. COVID-19 mortality rates among nursing home residents declined from March To November 2020. *Health Aff (Millwood).* 2021. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.02191>.
29. Fisman DN, et al. Risk factors associated with mortality among residents with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in long-term care facilities in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2015957.
30. Considerations for Use of SARS-CoV-2 Antigen Testing in Nursing Homes. 2020; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/nursing-homes-antigen-testing.html>. Accessed 4 Jan 2021.
31. Pray IW, et al. Performance of an antigen-based test for asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 testing at two university campuses—Wisconsin, September–October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;69:1642–7.
32. Corman VM, et al. Comparison of seven commercial SARS-CoV-2 rapid point-of-care antigen tests: a single-centre laboratory evaluation study. *Lancet Microbe.* 2021;2(7):e311–e319.
33. Lanser L, et al. Evaluating the clinical utility and sensitivity of SARS-CoV-2 antigen testing in relation to RT-PCR Ct values. *Infection.* 2020; 1–3.
34. ECDC. COVID-19 vaccination and prioritisation strategies in the EU/EEA, in Technical report. Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control; 2020.
35. Ciabattini A, et al. Shelter from the cytokine storm: pitfalls and prospects in the development of SARS-CoV-2 vaccines for an elderly population. *Semin Immunopathol.* 2020;42:619–34.
36. Schenkelberg T. Vaccine-induced protection in aging adults and pandemic response. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:218–20.
37. Britton A, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine among residents of two skilled nursing facilities experiencing COVID-19 outbreaks—Connecticut, December 2020–February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:396–401.
38. Garcia-Beltran WF, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell.* 2021;184(9):2372–2383.e9.
39. Phillips N. The coronavirus is here to stay—here’s what that means. *Nature.* 2021;590:382–4.
40. Haserück A. Coronapandemie: Modellversuche als Ausweg. *Dtsch Arztebl.* 2021; 118.

## Authors and Affiliations

Jannik Stemler<sup>1,2,3</sup>  · Theresa Kramer<sup>1,2</sup>  · Vassiliki Dimitriou<sup>1,2,3</sup> · Ulrike Wieland<sup>4</sup>  · Sofie Schumacher<sup>1,2,3</sup>  · Rosanne Sprute<sup>1,2,3</sup>  · Max Oberste<sup>5</sup>  · Gerhard Wiesmüller<sup>6</sup> · Harald Rau<sup>7</sup>  · Sally Pieper<sup>1,2</sup> · Ullrich Bethe<sup>1,2</sup>  · Clara Lehmann<sup>8</sup>  · Martin Hellmich<sup>5</sup>  · Florian Klein<sup>4</sup>  · Georg Langebartels<sup>9</sup> · Oliver A. Cornely<sup>1,2,3,10</sup> 

<sup>1</sup> Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), University of Cologne, Cologne, North Rhine-Westphalia, Germany

<sup>2</sup> Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Chair Translational Research, Cologne Excellence Cluster On Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), University of Cologne, Herderstrasse 52, 50931 Cologne, North Rhine-Westphalia, Germany

<sup>3</sup> German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, North Rhine-Westphalia, Germany

<sup>4</sup> Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Virology, University of Cologne, Cologne, North Rhine-Westphalia, Germany

<sup>5</sup> Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Medical Statistics and Computational Biology (IMSB), University of Cologne, Cologne, North Rhine-Westphalia, Germany

<sup>6</sup> Department of Public Health, City Council of Cologne, Cologne, North Rhine-Westphalia, Germany

<sup>7</sup> Department of Social Affairs, Health and Environment, City Council of Cologne, Cologne, North Rhine-Westphalia, Germany

<sup>8</sup> Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, University of Cologne, Cologne, North Rhine-Westphalia, Germany

<sup>9</sup> Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department for Clinical Affairs and Crisis Management, University of Cologne, Cologne, North Rhine-Westphalia, Germany

<sup>10</sup> Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), University of Cologne, Cologne, North Rhine-Westphalia, Germany

Supplementary Material

**Table S1: SARS-CoV-2 positive tested staff / visitors, individual clinical characteristics, and Ct values**

	Test date	Result	Date of Result	clinical characteristics	Lower RT-PCR Ct value	RT-PCR Ct $\leq$ 27
INH 1	10.11.2020	POS	11.11.2020	Staff asymptomatic	26,40	Yes
INH 1	18.12.2020	POS	18.12.2020	Staff asymptomatic, direct contact	22,00	Yes
INH 1	23.10.2020	POS	23.10.2020	Staff asymptomatic	31,29	No
INH 1	18.11.2020	POS	19.11.2020	Staff asymptomatic	27,09	No
INH 1	02.12.2020	POS	02.12.2020	Staff with symptoms: Cough for one day	26,72	Yes
INH 1	14.12.2020	POS	15.12.2020	Staff with symptoms: Cough for one day	27,23	Yes
INH 1	30.11.2020	POS	01.12.2020	Staff asymptomatic, direct contact	22,04	Yes
INH 1	30.11.2020	POS	01.12.2020	Staff asymptomatic	30,10	No
INH 1	02.12.2020	POS	02.12.2020	Visitor asymptomatic, direct contact	21,32	Yes
INH 1	26.11.2020	POS	26.11.2020	Staff with symptoms: sore throat and headache since today, direct contact	31,56	No
INH 2	27.11.2020	POS	27.11.2020	Staff asymptomatic, previously tested with unclear test result	26,50	No
INH 1	10.12.2020	POS	10.12.2020	Staff with symptoms: Cough and fever for one day	20,27	Yes

INH 1	08.12.2020	POS	09.12.2020	Staff with symptoms: Fever for one day, direct contact	20,20	Yes
INH 1	02.12.2020	POS	02.12.2020	Staff asymptomatic, direct contact	32,09	No
INH 1	02.12.2020	POS	02.12.2020	Staff with symptoms: Fever, headache, aching limbs for one day, direct contact	33,16	No
INH 1	08.12.2020	POS	09.12.2020	Staff with symptoms: Sore throat, headache, diarrhoea for one day, direct contact	32,40	No
INH 1	16.12.2020	POS	16.12.2020	Staff asymptomatic, direct contact	33,68	No
INH 1	18.11.2020	POS	18.11.2020	Staff with symptoms: Migraine with rhinitis and vomiting for one day	27,51	No
INH 1	18.12.2020	POS	18.12.2020	Staff asymptomatic, direct contact	24,00	Yes
INH 1	02.12.2020	POS	03.12.2020	Visitor asymptomatic	23,50	Yes
INH 1	06.11.2020	POS	06.11.2020	Staff with symptoms: headache since today	32,65	No
INH 1	08.12.2020	POS	09.12.2020	Staff with symptoms: Cough for one day, direct contact	35,80	No
INH 1	24.11.2020	POS	24.11.2020	Staff with symptoms: Sore throat, chills, cough for one day	16,03	Yes
INH 1	08.12.2020	POS	09.12.2020	Staff with symptoms: Fever for one day, direct contact	23,70	Yes
INH 1	20.11.2020	POS	21.11.2020	Visitor asymptomatic	28,82	No
INH 1	02.12.2020	POS	02.12.2020	Staff asymptomatic, direct contact	23,50	Yes

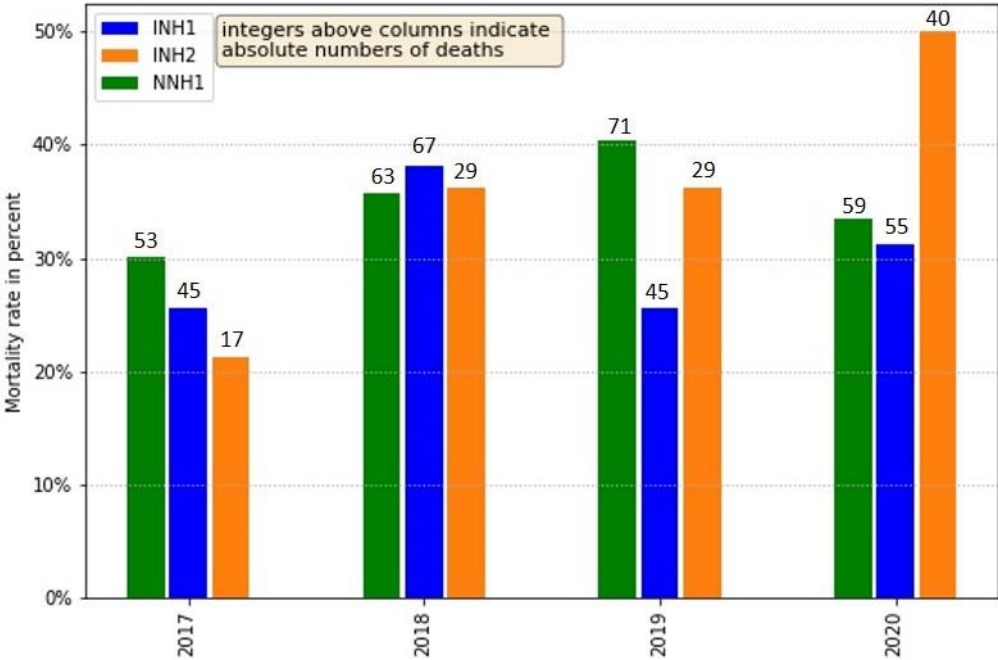
**Table S2: SARS-CoV-2 testing results in INH and CNH**

		SARS-COV 2 RT-PCR tests among residents		
		Positive	Negative	
Surveillance strategy	<b>CNH</b>	20	241	<i>p</i> <0.001 <sup>a</sup>
	<b>INH</b>	76	180	
	<b>Total</b>	96	421	

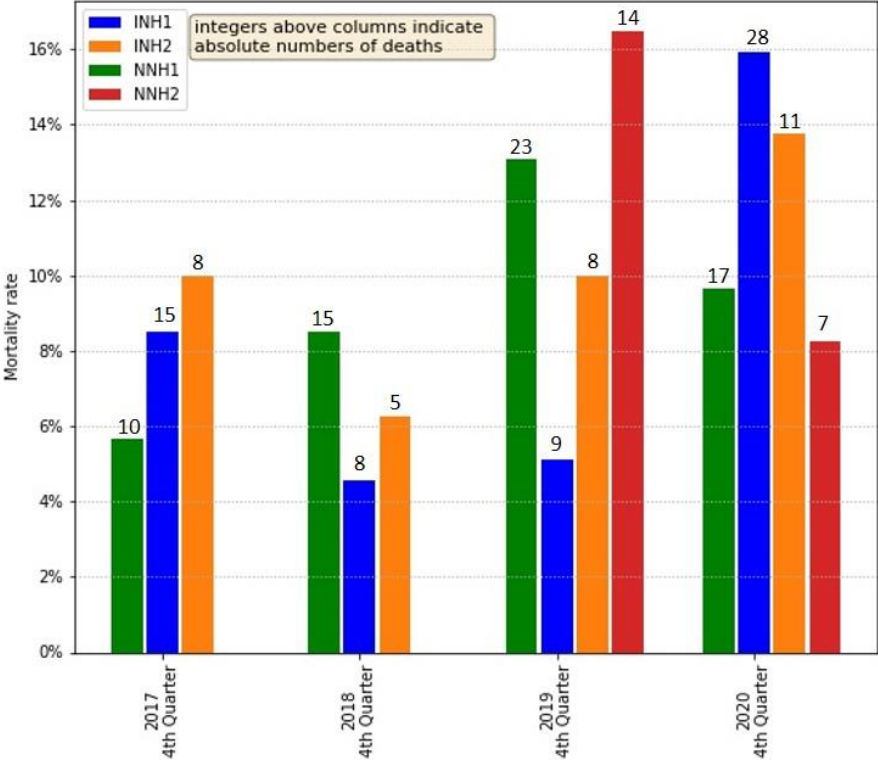
Abbr.: CNH, control nursing home; INH, interventional nursing home

<sup>a</sup>using Chi<sup>2</sup>-test

Figure S2a: Annual mortality in NH from 2017 to 2020



**Figure S2b: Mortality in fourth quarter in NH from 2017 until 2020**



\*mortality data of NNH2 not available due to re-opening of this facility in 2019

## **4. Diskussion**

### **4.1. Hypothese**

Wir stellten die Hypothese auf, dass das Angebot einer wiederholten mobilen und schnellen PCR-Überwachung für das Personal und Besucher:innen von Seniorenheimen die Inzidenz bei den Bewohner:innen verringern und folglich eine Reduzierung der Besuchsbeschränkungen ermöglichen könnte. Verpflichtende Testungen der Besucher:innen könnten die Besuchsbeschränkungen verringern und zu einem erhöhten emotionalen Wohlbefinden der Bewohner:innen führen.

### **4.2. Hauptergebnisse**

In der Interventionsgruppe wurden im Seniorenheim 1 (INH1) 787 Tests von Mitarbeiter:innen und 350 Testungen von Besucher:innen durchgeführt. Bei insgesamt 1930 Besuchen, waren 18,1 % der Besuche mit einem Test verbunden. In Seniorenheim 2 der Interventionsgruppe (INH2) wurden 78 Tests an Mitarbeiter:innen und 372 Tests an Besucher:innen durchgeführt. Bei einer Besuchsanzahl von 1220, waren 30,5 % mit einem Test verbunden. Insgesamt wurden 23 Mitarbeiter:innen und 3 Besucher:innen positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Drei Besucher:innen und 22 Mitarbeiter:innen gehörten zu INH1 und eine Mitarbeiterin zu INH2. In 2 Heimen kam es im Untersuchungszeitraum zu einem COVID-19 Ausbruch. Der Ausbruch in INH 1 wurde durch Tests im Rahmen der Studie identifiziert. Der Ausbruch im Seniorenheim 1 der Kontrollgruppe (CNH1) durch Testungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes. In Bezug auf den primären Endpunkt, die SARS-CoV-2-Inzidenz bei Bewohner:innen von Seniorenheimen, konnte unsere Pilotstudie keinen signifikanten Vorteil des interventionellen Überwachungsansatzes gegenüber der Kontroll- bzw. Standardstrategie nachweisen. Besucher:innen waren keine wichtige Übertragungsquelle von COVID-19. Bei dem beobachteten Ausbruch in INH1 zeigte sich deutlich, dass zuerst Mitarbeiter:innen infiziert waren und die Infektionen dann auf die Bewohner:innen übergingen. Insgesamt stieg die Mortalität aller 4 Seniorenheime verglichen mit vorherigen Jahren nicht an. Jedoch wurde ein Anstieg der Mortalität während des Ausbruchs in INH1 festgestellt. Im 4. Quartal 2020 gab es in INH1 28 Todesfälle, davon 23 mit COVID-19-Infektion. Zum Vergleich starben im gleichen Quartal 2019 9 Bewohner:innen.<sup>25</sup>

Auch in anderen Studien zeigte sich, dass häufige Testungen die beste Maßnahme zur Eindämmung von COVID-19 sind. Dabei wurde die Freiwilligkeit der Tests negativ bewertet und mit schlechteren Erfolgen verknüpft.<sup>37</sup>

Weitere Beobachtungen zeigten, dass durch eine Verkürzung des Testintervalls (von 7 Tagen auf 3 Tage) die Zahl der Infektionen und Krankenhausaufenthalte von Bewohner:innen reduziert werden konnte, trotz weiterhin hoher Infektionszahlen. Wirksame Teststrategien

sollten Grundagentests bei allen Bewohner:innen, Serientests beim Gesundheitspersonal und den Einsatz von PoC-Tests mit kurzen Durchlaufzeiten umfassen. Diese Maßnahmen konnten zur frühzeitigen Identifizierung und Isolierung von Fällen beitragen und so großflächige Ausbrüche verhindern. Außerdem konnte die Integration von Impfkampagnen in diese Testprotokolle die Schutzmaßnahmen gegen COVID-19 weiter verbessern.<sup>38</sup>

In einer 2020 durchgeführten Beobachtungs-Studie wurden in 79 % der Testereignisse, die als Reaktion auf einen bekannten Fall durchgeführt wurden, unerkannte Fälle identifiziert. Weiter zeigte sich, dass ein möglichst frühes Testen nach der Identifizierung eines ersten Falls mit der Identifizierung von weniger Fällen verbunden war und die Durchführbarkeit sowie Wirksamkeit von Kohortierung verbessern kann.<sup>39</sup>

In einer Kohortenstudie in Seniorenheimen in den USA wurde festgestellt, dass das Infektionsrisiko vor allem von der Infektionsrate des Landkreises und der Ausstattung des Seniorenheims (z.B. Größe, geringere Personalausstattung) abhing, während die individuellen Merkmale der Bewohner:innen nur einen minimalen Einfluss hatten. Die Merkmale der Bewohner:innen waren jedoch für das Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko ausschlaggebend.<sup>40</sup>

Eine weitere Studie im Rahmen von Impfstoffentwicklungen hat verdeutlicht, dass es machbar ist, eine langfristige regelmäßige Teststrategie bei asymptomatischen Personen durchzuführen. Die Adhärenz war mit im Median 75 % hoch, nahm jedoch im Laufe der Zeit ab. Es gab einen deutlichen Unterschied zwischen verschiedenen Altersgruppen, so gaben die älteren Testpersonen zuverlässiger die geforderten Selbsttests zurück. Auffällig war desweiteren, dass Personen, die außerhalb des Gesundheitswesens arbeiten eine höhere Adhärenz zeigten.<sup>41</sup> Noch höher war die Adhärenz in einer Studie der Duke University, in der das Nichteinhalten der Tests mit Konsequenzen geahndet wurde. Bei Nichteinhaltung der Testvereinbarungen konnten die Studierenden den Zugang zu den Serviceeinrichtungen der Hochschule verlieren. 95 % der Selbsttests wurden zurückgegeben.<sup>41</sup>

### **4.3. Limitationen der Studie**

#### **4.3.1. Real-world setting**

Die Studie beschreibt ein „real-world setting“, da sie unter Alltagsbedingungen in Pflegeheimen durchgeführt wurde. Dadurch besteht die Gefahr von Testlücken oder unvollständiger Erfassung. Typische Schwächen solcher „real-world studies“ sind schwankende Datenqualität, fehlende Standardisierung und eine im Vergleich zu kontrollierten Studien häufig niedrigere interne Validität. Auch diese Pilotstudie basiert auf Beobachtungsdaten. Zudem stellen Datenschutzfragen eine Herausforderung dar, da die Daten aus dem klinischen Alltag stammen und oft personenbezogene Gesundheitsdaten betreffen. Trotz dieser Einschränkungen gewinnen real-world Studien zunehmend an Bedeutung. Insbesondere

während der COVID-19-Pandemie waren schnelle, praxisnahe Erkenntnisse notwendig. Sie bieten Vorteile wie Kosten- und Zeiteffizienz, da vorhandene Strukturen genutzt und aufwändige Randomisierungen oft vermieden werden können. In der Pilotstudie wurde dies z. B. durch den mobilen, in den Alltag der Pflegeeinrichtungen integrierten, PCR-Einsatz umgesetzt. Zudem ermöglicht der Fortschritt in der Datenanalyse durch künstliche Intelligenz eine effizientere Auswertung solcher heterogener Daten.<sup>42</sup>

#### **4.3.2. Begrenzte Kapazitäten und Erfahrung**

Aus Kapazitätsgründen konnte nur eine kleine Beobachtungsgröße untersucht werden; je zwei Seniorenheime der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe, was die Aussagekraft der Studie einschränkte. Zudem wurde die Studie zu einem Zeitpunkt durchgeführt, als es wenig Erfahrungen im Umgang mit COVID-19 Infektionen und Teststrategien in Seniorenheimen gab. Die Bewohner:innen der beiden Seniorenheime wurden nicht routinemäßig getestet.<sup>25</sup>

Nur das Personal zu testen, wäre eine unzureichende Teststrategie, da so nur eine einzelne Personengruppe des dynamischen Infektionsgeschehens betrachtet würden. Effektiver waren tägliche stichprobenartige Tests, bei denen auch die Bewohner:innen getestet wurden. Desweiteren gab es die Empfehlung von Gruppentests.<sup>43</sup> Aus ethischen Gründen war es im Rahmen des Pilotprojektes nur möglich Besucher:innen und Mitarbeiter:innen zu testen, da Bewohner:innen aufgrund kognitiver Einschränkungen keine Einwilligung erteilen konnten und somit eine Genehmigung der Ethikkommission hierfür notwendig gewesen wäre. Dieses konnte aufgrund der Dynamik des Infektionsgeschehens und zügigen Umsetzung des Projektes nicht abgewartet werden.

Für Mitarbeiter:innen galten trotz negativem Testergebnis die gleichen Vorschriften im Umgang mit den Bewohner:innen. Dadurch könnte weniger Testanreiz für diese Personengruppe bestanden haben.<sup>25</sup>

Außerdem war es nicht immer möglich COVID-19-Vorschriften umzusetzen, insbesondere bei kognitiv eingeschränkten oder dementen Bewohner:innen.<sup>44</sup>

Eine Erhöhung der Testhäufigkeit und Massentestungen erforderten einen höheren Personal- und Zeitaufwand, wodurch die Opportunitätskosten stiegen. Aufgrund von Fachkräftemangel waren Testungen nicht immer realisierbar. Seniorenheimbetreiber:innen wurden nicht ausreichend in Leitlinien miteinbezogen. Daher bestand eine Diskrepanz zwischen Vorschrift und Umsetzung bzw. Umsetzbarkeit.<sup>45</sup>

Der Testzeitraum im Winter (Oktober bis Dezember) bedeutete für das Personal des Corona Mobils eine Belastung durch das Durchführen der Testungen bei Kälte und schlechtem Wetter. Möglicherweise wurden durch die Witterungsbedingungen auch einige Personen davon abgehalten sich testen zu lassen.

### **4.3.3. Freiwilligkeit**

Eine weitere Limitation stellte die Freiwilligkeit der Testungen dar. Die Annahme des freiwilligen Testangebots war gering (nur 18,1 % bzw. 30,5 % der Besuche waren mit einem Test verbunden).<sup>25</sup> Wie unter Abschnitt „4.2 Hauptergebnisse“ beschrieben, ist es möglich, trotz freiwilligem Testangebot eine hohe Beteiligung zu erreichen. Besonders hoch waren die Teilnahmequoten, wie bereits beschrieben, in der Studie der Duke University in der die Studierenden ihre Campus Lizenzen verloren, wenn die Tests nicht durchgeführt wurden.<sup>41</sup> Eine Testpflicht könnte in Pandemiegeschehen helfen, Infektionsketten frühzeitig zu unterbrechen und das Gesundheitssystem zu entlasten. Dies wirft jedoch ethische und juristische Fragen zur Verhältnismäßigkeit und individuellen Selbstbestimmung auf, die kritisch diskutiert werden müssten.

In unserer Studie fiel auf, dass es bei den Mitarbeiter:innen der Seniorenheim während des Ausbruchsgeschehens eine deutliche Zunahme freiwilliger Tests gab.<sup>25</sup> Es existieren jedoch kaum wissenschaftlichen Arbeiten, die diesen Zusammenhang untersuchen, was die Bedeutung unserer Ergebnisse unterstreicht. Dennoch zeigt die Studienlage, dass es einen Zusammenhang zwischen höherer Testfrequenz des Personals in Pflegeeinrichtungen und dem Rückgang von Infektionen mit COVID-19 bei Bewohner:innen gibt.<sup>46</sup> Regelmäßige Tests mit flächendeckenden Teststrategien sind unabhängig von der individuellen Testmotivation essenziell.

### **4.4. Unspezifische Symptome oder asymptomatische Verläufe**

Die Symptome von Infektionen mit SARS-CoV-2 sind oft unspezifisch, was die Identifikation von Infizierten erschwert. Von den 52 positiven Testergebnissen unserer Studie waren 28 Personen asymptomatisch (53,9 %).<sup>25</sup> In weiteren Untersuchungen wiesen 71,6 % der Bewohner:innen klinische Kriterien der ursprünglichen WHO-Falldefinition auf (März 2020). Ein großer Anteil hatte jedoch kein Fieber mit respiratorischen Symptomen (28,4 %).<sup>47</sup> Auch Personen mit hoher Viruslast können asymptomatisch sein. In einem narrativen Review, das 16 Kohorten bewertete, waren etwa 40 % der infizierten Personen mit hoher Viruslast asymptomatisch. Sie entwickelten auch im Verlauf keine Symptome. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass nur ein Teil dieser 16 Kohorten wiederholt beobachtet wurden und die tatsächlichen asymptomatischen Verläufe geringer sein könnten.<sup>24</sup>

### **4.5. Beeinflussende Faktoren der Seniorenheime**

Die Ausbrüche traten in den beiden größeren Seniorenheimen mit je 180 Bewohner:innen auf.<sup>25</sup>

Auch in anderen Studien wurde bestätigt, dass die höhere Bettenanzahl einen Risikofaktor für die Ausbreitung von COVID-19 darstellt.<sup>9,15</sup> In überfüllten Seniorenheimen gab es häufiger

größere und tödlichere Ausbrüche.<sup>48</sup> Die Ausbrüche waren zudem in den beiden Seniorenheimen mit geringerer Einzelzimmerrate 80 % (im Gegensatz zu 100 % bzw. 86 %).<sup>25</sup> Gewinnorientierter Status, niedrige Gesamtqualitätsbewertung und Wechsel des Personals zwischen Einrichtungen wurden in verschiedenen Veröffentlichungen als nachteilig bestätigt.<sup>9</sup> In 1-Stern-Seniorenheimen gab es mehr positive Fälle und mehr Todesfälle. Jedoch gibt es teilweise externe Faktoren, die dies beeinflussen: Seniorenheime mit niedrigeren Bewertungen sind häufig in Gebieten größerer COVID-19-Verbreitung und versorgen sozioökonomisch gefährdetere Bewohner:innen.<sup>49</sup> Bestätigend wiesen Seniorenheime mit Fünf-Sterne-Bewertungen niedrigere COVID-19-Inzidenzen bei Bewohner:innen auf.<sup>50</sup> In unserer Studie konnten wir den Einfluss der Bewertung auf die Wahrscheinlichkeit von COVID-19-Ausbrüchen nicht bestätigen. Die Ausbrüche fanden in Seniorenheimen mit der besseren Bewertung auf Google™ (4,6 bzw. 4,3) statt. Allerdings haben auch die anderen beiden Seniorenheime gute Bewertungen mit je 4,0 Sternen.<sup>25</sup> Die Objektivierbarkeit von Bewertungen auf Google, ist jedoch kritisch zu hinterfragen. Subjektive Einflüsse und mögliche Manipulationen können die Aussagekraft stark verzerren, weshalb eine sorgfältige Einordnung notwendig ist.

#### **4.6. PCR vs. PoC**

Das Konzept der PCR-Testungen mit Ergebnismitteilung am selben Tag war erfolgreich. Jedoch wurden im Beobachtungszeitraum die PoC-Tests eingeführt, die schnellere Ergebnisse liefern. Die Studie wurde durchgeführt, bevor PoC-Tests flächendeckend zur Verfügung standen. Wie in Abschnitt „2.6. Vergleich von PCR- und Antigentests“ erläutert, gelten PCR-Tests aufgrund ihrer besseren Testgenauigkeit weiter als Goldstandard zur Diagnose von COVID-19.<sup>27</sup> PoC-Tests können dank ihres schnelleren und preiswerteren Einsatzes eine sinnvolle Ergänzung sein. Jedoch liefern sie erst ab einem Ct-Wert  $\leq 25$  zuverlässige Werte.<sup>32,33</sup> Zwölf der im Rahmen der Studie positiv getesteten Personen hatten einen Ct-Wert  $> 27$  und wären durch PoC-Tests nicht oder unzureichend identifiziert worden.<sup>25</sup> Wir setzten PCR-Pooltestungen ein. Dadurch kann die Screening-Zeit verkürzt werden und die Testanzahl bei begrenzter Testverfügbarkeit und unzureichender Meldegeschwindigkeit erhöht werden.<sup>51,52</sup> Bei bestehenden Symptomen oder begründetem Verdacht einer Infektion, wurden die Abstriche separat der Pooltestungen ausgewertet.<sup>52</sup> Pooltestungen können nur bei geringer Inzidenz eine sinnvolle Methode sein, da der Pool bei hohen Inzidenzen zu häufig im Ganzen positiv getestet wird. Alle Einzelproben müssen erneut getestet werden und die positiven Effekte der Zeit- und Kostenersparnis gehen verloren.

Massentestungen können zudem eine Maßnahme sein, um das Übertragungsrisiko zu minimieren. Eine Studie aus Großbritannien kam zu dem Ergebnis, dass eine rasche Verstärkung der Maßnahmen (z.B. Einsatz von Massentestungen) zur Infektionsprävention

und -kontrolle die weitere Übertragung von SARS-CoV-2 in Seniorenheimen eindämmen kann.<sup>44</sup>

#### **4.7. SARS-CoV-2 Varianten und Wandel des Infektionsverlaufs**

Die Varianten des SARS-CoV-2 können je nach Gefahr für die Bevölkerung eingeteilt werden. Sie werden als "Variante von Interesse" (VOI), "bedenkliche Variante" (VOC) oder "zu überwachende Variante" (VUM) kategorisiert.<sup>53</sup>

Bis September 2021 waren Alpha, Beta, Gamma und Delta als VOC eingestuft. VOCs sind im Vergleich zum ursprünglichen Virus leichter übertragbar, können die Schwere der Krankheitsverläufe erhöhen und zeigen eine geringere Anfälligkeit für impf- und infektionsinduzierte Immunreaktionen. Das bedeutet, bereits infizierte Personen infizieren sich schneller noch einmal und die Wirksamkeit von mRNA- und Vektorimpfstoffen können reduziert sein.<sup>53,54</sup> Die Variante Alpha ist wahrscheinlich zuerst im September 2020 im United Kingdom aufgetaucht. Schnell war Alpha mit 17 Mutationen die dominierende Variante in 193 Ländern. Beta trat im September 2020 erstmals in Südafrika auf und verbreitete sich in 141 Ländern. Gamma wurde zum ersten Mal im Dezember 2020 in Brasilien identifiziert und erstreckte sich auf 91 Länder. Delta trat auch im Dezember 2020 in Indien auf und wurde in 170 Ländern detektiert. Delta dominierte am meisten mit signifikant schweren Verläufen. Die Varianten Gamma und Delta dominierten in Deutschland im Testzeitraum von Oktober bis Dezember 2020. Ab Beta gab es bereits Auswirkungen auf die Wirksamkeit des Impfstoffes.<sup>53</sup> Die Variante Omikron wurde am 25.11.2021 erstmals in Südafrika gemeldet und hat Delta als dominierende Variante abgelöst. Omikron hat eine höhere Anzahl an Mutationen, aber eine reduzierte Pathogenität.<sup>55,56</sup>

#### **4.8. Immunseneszenz**

Es wird angenommen, dass Veränderungen im alternden Immunsystem für die erhöhte Schwere und Letalität von COVID-19 bei älteren Menschen verantwortlich sind.<sup>57</sup> Deshalb kommt den Testungen eine noch wichtigere Rolle zu, um Infektionen durch weitere Ansteckungen primär verhindern zu können. Ein altersbedingter Umbau des Immunsystems gilt als Hauptursache für eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen.<sup>58,59</sup> Dabei sind die angeborene und die adaptive Immunantwort betroffen.<sup>59</sup> Unter anderem durch die Involution des Thymus kommt es zu einer veränderten Funktion und Anzahl der T-Zellen.<sup>60</sup> Es besteht ein Ungleichgewicht zwischen Naiv- und Gedächtniszellenverhältnis (T-Zellen). Die molekularen Mechanismen sind jedoch nicht vollständig geklärt. Eine weitere Ursache für die verminderte Immunantwort ist das Inflammaging: ein chronischer Entzündungszustand mit erhöhten Entzündungsmediatoren, verursacht durch dauernde Antigenbelastung und Stress.<sup>59</sup> Auch die beeinträchtigte Immunantwort auf Impfungen wird auf Immunseneszenz zurückgeführt.<sup>61-63</sup> Analysen in Bezug auf Grippeimpfungen haben gezeigt, dass humorale

Reaktionen auf die Grippeimpfung signifikant mit altersbedingten Veränderungen der T-Zellpopulationen und T-Zellfunktionen verbunden waren.<sup>59</sup> Nach der Impfung älterer Personen kann es außerdem durch einen Zytokin Sturm zu schweren Infektionen kommen.<sup>58,64</sup>

## **4.9. Aussicht: Impfen statt Beschränken**

### **4.9.1. Impfstoffentwicklung/ - Wirksamkeit**

Im weiteren Verlauf der Pandemie kam es ab Dezember 2020 zum Einsatz der ersten Impfstoffe gegen SARS-CoV-2. Es entstand die Möglichkeit, besonders vulnerable Personen vor schwer verlaufenden Infektionen zu schützen und die Schutz- und Abstandsmaßnahmen sukzessive zu verringern. Die Bewohner:innen von Seniorenheimen und Beschäftigte im Gesundheitswesen wurden priorisiert und waren berechtigt bereits zu Beginn geimpft zu werden.<sup>65</sup> Als bisher üblicher Zeitraum für Impfstoffentwicklung werden ca. 15 Jahre angesehen. Durch weltweite Zusammenarbeit, staatliche Förderungen und die bereits Anfang 2020 veröffentlichte genomische Sequenz, konnte die Entwicklung extrem beschleunigt werden.<sup>66</sup>

Die ersten zugelassenen mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 in Deutschland waren Comirnaty© von BioNTech/Pfizer und Spikevax von Moderna. An dieser Technologie war im Rahmen der Entwicklung von RNA-basierten Krebs-Immuntherapien zuvor schon jahrelang geforscht worden.<sup>67</sup>

Nach vollständiger Immunisierung betrug die epidemiologische Wirksamkeit zur Vermeidung symptomatischer Erkrankungen und schwerer Infektionen mit Krankenhausaufenthalten der mRNA-Impfstoffe gegen Infektionen mit der Alpha Variante 88–100 %. Bei Infektionen mit der Delta-Variante betrug die Wirksamkeit 47,3–88 %. Auch die Wirksamkeit von AstraZeneca und dem chinesischen Impfstoff CoronaVac nahm von Alpha zu Delta ab.<sup>65</sup> Nach vollständiger Immunisierung waren die Impfstoffe noch immer sehr wirksam gegen Krankenhausaufenthalte oder Tod (80-95 % bei Delta).<sup>65</sup>

Wie im Abschnitt „4.8. Immunseneszenz“ beschrieben, ergeben die Veränderungen des alternden Immunsystems weitere Herausforderungen. Es gibt einen fortschreitenden altersbedingten Rückgang der Immunantworten und zusätzlich werden wenige Impfstoffe an älteren Personen getestet.<sup>58,60</sup> Daten zur Langzeitwirksamkeit bei Personen  $\geq 75$  Jahren zeigten, dass der Schutz vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 ab dem sechsten Monat nachlässt. Daher sind weitere Auffrischungen notwendig.<sup>62</sup>

### **4.9.2. Ausbruchgeschehen nach Impfungen**

Schon vor der Einführung der Impfstoffe wurde erwartet, dass eine Auffrischungsdosis benötigt wird, da Durchbruchinfektionen durch die nachlassende Impfwirkung sowie das Auftreten immer neuer Virusvarianten möglich sind.<sup>63,68</sup>

In den ersten Monaten ist die Wirksamkeit der Impfstoffe sehr hoch und Durchbruchinfektionen sehr selten (<1 % in einer israelischen Studie). Nach 5 bis 6 Monaten nimmt die Wirksamkeit deutlich ab. Laut des israelischen Gesundheitsministeriums betrug der Schutz gegen symptomatische Infektionen nach 4 bis 6 Monaten nur noch 40 %. Eine dritte Dosis (des gleichen Impfstoffs) kann den Schutz allerdings als Auffrischung wieder auf > 90 % erhöhen. Durch weitere Mutationen von SARS-CoV-2 wurden vermehrt Durchbruchinfektionen durch die Delta-Variante beobachtet.<sup>68</sup>

Mit der Entwicklung zur Omikron-Variante stiegen diese weiter an. Als Ursache gilt die hohe Anzahl von Mutationen im Spike-Protein, dem Angriffsort der meisten COVID-19 Impfstoffe.<sup>63</sup> Eine israelische Studie untersuchte zweifach geimpftes Gesundheitspersonal in Bezug auf Durchbruchinfektionen. Es zeigte sich, dass die meisten Durchbruchfälle mild oder asymptomatisch verliefen. Jedoch zeigten 19 % anhaltende Symptome (> 6 Wochen). Insgesamt gab es mit 0,4 % eine niedrige Rate an Durchbruchinfektionen. Zu beachten ist, dass die Kohorte hauptsächlich junge und gesunde Beschäftigte untersuchte.<sup>69</sup> Durchbruchinfektionen trotz Impfung deuten auf „Immune Escape“ hin, da Virusmutationen die Effektivität der Impfstoffe bei der Verhinderung von Infektionen verringern können.<sup>70</sup>

#### **4.10. Entwicklung der Surveillance für SARS-CoV-2**

Mit dem 7. April 2023 endeten auch die letzten COVID-19-Schutzmaßnahmen. Seitdem muss bei Besuchen in Seniorenheimen kein Mund-Nasenschutz mehr getragen werden.<sup>71</sup> Dennoch bleiben Überwachungsstrategien zur frühzeitigen Erkennung großer Ausbruchsgeschehen in Zukunft wichtig.

Eine Methode ist dabei die Überwachung von Abwasser. In einer kanadischen Studie korrelierten die Abwasserergebnisse gut mit klinischen COVID-19-Infektionen in teilnehmenden Pflegeeinrichtungen. Die Abwasserüberwachung ist kosteneffizient, ermöglicht ein schnelles Ausbruchsmanagement und damit den Schutz gefährdeter Personen.<sup>72</sup>

In den USA gibt es die Möglichkeit, Entlassdiagnosen zu überwachen, um den Anteil der Patient:innen mit COVID-19-Diagnose an allen Besuchen der Notaufnahme zu beobachten. Dabei wurden 75 % aller Besuche in Notaufnahmen erfasst.<sup>73</sup>

Zudem sind digitale Überwachungsstrategien, wie die Rückverfolgung von Kontakten per App, eine wichtige Option, um Infektionen zu verhindern.<sup>74</sup> Auch in Deutschland wurde die Corona-Warn-App eingesetzt, die besonders bei höheren Fallzahlen gute Erfolge erzielte.<sup>75</sup>

Außerhalb pandemischer Geschehen sind die Infektionsraten meist sehr niedrig, wodurch der Nutzen von groß angelegten Teststrategien den erheblichen Aufwand und die Kosten nicht rechtfertigen würde.

#### **4.11. Fazit**

Um die gefährdeten Bewohner:innen von Senioreneinrichtungen zu schützen und Besuche zu ermöglichen, führten wir die Studie zur Entwicklung von Surveillance-Strategien durch. In Bezug auf den primären Endpunkt, die SARS-CoV-2-Inzidenz bei Bewohner:innen von Seniorenheimen, konnte unsere Pilotstudie keinen signifikanten Vorteil des interventionellen Überwachungsansatzes gegenüber der Kontroll- bzw. Standardstrategie nachweisen und kein Ausbruchsgeschehen verhindern. Zum Zeitpunkt der Studie gab es ungenügende Evidenz und Erfahrung in Bezug auf Teststrategien. Das hier vorgestellte Pilotprojekt war eines der ersten mit mobilem Testsystem in dieser oft vernachlässigten Population, welches wissenschaftlich begleitet wurde. Somit konnten wir dennoch einen Beitrag zur Weiterentwicklung dieser Strategien leisten. Wir identifizierten Mitarbeiter:innen als die wichtigste Infektionsquelle und betonten das Problem der Freiwilligkeit der Testungen. Die Studie wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, bevor die Möglichkeit der PoC-Testungen bestand. Wir wiesen auf das Risiko von übersehenen Infektionen je nach Ct-Wert hin. Seit Beginn der Pandemie 2020 hat sich das Infektionsgeschehen laufend verändert. Mobile Testsysteme und Surveillance sind nicht mehr entscheidend, da es mittlerweile die Möglichkeit der Impfungen gibt. Impfstrategien und die Möglichkeit der Prävention schwerer Verläufe sind in den Vordergrund gerückt. Außerdem sind Infektionen durch mittlerweile zirkulierende Virusvarianten durch weitere Mutationen weniger schwerwiegend. COVID-19 bleibt ein globales Gesundheitsrisiko und stellt weiterhin eine Belastung für das Gesundheitssystem dar. Die Impfstoffentwicklung bzw. -anpassung als Reaktion auf neuer Varianten wird fortgeführt. Auffrischimpfungen für besonders gefährdete Personen, wie Bewohner:innen von Seniorenheimen, werden weiterhin empfohlen. Die Pandemie mit SARS-CoV-2 hat sich von einer akuten Ausnahmesituation und Herausforderung für das Gesundheitssystem zu einem begrenzten bis moderaten Krankheitsrisiko entwickelt.

Die Ergebnisse der Studie bleiben relevant, um für zukünftige Pandemien effektive Surveillance- und Teststrategien erarbeiten und anpassen zu können. Mobile Teststationen ermöglichen eine flexible und schnelle Diagnostik, insbesondere in Verbindung mit dem Poolverfahren. Außerdem verringern sie die Testschwelle und die Mobilität könnte für eine höhere Akzeptanz durch geringere Belastung der Testpersonen führen. Die Registrierung über das UK Web Tool erwies sich als vorteilhaft, dennoch sind weitere Digitalisierung und Automatisierung entscheidend für eine effiziente Pandemiebekämpfung. Trotz frühzeitiger Infektionserkennung konnten in der Studie Ausbrüche nicht verhindert werden, was vor allem an der freiwilligen, und damit lückenhaften Teilnahme und der eingeschränkten Testung der Bewohner:innen lag. In Kombination mit Impfmaßnahmen bleiben Teststrategien ein zentraler Faktor bei der Prävention und Eindämmung von Infektionsgeschehen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. World health organization. Archived: WHO Timeline - COVID-19. 2020. <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19> (accessed Mar 11, 2025).
2. To KK, Sridhar S, Chiu KH, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerging microbes & infections* 2021; **10**(1): 507-35.
3. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases* 2020; **85**: 104502.
4. Adhanom T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed Nov 16, 2020).
5. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta tropica* 2021; **214**: 105778.
6. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature reviews Microbiology* 2021; **19**(3): 141-54.
7. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 2020. [https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/C/COVID-19-Pandemie/Situationsberichte/Maerz-Aug\\_2020/2020-03-18-de.pdf](https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/C/COVID-19-Pandemie/Situationsberichte/Maerz-Aug_2020/2020-03-18-de.pdf) (accessed Mar 08, 2025).
8. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 26.03.2020: , 2020. [https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/C/COVID-19-Pandemie/Situationsberichte/Maerz-Aug\\_2020/2020-03-26-de.pdf](https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/C/COVID-19-Pandemie/Situationsberichte/Maerz-Aug_2020/2020-03-26-de.pdf) (accessed Mar 09, 2025).
9. Cazzoletti L, Zanolin ME, Tocco Tussardi I, et al. Risk Factors Associated with Nursing Home COVID-19 Outbreaks: A Retrospective Cohort Study. *International journal of environmental research and public health* 2021; **18**(16).
10. Comas-Herrera A, et al. Mortality associated with COVID-19 in care homes: international evidence. 2020. <https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19-outbreaks-in-care-homes-early-international-evidence/> (accessed Oct 15, 2020).
11. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet (London, England)* 2021; **398**(10300): 622-37.
12. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ (Clinical research ed)* 2021; **372**: n436.
13. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Frontiers in public health* 2021; **9**: 711616.
14. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *Journal of the American Medical Directors Association* 2020; **21**(7): 915-8.
15. Abrams HR, Loomer L, Gandhi A, Grabowski DC. Characteristics of U.S. Nursing Homes with COVID-19 Cases. *Journal of the American Geriatrics Society* 2020; **68**(8): 1653-6.

16. Abbasi J. "Abandoned" Nursing Homes Continue to Face Critical Supply and Staff Shortages as COVID-19 Toll Has Mounted. *Jama* 2020; **324**(2): 123-5.
17. Chen AT, Yun H, Ryskina KL, Jung HY. Nursing Home Characteristics Associated With Resident COVID-19 Morbidity in Communities With High Infection Rates. *JAMA network open* 2021; **4**(3): e211555.
18. Su Z, McDonnell D, Li Y. Why is COVID-19 more deadly to nursing home residents? *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2021; **114**(8): 543-7.
19. de Leo D, Trabucchi M. COVID-19 and the Fears of Italian Senior Citizens. *International journal of environmental research and public health* 2020; **17**(10).
20. Wolf-Ostermann K, Rothgang H, Domhoff D, et al. Zur Situation der Langzeitpflege in Deutschland während der Corona-Pandemie. 2020.
21. Heller E. Allgemeinverfügung des Ministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales (CoronaAVPflegeundBesuche) - Schutz von Pflegeeinrichtungen vor dem Eintrag von SARS-CoV-2-Viren unter Berücksichtigung des Rechts auf Teilhabe und sozialer Kontakte der pflegebedürftigen Menschen. 2020.  
[https://recht.nrw.de/lmi/owa/br\\_bes\\_text?anw\\_nr=1&gld\\_nr=&ugl\\_nr=2128&bes\\_id=44229&val=44229&ver=7&sg=2&aufgehoben=j&menu=1](https://recht.nrw.de/lmi/owa/br_bes_text?anw_nr=1&gld_nr=&ugl_nr=2128&bes_id=44229&val=44229&ver=7&sg=2&aufgehoben=j&menu=1) (accessed Oct 12, 2021).
22. Laumann K-J. Aufhebung des generellen Besuchsverbots in Einrichtungen der Pflege und der Eingliederungshilfe zum Muttertag. 2020.  
<https://www.land.nrw/pressemitteilung/aufhebung-des-generellen-besuchsverbots-einrichtungen-der-pflege-und-der> (accessed Oct 10, 2020).
23. Fell A, Beaudoin A, D'Heilly P, et al. SARS-CoV-2 Exposure and Infection Among Health Care Personnel - Minnesota, March 6-July 11, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2020; **69**(43): 1605-10.
24. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Annals of internal medicine* 2020; **173**(5): 362-7.
25. Stemler J, Kramer T, Dimitriou V, et al. Mobile PCR-based surveillance for SARS-CoV-2 to reduce visiting restrictions in nursing homes during the COVID-19 pandemic: a pilot study. *Infection* 2022; **50**(3): 607-16.
26. Stemler J, Cornely OA, Noack-Schönborn T, et al. Web-based, rapid and contactless management of ambulatory patients for SARS-CoV-2-testing. *BMC infectious diseases* 2021; **21**(1): 535.
27. Filchakova O, Dossym D, Ilyas A, Kuanysheva T, Abdizhamil A, Bukasov R. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta* 2022; **244**: 123409.
28. Sabat J, Subhadra S, Rath S, et al. A comparison of SARS-CoV-2 rapid antigen testing with realtime RT-PCR among symptomatic and asymptomatic individuals. *BMC infectious diseases* 2023; **23**(1): 87.
29. Love J, Wimmer MT, Toth DJA, et al. Comparison of antigen- and RT-PCR-based testing strategies for detection of SARS-CoV-2 in two high-exposure settings. *PloS one* 2021; **16**(9): e0253407.
30. Homza M, Zelena H, Janosek J, et al. Covid-19 antigen testing: better than we know? A test accuracy study. *Infectious diseases (London, England)* 2021; **53**(9): 661-8.
31. Lindner AK, Nikolai O, Rohardt C, et al. Diagnostic accuracy and feasibility of patient self-testing with a SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid test. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2021; **141**: 104874.
32. Wang YH, Wu CC, Bai CH, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of COVID-19 antigen tests: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2021; **84**(11): 1028-37.

33. Kahn M, Schuierer L, Bartenschlager C, et al. Performance of antigen testing for diagnosis of COVID-19: a direct comparison of a lateral flow device to nucleic acid amplification based tests. *BMC infectious diseases* 2021; **21**(1): 798.
34. Siekmann M. Corona-Zahlen für Kreisfreie Stadt Köln. 2025. <https://www.corona-in-zahlen.de/landkreise/sk%20k%C3%B6ln/> (accessed Mar 11, 2025).
35. Rios P, Radhakrishnan A, Williams C, et al. Preventing the transmission of COVID-19 and other coronaviruses in older adults aged 60 years and above living in long-term care: a rapid review. *Systematic reviews* 2020; **9**(1): 218.
36. Yen MY, Schwartz J, King CC, Lee CM, Hsueh PR. Recommendations for protecting against and mitigating the COVID-19 pandemic in long-term care facilities. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2020; **53**(3): 447-53.
37. Rennert L, McMahan C, Kalbaugh CA, et al. Surveillance-based informative testing for detection and containment of SARS-CoV-2 outbreaks on a public university campus: an observational and modelling study. *The Lancet Child & adolescent health* 2021; **5**(6): 428-36.
38. Gómez Vázquez JP, García YE, Schmidt AJ, Martínez-López B, Nuño M. Testing and vaccination to reduce the impact of COVID-19 in nursing homes: an agent-based approach. *BMC infectious diseases* 2022; **22**(1): 477.
39. Hatfield KM, Reddy SC, Forsberg K, et al. Facility-Wide Testing for SARS-CoV-2 in Nursing Homes - Seven U.S. Jurisdictions, March-June 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2020; **69**(32): 1095-9.
40. Mehta HB, Li S, Goodwin JS. Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infections, Hospitalization, and Mortality Among US Nursing Home Residents. *JAMA network open* 2021; **4**(3): e216315.
41. Williams LR, Emary KRW, Phillips DJ, et al. Implementation and adherence to regular asymptomatic testing in a COVID-19 vaccine trial. *Vaccine* 2024: 126167.
42. Liu F, Panagiotakos D. Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and opportunities. *BMC medical research methodology* 2022; **22**(1): 287.
43. Smith DRM, Duval A, Pouwels KB, et al. Optimizing COVID-19 surveillance in long-term care facilities: a modelling study. *BMC medicine* 2020; **18**(1): 386.
44. Tang S, Sanchez Perez M, Saavedra-Campos M, et al. Mass testing after a single suspected or confirmed case of COVID-19 in London care homes, April-May 2020: implications for policy and practice. *Age and ageing* 2021; **50**(3): 649-56.
45. Barker RO, Astle A, Spilsbury K, Hanratty B. COVID-19 testing during care home outbreaks: the more the better? *Age and ageing* 2021; **50**(5): 1433-5.
46. McGarry BE, Gandhi AD, Barnett ML. Covid-19 Surveillance Testing and Resident Outcomes in Nursing Homes. *The New England journal of medicine* 2023; **388**(12): 1101-10.
47. Janus SIM, Schepel AAM, Zuidema SU, de Haas EC. How Typical is the Spectrum of COVID-19 in Nursing Home Residents? *Journal of the American Medical Directors Association* 2021; **22**(3): 511-3.e3.
48. Brown KA, Jones A, Daneman N, et al. Association Between Nursing Home Crowding and COVID-19 Infection and Mortality in Ontario, Canada. *JAMA internal medicine* 2021; **181**(2): 229-36.
49. Khairat S, Zalla LC, Adler-Milstein J, Kistler CE. U.S. Nursing Home Quality Ratings Associated with COVID-19 Cases and Deaths. *Journal of the American Medical Directors Association* 2021; **22**(10): 2021-5.e1.

50. Williams CS, Zheng Q, White AJ, et al. The association of nursing home quality ratings and spread of COVID-19. *Journal of the American Geriatrics Society* 2021; **69**(8): 2070-8.
51. Grobe N, Cherif A, Wang X, Dong Z, Kotanko P. Sample pooling: burden or solution? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2021; **27**(9): 1212-20.
52. Wunsch M, Aschemeier D, Heger E, et al. Safe and effective pool testing for SARS-CoV-2 detection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2021; **145**: 105018.
53. Choi JY, Smith DM. SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei medical journal* 2021; **62**(11): 961-8.
54. Funk T, Pharris A, Spiteri G, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2021; **26**(16).
55. Fan Y, Li X, Zhang L, Wan S, Zhang L, Zhou F. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal transduction and targeted therapy* 2022; **7**(1): 141.
56. Karim SSA, Karim QA. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)* 2021; **398**(10317): 2126-8.
57. Witkowski JM, Fulop T, Bryl E. Immunosenescence and COVID-19. *Mechanisms of ageing and development* 2022; **204**: 111672.
58. Ciabattini A, Garagnani P, Santoro F, Rappuoli R, Franceschi C, Medagliani D. Shelter from the cytokine storm: pitfalls and prospects in the development of SARS-CoV-2 vaccines for an elderly population. *Seminars in immunopathology* 2020; **42**(5): 619-34.
59. Liu Z, Liang Q, Ren Y, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal transduction and targeted therapy* 2023; **8**(1): 200.
60. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age and ageing* 2021; **50**(2): 279-83.
61. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing research reviews* 2021; **65**: 101205.
62. Neuhann JM, Stemler J, Carcas AJ, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a first booster with BNT162b2 or full-dose mRNA-1273: A randomised VACCELERATE trial in adults  $\geq 75$  years (EU-COVAT-1). *Vaccine* 2023; **41**(48): 7166-75.
63. Kwon KT. Immune Responses and Breakthrough Infections After COVID-19 Vaccination. *Journal of Korean medical science* 2023; **38**(20): e185.
64. Schenkelberg T. Vaccine-induced protection in aging adults and pandemic response. *Biochemical and biophysical research communications* 2021; **538**: 218-20.
65. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022; **28**(2): 202-21.
66. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020; **586**(7830): 516-27.
67. Paul-Ehrlich Institut. Coronavirus und COVID-19. 2024. [https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?nn=169730&cms\\_pos=2](https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?nn=169730&cms_pos=2) (accessed Nov 14, 2024).
68. Gupta RK, Topol EJ. COVID-19 vaccine breakthrough infections. *Science (New York, NY)* 2021; **374**(6575): 1561-2.

69. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *The New England journal of medicine* 2021; **385**(16): 1474-84.
70. Zhang Y, Zhang H, Zhang W. SARS-CoV-2 variants, immune escape, and countermeasures. *Frontiers of medicine* 2022; **16**(2): 196-207.
71. Bundesregierung. Corona-Schutzmaßnahmen sind ausgelaufen. 2023. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/aktuelles/ende-corona-massnahmen-2068856> (accessed Nov 15, 2024).
72. Pang X, Lee BE, Gao T, et al. Early warning COVID-19 outbreak in long-term care facilities using wastewater surveillance: correlation, prediction, and interaction with clinical and serological statuses. *The Lancet Microbe* 2024; **5**(10): 100894.
73. Silk BJ, Scobie HM, Duck WM, et al. COVID-19 Surveillance After Expiration of the Public Health Emergency Declaration - United States, May 11, 2023. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2023; **72**(19): 523-8.
74. Wymant C, Ferretti L, Tsallis D, et al. The epidemiological impact of the NHS COVID-19 app. *Nature* 2021; **594**(7863): 408-12.
75. Ellmann S, Maryschok M, Schöffski O, Emmert M. The German COVID-19 Digital Contact Tracing App: A Socioeconomic Evaluation. *International journal of environmental research and public health* 2022; **19**(21).