

# **Diagnostische Genauigkeit von klinischen Zeichen und Symptomen bei Verdacht auf eine Covid-19- Infektion in der Hausarztpraxis**

**Katharina Luisa Rauscher**

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer  
**Doktorin der Medizin (Dr. med.)**  
genehmigten Dissertation.

**Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff**

## **Prüfende der Dissertation**

1. Prof. Dr. Antonius Schneider
2. apl. Prof. Dr. Christoph Spinner

Die Dissertation wurde am 01.12.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die TUM School of Medicine and Health am 11.04.2024 angenommen.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden am 25.11.2021 vorab online in anderer Form im NPJ Primary Care Respiratory Medicine veröffentlicht: *Schneider A, Rauscher K, Kellerer C, Linde K, Kneissl F, Hapfelmeier A. COVID-19 assessment in family practice-A clinical decision rule based on self-rated symptoms and contact history. NPJ Prim Care Respir Med. 2021 Nov 25;31(1):46. doi: 10.1038/s41533-021-00258-4. PMID: 34824286; PMCID: PMC8617029.*

*In dieser Arbeit wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten wurden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich war.*

# Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> _____	<b>IV</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> _____	<b>V</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> _____	<b>VI</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> _____	<b>1</b>
1.1 Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 – Epidemiologie, Verlauf, Diagnostik und Therapie _____	<b>1</b>
1.2 Maßnahmen zur Unterbrechung der Infektionskette _____	<b>7</b>
1.3 Virologische Diagnostik einer SARS-CoV-2 Infektion _____	<b>8</b>
1.3.1 PCR-Testung _____	<b>8</b>
1.3.2 Antigenschnelltest _____	<b>10</b>
1.4 Diagnostisches Management in den Hausarztpraxen _____	<b>11</b>
<b>2 ZIELSETZUNG</b> _____	<b>13</b>
<b>3 METHODEN</b> _____	<b>14</b>
3.1 Studiendesign _____	<b>14</b>
3.2 Indextest in den Hausarztpraxen _____	<b>16</b>
3.3 Referenztests in den Hausarztpraxen _____	<b>18</b>
3.3.1 PCR-Test für SARS-CoV-2 _____	<b>18</b>
3.3.2 Antigenschnelltest für SARS-CoV-2 _____	<b>18</b>
3.4 Fallzahlplanung _____	<b>19</b>
3.5 Auswahl der Studienteilnehmer _____	<b>20</b>
3.5.1 Einschlusskriterien _____	<b>20</b>

3.5.2	Ausschlusskriterien	20
3.5.3	Ethische und rechtliche Grundlagen	20
<b>3.6</b>	<b>Dateneingabe</b>	<b>21</b>
<b>3.7</b>	<b>Statistische Methoden</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Stichprobenbeschreibung</b>	<b>24</b>
<b>4.2</b>	<b>Ergebnisse mit PCR-Test als Referenzstandard</b>	<b>26</b>
4.2.1	Deskriptive Analysen	26
4.2.1.1	Soziodemographische Angaben	26
4.2.1.2	Symptome	27
4.2.1.3	Anamnestische Angaben	29
4.2.1.4	Kontakthistorie	30
4.2.2	Univariable Analysen der diagnostischen Genauigkeit zum rule in und rule out einer SARS-CoV-2 Infektion	31
4.2.2.1	Soziodemographische Angaben	31
4.2.2.2	Symptome	32
4.2.2.3	Anamnestische Angaben	34
4.2.2.4	Kontakthistorie	35
4.2.2.5	Kombinationen von Kontakthistorie und Symptomen	36
4.2.3	Multivariable Analysen der diagnostischen Genauigkeit zum rule in und rule out einer SARS-CoV-2 Infektion	40
4.2.3.1	Prognostische Modellierung: ROC-Analyse	40
4.2.3.2	Logistische Regression	42
4.2.3.3	Entscheidungsbaum	44
<b>4.3</b>	<b>Ergebnisse mit Antigentest als Referenzstandard</b>	<b>46</b>
4.3.1	Deskriptive Analysen	46
4.3.1.1	Soziodemographische Angaben	46
4.3.1.2	Symptome	47
4.3.1.3	Anamnestische Angaben	49
4.3.1.4	Kontakthistorie	50
4.3.2	Univariable Analysen der diagnostischen Genauigkeit zum rule in und rule out einer SARS-CoV-2 Infektion	51
4.3.2.1	Soziodemographische Angaben	51
4.3.2.2	Symptome	52

4.3.2.3	Anamnestic Angaben	54
4.3.2.4	Kontakthistorie	55
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>56</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion der Methoden</b>	<b>56</b>
5.1.1	Auswahl der Hausarztpraxen und Rekrutierung der Studienteilnehmer	56
5.1.2	Indextest in den Hausarztpraxen	58
5.1.3	Referenztest in den Hausarztpraxen	59
5.1.4	Limitationen der Studie	60
5.1.5	Stärken der Studie	60
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>62</b>
5.2.1	PCR-Test: Interpretation der Ergebnisse	62
5.2.1.1	Analyse der soziodemographischen Daten	62
5.2.1.2	Assoziation einzelner Symptome mit einem positiven PCR-Testergebnis	63
5.2.1.3	Assoziation anamnestischer Angaben mit einem positiven PCR-Testergebnis	70
5.2.1.4	Assoziation der Kontakthistorie mit einem positiven PCR-Testergebnis	71
5.2.1.5	Assoziation der Kombination der Fragebogenitems mit einem positiven PCR-Testergebnis	72
5.2.2	Antigentest: Interpretation der Ergebnisse	77
<b>5.3</b>	<b>Ausblick</b>	<b>80</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>81</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>83</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>86</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>97</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Akutes Atemnotsyndrom
AUC	Area under the curve
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CRP	C-reaktives Protein
dOR	diagnostische Odds Ratio
HCoV	Humane Coronaviren
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LR+	Positive Likelihood Ratio
LR-	Negative Likelihood Ratio
MERS-CoV	Middel east respiratory syndrome coronavirus
NPI	Nicht-pharmazeutische Interventionen
NPV	Negativer prädiktiver Wert
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PPV	Positiver prädiktiver Wert
RKI	Robert-Koch-Institut
ROC	Receiver operating characteristic
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
VOC	Variants of concern
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Abbildungsverzeichnis

<b>ABBILDUNG 1:</b> STUDIENABLAUF IN DEN HAUSARZTPRAXEN _____	15
<b>ABBILDUNG 2:</b> CORONA-FRAGEBOGEN _____	17
<b>ABBILDUNG 3:</b> STICHPROBENBESCHREIBUNG _____	25
<b>ABBILDUNG 4:</b> ROC-KURVE PCR-TEST _____	41
<b>ABBILDUNG 5:</b> ENTSCHEIDUNGSBAUM PCR-TEST _____	45

## Tabellenverzeichnis

<b>TABELLE 1:</b> GESCHLECHTERVERTEILUNG PCR-TESTS _____	26
<b>TABELLE 2:</b> ALTERSVERTEILUNG PCR-TESTS _____	27
<b>TABELLE 3:</b> DESKRIPTIVE STATISTIK DER SYMPTOME (PCR-TEST) _____	28
<b>TABELLE 4:</b> DESKRIPTIVE STATISTIK DER ANAMNESTISCHEN ANGABEN (PCR-TEST) ____	29
<b>TABELLE 5:</b> DESKRIPTIVE STATISTIK DER KONTAKTHISTORIE (PCR-TEST) _____	30
<b>TABELLE 6:</b> DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER SOZIODEMOGRAPHISCHEN ANGABEN (PCR-TEST) _____	31
<b>TABELLE 7:</b> DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER SYMPTOME (PCR-TEST) _____	33
<b>TABELLE 8:</b> DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER ANAMNESTISCHEN ANGABEN (PCR-TEST) _____	34
<b>TABELLE 9:</b> DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER KONTAKTHISTORIE (PCR-TEST) _____	35
<b>TABELLE 10:</b> DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER KOMBINATION ‚KEINE SYMPTOME‘, ‚KEINE KONTAKTHISTORIE‘, ‚KEINE REISEANAMNESE‘ (PCR-TEST) _____	36
<b>TABELLE 11:</b> DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER KOMBINATION MINDESTENS EINE POSITIVE ANTWORT BEI ‚KONTAKT‘, ‚GERUCHS-/GESCHMACKSVERLUST‘, ‚FIEBER‘, ‚PLÖTZLICHER KRANKHEITSBEGINN‘ (PCR-TEST) _____	37
<b>TABELLE 12:</b> DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER KOMBINATION ‚KEINE SYMPTOME‘, ‚KEINE REISEANAMNESE‘ OHNE VARIABLEN DER KONTAKTHISTORIE (SENSITIVITÄTSANALYSE) (PCR-TEST) _____	38
<b>TABELLE 13:</b> DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER KOMBINATION MINDESTENS EINE POSITIVE ANTWORT BEI ‚GERUCHS-/GESCHMACKSVERLUST‘, ‚FIEBER‘, ‚PLÖTZLICHER KRANKHEITSBEGINN‘ OHNE VARIABLEN DER KONTAKTHISTORIE (SENSITIVITÄTSANALYSE) (PCR-TEST) _____	39
<b>TABELLE 14:</b> MULTIVARIABLES REGRESSIONSMODELL DER FRAGEBOGENITEMS (PCR- TEST) _____	43
<b>TABELLE 15:</b> GESCHLECHTERVERTEILUNG ANTIGENTESTS _____	46
<b>TABELLE 16:</b> ALTERSVERTEILUNG ANTIGENTESTS _____	46
<b>TABELLE 17:</b> DESKRIPTIVE STATISTIK DER SYMPTOME (ANTIGENTEST) _____	48
<b>TABELLE 18:</b> DESKRIPTIVE STATISTIK ANAMNESTISCHE ANGABEN (ANTIGENTEST) ____	49
<b>TABELLE 19:</b> DESKRIPTIVE STATISTIK DER KONTAKTHISTORIE (ANTIGENTEST) _____	50
<b>TABELLE 20:</b> DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER DEMOGRAPHISCHEN ANGABEN (ANTIGENTEST) _____	51
<b>TABELLE 21:</b> DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER SYMPTOME (ANTIGENTEST) _____	53
<b>TABELLE 22:</b> DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER ANAMNESTISCHEN ANGABEN (ANTIGENTEST) _____	54
<b>TABELLE 23:</b> DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER KONTAKTHISTORIE (ANTIGENTEST) ____	55

# 1 Einleitung

## 1.1 Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 – Epidemiologie, Verlauf, Diagnostik und Therapie

Im Dezember 2019 brach in der chinesischen Stadt Wuhan eine bisher unbekannte Form einer Pneumonie aus. Dabei wurde ein neuartiges Coronavirus entdeckt, das später als SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) bezeichnet wurde und sich rasch auf globaler Ebene ausbreitete (Guo et al., 2020). Bis Ende 2020 wurden weltweit über 79 Millionen Infektionsfälle und mehr als 1,7 Millionen Todesfälle verzeichnet. Auch in Deutschland waren die Auswirkungen spürbar, mit 29.778 Todesfällen und rund 1,6 Millionen bestätigten Fällen bis zum Jahresende 2020 (WHO, 2020d). Angesichts dieser beunruhigenden Zahlen rückte die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose und effektiven Kontrolle der Infektionskette in den Fokus, um die Verbreitung des Virus einzudämmen und die Gesundheit der Bevölkerung zu schützen (Younes et al., 2020).

SARS-CoV 2 gehört zu den humanen Coronaviren (HCoVs), welche wiederum zu der Familie der Coronaviridae zählen und ist ein behülltes Virus mit einem RNA+-Genom (Wu et al., 2020). Sie führten zu einer Reihe von Erkrankungen, wie Erkältungen, Bronchitiden und Pneumonien (Pene et al., 2003, Kirtipal et al., 2020). HCoVs führten weltweit immer wieder zu Ausbrüchen (Wu et al., 2020). Diese stellten eine Bedrohung für die Menschheit und Wirtschaft dar und zogen katastrophale Konsequenzen nach sich, da das Virus unvorhersehbar schnell und leicht übertragbar war und zudem noch gerne mutierte (Kirtipal et al., 2020).

Im Jahr 2002 ereignete sich der erste Ausbruch mit einem Coronavirus in Foshan in China. Dieses Virus wurde als SARS-CoV bezeichnet (Ge et al., 2015). Anschließend breitete sich das Virus als eine globale Infektionswelle mit 8.096 infizierten Personen und 774 Toten in 28 Ländern aus (WHO, 2015).

In Jeddah, in Saudi-Arabien, entdeckte man im April 2012 ein neuartiges Coronavirus, welches als MERS-CoV (Middel east respiratory syndrome coronavirus) bezeichnet wurde. Mit 858 Toten lag die Mortalität damals bei 37 % (Ge et al., 2015, Sharma et al., 2021).

Im Jahr 2019 ereignete sich der bislang dritte Ausbruch eines Coronavirus mit SARS-CoV-2 in Wuhan in China. Von dort verbreitete sich das Virus mit hoher Geschwindigkeit im ganzen Land und durch Reisende dann auf der ganzen Welt (Guo et al., 2020). 55 % der Fälle, die vor dem 01.01.2020 auftraten, ließen sich zum Fischmarkt ‚Huanan Seafood Wholesale Market‘

in Wuhan zurückverfolgen (Chen et al., 2020). Allerdings blieb bis jetzt unklar, ob der Ursprung des Virus tatsächlich dort lag, denn der erste Indexfall im Dezember 2019 hatte beispielsweise keinen Kontakt zum Fischmarkt (WHO, 2020c). Es gab verschiedene Hypothesen zum Ursprung des Virus. Sehr wahrscheinlich wurde das Virus von einem tierischen Reservoir auf einen Zwischenwirt übertragen und nachfolgend an den Mensch weitergegeben (WHO, 2021b). Fledermäuse und Pangoline stellten das natürliche Reservoir der Coronaviren dar (Li et al., 2005, Zhou et al., 2020). Diskutiert wurden außerdem die direkte zoonotische Übertragung und die Entstehung des Virus durch einen Laborunfall in Wuhan, welche mit Coronaviren arbeiteten (WHO, 2021b). Die WHO bezeichnete die Entstehung des Virus durch einen Laborunfall in Wuhan jedoch als sehr unwahrscheinlich, da das Labor die höchsten Sicherheitsstandards besaß und keiner der Labormitarbeitenden über Covid-19 typische Symptome zum Zeitpunkt Dezember 2019 berichtete.

Am 16.01.2020 tauchte der erste positive Corona Fall in Thailand auf, gefolgt von Japan, Taiwan, USA, Vietnam, Nepal und Schweden (Helmy et al., 2020). Die WHO verzeichnete bereits am 18. März 2020 weltweit 179.111 Fälle und 7.426 Tote (Ciotti et al., 2019, Zhu et al., 2020). Die WHO erklärte am 11.03.2020 den Covid-19 Ausbruch offiziell zu einer Pandemie (WHO, 2020b). Zwei Tage später wurde Europa durch die steigenden Infektionsfälle zum neuen Zentrum der Pandemie ernannt, während in China die Inzidenzzahlen wieder sanken (WHO, 2020e).

SARS-CoV-2 entwickelte im Laufe der Zeit eine zunehmende Anzahl an Genomveränderungen, anhand derer das Virus in Varianten unterteilt wurde (Robert-Koch-Institut, 2021a). Vor allem die besorgniserregenden Varianten (Variants of concern (VOC)) waren äußerst beunruhigend, denn sie wiesen verschiedene Mutationen auf, welche mit einer höheren Übertragbarkeit und einer veränderten Immunantwort in Zusammenhang standen (Robert-Koch-Institut, 2021a). Die in Deutschland vorherrschende VOC war seit Ende 2020/Anfang 2021 vor allem die Alpha-Variante. Im Juni 2021 setzte sich vermehrt die Delta-Variante durch (Robert-Koch-Institut, 2021a). Seit dem Jahreswechsel 2021/2022 herrschte die Omikron Variante vor, welche durch eine leichtere Übertragbarkeit, jedoch durch eine geringere Krankheitsschwere gekennzeichnet war (Robert-Koch-Institut, 2023b, Robert-Koch-Institut, 2022b, Koch et al., 2023). Die VOCs Beta und Gamma spielten bisher in Deutschland eher eine untergeordnete Rolle (Stand 2023) (Robert-Koch-Institut, 2021a).

SARS-CoV-2 rief eine Reihe von verschiedenen Symptomen hervor oder ging auch mit einem asymptomatischen Verlauf einher. Als milde bis moderate Symptome wurden am häufigsten

Fieber und Husten genannt, gefolgt von Abgeschlagenheit und Geschmacks- und/oder Geruchsverlust. Weitere Symptome waren Auswurf, Dyspnoe, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie und/oder Somnolenz (Institut, 2021, Guan et al., 2020, Guo et al., 2020, Robert-Koch-Institut, 2020b, Robert-Koch-Institut, 2021b). Außerdem wurde von einem kleinen Teil der Patienten gastrointestinale Beschwerden berichtet, wie Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und/oder Diarrhoe (Chen et al., 2020, Zhang et al., 2020).

Laut Struyf et al. galten Husten, Fieber, Geruchs- und Geschmacksverlust als Hauptsymptome bei einer Covid-19 Erkrankung (Struyf et al., 2021).

81 % der Patienten durchliefen einen milden bis moderaten Krankheitsverlauf, bei 14 % der Erkrankten jedoch verschlechterte sich der Zustand sieben bis zehn Tage nach Symptombeginn. Sie entwickelten eine Pneumonie und/oder Hypoxämie. Zusätzlich wurden 14 % der hospitalisierten Patienten auf Grund von meist respiratorischer Insuffizienz oder anderen Komplikationen auf die Intensivstation zur Überwachung verlegt. Dort wurde über die Hälfte der erkrankten Personen invasiv beatmet. Die Fall/Verstorbenen Rate lag 2020 bei den unter 50-jährigen bei 0,1 % und bei den über 80-jährigen bei 10 %. (Robert-Koch-Institut, 2020b)

Häufige Komplikationen waren Verschlechterungen der Nierenfunktion, respiratorische Insuffizienz bis hin zum akuten Lungenversagen (ARDS), neurologische Auffälligkeiten, Kardiomyopathien, Beeinträchtigungen der Leberfunktion und thromboembolische Ereignisse. Ein weiteres Problem stellte das nach circa acht bis 15 Tagen nach Symptombeginn auftretende Hyperinflammationssyndrom dar, welches wiederum zu einem multiplen Organversagen führen konnte und mit einer hohen Mortalität assoziiert war (Robert-Koch-Institut, 2020b, Chen et al., 2020). Generell erkrankten Menschen ab dem 50. Lebensjahr mit und ohne Vorerkrankungen (wie z.B. Adipositas mit BMI >35, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Dialyse-Patienten, immunsupprimierte Patienten) häufig schwerer und erlitten dadurch einen komplizierteren Verlauf. Sie entwickelten schneller ein Atemnotsyndrom, einen septischen Schock, eine schwer einstellbare metabolische Azidose oder eine Koagulationsstörung (Huang et al., 2020, Robert-Koch-Institut, 2020b). Zudem erhöhten das männliche Geschlecht, Dyspnoe, Fieberpersistenz und eine ausgeprägte Lymphozytopenie die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen (Robert-Koch-Institut, 2020b).

Auch die Langzeitfolgen der Erkrankung waren nicht zu unterschätzen. Als ‚Long-COVID‘ wurden Krankheitssymptome definiert, die mehr als 4 Wochen nach Krankheitsbeginn andauerten (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) et al., 2022). Der Begriff ‚Post-

COVID-Syndrom' bezeichnete gesundheitliche Beschwerden, die länger als 12 Wochen nach der Infektion anhielten (Robert-Koch-Institut, 2021b). Betroffene Patienten wiesen eine große Bandbreite an Symptomen auf. Häufig wurde von Fatigue, Konzentrationsschwierigkeiten, Luftnot und eingeschränkter körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit berichtet (Koczulla A, 2022). Bei Huang et al. beschrieben 63 % der Patienten Fatigue oder Muskelschwäche sechs Monate nach der Erkrankung. Zusätzlich klagte ein Viertel der Betroffenen über Schlafprobleme, Angstzustände oder Depressionen (Huang et al., 2021). Bis 2023 ließ sich noch kein einheitliches Krankheitsbild abgrenzen und war somit Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Forschung (Robert-Koch-Institut, 2021b).

Als ein Verfahren zur Verlaufseinschätzung eignete sich unter anderem die Bildgebung, wie ein Röntgen Thorax oder eine computertomographische Aufnahme der Lunge. Zusätzlich war die Bestimmung von Laborparametern sinnvoll. Radiologische Veränderungen zeigten vor allem Milchglastrübungen und Konsolidierungen der Lunge (Guan et al., 2020, Zhang et al., 2020). In einer Studie von Pan et al. wurde die Entwicklung der computertomographischen Veränderungen der Lunge untersucht. Null bis vier Tage nach Symptombeginn waren bei über 40 % der Studienteilnehmer fokale bzw. multifokale Lungentrübungen und Konsolidierungen vorwiegend peripher sichtbar. Im Laufe der Erkrankung nahmen die Lungentrübungen weiter zu. Fast ein Viertel der Patienten entwickelte als Höhepunkt der Erkrankung (ca. 10.Tag) Lungenbeteiligungen mit scharf abgrenzbaren Milchglastrübungen, die von verdickten Inter- und Intralobulärsepten überlagert wurden (Crazy-Paving). Nach dem 14. Tag der Infektion zeigte sich bei einigen Erkrankten bereits eine partielle Auflösung der Konsolidierungen. Diese konnten aber teilweise bis drei Wochen nach der Infektion bestehen bleiben. (Pan et al., 2020)

Bei der Labordiagnostik zeigte sich bei Patienten mit einer bestätigten SARS-CoV-2 Infektion die Leukozytenzahl meist zu niedrig und es war eine Lymphozytopenie und manchmal auch Eosinopenie sichtbar. Zudem stieg das C-reaktive Protein (CRP) und die Laktatdehydrogenase (LDH) an, auch das Serum Amyloid A, die D-Dimere, das Procalcitonin und die Kreatinkinase waren bei einigen Patienten erhöht. (Zhang et al., 2020)

Ein erhöhtes D-Dimer konnte ein Anhaltspunkt für eine Gerinnungsaktivierung sein und damit ein Hinweis auf eine thromboembolische Komplikation (Robert-Koch-Institut, 2020b).

SARS-CoV-2 wurde vor allem über Aerosole und Tröpfcheninfektionen übertragen. Dies passierte größtenteils beim Atmen, Sprechen, Husten oder Niesen. Asymptomatische, wie auch symptomatische Personen konnten das Virus weitergeben. Menschen ohne Symptome galten allerdings als weniger ansteckend. Durch diesen Übertragungsweg verbreitete sich das Virus

mit hoher Geschwindigkeit. Auch wenn der Hauptübertragungsweg über die respiratorische Aufnahme virushaltiger Flüssigkeitspartikel geschah, war eine Weitergabe per Schmierinfektion nicht sicher auszuschließen. (Robert-Koch-Institut, 2020b)

So genannte „Superspreader-Events“ ereigneten sich vor allem, wenn infizierte Personen sich innerhalb großer Gruppen in Innenräumen ohne ausreichenden Abstand mit wenig Ventilation über einen längeren Zeitraum aufhielten (Meyerowitz et al., 2021).

Die Inkubationszeit stellte einen wichtigen Faktor für die Kontrolle und Überwachung der Pandemie dar. Die Inkubationszeit betrug ein bis zehn Tage, meist entwickelten Infizierte jedoch nach drei bis sieben Tagen erste Symptome (Guo et al., 2020). Aus diesem Grund wurde die Quarantänezeit auf 14 Tage festgelegt, da in diesem Zeitraum infizierte Patienten erste Krankheitszeichen zeigen sollten (Ciotti et al., 2019, Lauer et al., 2020).

Die Infektiosität begann zwei bis drei Tage vor Symptombeginn bis einen Tag nach Symptombeginn. Der Höhepunkt fiel auf den letzten Tag, bei dem der Patient noch keinerlei Covid-19 Symptome aufwies. (He et al., 2020b, Lauer et al., 2020)

Im Durchschnitt war ein Infizierter zehn Tage lang ansteckend, diese Zeit konnte sich allerdings bei Patienten verlängern, die Komplikationen hatten oder immunsupprimiert waren (Robert-Koch-Institut, 2020b).

Durch die weltweite Zunahme an Infektionen, wurden verschiedene Präventionsmaßnahmen unternommen, um die Pandemie einzudämmen. Die Absage öffentlicher Veranstaltungen, die Reduktion privater Kontakte, die Schließungen der Schulen, die Verlagerung der Arbeit nach Hause und die Kontaktverfolgungen erzielten die wirksamsten Erfolge im Hinblick auf die Inzidenzzahlen. Die Einschränkungen im internationalen Reiseverkehr hatten nur einen kurzlebigen, aber dafür frühen Effekt auf die Bremsung der Pandemieausbreitung. (Askitas et al., 2021, Liu et al., 2021)

Die Therapie von Covid-19 erfolgte je nach Schweregrad der Erkrankung. Generell wurde jeder Patient isoliert, entweder zu Hause oder in der Klinik. Es existierte bis 2023 noch keine kausale Therapie, weshalb weitestgehend symptomatisch behandelt wurde. Die symptomatische Therapie erfolgte mittels fiebersenkender Mittel, Schmerzmedikation und kontrollierter Flüssigkeitstherapie. Bei einer milden Verlaufsform wurde rein symptomatisch behandelt und keine Antibiose gegeben. Wenn eine moderate Pneumonie vorlag, wurde nur eine Antibiose verordnet, wenn der begründete Verdacht einer bakteriellen Infektion vorlag. (Russell et al., 2021)

Zusätzlich wurden die Vitalparameter der Patienten vermehrt überwacht – entweder im Krankenhaus über einen Monitor oder zu Hause über den Hausarzt. Bei einer schweren Pneumonie wurde je nach Sauerstoffsättigung eine Sauerstofftherapie über eine Nasenbrille begonnen. Der Erkrankte wurde auf eine Intensivstation verlegt, wenn vermehrt Dyspnoe, Hypoxämie oder eine Fieberpersistenz auftrat. Dies waren alle Faktoren, die auf einen kritischen Verlauf hinwiesen. Dort wurde sich, je nach Schweregrad, für eine Beatmungsform entschieden. Zuerst wurde mit einer nicht invasiven Beatmungsform versucht den Patienten zu stabilisieren. Falls dies nicht ausreichte, kam die endotracheale Intubation und nachfolgend eine invasive Beatmungsmethode zum Einsatz. Eine Versorgung mittels einer ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) konnte bei einem akuten Atemnotsyndrom erwogen werden, wenn der Patient trotz adäquater Beatmung eine refraktäre Hypoxämie zeigte. Eine zusätzliche Komplikation stellte der septische Schock dar. Dieser wurde durch die Gabe von kristalloiden Lösungen und Vasopressoren behandelt. Generell wurde bei beatmeten Patienten eine Bauchlagerung von mehreren Stunden pro Tag empfohlen. (Robert-Koch-Institut, 2020b, WHO, 2021a)

Medikamentös war die Gabe von Immunmodulatoren, wie Kortikosteroide, Baricitinib oder Tocilizumab bei einem schweren Covid-19 Verlauf hilfreich (Group, 2020, Stefan Kluge et al., 2022). Die S3 Leitlinie zur Therapie von Covid-19 Patienten empfahl bei schweren Verläufen zusätzlich zur immunmodulatorischen Therapie auch antivirale Therapieansätze. Zum einen konnte Nirmatrelvir/Ritonavir oder Molnupiravir innerhalb der ersten fünf Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Zum anderen stand das Virostatikum Remdesivir zur Verfügung, welches innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptombeginn empfohlen wurde. (Stefan Kluge et al., 2022)

Außerdem wurde eine Thromboseprophylaxe auch schon im frühen Erkrankungsstadium befürwortet, da dies die Mortalität senkte (Nadkarni et al., 2020).

## 1.2 Maßnahmen zur Unterbrechung der Infektionskette

In Abwesenheit wirksamer Therapien und Impfstoffe zu Beginn der Pandemie waren nicht-pharmazeutische Interventionen (NPIs) entscheidend für die Kontrolle der Infektionen. Dazu gehörten Maßnahmen wie physische Distanzierung, Reisebeschränkungen, das Tragen von Gesichtsmasken sowie verstärkte PCR-Tests. Auch die Schließung von Schulen und Arbeitsstätten, sowie weitreichende Lockdowns wurden durchgeführt, um die Übertragung von SARS-CoV-2 zu reduzieren und weitere Pandemiewellen zu unterdrücken. (Chu et al., 2020, Lu et al., 2021, Rannan-Eliya et al., 2021, Flaxman et al., 2020)

Sichtbar wurde die Wirksamkeit dieser Maßnahmen oft erst nach ein bis drei Wochen und hing von der Intensität und Kombination der einzelnen Maßnahmen ab (Li et al., 2021).

In Deutschland wurde eine kontinuierliche Ausweitung der Testkapazitäten auf über 150.000 PCR-Tests pro Tag durchgeführt und ab Juni 2020 erfolgten manuelle Kontaktnachverfolgungen sowie die Einführung einer neuen mobilen App. Personen, die aus einem Risikogebiet nach Deutschland einreisten oder zurückkehrten, mussten sich verpflichtend in Quarantäne begeben. (Han et al., 2020)

Seit Zulassung des ersten Covid-19 Impfstoffes in Deutschland Ende 2020 entspannte sich die Pandemielage zusehends. Zu Beginn existierte ein Stufenschema für die Impfung. Auf Grund von begrenzten Kapazitäten konnten nicht alle Bürger sofort eine Impfung erhalten. Mittlerweile wurden mehrere Impfstoffe zugelassen und von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen. Seit Anfang 2023 gingen die Fallzahlen von SARS-CoV-2 so weit zurück, dass annähernd alle Schutzmaßnahmen aufgehoben wurden. Sogar die Testpflicht in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen wurde im April 2023 beendet. Unklar blieb, inwieweit die bislang verabreichten Covid-19-Impfungen ausreichend waren, da das Auftreten neuer Virusvarianten unvorhersehbar war. Außerdem ließ sich noch keine klare Saisonalität des Virus erkennen, wie es bei Influenza der Fall war. Aus diesem Grund werden auch in Zukunft die Testungen wahrscheinlich eine große Rolle spielen. (Koch et al., 2023, Vygen-Bonnet et al., 2021)

### 1.3 Virologische Diagnostik einer SARS-CoV-2 Infektion

Eine frühzeitige Diagnose nahm eine zentrale Rolle in der Kontrolle der Infektionskette ein (Younes et al., 2020). Zur virologischen Diagnostik des SARS-CoV-2 Virus standen entweder die Realtime Polymerase Kettenreaktion (RT-PCR) oder die Antigentests zur Verfügung, wobei die RT-PCR-Testung als Referenzstandard galt (WHO, 2020a). Im Folgenden wird auf die beiden Testarten detaillierter eingegangen.

#### 1.3.1 PCR-Testung

Die virologische Testung war eine der wichtigsten Säulen der Pandemiebekämpfung. Einerseits zur Erkennung der Infektion, andererseits zur weiteren Durchführung der Quarantänemaßnahmen (Robert-Koch-Institut, 2021b). Die RT-PCR-Testung stellte den Referenzstandard zur Erkennung einer SARS-CoV-2 Infektion dar und zeichnete sich durch eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität aus (Robert-Koch-Institut et al., 2021). Die Proben konnten aus den oberen und unteren Atemwegen gewonnen werden, also aus nasalen oder pharyngealen Abstrichen und aus dem Sputum oder der bronchoalveolären Lavage (BAL) (Gillissen, 2020). Die Sensitivität war ähnlich, wenn Nasen- und Rachenabstriche mit dem gleichen Tupfer kombiniert abgenommen wurden (Vlek et al., 2021). Zur Durchführung einer RT-PCR waren ein Labor, spezielle Materialien, gut ausgebildetes Personal und eine logistische Planung für den Versand der Proben und der Übermittlung der Ergebnisse erforderlich (Corman et al., 2021, Guglielmi, 2021).

#### Sensitivität und Spezifität

Tests mit einer hohen Sensitivität testen Patienten, die erkrankt sind, richtig positiv. Sie messen also den Anteil der tatsächlich Positiven, die auch richtigerweise als positiv (erkrankt) erkannt wurden. Tests mit hoher Spezifität filtern diejenigen Patienten heraus, die gesund sind. Sie messen also den Anteil der tatsächlich Negativen, die auch korrekterweise gesund sind. (Naeger et al., 2013)

Die Sensitivität und Spezifität lagen bei über 95 % in der klinischen Praxis, doch es gab zur Genauigkeit der Tests unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur. Der Grund dafür lag im Fehlen eines eindeutigen Referenzstandards für Covid-19-Tests und machte eine Bewertung der Testgenauigkeit schwierig. (Watson et al., 2020)

Einige Untersuchungen zeigten Sensitivitäten in der BAL von 93 %, im Sputum von 72 %, im Nasenabstrich von 63 % und im Rachenabstrich von 32 % (He et al., 2020a).

Fischer et al. verglichen mehrere Labore miteinander und fanden heraus, dass 64 (8,6 %) falsch negative Ergebnisse berichtet wurden und acht (1,1 %) falsch positive. Die Gefahr für falsch negative Testergebnisse stieg mit sinkender Viruslast an. (Fischer et al., 2021)

Die falsch negative Rate wurde bei Arevalo-Rodriguez et al. sogar auf ca. 13 % geschätzt (bei einer Sensitivität zwischen 70 % und 98 %) (Arevalo-Rodriguez et al., 2020).

In einer Studie von Bergmans et al. war zu lesen, dass die Sensitivität der PCR-Testungen zwischen 79-95 % schwankte. Diese war abhängig von der Qualität der Proben, dem Vorhandensein hemmender Faktoren, der präanalytische Verarbeitung und den spezifischen biologischen Merkmalen (Bergmans et al., 2020).

Der positive Virusnachweis hing außerdem von weiteren Faktoren ab, wie das Erkrankungsstadium und die Virusreplikationsrate (Wang et al., 2020c).

Die PCR-Testung war als diagnostischer Test sehr sinnvoll, aber nur wenn die Sensitivität hoch ist. Falsch negative Ergebnisse hatten schlimmere Auswirkungen auf das Pandemiegeschehen als falsch Positive. Die Person wurde nicht isoliert und konnte somit weitere Personen infizieren. Auch sollten Kliniker bei hoher Prätestwahrscheinlichkeit und negativem Testergebnis, den Test wiederholen bzw. das Testergebnis im klinischen Kontext interpretieren. (Woloshin et al., 2020, Bergmans et al., 2020)

Die Zahl der Testungen stieg zu Beginn der Pandemie massiv an, da sich nach und nach auch immer mehr asymptomatische Menschen testen ließen. Dadurch sank die Vortestwahrscheinlichkeit der Testungen immer weiter ab. Durch die zusätzlich sinkende Prävalenz der Erkrankung, sank auch der positiv prädiktive Wert der PCR-Tests. Die Bewertung der Vortestwahrscheinlichkeit beinhaltete Symptome, Covid-19-Anamnese, Antikörperpräsenz, potenzieller Kontakt gegenüber SARS-CoV-2 und die Wahrscheinlichkeit von Differentialdiagnosen. (Surkova et al., 2020)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Interpretation der PCR-Testergebnisse von der Genauigkeit des Tests und der Vortestwahrscheinlichkeit abhing (Watson et al., 2020).

Zusätzlich zum PCR-Testergebnis konnte der CT-Wert (=cycle threshold) durch die Labore bestimmt werden. Dieser Wert galt als ein Messinstrument für die Viruslast und war hilfreich bei der Entscheidung, ob ein Patient noch als infektiös galt. Die Cut-off-Werte hierfür lagen bei 33-34. (La Scola et al., 2020)

Allerdings konnten auch Patienten mit einem CT-Wert von über 35 noch ansteckend sein (Singanayagam et al., 2020). Folglich unterschied sich der CT-Wert in den Laboren und den verwendeten Testsystemen (Robert-Koch-Institut, 2023a).

Eine besser Alternative stellte deshalb die Umrechnung des CT-Wertes in die Virus-RNA-Last dar, die mit Hilfe von quantitativen Referenzproben bestimmt werden konnte. Hiermit könnte das Ziel der Vergleichbarkeit der verschiedenen RT-PCR-Testsysteme erreicht werden. (Robert-Koch-Institut, 2023a, Vierbaum et al., 2022)

### **Indikationen zur Testung**

Es gab verschiedene Indikationen, wann ein Corona-Abstrich vorgenommen werden sollte. Er war indiziert bei Personen mit klinischem Verdacht auf eine Covid-19 Infektion, entweder basierend auf der Anamnese oder den angegebenen Symptomen oder wenn die Person als Kontaktperson galt. Darüber hinaus waren Tests in Ausbruchssituationen sinnvoll, ebenso bei Mitarbeitenden im Gesundheitswesen oder bei Aufnahme von Patienten. In Alten- und Pflegeeinrichtungen war eine Testung im Rahmen der Prävention ebenfalls wichtig. Es wurde jedoch im Allgemeinen davon abgeraten Massentestungen durchzuführen, da das Testergebnis nur eine Momentaufnahme darstellte. (Robert-Koch-Institut, 2021d)

### **1.3.2 Antigenschnelltest**

Antigenschnelltests stellten eine sinnvolle Ergänzung zu den PCR-Tests für die Pandemiebekämpfung dar. Sie basierten auf dem Nachweis von viralem Protein in respiratorischen Materialien (Robert-Koch-Institut, 2021d).

Ihr Ziel war die frühere Erkennung von Infektionen und dadurch eine schnellere Durchbrechung von Infektionsketten. Der Vorteil der Antigentests lag darin, dass sie direkt am Versorgungsort durchgeführt werden konnten und die Ergebnisse innerhalb weniger Minuten vorlagen. Zusätzlich konnten Patienten den Test auch selbst durchführen, da er einfach in der Handhabung war. (Robert-Koch-Institut et al., 2021, Seifried et al., 2021, Robert-Koch-Institut, 2020b, Robert-Koch-Institut, 2020a)

### **Sensitivität und Spezifität**

Die Sensitivitäten unterschieden sich je nachdem ob die getesteten Personen asymptomatisch (58,1 %) oder symptomatisch (72,0 %) zum Zeitpunkt der Testung waren. Außerdem stieg die Sensitivität bei hoher Viruslast an. Dies war meistens in der ersten Woche der Erkrankung der Fall. (Dinnes et al., 2021, WHO, 2020a)

Die Spezifitäten blieben unabhängig von der Symptompräsenz gleichbleibend hoch (88,9 %-100,0 %) (Dinnes et al., 2021, Corman et al., 2021). Allerdings variierte die diagnostische Genauigkeit je nach Hersteller (Brümmer et al., 2021).

## 1.4 Diagnostisches Management in den Hausarztpraxen

Eine besondere Stellung in der medizinischen Versorgung nahmen die Hausarztpraxen ein. Sie waren die erste Anlaufstelle von Patienten mit jeglichen Beschwerden und arbeiteten somit in einem Niedrigprävalenzbereich. Auch die Covid-19 Pandemie stellte die allgemeinmedizinischen Praxen, wie alle medizinischen Einrichtungen, vor eine Herausforderung. Um den Kontakt mit infizierten Patienten zu reduzieren, wurden neue Sprechstundensysteme entwickelt und implementiert. Immer wichtiger wurden in diesem Bezug Telefon- und Videosprechstunden. Darüber hinaus wurden separate Bereiche für Infektionsfälle oder sogar spezielle Infektsprechstunden in den Praxen eingerichtet. Für zahlreiche Praxen bedeutete dies eine neue Herangehensweise im Umgang mit ihren Patienten. (Greenhalgh et al., 2020a, Wernhart et al., 2020, Muñoz and López-Grau, 2020)

Wichtig war außerdem von Beginn an das Tragen von ausreichender Schutzkleidung, um sich selbst vor einer Infektion zu schützen. Diese Schutzkleidung umfasste Gesichtsschilder oder Brillen, FFP-2-Masken, Hauben, Handschuhe und Kittel. Allerdings stand zu Beginn der Pandemie nicht ausreichend Schutzkleidung zur Verfügung, so dass improvisierte und selbstgebastelte Gesichtsschilder und Masken verwendet werden mussten. (Muñoz and López-Grau, 2020, Wernhart et al., 2020)

In der ambulanten Versorgung stellten sich vor allem Covid-19 Erkrankte mit milder Symptomatik vor (Struyf et al., 2021). Dies ermöglichte die Behandlung von SARS-CoV-2 Infizierten aus der Ferne. Das Wichtigste waren zu Beginn der Erkrankung die Aufklärung der Patienten über die möglichen Symptome und über die Selbstisolierung. Der Zustand der Patienten mit einem komplizierten Verlauf verschlechterte sich meistens ab der zweiten Woche nach Symptombeginn. Für diesen Zeitraum war es wichtig als zuständiger Hausarzt ein Sicherheitsnetz für die Patienten aufzubauen, um den kritischen Zeitpunkt nicht zu verpassen. (Greenhalgh et al., 2020a)

Zu den „Red Flags“ der Covid-19 Erkrankung gehörten Atemnot, Brustschmerzen, blaue Lippen oder Gesicht und jede Art von Schocksymptomen. Allerdings beurteilten Greenhalgh et al. das Symptom ‚Atemnot‘ als ein schwer zu bewertendes Symptom aus der Ferne, da es keine ausreichenden diagnostischen Mittel gab, um es zu beurteilen. (Greenhalgh et al., 2020a)

Greenhalgh et al. versuchten außerdem ein Frühwarnsystem für Patienten zu entwickeln, wann der richtige Zeitpunkt für eine Krankenhauseinweisung war. Mit Hilfe des RECAP-V0-Bogens wurde überprüft, wann eine Eskalation der Covid-19 Therapie angestrebt werden

sollte. Der Fragebogen bestand aus einer „Red-Flag-Box“ und zehn weiteren Beurteilungsfragen. Dazu zählten Puls, Atemnot und ihr Verlauf, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Vorhandensein von Hypoxiesymptomen, Fieber, Dauer der Symptome, Gliederschmerzen, geistige Verwirrtheit und bekannte Risikofaktoren für einen kritischen Verlauf. (Greenhalgh et al., 2020b)

Am Klinikum Rechts der Isar entwickelten Wurzer et al. das Telecovid-System. Dieses zeichnete mittels Ohrsensor alle 15 Minuten die Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und die Temperatur bei teilnehmenden Covid-19 Patienten auf und übermittelte die Daten durchgehend an das Telecovid-Center am Klinikum. Die Werte der Patienten wurden mit Hilfe eines National Early Warning Scores (Punktevergabe von 0-3 je nach Werten und Summierung) interpretiert. Je nach Ergebnis konnten die Patienten dann frühzeitig in ein Krankenhaus eingewiesen werden. Durch das Telecovid-System konnte bei angespannter Pandemielage die Last der Hausarztpraxen reduziert werden und die Patienten fühlten sich besser und sicherer betreut. (Wurzer et al., 2021)

Für den hausärztlichen Bereich besaß vor allem die Symptomeingrenzung der Covid-19 Erkrankung einen hohen Stellenwert. Durch die Arbeit in einem Niedrigprävalenzbereich wurden viele Patienten mit verschiedenen Symptomen behandelt. Deshalb war es wichtig, die mit SARS-CoV-2 infizierten Personen schnell zu identifizieren und dadurch Infektionsketten zu durchbrechen (Tudrej et al., 2020). Wie bereits beschrieben, hing die Qualität einer Testung nicht nur von der Sensitivität bzw. Spezifität des jeweiligen Tests ab, sondern auch von der Vortestwahrscheinlichkeit. Wenn diese für COVID-19 höher war, stieg auch die Wahrscheinlichkeit, dass ein PCR-positiver Patient tatsächlich krank war. (Just et al., 2020a)

Auch die Prävalenz der Covid-19 Erkrankung konnte sich auf die Genauigkeit der PCR-Tests auswirken. Die Tests wurden in einer Population mit hoher Prävalenz entwickelt, aber in einer Umgebung mit niedriger Prävalenz angewandt. Das führte zu einer geringeren Sensitivität der Tests. (Usher-Smith et al., 2016)

## 2 Zielsetzung

Im Laufe der Covid-19 Pandemie wurden die Testkapazitäten nach und nach erweitert und so konnten sich die Bürgerinnen und Bürger vermehrt testen lassen. Dies war einerseits eine sinnvolle Maßnahme, um die Pandemie einzudämmen. Andererseits führte diese Teststrategie aber auch zu einem großen Verbrauch an Testkapazitäten, was immense Kosten und Zeit in Anspruch nahm.

Unter anderem aus diesen Gründen war es sinnvoll, gezieltere Teststrategien zu entwickeln und die Symptome, die eine Covid-19 Infektion definieren, genauer zu kennen. Außerdem mussten infizierte Patienten schnell und verlässlich identifiziert werden, damit anschließende Quarantänemaßnahmen und adäquate medizinische Versorgung ohne Verzögerung stattfinden konnten.

Folgende Ziele werden deshalb in dieser Arbeit beleuchtet:

- Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit von anamnestischen Fragen, Kontakthistorie und klinischer Symptomatik und deren Kombination
- Entwicklung von medizinischen Entscheidungsregeln, um in den Hausarztpraxen eine Covid-19-Infektion entweder anzunehmen oder auszuschließen
- Voraussetzungen und Möglichkeiten für den Verzicht eines Covid-19-Tests im Sinne der Ressourceneinsparung

### 3 Methoden

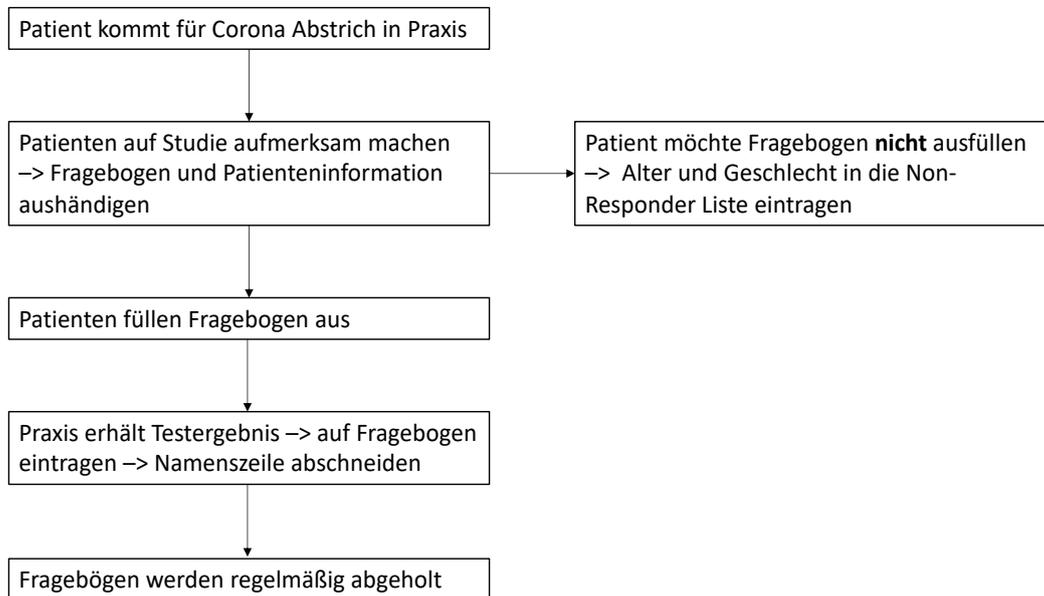
Im nachfolgenden Kapitel werden die Methoden aufgeführt und erklärt, die bei der Durchführung der Studie verwendet wurden.

#### 3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde vom Institut für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung unter der Leitung von Prof. Dr. med. Schneider durchgeführt. Es handelte sich bei dieser Studie um eine prospektive, multizentrische, diagnostische Querschnittsstudie, bei der 19 Hausarztpraxen im Großraum München teilnahmen. Diese Praxen sind Teil des Bayerischen Forschungsnetzwerkes, welches 210 Lehrpraxen beinhaltet. Die Studiendauer belief sich auf drei Monate - vom 25.11.2020 bis 26.02.2021. In dieser Zeit herrschte vor allem die Alpha-Variante (B.1.1.7.) vor (Robert-Koch-Institut, 2021a).

Volljährige Patienten, die zu einem SARS-CoV-2 Test in eine der beteiligten Hausarztpraxen kamen, wurden konsekutiv gebeten an der Studie teilzunehmen. Die Patienten wurden mündlich über die Studie aufgeklärt und bei Einverständnis zur Teilnahme an der Studie händigte man ihnen die Patienteninformation in Form eines Flyers und den Fragebogen aus. Es erfolgte somit eine kumulative Rekrutierung der Patienten, bis die angestrebte Stichprobengröße von  $n=100$  positiven Corona-Abstrichen erreicht wurde (s. Kapitel 3.4 Fallzahlplanung).

Der Patienteninformation konnte entnommen werden, dass der Patient mit dem Ausfüllen des Fragebogens in die Studienteilnahme einwilligte. Eine schriftliche Zustimmung musste somit nicht erfolgen, um den Zeitaufwand in den Praxen möglichst gering zu halten. Falls der Patient der Studienteilnahme zustimmte, füllte dieser den Fragebogen, wenn möglich, vollständig aus. Bei Fragen standen das Praxispersonal und die Ärzte vor Ort jederzeit zur Verfügung. Zusätzlich wurde der Patientename auf dem Fragebogen vermerkt, damit später das Abstrichergebnis von den Praxismitarbeitenden richtig zugeordnet und auf dem Fragebogen vermerkt werden konnte. Nachdem das Abstrichergebnis vorlag, konnte das Ergebnis auf dem Fragebogen notiert werden und die Namenszeile abgetrennt werden. Die ausgefüllten Fragebögen wurden regelmäßig bei den Praxen abgeholt. Somit erreichten nur vollkommen anonymisierte Bögen das Institut für Allgemeinmedizin. Der genaue Ablauf ist in Abbildung 1 nochmals schematisch dargestellt.



**Abbildung 1:** Studienablauf in den Hausarztpraxen

Eine weitere Möglichkeit der Studienteilnahme bestand in der telefonischen Abfrage des Fragebogens. Dabei wurden die Patienten von Praxismitarbeitenden am Telefon über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt und füllten den Fragebogen dann mündlich per Telefon mit den Patienten aus. Im Anschluss kamen die Patienten dann zum Abstrich in die Praxis, in der sie sich so kurz wie möglich aufhalten sollten und wurden beispielsweise in einem extra Zelt oder durch ein Fenster abgestrichen, ohne die Praxis überhaupt zu betreten. Dort wurde ihnen dann die Studieninformation ausgehändigt.

Zusätzlich wurden Alter und Geschlecht der Patienten auf einer Non-Responder-Liste vermerkt, die die Studienteilnahme ablehnten. Dies ermöglichte später eine Non-Responder-Analyse.

### 3.2 Indextest in den Hausarztpraxen

Als Indextest wurde ein einseitiger Fragebogen verwendet, welcher von Prof. Dr. med. Schneider vom Institut für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung unter Berücksichtigung der Internetseite des Robert-Koch-Institutes zum Thema Symptome und Risikofaktoren bei Covid-19 zusammengestellt wurde (Robert-Koch-Institut, 2021b, Schneider et al., 2021). Dieser ist in Abbildung 2 zu sehen. Er bestand insgesamt aus 18 Items, wobei elf Items die folgenden aktuellen Symptome abfragten: ‚Fieber‘, ‚Verlust des Geschmacksinnes und/oder der Geruchswahrnehmung‘, ‚trockener Husten‘, ‚akut aufgetretene Atemnot‘, ‚Halsschmerzen‘, ‚Gliederschmerzen‘, ‚Abgeschlagenheit‘, ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘, ‚Kopfschmerzen‘, ‚Schnupfen‘ und ‚Durchfall‘. Die Symptome sollten als subjektiv empfundene Krankheitszeichen wahrgenommen werden und nicht objektiv verifiziert werden, z.B. wurde keine Temperatur nachgemessen. Die weiteren sieben Items beinhalteten die Abfrage nach dem Raucherstatus, dem Vorliegen einer chronischen Erkrankung (und wenn ja welche), dem Kontakt zu einer Person mit Verdacht oder dem Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion, dem Aufenthalt in einem Risikogebiet sowie dem Alter und dem Geschlecht. Prinzipiell gab es immer die Möglichkeit entweder mit ‚ja‘ oder ‚nein‘ zu antworten. Bei dem Item ‚Fieber‘ gab es zusätzlich noch die Möglichkeit ‚weiß nicht‘ anzukreuzen. Unten auf dem Fragebogen konnte das Praxispersonal dann das Ergebnis des PCR bzw. Antigentests eintragen.

Das Ausfüllen des Fragebogens dauerte keine fünf Minuten und konnte somit gut in den Praxisablauf integriert werden. Die Patienten hatten die Möglichkeit den Fragebogen in ihrer Wartezeit im Wartezimmer auszufüllen.



**Technische Universität München**  
 Klinikum rechts der Isar,  
 Institut für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung  
 Univ.-Prof. Dr. med. A. Schneider, Ärztlicher Direktor

Name: \_\_\_\_\_



Wird abgetrennt

### Corona-Fragebogen

#### Haben Sie folgende Symptome?

1. Fieber?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> weiß nicht
2. Verlust des Geschmacksinnes und/oder der Geruchswahrnehmung?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
3. Trockener Husten?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
4. Akut aufgetretene Atemnot?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
5. Halsschmerzen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
6. Gliederschmerzen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
7. Abgeschlagenheit?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
8. Plötzlicher Krankheitsbeginn?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
9. Kopfschmerzen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
10. Schnupfen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
11. Durchfall?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	

#### Zusatzfragen

12. Rauchen Sie?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
13. Hatten Sie Kontakt mit jemandem, bei dem eine Corona-Virus-Infektion gesichert wurde?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
14. Hatten Sie Kontakt mit jemandem, der einen Verdacht auf eine Corona-Virus-Infektion hat?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
15. Haben Sie sich kürzlich in einem Corona-Risikogebiet aufgehalten?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
16. Haben Sie eine chronische Erkrankung?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Wenn ja: welche?

17. Alter in Jahren		
18. Geschlecht	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
	<input type="checkbox"/> divers	

**Vielen Dank für Ihre Teilnahme!**

Wird von der Praxis ausgefüllt:

Ergebnis Corona-Test: \_\_\_\_\_  PCR  ODER  Antigen-Test  
 (positiv/ negativ)

Studie „Corona-Diagnostik in der Hausarztpraxis“, Corona-Fragebogen, Version 1.0, 28.10.2020

Seite 1 von 1

Abbildung 2: Corona-Fragebogen

### **3.3 Referenztests in den Hausarztpraxen**

Als Referenztest in der vorliegenden Studie fungierte einerseits der PCR-Test und andererseits der Antigenschnelltest für SARS-CoV-2. Die Abstriche wurden von entsprechendem Fachpersonal vor Ort vorgenommen.

#### **3.3.1 PCR-Test für SARS-CoV-2**

Der direkte Nachweis des SARS-CoV-2-Virus erfolgte mittels einer PCR-Testung als Referenztest. Dabei wurde der Abstrich entweder nasopharyngeal oder oropharyngeal abgenommen, wobei der nasopharyngeale Abstrich die Referenzmethode darstellte und die bessere diagnostische Sensitivität besaß (Wang et al., 2020c, WHO, 2020c). Allerdings wurden die Rachenabstriche meist besser von den Patienten toleriert (Wölfel et al., 2020). Es konnten auch beide Abstricharten kombiniert werden (Robert-Koch-Institut, 2021c).

Die Proben wurden dann an das zuständige Labor der Praxis geschickt und das Ergebnis meist innerhalb von 48h mitgeteilt. Das Ergebnis wurde dann unten auf dem personalisierten Fragebogen eingetragen und die Namenszeile abgeschnitten.

#### **3.3.2 Antigenschnelltest für SARS-CoV-2**

Aus organisatorischen Gründen wurde bei dieser Studie gelegentlich auch ein Antigenschnelltest als Referenztest durchgeführt. Dies war zum Beispiel der Fall, wenn der Laborfahrer nicht mehr in die Praxis kam, keine Transportmedien mehr vorhanden waren oder das Testergebnis sofort benötigt wurde.

Dieser Test konnte direkt vor Ort durch das Praxispersonal abgenommen und ausgewertet werden. Bei den meisten Herstellern wurde ein nasopharyngealer Abstrich empfohlen und stellte eine sinnvolle Ergänzung zu den PCR-Testungen dar (WHO, 2020a). Die Sensitivität war allerdings niedriger als die der PCR-Tests, weshalb dieser weiterhin den Referenzstandard darstellte. Eine bessere Sensitivität wurde bei Patienten mit einer hohen Viruslast erreicht (Porte et al., 2020).

Ein positives Testergebnis stellte zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie nur einen Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion dar und wurde erst durch eine Nachtestung mittels PCR-Test verifiziert (Robert-Koch-Institut, 2021c). Auch hier wurde das Ergebnis unten auf dem personalisierten Fragebogen eingetragen und die Namenszeile abgeschnitten.

### **3.4 Fallzahlplanung**

Ein multiples binär logistisches Regressionsmodell sollte als Benchmark für die Erstellung des diagnostischen Algorithmus dienen. Es ist bekannt, dass für eine entsprechend konsistente Modell- und Parameterschätzung ein Verhältnis von mindestens 10:1 der sogenannten limitierenden Fallzahl und der zu schätzenden Parameter erforderlich ist (Harrell, 2001). Die limitierende Fallzahl ist dabei durch die Anzahl der Beobachtungen in der schwächer befüllten Klasse des binären Zielkriteriums gegeben. In der vorliegenden Studie sollte sie mindestens 100 betragen, bei Annahme einer Prävalenz von 10 % für positive SARS-CoV-2 Testergebnisse und einer Fallzahl von bis zu  $n=1000$  Patienten. Die geplante Fallzahl sollte somit die konsistente Schätzung von zehn Modellparametern ermöglichen. Die Rekrutierung endete, sobald die limitierende Fallzahl mindestens 100 betrug, das heißt wenn mindestens 100 positive Testergebnisse vorlagen und bis zu 1000 Patienten eingeschlossen wurden.

## **3.5 Auswahl der Studienteilnehmer**

### **3.5.1 Einschlusskriterien**

Insgesamt partizipierten Patienten aus 19 Hausarztpraxen in der Studie, die folgende Kriterien erfüllten:

- Patient mit Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion
- Patient, der zum Ausschluss einer SARS-CoV-2-Infektion einen Nasopharynx- bzw. Oropharynx-Abstrich für die Durchführung eines SARS-Cov-2 Tests bekam
- Patient hatte innerhalb der letzten drei Monate keinen positiven Test für SARS-CoV-2 (Ausschluss der Vorerkrankten)
- Alter über 18 Jahre
- Ausreichende Deutschkenntnisse
- Einwilligung in die Studienteilnahme

### **3.5.2 Ausschlusskriterien**

- Patient hatte in den letzten drei Monaten bereits einen positiven Test auf SARS-CoV-2 (Ausschluss der Vorerkrankten)
- Nicht einwilligungsfähiger Patient
- Patient hatte keine ausreichenden Deutschkenntnisse

### **3.5.3 Ethische und rechtliche Grundlagen**

Das Ausfüllen des Fragebogens war gleichbedeutend mit einer Einwilligung in die Studie. Hierfür wurde der Patient zuvor aufgeklärt und erhielt eine Patienteninformation in Papierformat. Aus der Studie ergaben sich keine Nachteile für die Patienten, da der Grund Ihres Arztbesuches der Corona-Abstrich war. Das Ausfüllen des Fragebogens nahm keine fünf Minuten in Anspruch und konnte gut in der Wartezeit oder nach der Abstrichentnahme umgesetzt werden. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München am 17.10.2022 genehmigt (Zeichen 659/20 S-EB).

Auch die Bestimmungen der länderspezifischen Datenschutzgesetzgebung wurden beachtet, indem während der gesamten Dokumentations- und Auswertungsphase die Studienteilnehmer lediglich anhand von Nummern identifiziert wurden. Die im Verlauf der Studie erhobenen Daten wurden auf elektronische Datenträger gespeichert und streng vertraulich behandelt. Eine Weitergabe an unbefugte Dritte wurde ausgeschlossen.

### **3.6 Dateneingabe**

Die Daten werden in das Programm IBM SPSS Statistics [IBM Corp, Armonk, NY] eingegeben und in die Software R [The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria] eingelesen.

### 3.7 Statistische Methoden

Die Verteilung quantitativer Daten wurde mit Hilfe von Mittelwert, Standardabweichung und Quantilen beschrieben. Durch absolute und relative Häufigkeiten wurden die qualitativen Daten präsentiert. Explorative Hypothesentests auf Gruppenunterschiede wurden mit Hilfe des t-Tests oder des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Für die Fragebogenitems wurde die diagnostische Güte mittels Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Werte (PPV), negativer prädiktiver Werte (NPV), positiver Likelihood-Ratios (LR+), negativer Likelihood-Ratios (LR-) und Odds Ratios (OR) ermittelt und die entsprechenden 95 % Konfidenzintervalle (KI) bestimmt. In vielen Ländern wurden Hochrisikokontakte in einer anderen Teststrategie behandelt wie symptomatische Patienten, deshalb wurden auch Sensitivitätsanalysen ohne die Variable ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ bestimmt.

Für eine multivariable Modellierung wurden statistische Modelle und Machine Learning Methoden verwendet. Dabei handelte es sich um einen Entscheidungsbaum, ein Random Forrest Modell und ein Lasso Modell, welches die beste kreuzvalidierte Güte ergab. Außerdem wurde ein Lasso-Modell und zwei multivariable logistische Regressionsmodelle erstellt. Diese wurden mit und ohne auf Informationskriterien basierender Variablenauswahl berechnet (Hastie, 2009).

Als Maßzahl zur Beschreibung der diagnostischen Güte der Modelle wurde die Area under the curve (AUC) aus der Receiver Operating Kurve (ROC-Kurve) bestimmt. Diese Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Genauigkeit anzeigt (Linden, 2006).

Eine Benchmark-Studie wurde durchgeführt, um die diagnostische Güte der Modelle durch fünffache Kreuzvalidierung zu vergleichen und zu validieren. So wurde jedes Modell wiederholt auf Teile der Daten (d.h. Trainingsdaten) angepasst und angewendet (d.h. Testdaten), um eine unverzerrte interne Validierung durchzuführen. Zur Effektschätzung und Interpretation wurde abschließend ein weiterer Entscheidungsbaum und ein multivariables Regressionsmodell auf die gesamten Daten gebildet. Für diese wurden Odds Ratios mit 95 %igen Konfidenzintervallen angegeben.

Zur Berechnung der Fallzahl wurde die Faustregel 1:10 für das Verhältnis der Modellparameter zur Anzahl der Beobachtungen in der weniger häufigen Ereignisklasse angewendet (Harrell, 2001). Daher wurde a priori eine begrenzte Stichprobengröße von 180 Testpositiven festgelegt, um eine konsistente Effektschätzung der 18 Modellparameter in einem multivariablen logistischen Regressionsmodell zu ermöglichen (Harrell, 2001).

Es flossen nur die Patienten in die statistische Analyse mit ein, bei denen ein kompletter Datensatz vorlag. Für die Hypothesentests wurde ein exploratives Signifikanzniveau von 5 % festgelegt. Die PCR-Ergebnisse standen uns täglich zur Verfügung, so dass Patienten bis zum Erreichen der vordefinierten Stichprobengröße in die Studie aufgenommen werden konnten. Alle Daten wurden doppelt eingegeben und ein Vergleich der beiden Datensätze vorgenommen. Im Falle einer Nichtübereinstimmung wurden die Variablen im Originalfragebogen überprüft und in den Datensatz übernommen.

Alle Methoden wurden im Artikel *COVID-19 assessment in family practice—A clinical decisionrule based on self-rated symptoms and contact history* beschrieben (Schneider et al., 2021).

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel wird die Studienpopulation beschrieben und die Ergebnisse der Studie präsentiert.

### 4.1 Stichprobenbeschreibung

Es wurden 1600 Patienten eingeladen an der vorliegenden Studie teilzunehmen. 62 Personen lehnten die Teilnahme ab. Von diesen 62 Patienten waren 59,7 % (n=37) männlich und das durchschnittliche Alter lag bei 46,4 Jahren (SD=20,0). Die Geschlechterverteilung ( $p=0,064$ ), sowie das Durchschnittsalter ( $p=0,179$ ) der Non-Responder zeigten keinen signifikanten Unterschied zu den Respondern. Durch die geringe Anzahl an Non-Respondern wurde eine Verzerrung so gut wie ausgeschlossen.

Somit nahmen insgesamt 1538 Personen an der Studie aktiv teil, von denen 1368 Patienten einen PCR-Test und 201 Patienten einen Antigentest erhielten. 31 von den 1538 Patienten bekamen einen Antigentest sowie einen PCR-Test. Von diesen hatten 13 Patienten ein negatives Ergebnis in beiden Testarten und 17 Patienten ein positives Ergebnis in Beiden. Ein Patient hatte ein negatives Antigentestergebnis, aber ein positives PCR-Testergebnis.

Zur statistischen Auswertung wurden nur vollständige Datensätze verwendet, weshalb insgesamt 260 Patienten ausgeschlossen wurden. Somit lag ein vollständiger Datensatz bei 1141 Patienten vor, die einen PCR-Test erhielten und bei 168 Patienten, die einen Antigentest erhielten.

Von den 1141 Patienten, die einen PCR-Test erhielten, resultierte bei 182 Patienten ein positives und bei 959 Patienten ein negatives Testergebnis.

Von den 168 Patienten, die einen Antigentest erhielten, resultierte bei 18 Patienten ein positives und bei 150 Patienten ein negatives Testergebnis.

Die Verteilung der Studienteilnehmer ist in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

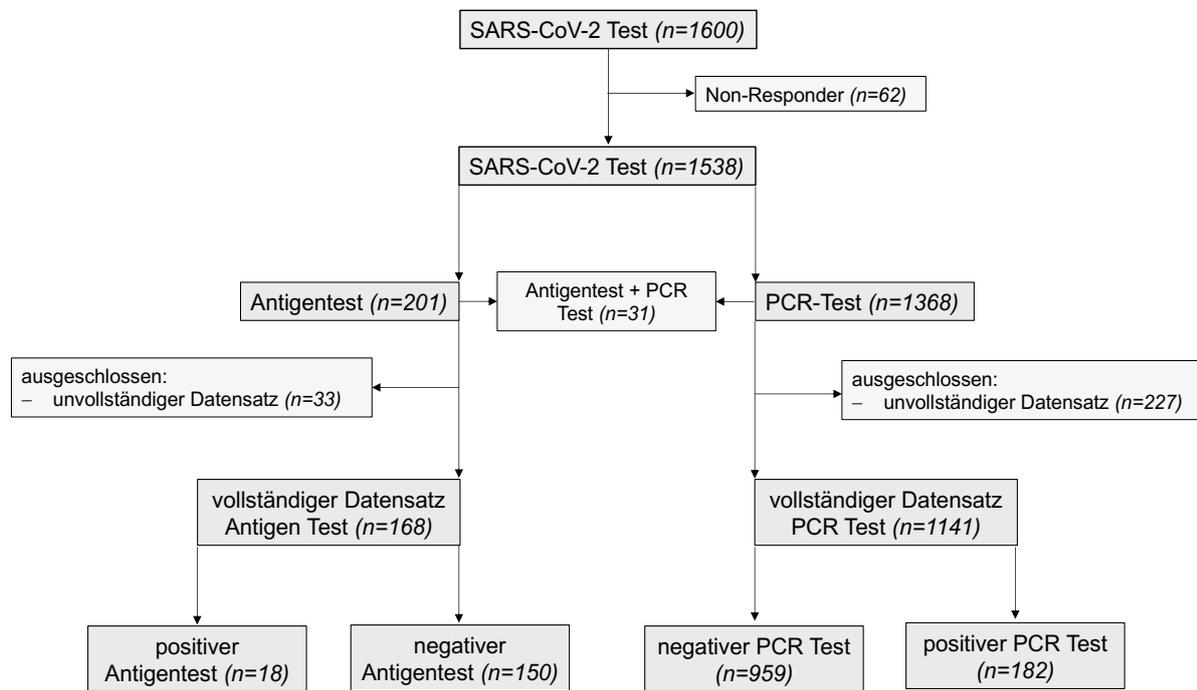


Abbildung 3: Stichprobenbeschreibung

## 4.2 Ergebnisse mit PCR-Test als Referenzstandard

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse mit PCR-Tests als Referenzstandard näher beleuchtet. Die folgenden Ergebnisse wurden teilweise bereits im Artikel *COVID-19 assessment in family practice—A clinical decision rule based on self-rated symptoms and contact history* veröffentlicht (Schneider et al., 2021).

### 4.2.1 Deskriptive Analysen

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der deskriptiven Analysen der PCR-Tests vorgestellt.

#### 4.2.1.1 Soziodemographische Angaben

Insgesamt erhielten 1368 Patienten einen PCR-Test. Bei 227 Patienten lagen jedoch unvollständige Datensätze vor, weshalb 1141 Patienten zur statistischen Auswertung herangezogen wurden. Davon waren 53,0 % (n=605) der Patienten weiblich.

15,9 % (n=182) von 1141 getesteten Patienten erhielten ein positives PCR-Testergebnis, wovon wiederum 51,6 % (n=94) weiblich waren (s. Tabelle 1, Tabelle 2). Die Geschlechterverteilung war mit einem p-Wert von 0,685 nicht signifikant.

Das Durchschnittsalter lag insgesamt bei 42,15 Jahren mit einer Standardabweichung von 16,39. Patienten mit positivem Corona-Test waren im Schnitt 44,41 Jahre alt, und damit 3 Jahre älter als Patienten mit negativem Corona-Test. Die Altersverteilung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,042. Der jüngste Patient war 18 Jahre alt, der Älteste 95 Jahre.

Auf Grund von unvollständigen Angaben konnten von 227 (16,6 %) Patienten nicht alle Daten ausgewertet werden. Diese Patienten waren im Schnitt 3 Jahre älter (p=0,030) und klagten öfter über trockenen Husten (42,1 %; p=0,013) oder Kopfschmerzen (47,7 %; p=0,057).

**Tabelle 1:** Geschlechterverteilung PCR-Tests

	Corona negativ	Corona positiv	Gesamt	p-Wert
<b>Weiblich</b>	511 (44,8 %)	94 (8,2 %)	605 (53,0 %)	0,685
<b>Männlich</b>	448 (39,2 %)	88 (7,7 %)	536 (46,9 %)	
<b>Gesamt</b>	959 (84,0 %)	182 (15,9 %)	1141 (100,0 %)	

**Tabelle 2:** Altersverteilung PCR-Tests

	Corona negativ	Corona positiv	Gesamt	p-Wert
<b>Mittelwert (SD)</b>	41,72 (16,33)	44,41 (16,59)	42,15 (16,39)	
<b>Bereich [in Jahren]</b>	18 – 92	18 – 95	18 – 95	0,042

#### 4.2.1.2 Symptome

In Tabelle 3 sieht man die deskriptive Statistik der elf Symptome im Zusammenhang mit dem PCR-Testergebnis. Es werden dort alle Symptome aufgeführt, die auch im Fragebogen abgefragt wurden.

Aus Tabelle 3 ist zu entnehmen, dass positiv getestete Personen am häufigsten über ‚Abgeschlagenheit‘ (53,8 %, n=98), ‚plötzlichen Krankheitsbeginn‘ (53,8 %, n=98), ‚Kopfschmerzen‘ (48,4 %, n=88), ‚Gliederschmerzen‘ (46,2 %, n=84), ‚trockenen Husten‘ (43,4 %, n=79) und ‚Schnupfen‘ (42,9 %, n=78) klagten.

Dahingegen verneinten 94,2 % (n=903) der Studienteilnehmer das Vorhandensein von ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ bei negativem Corona-Testergebnis.

Die p-Werte der Symptome lagen fast alle unter 0,05 und zeigten deshalb eine statistische Signifikanz gegenüber einer Corona Infektion. Nur die Symptome ‚Dyspnoe‘ (p=0,313), ‚Schnupfen‘ (p=0,185) und ‚Durchfall‘ (p=0,856) waren mit p-Werten über 0,05 nicht signifikant.

**Tabelle 3:** Deskriptive Statistik der Symptome (PCR-Test)

Fragebogen Item	Corona negativ (n=959)	Corona positiv (n=182)	Gesamt (n=1141)	p-Wert
<b>Symptome</b>				
1. Fieber				
Nein	789 (82,3 %)	112 (61,5 %)	901 (79,0 %)	
Ja	128 (13,3 %)	<b>62 (34,1 %)</b>	190 (16,7 %)	<b>&lt;0,001</b>
Weiß nicht	42 (4,4 %)	8 (4,4 %)	50 (4,4 %)	
2. Geruchs-/Geschmacksverlust				
nein	<b>903 (94,2 %)</b>	136 (74,7 %)	1039 (91,1 %)	<b>&lt;0,001</b>
Ja	56 (5,8 %)	46 (25,3 %)	102 (8,9 %)	
3. Trockener Husten				
nein	657 (68,5 %)	103 (56,6 %)	760 (66,6 %)	<b>0,002</b>
Ja	302 (31,5 %)	<b>79 (43,4 %)</b>	381 (33,4 %)	
4. Dyspnoe				
nein	<b>868 (90,5 %)</b>	169 (92,9 %)	1037 (90,9 %)	0,313
Ja	91 (9,5 %)	13 (7,1 %)	104 (9,1 %)	
5. Halsschmerzen				
nein	577 (60,2 %)	125 (68,7 %)	702 (61,5 %)	<b>0,030</b>
Ja	382 (39,8 %)	57 (31,3 %)	439 (38,5 %)	
6. Gliederschmerzen				
nein	693 (72,3 %)	98 (53,8 %)	791 (69,3 %)	<b>&lt;0,001</b>
Ja	266 (27,7 %)	<b>84 (46,2 %)</b>	350 (30,7 %)	
7. Abgeschlagenheit				
nein	540 (56,3 %)	84 (46,2 %)	624 (54,7 %)	<b>0,012</b>
Ja	419 (43,7 %)	<b>98 (53,8 %)</b>	517 (45,3 %)	
8. plötzlicher Krankheitsbeginn				
nein	681 (71,0 %)	<b>98 (53,8 %)</b>	779 (68,3 %)	<b>&lt;0,001</b>
Ja	278 (29,0 %)	84 (46,2 %)	362 (31,7 %)	
9. Kopfschmerzen				
Nein	582 (60,7 %)	94 (51,6 %)	676 (59,2 %)	<b>0,023</b>
Ja	377 (39,3 %)	<b>88 (48,4 %)</b>	465 (40,8 %)	
10. Schnupfen				
nein	598 (62,4 %)	104 (57,1 %)	702 (61,5 %)	0,185
Ja	361 (37,6 %)	<b>78 (42,9 %)</b>	439 (38,5 %)	
11. Durchfall				
nein	<b>817 (85,2 %)</b>	156 (85,7 %)	973 (85,3 %)	0,856
Ja	142 (14,8 %)	26 (14,3 %)	168 (14,7 %)	

### 4.2.1.3 Anamnestische Angaben

In Tabelle 4 werden die Fragebogenitems ‚Raucher‘ und ‚chronische Erkrankung‘ mit der jeweiligen Anzahl an Patienten aufgezeigt.

Insgesamt waren 75 % (n=856) der Teilnehmer Nichtraucher. 14,8 % (n=27) der positiv getesteten Patienten und 26,9 % (n=258) der negativ getesteten Patienten waren Raucher. Der p-Wert von  $p < 0,001$  zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Raucherstatus und einer Covid-19 Infektion.

An der Studie hatten insgesamt 26,1 % (n=298) eine chronische Erkrankung, wovon nur 10,4 % (n=31) ein positives Testergebnis erhielten. Hier lag der p-Wert bei 0,002 und war somit statistisch signifikant.

**Tabelle 4:** Deskriptive Statistik der anamnestischen Angaben (PCR-Test)

Fragebogen Item	Corona negativ (n=959)	Corona positiv (n=182)	Gesamt (n=1141)	p-Wert
<b>Anamnestische Angaben</b>				
Raucher				
nein	701 (73,1 %)	155 (85,2 %)	856 (75,0 %)	<0,001
Ja	258 (26,9 %)	27 (14,8 %)	285 (25,0 %)	
Chronische Erkrankung				
nein	692 (72,2 %)	151 (83,0 %)	843 (73,9 %)	0,002
Ja	267 (27,8 %)	31 (17,0 %)	298 (26,1 %)	

#### 4.2.1.4 Kontakthistorie

Mit Hilfe des Fragebogens wurde auch die Kontakthistorie abgefragt, welche in Tabelle 5 aufgelistet wird.

58,2 % (n=106) der Patienten, die Corona positiv waren, hatten eine positive Kontaktanamnese. Nur 8,2 % (n=15) hielten sich in einem Risikogebiet auf. 38,5 % (n=70) der infizierten Patienten hatten ‚Kontakt zu einer Verdachtsperson‘.

Bei dem Item ‚Aufenthalt in einem Risikogebiet‘ betrug der p-Wert 0,809 und war somit statistisch nicht signifikant. Mit p-Werten von unter 0,05 hatten ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ und ‚Kontakt mit einer Verdachtsperson‘ einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem positiven Testergebnis.

**Tabelle 5:** Deskriptive Statistik der Kontakthistorie (PCR-Test)

Fragebogen Item	Corona negativ (n=959)	Corona positiv (n=182)	Gesamt (n=1141)	p-Wert
<b>Kontakthistorie</b>				
Kontakt mit infizierter Person				
nein	764 (79,7 %)	76 (41,8 %)	840 (73,6 %)	<0,001
Ja	195 (20,3 %)	<b>106 (58,2 %)</b>	301 (26,4 %)	
Kontakt mit einer Person mit V.a. SARS-CoV-2 Infektion				
nein	799 (83,3 %)	112 (61,5 %)	911 (79,8 %)	<0,001
Ja	160 (16,7 %)	<b>70 (38,5 %)</b>	230 (20,2 %)	
Aufenthalt in einem Risikogebiet				
nein	885 (92,3 %)	167 (91,8 %)	1052 (92,2 %)	0,809
Ja	74 (7,7 %)	<b>15 (8,2 %)</b>	89 (7,8 %)	

#### 4.2.2 Univariable Analysen der diagnostischen Genauigkeit zum rule in und rule out einer SARS-CoV-2 Infektion

Nachfolgend werden die Ergebnisse der univariablen Analysen der diagnostischen Genauigkeit der PCR-Tests dargestellt.

##### 4.2.2.1 Soziodemographische Angaben

In Tabelle 6 werden die diagnostischen Kennwerte der demographischen Angaben der Patienten zusammengefasst. Der positive prädiktive Wert betrug beim ‚männlichen Geschlecht‘ 0,16 und beim ‚Alter über 39 Jahren‘ 0,19. Die Spezifität lag bei beiden Items über 0,50.

Das Odds Ratio des Alters betrug 1,56. Es wurde ein Cut-off Wert für die Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit des Alters benötigt. Dieser wurde auf >39 Jahre festgesetzt, da dies dem Altersmedian entsprach.

Das Odds Ratio des männlichen Geschlechts betrug 1,07, was mit einem leicht erhöhten Risiko einer Corona-Erkrankung einherging. Dieser Effekt konnte jedoch nicht über die Studie hinaus verallgemeinert werden.

**Tabelle 6:** Diagnostische Genauigkeit der soziodemographischen Angaben (PCR-Test)

Demographie	Geschlecht = männlich	Alter >39 Jahren
<b>Sensitivität</b>	0,48 (0,41-0,56)	0,60 (0,52-0,67)
<b>Spezifität</b>	0,53 (0,50-0,56)	0,51 (0,48-0,54)
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	0,16 (0,13-0,20)	0,19 (0,16-0,22)
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	0,84 (0,81-0,87)	0,87 (0,84-0,90)
<b>Positive Likelihood Ratio</b>	1,04 (0,88-1,22)	1,22 (1,07-1,40)
<b>Negative Likelihood Ratio</b>	0,97 (0,83-1,13)	0,79 (0,65-0,95)
<b>Diagnostische OR</b>	1,07 (0,78-1,47)	1,56 (1,13-2,15)

#### 4.2.2.2 Symptome

In Tabelle 7 wird die diagnostische Genauigkeit der einzelnen Symptome abgebildet, welche im Fragebogen abgefragt wurden.

Das höchste Odds Ratio mit 5,45 (95 %KI 3,44-8,38) bildete das Symptom ‚Geruchs- und Geschmacksverlust‘. Hervorzuheben waren auch die Symptome ‚Fieber‘ (OR 3,35; 95 %KI 2,34-4,80) und ‚Gliederschmerzen‘ (OR 2,23; 95 %KI 1,62-3,09) mit den zweit- bzw. dritthöchsten Odds Ratios. Das Vorhandensein dieser drei Symptome erhöhte somit die Wahrscheinlichkeit an Covid-19 erkrankt zu sein. Sie wiesen außerdem erhöhte positive prädiktive Werte von 0,46, 0,33 bzw. 0,24 auf. Die positiven Likelihood Ratios erreichten bei den Symptomen ‚Fieber‘ (LR+ 2,55; 95 %KI 1,97-3,31) und ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ (LR+ 4,33; 95 %KI 3,03-6,18) Werte weit über 1.

‚Abgeschlagenheit‘ (OR 1,50; 95 %KI 1,09-2,07) und ‚Kopfschmerzen‘ (OR 1,45; 95 %KI 1,05-1,99) gingen mit einem leicht erhöhten Risiko einer Infektion einher.

‚Schnupfen‘ (OR 1,24; 95 %KI 0,90-1,71) und ‚Durchfall‘ (0,96; 95 %KI 0,61-1,51) zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion.

‚Dyspnoe‘ (OR 0,73; 95 %KI 0,40-1,34) und ‚Halsschmerzen‘ (OR 0,69; 95 %KI 0,49-0,97) waren sogar mit einem reduzierten Risiko für eine Corona-Infektion assoziiert.

Generell kann gesagt werden, dass die Spezifitäten aller Symptome höher als die Sensitivitäten waren. Die Symptome ‚Fieber‘, ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Diarrhoe‘ und ‚Dyspnoe‘ zeigten eine Spezifität von über 0,80, wobei ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ mit 0,94 die höchste Spezifität besaß. Die Sensitivitäten waren vergleichsweise niedrig, wobei die höchste Sensitivität bei dem Symptom ‚Abgeschlagenheit‘ zu finden war (0,54).

Außerdem überschritten alle negativen prädiktiven Werte (NPV) die 80 % Marke, wohingegen die positiv prädiktiven Werte (PPV) niedriger waren.

Tabelle 7: Diagnostische Genauigkeit der Symptome (PCR-Test)

Symptome	1. Fieber - ja	2. Geruchs-/Geschmacksverlust	3. Trockener Husten	4. Dyspnoe	5. Halsschmerzen	6. Gliederschmerzen	7. Abgeschlagenheit	8. Plötzlicher Krankheitsbeginn	9. Kopfschmerzen	10. Schnupfen	11. Durchfall
<b>Sensitivität</b>	0,34 (0,27-0,41)	0,25 (0,19-0,32)	0,43 (0,36-0,51)	0,07 (0,04-0,12)	0,31 (0,25-0,39)	0,46 (0,39-0,54)	0,54 (0,46-0,61)	0,46 (0,39-0,54)	0,48 (0,41-0,56)	0,43 (0,36-0,50)	0,14 (0,10-0,20)
<b>Spezifität</b>	0,87 (0,84-0,89)	<b>0,94</b> (0,93-0,96)	0,69 (0,65-0,71)	0,91 (0,88-0,92)	0,60 (0,57-0,63)	0,72 (0,69-0,75)	0,56 (0,53-0,59)	0,71 (0,68-0,74)	0,61 (0,58-0,64)	0,62 (0,59-0,65)	0,85 (0,83-0,87)
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	0,33 (0,26-0,40)	<b>0,46</b> (0,37-0,56)	0,21 (0,17-0,25)	0,12 (0,07-0,20)	0,13 (0,10-0,16)	0,24 (0,20-0,29)	0,19 (0,16-0,23)	0,23 (0,19-0,28)	0,19 (0,15-0,23)	0,18 (0,14-0,22)	0,15 (0,10-0,22)
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	0,87 (0,85-0,89)	0,87 (0,85-0,89)	0,86 (0,84-0,89)	0,84 (0,81-0,86)	0,82 (0,79-0,85)	0,88 (0,85-0,90)	0,87 (0,84-0,89)	0,87 (0,85-0,90)	0,86 (0,83-0,89)	0,85 (0,82-0,88)	0,81 (0,82-0,86)
<b>Positive Likelihood Ratio</b>	2,55 (1,97-3,31)	4,33 (3,03-6,18)	1,38 (1,14-1,67)	0,75 (0,43-1,32)	0,79 (0,63-0,99)	1,66 (1,38-2,01)	1,23 (1,06-1,44)	1,59 (1,32-1,92)	1,23 (1,04-1,46)	1,14 (0,94-1,37)	0,96 (0,66-1,42)
<b>Negative Likelihood Ratio</b>	0,76 (0,68-0,85)	0,79 (0,73-0,86)	0,83 (0,72-0,94)	1,03 (0,98-1,07)	1,14 (1,02-1,28)	0,75 (0,65-0,86)	0,82 (0,69-0,97)	0,76 (0,66-0,87)	0,85 (0,73-0,99)	0,92 (0,80-1,05)	1,01 (0,94-1,07)
<b>Diagnostische OR</b>	<b>3,35</b> (2,34-4,80)	<b>5,45</b> (3,55-8,38)	1,67 (1,21-2,31)	0,73 (0,40-1,34)	0,69 (0,49-0,97)	2,23 (1,62-3,09)	1,50 (1,09-2,07)	2,10 (1,52-2,90)	1,45 (1,05-1,99)	1,24 (0,90-1,71)	0,96 (0,61-1,51)

### 4.2.2.3 Anamnestische Angaben

In der nachfolgenden Tabelle 8 wird die diagnostische Genauigkeit der anamnestischen Angaben dargestellt.

Man erkennt, dass chronische Erkrankungen (OR 0,53; 95 %KI 0,35-0,80) und eine positive Raucheranamnese (OR 0,47; 95 %KI 0,31-0,73) sogar mit einem reduzierten Risiko für eine Corona-Infektion assoziiert waren und statistisch nicht signifikant waren.

Auch hier waren die Spezifitäten höher als die Sensitivitäten. Die Sensitivitäten waren mit 0,17 (95 %KI 0,12-0,23) bzw. 0,15 (95 %KI 0,10-0,21) gering. Die positiven prädiktiven Werte lagen unter 10 %.

**Tabelle 8:** Diagnostische Genauigkeit der anamnestischen Angaben (PCR-Test)

Anamnestische Angaben	Raucher – ja	Chronische Erkrankung
<b>Sensitivität</b>	0,15 (0,10-0,21)	0,17 (0,12-0,23)
<b>Spezifität</b>	0,73 (0,70-0,76)	0,72 (0,69-0,75)
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	0,09 (0,06-0,13)	0,10 (0,07-0,14)
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	0,82 (0,79-0,84)	0,82 (0,79-0,85)
<b>Positive Likelihood Ratio</b>	0,55 (0,38-0,79)	0,61 (0,44-0,86)
<b>Negative Likelihood Ratio</b>	1,17 (1,08-1,25)	1,15 (1,06-1,24)
<b>Diagnostische OR</b>	0,47 (0,31-0,73)	0,53 (0,35-0,80)

#### 4.2.2.4 Kontakthistorie

Die diagnostische Genauigkeit der Kontakthistorie ist in Tabelle 9 zu sehen. Als einer der wichtigsten Punkte des Fragebogens stellte sich das Item ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ heraus. Dieses besaß das höchste Odds Ratio von allen Fragebogenitems mit 5,46 (95 %KI 3,91-7,63) und zeigte eine statistisch signifikante Assoziation mit einer Corona-Infektion. Somit war die Chance, sich mit Corona zu infizieren, wenn man Kontakt zu einer infizierten Person hatte, um das Fünffache erhöht. Ein wenig niedriger war die Wahrscheinlichkeit einer Infektion, falls der Kontakt mit einer Person stattfand, welche nur einen ‚Verdacht auf eine Corona-Infektion‘ hatte (OR 3,12). Die Spezifitäten lagen bei 0,80 (95 %KI 0,77-0,82) bzw. 0,83 (95 %KI 0,81-0,86) und die positiven prädiktiven Werte bei 0,35 (95 %KI 0,30-0,41) bzw. 0,30 (95 %KI 0,25-0,37). Bei einem ‚Aufenthalt in einem Risikogebiet‘ lag die Spezifität bei 0,92 (95 %KI 0,90-0,94). Das Odds Ratio betrug 1,07 (95 %KI 0,60-1,92) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem positiven Testergebnis. Hier war der positive prädiktive Wert mit 0,17 (95 %KI 0,10-0,26) nur leicht erhöht.

Zusammenfassend lassen diese Ergebnisse darauf schließen, dass der ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ ein erhöhtes Risiko einer Corona-Infektion mit sich brachte. Der ‚Aufenthalt in einem Risikogebiet‘ war nicht mit einer erhöhten Infektionswahrscheinlichkeit assoziiert.

**Tabelle 9:** Diagnostische Genauigkeit der Kontakthistorie (PCR-Test)

<b>Kontakthistorie</b>			
	<b>Kontakt mit einer infizierten Person</b>	<b>Kontakt mit einer Person mit V.a. SARS-CoV-2 Infektion</b>	<b>Aufenthalt in einem Risikogebiet</b>
<b>Sensitivität</b>	0,58 (0,51-0,65)	0,38 (0,31-0,46)	0,08 (0,05-0,13)
<b>Spezifität</b>	0,80 (0,77-0,82)	0,83 (0,81-0,86)	0,92 (0,90-0,94)
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	0,35 (0,30-0,41)	0,30 (0,25-0,37)	0,17 (0,10-0,26)
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	0,91 (0,89-0,93)	0,88 (0,85-0,90)	0,84 (0,82-0,86)
<b>Positive Likelihood Ratio</b>	2,86 (2,40-3,41)	2,31 (1,83-2,91)	1,07 (0,63-1,82)
<b>Negative Likelihood Ratio</b>	0,52 (0,44-0,62)	0,74 (0,66-0,83)	0,99 (0,95-1,04)
<b>Diagnostische OR</b>	5,46 (3,91-7,63)	3,12 (2,21-4,40)	1,07 (0,60-1,92)

#### 4.2.2.5 Kombinationen von Kontakthistorie und Symptomen

Die Tabellen 10-13 beziehen sich auf die Kombinationen verschiedener Fragebogenitems und deren diagnostische Genauigkeit bei der Identifizierung einer Corona-Infektion. In den Tabellen 12 und 13 wurde im zweiten Schritt zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse ohne die Variablen der Kontakthistorie durchgeführt.

Tabelle 10 zeigt die Kombination der Items eins bis 16 des Fragebogens (vgl. Abbildung 2), also alle Symptome, die anamnestischen Angaben, die Kontakthistorie und der Aufenthalt in einem Risikogebiet. Der negative prädiktive Wert bei komplett asymptomatischen Patienten ohne Kontaktanamnese und ohne Aufenthalt in einem Risikogebiet lag bei 1 (95 %KI 0,96-1). Eine Infektion mit SARS-CoV-2 konnte also mit 100 %iger Sicherheit ausgeschlossen werden, falls alle Fragebogenitems verneint wurden. Auch die Sensitivität lag bei 1 (95 %KI 0,98-1). Dies wurde bei 7,4 % (n=84) der Patienten beobachtet.

**Tabelle 10:** Diagnostische Genauigkeit der Kombination ‚keine Symptome‘, ‚keine Kontakthistorie‘, ‚keine Reiseanamnese‘ (PCR-Test)

Kombinationen	Keine Symptome, keine Kontakthistorie, keine Reiseanamnese
<b>Sensitivität</b>	<b>1,00</b> <b>(0,98; 1,00)</b>
<b>Spezifität</b>	0,09 (0,07; 0,10)
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	0,17 (0,15; 0,20)
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	<b>1,00</b> <b>(0,96; 1,00)</b>
<b>Positive Likelihood Ratio</b>	1,10 (1,07; 1,12)
<b>Negative Likelihood Ratio</b>	0,00 (0,00; -)
<b>Diagnostische OR</b>	-

Tabelle 11 zeigt die Kombination von mindestens einer positiven Antwort der Items ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘ und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘.

Diese Kombination war zu 0,96 (95 %KI 0,92-0,98) in der Lage, eine tatsächlich kranke Person zu erkennen (Sensitivität) und zu 0,46 (95 %KI 0,42-0,49) einen tatsächlich Gesunden zu erkennen (Spezifität). Hier betrug der negative prädiktive Wert 0,98 (95 %KI 0,96-0,99). Eine Infektion mit SARS-CoV-2 konnte also mit 98 %iger Sicherheit ausgeschlossen werden, falls die Fragen ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘ und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘ verneint wurden. Das negative Likelihood Ratio betrug 0,10 (95 %KI 0,05-0,19) und der positive prädiktive Wert 0,25 (95 %KI 0,22-0,28).

Hervorzuheben ist auch das Odds Ratio mit 18,29 (95 %KI 8,90-37,57). Dies wies darauf hin, dass das Vorhandensein dieser Merkmalskombination das Infektionsrisiko deutlich erhöhte. Die Kombination der vier genannten Symptome wies eine hohe diagnostische Leistungsfähigkeit auf.

**Tabelle 11:** Diagnostische Genauigkeit der Kombination Mindestens eine positive Antwort bei ‚Kontakt‘, ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘, ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘ (PCR-Test)

<b>Kombination ohne Variablen der Kontakthistorie (Sensitivitätsanalyse)</b>	
	<b>Mindestens eine positive Antwort bei ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘, ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘</b>
<b>Sensitivität</b>	0,96 (0,92; 0,98)
<b>Spezifität</b>	0,46 (0,42; 0,49)
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	<b>0,25</b> <b>(0,22; 0,28)</b>
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	<b>0,98</b> <b>(0,96; 0,99)</b>
<b>Positive Likelihood Ratio</b>	1,76 (1,65; 1,88)
<b>Negativ Likelihood Ratio</b>	0,10 (0,05; 0,19)
<b>Diagnostische OR</b>	18,29 (8,90; 37,57)

In den Tabellen 12 und 13 wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse ohne die Variablen der Kontakthistorie durchgeführt. Gründe dafür waren einerseits, dass in manchen Ländern für diese Patienten eine separate Teststrategie gefahren wurde und andererseits, dass manchmal die Kontakthistorie nicht nachvollziehbar war. Auch hier wurden zwei verschiedene Kombinationen von Items betrachtet.

Tabelle 12 bezieht sich auf mindestens eine positive Antwort der Items 1-12 bzw. 15-16 des Fragebogens (vgl. Abbildung 2), also alle Symptome, die anamnestischen Angaben und der Aufenthalt in einem Risikogebiet. Die Kontakthistorie wurde bei dieser Analyse ausgeschlossen.

Die Sensitivität fiel ohne Berücksichtigung der Kontaktvariablen von 1 (vgl. Tabelle 10) auf 0,91 (95 %KI 0,86-0,95). Auch der negative prädiktive Wert sank von 1 (vgl. Tabelle 10) auf 0,91 (95 %KI 0,85-0,95).

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient gesund war, wenn er keine Symptome aufwies und sich nicht in einem Risikogebiet aufhielt, lag also bei 91 %, wenn die Kontakthistorie unbekannt war. Das Odds Ratio betrug 2,03 (95 %KI 1,18-3,49) und zeigte damit eine statistische Signifikanz gegenüber einer Infektion mit SARS-CoV-2.

**Tabelle 12:** Diagnostische Genauigkeit der Kombination ‚keine Symptome‘, ‚keine Reiseanamnese‘ ohne Variablen der Kontakthistorie (Sensitivitätsanalyse) (PCR-Test)

<b>Kombination ohne Variablen der Kontakthistorie (Sensitivitätsanalyse)</b>	
<b>Keine Symptome, keine Reiseanamnese</b>	
<b>Sensitivität</b>	<b>0,91</b> <b>(0,86; 0,95)</b>
<b>Spezifität</b>	0,16 (1,14; 0,19)
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	0,17 (0,15; 0,20)
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	<b>0,91</b> <b>(0,85; 0,95)</b>
<b>Positive Likelihood Ratio</b>	1,09 (1,03; 1,15)
<b>Negativ Likelihood Ratio</b>	0,54 (0,33; 0,88)
<b>Diagnostische OR</b>	2,03 (1,18; 3,49)

Tabelle 13 zeigt die Kombination der Symptome ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘ und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘. Diese Kombination konnte mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,70 (95 %KI 0,63-0,77) Kranke als richtig krank erkennen (Sensitivität) und mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,62 (95 %KI 0,59-0,66) Gesunde als richtig gesund erkennen.

Die Sensitivität ohne die Kontaktvariable sank also von 0,96 (vgl. Tabelle 10) auf 0,70 (95 %KI 0,63-0,77). Der positive prädiktive Wert betrug 0,26 (95 %KI 0,22-0,30) und blieb im Vergleich zur Analyse unter Einbezug der Kontaktvariable konstant. Der negative prädiktive Wert sank von 0,98 (vgl. Tabelle 10) auf 0,92 (95 %KI 0,89-0,94).

Das negative Likelihood Ratio betrug 0,48 (95 %KI 0,38-0,60). Das Odds Ratio zeigte mit 3,94 (95 %KI 2,80-5,56) eine statistisch signifikante Assoziation mit einer Covid-19 Infektion.

**Tabelle 13:** Diagnostische Genauigkeit der Kombination Mindestens eine positive Antwort bei ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘, ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘ ohne Variablen der Kontakthistorie (Sensitivitätsanalyse) (PCR-Test)

<b>Kombination ohne Variablen der Kontakthistorie (Sensitivitätsanalyse)</b>	
	<b>Mindestens eine positive Antwort bei ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘, ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘</b>
<b>Sensitivität</b>	0,70 (0,63; 0,77)
<b>Spezifität</b>	0,62 (0,59; 0,66)
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	<b>0,26</b> <b>(0,22; 0,30)</b>
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	<b>0,92</b> <b>(0,89; 0,94)</b>
<b>Positive Likelihood Ratio</b>	1,87 (1,65; 2,12)
<b>Negativ Likelihood Ratio</b>	0,48 (0,38; 0,60)
<b>Diagnostische OR</b>	3,94 (2,80; 5,56)

### **4.2.3 Multivariable Analysen der diagnostischen Genauigkeit zum rule in und rule out einer SARS-CoV-2 Infektion**

Im Folgenden werden die multivariablen Analysen beschrieben, die für die PCR-Tests erstellt wurden. Dazu gehören neben der ROC-Kurve und den daraus resultierenden Werten (AUC) noch die logistische Regression und ein Entscheidungsbaum.

#### **4.2.3.1 Prognostische Modellierung: ROC-Analyse**

In Abbildung 4 ist die ROC-Kurve und die Area under the curve (AUC) der verschiedenen Modelle zu sehen, welche einen positiven PCR-Test vorhersagten.

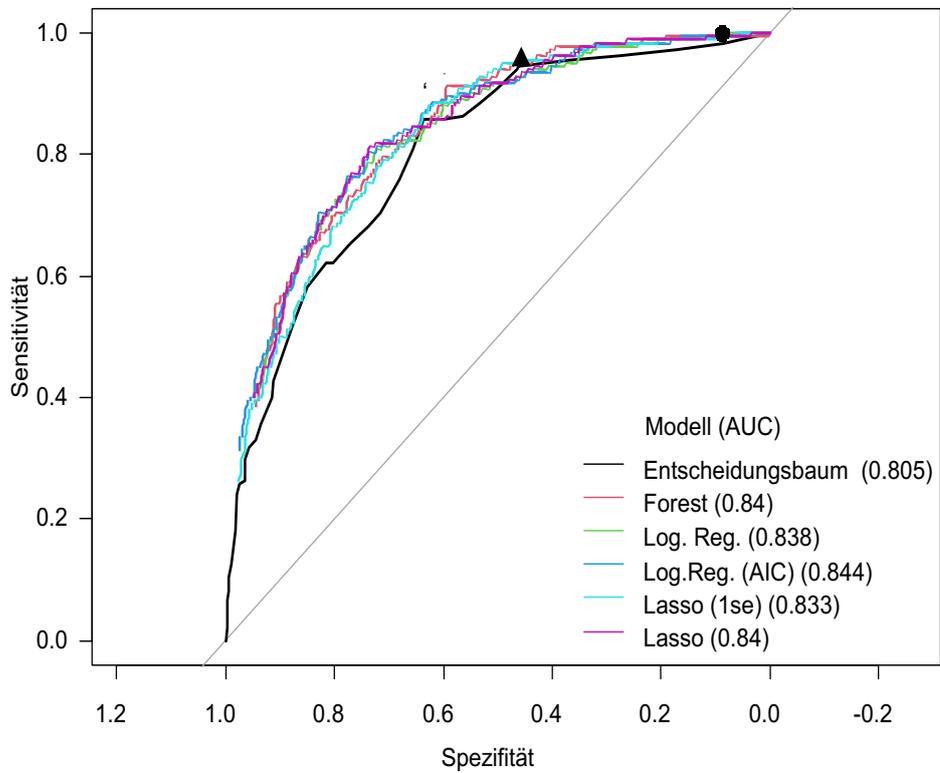
Alle 18 Items des Fragebogens wurden in diese Modelle aufgenommen, sowohl die Symptome als auch Alter, Geschlecht, die anamnestischen Faktoren und die Kontakthistorie. Die Sensitivität und Spezifität von speziellen Entscheidungsregeln wurden als individuelle Punkte hinzugefügt.

Die AUC der verschiedenen Modelle reichte von 0,805 bis 0,844 und die Ergebnisse lagen demnach alle nahe beisammen. Daraus resultierte eine hohe Übereinstimmung der diagnostischen Güte der Modelle. Die AUC von allen Modellen war außerdem größer als 0,5.

Die Sensitivität und Spezifität spezifischer Entscheidungsregeln wurden als einzelne Punkte in Abbildung 4 hinzugefügt. Der schwarze Kreis (●) steht für mindestens eine positive Antwort der Fragebogenitems 1-16 (s. Abbildung 2). Das schwarze Dreieck (▲) steht für mindestens eine positive Antwort der vier Merkmale: ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘ und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘.

Es wurde sich für die Modelle der logistischen Regression und des Entscheidungsbaumes entschieden, da diese Modelle leicht verständlich und einfach zu interpretieren sind. Die anderen getesteten Modelle sind weniger gut verständlich bzw. zu komplex, um sie darstellen zu können.

Im Folgenden wird auf das Regressionsmodell und den Entscheidungsbaum als Modelle der Wahl genauer eingegangen.



**Abbildung 4:** ROC-Kurve PCR-Test [(●): Mindestens eine positive Antwort der Fragebogenitems 1-16; (▲): Mindestens eine positive Antwort bei ‚Kontakt mit infizierter Person‘, ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘, ‚plötzlicher Krankheitsbeginn“]

#### 4.2.3.2 Logistische Regression

In Tabelle 14 wird das multivariable Regressionsmodell aller Fragebogenitems dargestellt. Dieses umfasst die adjustierten Odds Ratios mit den zugehörigen Konfidenzintervallen und den jeweiligen p-Werten. Die Fragebogenitems wurden jeweils in ihren Subkategorien nach ihren adjustierten Odds Ratios aus der multivariable Regressionsanalyse sortiert.

Das höchste adjustierte Odds Ratio mit 9,22 besaß das Item ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ und zeigte damit eine signifikante Assoziation mit einer Corona-Infektion. Zudem zeigten die Symptome ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘ und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘ hohe adjustierte Odds Ratios von 8,79, 4,25 bzw. 2,52. Diese drei Symptome galten als Schlüsselsymptome für eine Covid-19 Infektion.

‚Abgeschlagenheit‘ (OR 1,01), ‚Kopfschmerzen‘ (OR 1,14), ‚Schnupfen‘ (OR 1,05) und ‚Durchfall‘ (OR 0,91) zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion.

‚Dyspnoe‘ (OR 0,32) und ‚Halsschmerzen‘ (OR 0,52) waren sogar mit einem reduzierten Risiko für eine Corona-Infektion assoziiert.

Außerdem gingen das Vorhandensein chronischer Erkrankungen (OR 0,34) sowie eine positive Raucheranamnese (OR 0,45) mit einem reduzierten Risiko für eine Corona-Infektion einher und waren statistisch nicht signifikant.

Das adjustierte Odds Ratio des Alters betrug 1,03. Das Risiko einer Erkrankung stieg also mit höherem Lebensalter an. Das adjustierte Odds Ratio des männlichen Geschlechts betrug 1,17, was mit einem erhöhten Risiko einer Corona-Erkrankung einherging. Dieser Effekt konnte aber nicht über die Studie hinaus verallgemeinert werden.

Grundsätzlich stellten sich nach der Analyse des Fragebogens vier Schlüsselitems heraus, die bei dieser Studie die Wahrscheinlichkeit einer Covid-19 Infektion signifikant erhöhten. Dazu gehörten ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘ und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘.

**Tabelle 14:** Multivariablen Regressionsmodell der Fragebogenitems (PCR-Test)

Fragebogen Item	Adjustierte OR	p-Wert
<b>Soziodemographische Angaben</b>		
1. Geschlecht = männlich	1,17 (0,79-1,73)	0,436
2. Alter (in Jahren)	1,03 (1,01-1,05)	<0,001
<b>Symptome</b>		
3. Geruchs-/Geschmacksverlust	<b>8,79 (4,89-15,95)</b>	<0,001
4. Fieber - ja	<b>4,25 (2,56-7,09)</b>	<0,001
5. Plötzlicher Krankheitsbeginn	<b>2,52 (1,55-4,14)</b>	<0,001
6. Gliederschmerzen	1,72 (1,02-2,91)	0,041
7. Trockener Husten	1,69 (1,08-2,62)	0,020
8. Kopfschmerzen	1,14 (0,70-1,84)	0,598
9. Schnupfen	1,05 (0,67-1,65)	0,822
10. Abgeschlagenheit	1,01 (0,58-1,75)	0,978
11. Durchfall	0,91 (0,49-1,61)	0,742
12. Halsschmerzen	0,52 (0,32-0,83)	0,006
13. Dyspnoe	0,32 (0,14-0,69)	0,005
<b>Anamnestic Angaben</b>		
14. Raucher - ja	0,45 (0,25-0,76)	0,004
15. Chronische Erkrankung - ja	0,34 (0,20-0,57)	<0,001
<b>Kontakthistorie</b>		
16. Kontakt mit einer infizierten Person	<b>9,22 (5,61-15,41)</b>	<0,001
17. Aufenthalt in einem Risikogebiet	1,48 (0,67-3,08)	0,310
18. Kontakt mit einer Person mit V.a. SARS-CoV-2 Infektion	1,28 (0,78-2,07)	0,324

#### 4.2.3.3 Entscheidungsbaum

Zusätzlich zum Regressionsmodell wurde ein Entscheidungsbaum (vgl. Abbildung 5 ) gebildet, da hieraus Entscheidungsregeln für die Praxen direkt abgeleitet werden konnten. Die AUC für dieses Modells lag bei 81 %.

Die erste Entscheidungsregel des Baumes bildete das Item ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ ( $p < 0,001$ ). Zusätzlich flossen die Symptome ‚Fieber‘ ( $p < 0,001$ ), ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ ( $p < 0,001$ ) und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘ ( $p = 0,032$ ) in die Bildung des Entscheidungsbaumes mit ein und stellten somit die vier stärksten Prädiktoren des Risikos einer Covid-19 Erkrankung dar.

33 (2,9 %) Patienten hatten ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ und ‚Fieber‘. Bei diesen lag die Wahrscheinlichkeit einer Covid-19-Infektion bei 84,4 %.

Mit großer Sicherheit konnte eine Infektion mit SARS-CoV-2 bei 446 (39,1 %) der Teilnehmenden ausgeschlossen werden. Diese hatten weder ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, noch beschrieben sie ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘ oder einen ‚plötzlichen Krankheitsbeginn‘. Hier war die Wahrscheinlichkeit einer Covid-19 Infektion nur 1,8 %. Die Sensitivität in dieser Gruppe betrug 96 %, und der negative prädiktive Wert 98 % (vgl. Tabelle 10).

22 (1,9 %) Patienten hatten ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ und beschrieben ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, aber kein ‚Fieber‘. Bei diesen lag die Wahrscheinlichkeit einer Covid-19 Infektion bei 63,6 %.

71 (6,3 %) Patienten hatten keinen ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, litten aber unter ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘. Bei diesen lag die Wahrscheinlichkeit einer Covid-19-Infektion bei 33,3 %.

207 (18,1 %) Patienten hatten nur ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, aber keine der oben genannten drei Symptome. Bei diesen lag die Wahrscheinlichkeit einer Covid-19-Infektion bei 22,2 %.

136 (11,9 %) Patienten hatten keinen ‚Kontakt zu einer infizierten Person‘ und wiesen nur das Symptom ‚Fieber‘ auf. Bei diesen lag die Wahrscheinlichkeit einer Covid-19-Infektion bei 19,9 %.

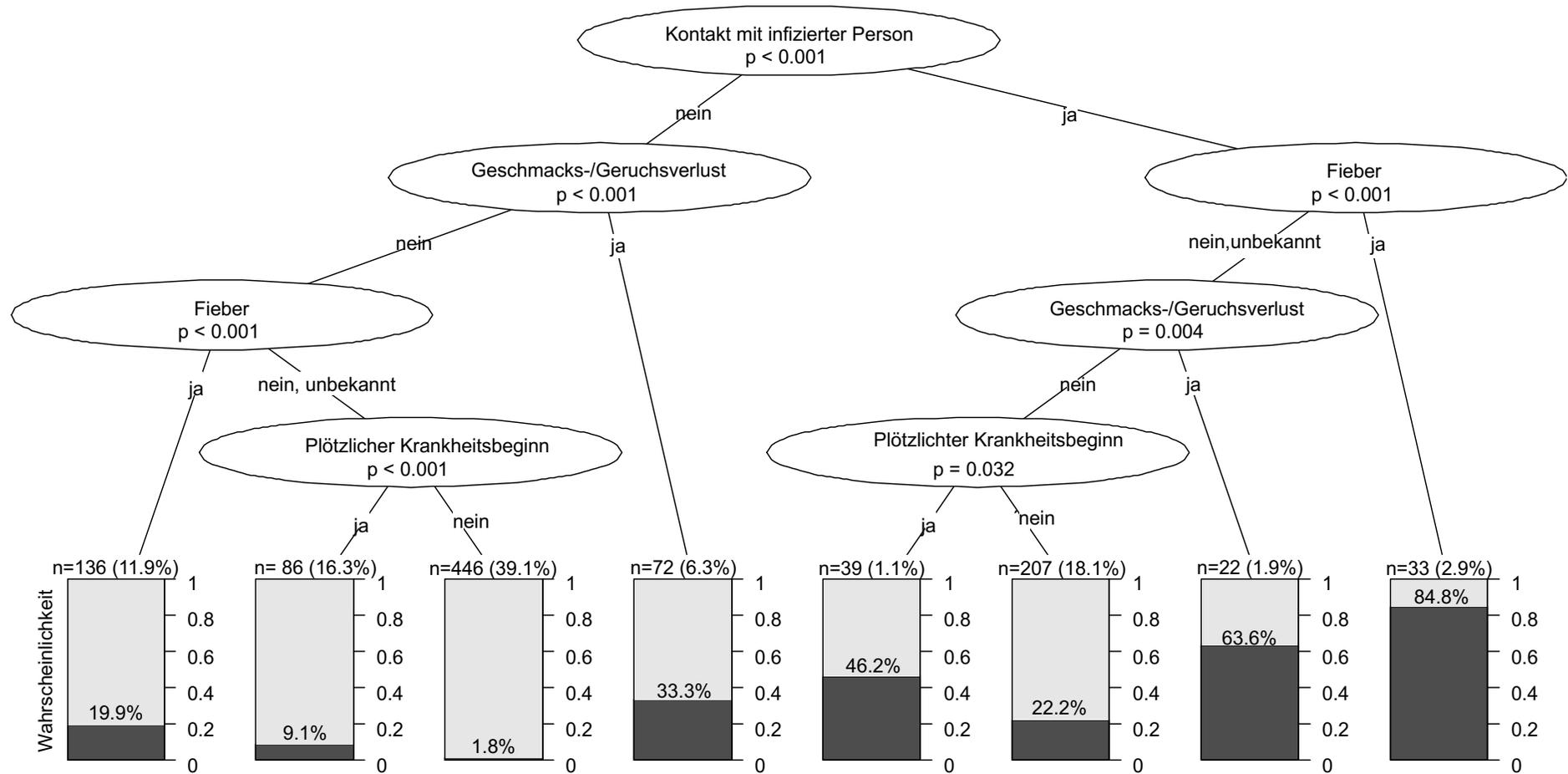


Abbildung 5: Entscheidungsbaum PCR-Test

### 4.3 Ergebnisse mit Antigentest als Referenzstandard

Im Folgenden werden die Ergebnisse, bei welchen der Antigentest als Referenzstandard verwendet wurde, näher beleuchtet. Auf Grund der geringen Anzahl infizierte Personen, die einen Antigentest erhielten (n=18), waren multivariable Analysen, wie sie bei den Ergebnissen der PCR-Tests gezeigt wurden, nicht möglich.

#### 4.3.1 Deskriptive Analysen

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der deskriptiven Analysen der Antigenschnelltests vorgestellt.

##### 4.3.1.1 Soziodemographische Angaben

Es erhielten 201 Patienten einen Antigentest, davon lag bei 33 Patienten ein unvollständiger Datensatz vor. Somit wurden die vollständigen Daten von 168 Patienten zur statistischen Auswertung verwendet. Davon waren 50,6 % (n=85) weiblich. Die Geschlechterverteilung war mit einem p-Wert von 0,121 nicht signifikant.

Das Durchschnittsalter lag bei 42,74 Jahren mit einer Standardabweichung von 16,84. Auch der p-Wert von 0,523 der Altersverteilung zeigte keine statistische Signifikanz. Die Altersspanne reichte von 18 bis 85 Jahren (vgl. Tabelle 15, Tabelle 16).

**Tabelle 15:** Geschlechterverteilung Antigentests

	Corona negativ	Corona positiv	Gesamt	p-Wert
<b>Weiblich</b>	79 (47,0 %)	6 (3,6 %)	85 (50,6 %)	0,121
<b>Männlich</b>	71 (42,3 %)	12 (7,1 %)	83 (49,4 %)	
<b>Gesamt</b>	150 (89,3 %)	18 (10,7 %)	168 (100,0 %)	

**Tabelle 16:** Altersverteilung Antigentests

	Corona negativ	Corona positiv	Gesamt	p-Wert
<b>Mittelwert (SD)</b>	43,03 (17,13)	40,33 (14,41)	42,74 (16,84)	0,523
<b>Bereich [in Jahren]</b>	18 – 85	20 – 63	18 – 85	

#### 4.3.1.2 Symptome

Die Häufigkeit aller Symptome und ihre dazugehörigen p-Werte sind in Tabelle 17 zu sehen.

Am häufigsten gaben Patienten mit einem positiven Antigenschnelltest ‚Kopfschmerzen‘ (72,2 %, n=13), ‚Gliederschmerzen‘ (55,6 %, n=10), ‚Fieber‘ (50,0 %, n=9) und ‚Abgeschlagenheit‘ (50,0 %, n=9) an.

Die Symptome ‚Fieber‘ ( $p < 0,001$ ), ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ ( $p < 0,001$ ), ‚trockener Husten‘ ( $p = 0,004$ ), ‚Halsschmerzen‘ ( $p = 0,044$ ), ‚Gliederschmerzen‘ ( $p < 0,001$ ), ‚Abgeschlagenheit‘ ( $p = 0,023$ ) und ‚Kopfschmerzen‘ ( $p < 0,001$ ) zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer Corona-Infektion.

Keiner der Corona positiven Patienten klagte über ‚Dyspnoe‘ ( $p = 0,483$ ), jeweils 33,3 % (n=6) über einen ‚plötzlichen Krankheitsbeginn‘ ( $p = 0,122$ ) und ‚Schnupfen‘ ( $p = 0,250$ ) und nur 11,1 % (n=2) über ‚Durchfall‘ ( $p = 0,571$ ). Diese Symptome waren mit p-Werten über 0,05 statistisch nicht signifikant.

**Tabelle 17:** Deskriptive Statistik der Symptome (Antigentest)

Fragebogen Item	Corona nega- tiv (n=150)	Corona posi- tiv (n=18)	Gesamt (n=168)	p-Wert
<b>Symptome</b>				
1. Fieber				
nein	142 (94,7 %)	9 (50,0 %)	151 (89,9 %)	<0,001
ja	8 (5,3 %)	9 (50,0 %)	17 (10,1 %)	
2. Geruchs-/Geschmacksverlust				
nein	149 (99,3 %)	13 (72,2 %)	162 (96,4 %)	<0,001
ja	1 (0,7 %)	5 (27,8 %)	6 (3,6 %)	
3. Trockener Husten				
nein	126 (84,0 %)	10 (55,6 %)	136 (81,0 %)	0,004
ja	24 (16,0 %)	8 (44,4 %)	32 (19,0 %)	
4. Dyspnoe				
nein	146 (97,3 %)	18 (100,0 %)	164 (97,6 %)	0,483
ja	4 (2,7 %)	0 (0,0 %)	4 (2,4 %)	
5. Halsschmerzen				
nein	116 (77,3 %)	10 (55,6 %)	126 (75,0 %)	0,044
ja	34 (22,7 %)	8 (44,4 %)	42 (25,0 %)	
6. Gliederschmerzen				
nein	134 (89,3 %)	8 (44,4 %)	142 (84,5 %)	<0,001
ja	16 (10,7 %)	10 (55,6 %)	26 (15,5 %)	
7. Abgeschlagenheit				
nein	113 (75,3 %)	9 (50,0 %)	122 (72,6 %)	0,023
ja	37 (24,7 %)	9 (50,0 %)	46 (27,4 %)	
8. plötzlicher Krankheitsbeginn				
nein	123 (82,0 %)	12 (66,7 %)	135 (80,4 %)	0,122
ja	27 (18,0 %)	6 (33,3 %)	33 (19,6 %)	
9. Kopfschmerzen				
nein	114 (76,0 %)	5 (27,8 %)	119 (70,8 %)	<0,001
ja	36 (24,0 %)	13 (72,2 %)	49 (29,2 %)	
10. Schnupfen				
nein	118 (78,7 %)	12 (66,7 %)	130 (77,4 %)	0,250
ja	32 (21,3 %)	6 (33,3 %)	38 (22,6 %)	
11. Durchfall				
nein	139 (92,7 %)	16 (88,9 %)	155 (92,3 %)	0,571
ja	11 (7,3 %)	2 (11,1 %)	13 (7,7 %)	

### 4.3.1.3 Anamnestische Angaben

Im Fragebogen wurde nach dem Raucherstatus und dem Vorhandensein einer chronischen Erkrankung gefragt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 18 dargestellt.

Einer von 18 Patienten (5,6 %) mit positivem Testergebnis rauchte bzw. wies eine chronische Erkrankung auf. 82,7 % (n=139) von insgesamt 168 Patienten, die einen Antigentest erhielten, waren Nichtraucher.

Nur 13,7 % (n=23) der getesteten Patienten litten unter einer chronischen Erkrankung.

Alle p-Werte waren über 0,05. Es zeigte sich also keine statistische Signifikanz zwischen dem Raucherstatus oder dem Vorhandensein einer chronischen Erkrankung und einer Covid-19 Infektion.

**Tabelle 18:** Deskriptive Statistik anamnestische Angaben (Antigentest)

	Corona negativ (n=150)	Corona positiv (n=18)	Gesamt (n=168)	p-Wert
<b>Anamnestische Angaben</b>				
Raucher				
nein	122 (81,3 %)	17 (94,4 %)	139 (82,7 %)	0,164
ja	28 (18,7 %)	1 (5,6 %)	29 (17,3 %)	
Chronische Erkrankung				
nein	128 (85,3 %)	17 (94,4 %)	145 (86,3 %)	0,288
ja	22 (14,7 %)	1 (5,6 %)	23 (13,7 %)	

#### 4.3.1.4 Kontakthistorie

In Tabelle 19 werden die Fragen über die Kontakthistorie und die Frage nach einem Aufenthalt in einem Risikogebiet aufgelistet.

Keine Person, die positiv getestet wurde, hielt sich zuvor in einem Risikogebiet auf. Allerdings hatten elf bzw. zwölf Personen von insgesamt 18 positiv getesteten Patienten zuvor Kontakt mit einer infizierten Person bzw. Kontakt mit einer Person mit Verdacht auf eine Covid-19 Infektion.

Auch die p-Werte zeigten eine statistische Signifikanz zwischen einem positiven Corona-Test und dem ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ ( $p < 0,001$ ) bzw. dem ‚Kontakt mit einer Person mit Verdacht auf eine Infektion mit SARS-CoV-2‘ ( $p < 0,001$ ), während der ‚Aufenthalt in einem Risikogebiet‘ ( $p = 0,160$ ) statistisch nicht signifikant war.

**Tabelle 19:** Deskriptive Statistik der Kontakthistorie (Antigentest)

Fragebogen Item	Corona negativ (n=959)	Corona positiv (n=182)	Gesamt (n=1141)	p-Wert
<b>Kontakthistorie</b>				
Kontakt mit infizierter Person				
nein	119 (79,3 %)	7 (38,9 %)	126 (75,0 %)	<b>&lt;0,001</b>
Ja	31 (20,7 %)	11 (61,1 %)	42 (25,0 %)	
Kontakt mit einer Person mit V.a. SARS-CoV-2 Infektion				
nein	128 (85,3 %)	6 (33,3 %)	134 (79,8 %)	<b>&lt;0,001</b>
Ja	22 (14,7 %)	12 (66,7 %)	34 (20,2 %)	
Aufenthalt in einem Risikoge- biet				
nein	135 (90,0 %)	18 (100,0 %)	153 (91,1 %)	0,160
Ja	15 (10,0 %)	0 (0,0 %)	15 (8,9 %)	

### 4.3.2 Univariable Analysen der diagnostischen Genauigkeit zum rule in und rule out einer SARS-CoV-2 Infektion

Nachfolgend werden die Ergebnisse der univariablen Analysen der diagnostischen Genauigkeit der Antigenschnelltests dargestellt.

#### 4.3.2.1 Soziodemographische Angaben

In Tabelle 20 wird die diagnostische Genauigkeit der demographischen Angaben abgebildet.

Weder das Alter über 39 Jahren noch das männliche Geschlecht hatten eine hohe Sensitivität oder Spezifität. Der negative prädiktive Wert lag beim männlichen Geschlecht, sowie beim Alter über 39 Jahren über 0,90, während der positive prädiktive Wert bei 0,14 bzw. 0,11 lag.

Das diagnostische Odds Ratio war beim männlichen Geschlecht (OR 2,23; 95 %KI 0,79-6,24), wie auch beim Alter über 39 Jahren (OR 1,15; 95 %KI 0,43-3,08) als nicht signifikant zu werten.

**Tabelle 20:** Diagnostische Genauigkeit der demographischen Angaben (Antigentest)

Demographie	Geschlecht = männlich	Alter > 39 Jahre
<b>Sensitivität</b>	0,67 (0,41-0,87)	0,56 (0,31-0,78)
<b>Spezifität</b>	0,53 (0,44-0,61)	0,48 (0,40-0,56)
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	0,14 (0,08-0,24)	0,11 (0,06-0,20)
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	0,93 (0,85-0,97)	0,90 (0,81-0,96)
<b>Positive Likelihood Ratio</b>	1,41 (0,98-2,03)	1,07 (0,69-1,66)
<b>Negative Likelihood Ratio</b>	0,63 (0,32-1,24)	0,93 (0,54-1,59)
<b>Diagnostische OR</b>	2,23 (0,79-6,24)	1,15 (0,43-3,08)

#### 4.3.2.2 Symptome

In Tabelle 21 wird die diagnostische Genauigkeit der einzelnen Symptome abgebildet.

Das höchste diagnostische Odds Ratio mit 57,31 (95 %KI 6,2-527,06) bildete das Symptom ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘. Hervorzuheben waren auch die Symptome ‚Fieber‘ (OR 17,75; 95 %KI 5,53-56,99), ‚Gliederschmerzen‘ (OR 10,47; 95 %KI 3,61-30,35) und ‚Kopfschmerzen‘ (OR 8,23; 95 %KI 2,75-24,67). Das Vorhandensein dieser vier Symptome erhöhte somit die Wahrscheinlichkeit an Covid-19 erkrankt zu sein. Sie wiesen außerdem erhöhte positive prädiktive Werte von 0,83, 0,53, 0,38 bzw. 0,27 auf.

Die positiven Likelihood Ratios erreichten bei den Symptomen ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ (LR+ 41,67; 95 %KI 5,15-337,08), ‚Fieber‘ (LR+ 9,37; 95 %KI 4,14-21,23) und ‚Gliederschmerzen‘ (LR+ 5,21; 95 %KI 2,80-9,69) sehr hohe Werte.

‚Halsschmerzen‘ (OR 2,73; 95 %KI 1,00-7,46), ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘ (OR 2,28; 95 %KI 0,79-6,61), ‚Schnupfen‘ (OR 1,84; 95 %KI 0,64-5,30) und ‚Durchfall‘ (OR 1,58; 95 %KI 0,32-7,77) zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer Covid-19 Infektion, wobei auch hier die positiv prädiktiven Werte leicht erhöht waren. Bei ‚Halsschmerzen‘ und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘ betrug sie 0,19 bzw. 0,18.

Generell waren die Spezifitäten aller angegebenen Symptome höher als die Sensitivitäten. Die höchste Spezifität erreichte das Symptom ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ mit 0,99 (95 %KI 0,96-1), gefolgt von ‚Dyspnoe‘ mit 0,97 (95 %KI 0,93-0,99) und ‚Fieber‘ mit 0,95 (95 %KI 0,90-0,98). ‚Abgeschlagenheit‘ hatte mit 0,75 (95 %KI 0,68-0,82) die niedrigste Spezifität.

Die Sensitivitäten waren vergleichsweise niedrig, wobei ‚Kopfschmerzen‘ mit 0,72 (95 %KI 0,74-0,90) den höchsten Wert erreichte. Auch hier lagen alle negativen prädiktiven Werte über 80 %.

Tabelle 21: Diagnostische Genauigkeit der Symptome (Antigentest)

Symptome	1. Fieber - ja	2. Geruchs-/Geschmacksverlust	3. Trockener Husten	4. Dyspnoe	5. Halsschmerzen	6. Gliederschmerzen	7. Abgeschlagenheit	8. Plötzlicher Krankheitsbeginn	9. Kopfschmerzen	10. Schnupfen	11. Durchfall
<b>Sensitivität</b>	0,50 (0,26-0,74)	0,28 (0,10-0,53)	0,44 (0,22-0,69)	0 (0-0,19)	0,44 (0,22-0,69)	0,56 (0,31-0,78)	0,50 (0,26-0,74)	0,33 (0,13-0,59)	0,72 (0,47-0,90)	0,33 (0,13-0,59)	0,11 (0,01-0,35)
<b>Spezifität</b>	0,95 (0,90-0,98)	0,99 (0,96-1)	0,84 (0,77-0,89)	0,97 (0,93-0,99)	0,77 (0,70-0,84)	0,89 (0,83-0,94)	0,75 (0,68-0,82)	0,82 (0,75-0,88)	0,76 (0,68-0,83)	0,79 (0,71-0,85)	0,93 (0,97-0,96)
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	0,53 (0,28-0,77)	0,83 (0,36-1)	0,25 (0,11-0,43)	0 (0-0,6)	0,19 (0,09-0,34)	0,38 (0,2-0,59)	0,2 (0,09-0,34)	0,18 (0,07-0,35)	0,27 (0,15-0,41)	0,16 (0,06-0,31)	0,15 (0,02-0,45)
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	0,94 (0,89-0,97)	0,92 (0,87-0,96)	0,93 (0,87-0,96)	0,89 (0,83-0,93)	0,92 (0,86-0,98)	0,94 (0,89-0,98)	0,93 (0,86-0,97)	0,91 (0,85-0,95)	0,96 (0,90-0,99)	0,91 (0,84-0,95)	0,90 (0,84-0,94)
<b>Positive Likelihood Ratio</b>	9,37 (4,14-21,23)	41,67 (5,15-337,08)	2,78 (1,47-5,23)	0	1,96 (1,08-3,56)	5,21 (2,80-9,69)	2,03 (1,18-3,48)	1,85 (0,89-3,87)	3,01 (2,01-4,51)	1,56 (0,76-3,22)	1,52 (0,36-6,30)
<b>Negative Likelihood Ratio</b>	0,53 (0,33-0,84)	0,73 (0,55-0,97)	0,66 (0,43-1,01)	1,03 (1,00-1,05)	0,72 (0,47-1,10)	0,50 (0,30-0,84)	0,66 (0,41-1,06)	0,81 (0,58-1,14)	0,37 (0,17-0,77)	0,85 (0,60-1,19)	0,96 (0,81-1,14)
<b>Diagnostische OR</b>	<b>17,75</b> <b>(5,53-56,99)</b>	<b>57,31</b> <b>(6,22-527,96)</b>	4,20 (1,50-11,73)	0	2,73 (1,00-7,46)	<b>10,47</b> <b>(3,61-30,35)</b>	3,05 (1,13-8,27)	2,28 (0,79-6,61)	<b>8,23</b> <b>(2,75-24,67)</b>	1,84 (0,64-5,30)	1,58 (0,32-7,77)

### 4.3.2.3 Anamnestische Angaben

Auch für die anamnestischen Angaben wurde die diagnostische Genauigkeit der Fragen untersucht. Die Ergebnisse werden in Tabelle 22 präsentiert.

Die Items ‚Raucher‘ und ‚Chronische Erkrankung‘ besaßen eine Spezifität von über 0,80, aber eine Sensitivität von nur 0,06. Auch der positive prädiktive Wert war sehr gering (0,03 bzw. 0,04), der negative prädiktive Wert hingegen lag bei 0,88.

Das diagnostische Odds Ratio ergab bei rauchenden Patienten einen Wert von 0,26 (95 %KI 0,03-2,01) und bei dem Vorhandensein einer chronischen Erkrankung einen Wert von 0,34 (95 %KI 0,04-2,70). Patienten, die also rauchten und/oder eine chronische Erkrankung hatten, besaßen sogar ein reduziertes Risiko einer Covid-19 Infektion.

**Tabelle 22:** Diagnostische Genauigkeit der anamnestischen Angaben (Antigentest)

Anamnestische Angaben	Raucher – ja	Chronische Erkrankung
<b>Sensitivität</b>	0,06 (0-0,27)	0,06 (0-0,27)
<b>Spezifität</b>	0,81 (0,74-0,87)	0,85 (0,79-0,91)
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	0,03 (0-0,18)	0,04 (0-0,22)
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	0,88 (0,81-0,93)	0,88 (0,82-0,93)
<b>Positive Likelihood Ratio</b>	0,30 (0,04-2,06)	0,38 (0,05-2,65)
<b>Negative Likelihood Ratio</b>	1,16 (1,01-1,33)	1,11 (0,97-1,26)
<b>Diagnostische OR</b>	0,26 (0,03-2,01)	0,34 (0,04-2,70)

#### 4.3.2.4 Kontakthistorie

In Tabelle 23 wird die diagnostische Genauigkeit auch für die Items der Kontakthistorie dargestellt. Wie in den vorherigen Analysen waren hier die Spezifitäten höher als die Sensitivitäten. Die höchste Spezifität von 0,90 (95 %KI 0,84-0,94) wurde für das Item ‚Aufenthalt in einem Risikogebiet‘ berechnet.

Hier zeigte sich der ‚Kontakt mit einer Person mit Verdacht auf eine SARS-CoV-2 Infektion‘ als ein wichtiger Prädiktor für einen positiven Corona-Test, mit einer Sensitivität von 0,67 (95 %KI 0,41-0,87), einer Spezifität von 0,85 (95 %KI 0,79-0,91) und einem diagnostischen Odds Ratio von 11,64 (95 %KI 2,16-16,84), was einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer Corona-Infektion bedeutete. Der positive prädiktive Wert betrug 0,35 (95 %KI 0,20-0,54) und der negative prädiktive Wert 0,96 (95 %KI 0,91-0,98). Das positive Likelihood Ratio lag bei 4,55 (95 %KI 2,74-7,54).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der ‚Kontakt mit einer Person mit Verdacht auf eine SARS-CoV-2 Infektion‘ mit einem erhöhten Risiko für eine Corona Infektion assoziiert war, während der ‚Aufenthalt in einem Risikogebiet‘ keinen Zusammenhang mit einer erhöhten Infektionswahrscheinlichkeit mit sich brachte.

**Tabelle 23:** Diagnostische Genauigkeit der Kontakthistorie (Antigentest)

<b>Kontakthistorie</b>			
	<b>Kontakt mit einer infizierten Person</b>	<b>Kontakt mit einer Person mit V.a. SARS-CoV-2 Infektion</b>	<b>Aufenthalt in einem Risikogebiet</b>
<b>Sensitivität</b>	0,61 (0,36-0,83)	0,67 (0,41-0,87)	0 (0-0,19)
<b>Spezifität</b>	0,79 (0,72-0,86)	0,85 (0,79-0,91)	0,90 (0,84-0,94)
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	0,26 (0,14-0,42)	0,35 (0,20-0,54)	0 (0-0,22)
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	0,94 (0,89-0,98)	0,96 (0,91-0,98)	0,88 (0,82-0,93)
<b>Positive Likelihood Ratio</b>	2,96 (1,82-4,80)	4,55 (2,74-7,54)	0
<b>Negative Likelihood Ratio</b>	0,49 (0,27-0,88)	0,39 (0,20-0,75)	1,11 (1,05-1,17)
<b>Diagnostische OR</b>	6,03 (2,16-16,84)	11,64 (3,95-34,24)	0

## 5 Diskussion

Zu Anfang der Covid-19 Pandemie herrschte eine große Unsicherheit, welche Symptome charakterisierend für eine Infektion mit SARS-CoV-2 sind. Auch jetzt gibt es immer wieder aktuellere Studien mit neuen Symptomen und Symptomkombinationen. Aus diesen Gründen war es wichtig, eine genauere Analyse der spezifischen Covid-19 Symptome durchzuführen.

Das Ziel der Doktorarbeit war es deshalb, die diagnostische Genauigkeit von anamnestischen Fragen, der Kontakthistorie, der klinischen Symptomatik und vor allem deren Kombinationen zu erarbeiten. Darüber hinaus sollte eine medizinische Entscheidungshilfe entwickelt werden, wann ein Corona Test eingespart werden kann bzw. wann es unbedingt notwendig ist, einen Test durchzuführen.

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen einer Studie in Zusammenarbeit mit 19 Hausarztpraxen in Deutschland rund um München durchgeführt. Geleitet wurde das Projekt vom Leiter des Instituts für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung der Technischen Universität München - Prof. Dr. med. Antonius Schneider.

Im Folgenden wird diese Studie im Rahmen des wissenschaftlichen Hintergrundes interpretiert und diskutiert. Teile der Diskussion wurden bereits im Artikel *COVID-19 assessment in family practice—A clinical decision rule based on self-rated symptoms and contact history* veröffentlicht (Schneider et al., 2021).

### 5.1 Diskussion der Methoden

Im folgenden Abschnitt werden die Methoden der Studie diskutiert. Verwendet wurde hierfür ein Indextest in Form eines Fragebogens und zwei verschiedene Referenztests, zum einen der PCR-Test und zum anderen der Antigenschnelltest.

#### 5.1.1 Auswahl der Hausarztpraxen und Rekrutierung der Studienteilnehmer

Durch die Teilnahme von rund 19 Allgemeinarztpraxen rund um München, gelang eine schnelle und weitreichende Rekrutierung der Patienten. Dies war besonders wichtig, da noch sehr viel Wissen rund um die Corona Symptomatiken in der Primärversorgung fehlte und man somit schnelle Ergebnisse erzielen wollte.

Folgende Gründe führten wahrscheinlich dazu, dass die Rekrutierung der Patienten so rasch und unkompliziert verlief. Zum einen wurde bei der Fallzahlplanung mit einer Prävalenz von 10 % gerechnet, folglich wollte man 1000 Patienten rekrutieren, damit 100 positive PCR-Testergebnisse vorliegen. Durch die höhere Prävalenz von 13,7-16,5 % im Winter 2020/21 konnte

man in einem Zeitraum von drei Monaten mit 1600 Patienten über 100 positive Testergebnisse erreichen ( $n=200$ ) (Physicians, 2021b). Zum anderen nahmen 19 Praxen teil, von denen zwei große Zentren mit eigens eingerichteter Infektionssprechstunde besonders viele Patienten rekrutierten. Die teilnehmenden Praxen waren außerdem alle Mitglieder des Bayerischen Forschungsnetzes und für viele Praxen war es nicht die erste diagnostische Studie, bei deren Durchführung sie mithalfen, weshalb sie die Studie gut in ihren Praxisalltag integrieren konnten. Darüber hinaus war Covid-19 zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie eine noch recht unerforschte Erkrankung, die viele Einschränkungen mit sich brachte, weshalb es sein konnte, dass die Praxen, wie auch die Patienten einen Teil dazu beitragen wollten, die Erkrankung besser zu erforschen und die Pandemie dadurch zügiger zu beenden. Ein Vorteil war auch die Kürze, Kompaktheit und gute Verständlichkeit des Fragebogens. Die Patienten waren in der Lage diesen in kurzer Zeit auszufüllen und konnten beispielsweise ihre Zeit im Wartezimmer gut nutzen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie waren klar und übersichtlich definiert. Folglich konnte jeder Patient, der zu einem SARS-CoV-2 Abstrich in die Praxis kam, 18 Jahre oder älter, ausreichende Deutschkenntnisse besaß und in die Studienteilnahme einwilligte, an der Studie teilnehmen. Unsere Daten können mit großer Wahrscheinlichkeit nicht auf Kinder und Jugendliche übertragen werden, da diese sich häufiger asymptomatisch präsentierten und es somit sicher von Vorteil war, diese Studienpopulation aus der Studie auszuschließen.

Mit nur 62 Non-Respondern lag die Teilnahme der Patienten an der hier vorliegenden Studie bei über 95 %. Gründe für eine Ablehnung der Teilnahme waren häufig, dass die Person generell nicht an Studien teilnimmt oder sich zu krank fühlte, um noch mehr Formulare auszufüllen. Das Durchschnittsalter der Non-Responder lag bei 46,4 Jahren. Auf Grund der geringen Zahl war das Risiko einer Verzerrung sehr niedrig, weshalb von einer hohen Repräsentativität der Studie ausgegangen werden kann. Bei Sebo et al. lag die Teilnahme sogar bei 99 % (Sebo et al., 2021).

227 Patienten (16,6 %) füllten den Fragebogen unvollständig aus. Diese Patienten waren im Durchschnitt etwa drei Jahre älter, was statistisch signifikant war ( $p=0,030$ ) und klagten häufiger über ‚trockenen Husten‘ (42,1 %;  $p=0,013$ ) oder ‚Kopfschmerzen‘ (47,7 %;  $p=0,057$ ), was ihre Fähigkeit den Fragebogen vollständig auszufüllen, beeinträchtigt haben könnte. Man entschied sich dazu nur Fragebögen mit vollständigen Daten in die Analyse mit einzubeziehen. Durch die Schaffung einer klar definierten und vollständigen Datenbasis für die Analyse konnte die Unabhängigkeit von weiteren Methoden zur Erzeugung fehlender Daten und deren

Imputation erreicht werden. Das Risiko der Verzerrung kann insgesamt als gering eingestuft werden.

Mit 1600 rekrutierten Patienten im Hausarztsetting stellte die vorliegende multizentrische, prospektive Studie eine sehr große Fallzahl dar. Andere Studien, die zu diesem Thema in Hausarztpraxen durchgeführt wurden, wiesen meist eine sehr viel geringere Fallzahl auf und wurden häufig unizentrisch oder retrospektiv durchgeführt (Struyf et al., 2021).

### **5.1.2 Indextest in den Hausarztpraxen**

In dieser Studie wurde ein Indextest bestehend aus einem Fragebogen durchgeführt. Dieser war im Allgemeinen gut verständlich und nach Rücksprache mit den Praxen hatten die Patienten wenig Schwierigkeiten, diesen in kurzer Zeit auszufüllen.

Auf dem Fragebogen wurden die wichtigsten Erkältungssymptome und schon bekannte spezifische Covid-19 Symptome abgefragt, sowie einige anamnestische Fragen und die Kontakthistorie. Viele Studien verwendeten einen ähnlichen Indextest in Form eines Fragebogens, allerdings wichen die abgefragten Items von Studie zu Studie etwas ab. Struyf et al. beschrieben in ihrem Review mindestens 84 Symptome, die von verschiedenen Studien als Grundlage verwendet wurden (Struyf et al., 2021). Das könnte daran liegen, dass die Symptome, die eine Covid-19 Erkrankung wahrscheinlicher machten nur in geringem Maße bekannt waren und durch die ständige Variantenentwicklung einem stetigen Wandel unterlagen. Deshalb kam es sehr auf den Zeitpunkt an, wann die jeweiligen Studien die Daten erhoben haben und welche Quellen sie für die Erstellung des Fragebogens verwendet haben. In dieser Studie wurde sich zur Erstellung des Fragebogens auf die Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts gestützt (Robert-Koch-Institut, 2021b, Schneider et al., 2021). Auch Just et al. verwendeten diese Vorschläge als Grundlage für ihre Studie, allerdings änderten sich auch die RKI-Empfehlungen kontinuierlich (Just et al., 2020b).

Menni et al. benutzten als Indextest eine App, in der Personen aus den USA und dem Vereinigten Königreich ihre Symptome, demographischen Informationen, anamnestischen Angaben und das PCR-Testergebnis eintragen konnten. Der Vorteil davon schien einerseits die Rekrutierung einer großen Menge an Personen (> 2 Millionen) und andererseits die Möglichkeit den Verlauf der Symptome auf täglicher Basis zu verfolgen (Menni et al., 2020). Im Gegenzug dazu stellten die hier vorgestellten Ergebnisse nur Momentaufnahmen dar. Folglich könnte eine positiv getestete Person, die zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens asymptomatisch war, im Verlauf doch noch Symptome entwickeln.

Neben der Verwendung eines Fragebogens setzten einige Studien auch alternative Indextests ein. Zum Beispiel wurde die Bildgebung mittels Computertomographie der Lunge oder die Pleurasonographie verwendet (Islam et al., 2021, Sofia et al., 2020).

Eine weitere Möglichkeit bestand darin, Routine Laborparameter wie Leukozyten, CRP, PCT oder Gerinnungsparameter zur Beschreibung der Wahrscheinlichkeit einer Covid-19 Infektion basierend auf den Laborergebnissen heranzuziehen (Stegeman et al., 2020).

Allerdings erschienen diese Möglichkeiten als alternativer Indextest für die hier vorliegende Studie nicht sinnvoll und die Durchführung in den Hausarztpraxen wäre nicht umsetzbar gewesen.

### **5.1.3 Referenztest in den Hausarztpraxen**

Als Referenztest verwendete man bei dieser Studie den SARS-CoV-2 Abstrich, entweder als PCR-Testung oder als Antigentestung. Wobei der PCR-Test den Referenzstandard darstellte und auch in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich durchgeführt wurde. Die ausgewerteten Antigenschnelltests stammten zum Großteil alle aus einer Praxis. Grundsätzlich waren die Antigentests zur Zeit der Umsetzung der Studie noch nicht flächendeckend verfügbar, weshalb nur wenige Praxen diesen verwendeten (Seifried et al., 2021). Außerdem war der PCR-Test sensitiver und stellte weiterhin den Goldstandard dar (Robert-Koch-Institut, 2020a). Zudem verfolgte Bayern zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie eine niedrigschwellige Teststrategie und PCR-Tests für Menschen mit einem Wohnsitz in Bayern waren kostenlos (Staatsministerium and Pflege, 2021).

Als weitere Möglichkeit eines Referenztest verwendeten manche Studien zu Covid-19 auch den Antikörper Test. In einer Studie von Montenegro et al. wurde zum Beispiel die Serokonversion der Antikörper bei symptomlosen und symptomatischen Patienten eingesetzt (Montenegro et al., 2021).

Weitere Studien verwendeten die Kombination aus PCR-Test, klinischer Expertise und Bildgebung oder die Verwendung der Falldefinitionen der WHO, wie der schweren Pneumonie und dem ARDS. Der Großteil der Studien verwendete jedoch den standardisierten PCR-Test, da dieser die höchste Sensitivität aufwies (Struyf et al., 2021).

#### **5.1.4 Limitationen der Studie**

Die Daten der Studie wurden in Oberbayern erhoben, weshalb nicht sicher war, ob diese weltweit oder zumindest europaweit übertragbar waren. Denn die Präsentation der Symptome, die sozialen Verhältnisse und auch die Genetik unterschieden sich von Land zu Land (Ahmed et al., 2020). Denkbar wäre aber, dass die Daten zumindest für europäischen Industrieländer mit einer niedrighschwelligem Teststrategie, wie sie in Deutschland zu diesem Zeitpunkt galt - mit 87 bis 307 täglich neu bestätigten COVID Fällen und 14.000-28.000 täglichen Tests pro Millionen Einwohnern - übertragbar sein sollten (Mathieu et al., 2020).

Außerdem war es schwierig vorherzusagen, wie lange die Entscheidungsregeln gültig blieben. Durch die ständige Variantenentwicklung und die dadurch auftretenden Veränderungen der Krankheitsverläufe und Symptome wurden auch die Teststrategien stetig angepasst.

Die Studie wurde im Winter 2020/21 durchgeführt, weshalb die Ergebnisse vor allem für die damals vorherrschende Alpha Variante gültig waren.

Zudem könnte sich die Übertragung der Daten auf spezielle Bevölkerungsgruppen als schwierig gestalten, da die Studie hauptsächlich auf die allgemeine Bevölkerung abzielte, mit einem Durchschnittsalter von 42 Jahren. Besonders kritisch könnte die Übertragbarkeit der Daten für ältere Menschen sein, da diese anfälliger für Infektionen waren und ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf hatten. Da Kinder aus der Studie ausgeschlossen wurden, waren die Ergebnisse auch hier nicht übertragbar, da sie sich häufiger asymptomatisch präsentierten (Struyf et al., 2021). Somit müssen diese Ergebnisse immer im Zusammenhang mit der derzeitigen epidemischen Situation und der aktuell verwendeten Teststrategie interpretiert werden.

#### **5.1.5 Stärken der Studie**

Die Stärken der vorliegenden Studie lagen vor allem im Studiendesign, da es sich um eine prospektive und multizentrische Studie handelte, an der 19 Praxen teilnahmen. Daraus resultierte die Rekrutierung einer großen Patientenkohorte mit einer hohen Bereitschaft zur Studienteilnahme. Die Altersspanne von 18 bis 95 Jahren ermöglichte außerdem eine repräsentative Abdeckung der breiten Bevölkerungsmasse. Zudem lag die Positivrate der PCR-Tests im Winter 2020/21 zwischen 13,7 % und 16,5 %, was mit unserer Studie übereinstimmte (Physicians, 2021b). Dies wiederum sollte eine hohe Verallgemeinerung der Ergebnisse ermöglichen.

Es wurden nur komplett ausgefüllte Fragebögen analysiert, woraus ein vollständiger und klar definierter Datensatz resultierte. Außerdem wurden die Daten doppelt eingegeben und verglichen. Bei Abweichungen wurden die Originalfragebögen überprüft und der Datensatz angepasst. Durch die geringe Non-Responder Rate von 3,9 % und die Analyse von nur vollständigen Datensätzen konnte das Risiko einer Verzerrung als extrem gering eingestuft werden.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

Im folgenden Abschnitt werden nun die Ergebnisse der Studie im wissenschaftlichen Kontext diskutiert und interpretiert. Als Referenztests wurden der PCR-Test wie auch der Antigen-schnelltest verwendet.

### **5.2.1 PCR-Test: Interpretation der Ergebnisse**

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse des PCR-Test als Referenzstandard diskutiert und interpretiert.

#### **5.2.1.1 Analyse der soziodemographischen Daten**

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes mit 53 % von insgesamt 1141 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Im Durchschnitt betrug das Alter 42,15 Jahre, wobei Patienten mit positivem Testergebnis im Schnitt etwas älter, mit 44,41 Jahren im Mittelwert, waren. Das Alter könnte also ein potenzieller Risikofaktor für die Anfälligkeit einer Covid-19 Erkrankung sein. Jedoch müssen auch weitere Faktoren in die Risikobewertung mit eingehen, wie Komorbiditäten oder Verhaltensweisen.

In mehreren Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und der Mortalität des Virus gab. Laut Dessie et al. könnte dies mit altersbedingten chronischen Erkrankungen und/oder einem geringeren Immunitätslevel zusammenhängen und hatten damit eine ähnliche Erklärung wie Wang et al. (Dessie and Zewotir, 2021, Weiskopf et al., 2009). Sie beschrieben ein höheres Risiko bei älteren Menschen für chronische Erkrankungen und Anfälligkeiten für Infektionen, wobei das Alter zusätzlich mit einem schlechteren Outcome bei einer Covid-19 Infektion vergesellschaftet sei (Wang et al., 2020b).

Die Altersspanne belief sich auf 18-92 Jahren, wobei Patienten unter 18 Jahren aus der Studie ausgeschlossen wurden. Eine Erklärung für die weite Altersspanne könnte die damalige Teststrategie in Bayern sein. In der Zeit von Juli 2020 bis Juli 2021 gab es den „Test für jedermann“ und alle Bürger und Bürgerinnen konnten sich kostenlos mit oder ohne Symptome testen lassen (Staatsministerium and Pflege, 2021).

Bei einer prospektiven Studie von Sebo et al. aus Frankreich mit 1561 Teilnehmern war im Unterschied das Alter kein Ausschlusskriterium, und jeder durfte unabhängig seines Alters an der Studie teilnehmen. Allerdings wurden nur symptomatische Patienten getestet, von denen sogar 63 % weiblich waren (Sebo et al., 2021).

Auch bei einer prospektiven Studie von Just et al. aus Deutschland im Hausarztsetting wurden nur Patienten mit Symptomen in die Studie eingeschlossen. Screening-Tests wurden nicht berücksichtigt. Von 374 Patienten, die an der Studie teilnahmen, waren 58,5 % weiblich und der Altersmittelwert lag bei 47 Jahren, wobei die positiv auf Corona getesteten Patienten im Durchschnitt sechs Jahre älter waren. (Just et al., 2020b)

Bei den vorliegenden Daten war das vorrangige Ziel herauszufinden, wann ein Test eingespart werden kann, weshalb es sinnvoll schien, auch asymptomatische Screeningtests mit einzuschließen. Kinder hingegen, die häufig asymptomatische Verläufe zeigten, fehlten in dieser Studie und es wäre wichtig, diese in gesonderten Studien näher zu betrachten.

Ähnliche Ergebnisse der soziodemographischen Daten beschrieben Wernhart et al. Hier wurden 6,25 % von 80 Patienten positiv getestet, welche im Schnitt 50,2 Jahre waren (Wernhart et al., 2020).

### **5.2.1.2 Assoziation einzelner Symptome mit einem positiven PCR-Testergebnis**

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein ähnlicher Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen und einem positiven Coronatest wie in anderen Studien im hausärztlichen Setting, die ihre Daten zu ähnlichen Zeitpunkten erhoben (Struyf et al., 2021, Just et al., 2020b, Montenegro et al., 2021, Tudrej et al., 2020, Sebo et al., 2021). Zusätzlich zu den einzelnen Symptomen wurden in dieser Studie auch Kombinationen verschiedener Fragebogenitems betrachtet, da dies die Entwicklung von Entscheidungsregeln für die Praxen ermöglichte und die Wahrscheinlichkeit, eine Covid-19-Erkrankung anzunehmen oder auszuschließen, höher war, als wenn nur einzelne Fragen betrachtet worden wären.

Grundsätzlich waren in der durchgeführten Studie die Spezifitäten aller Symptome höher als die Sensitivitäten und alle negativen prädiktiven Werte lagen über 80 %. Der höchste positive prädiktive Wert wurde mit 0,45 (0,35-0,55) für das Symptom ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ ermittelt.

In einem Cochrane Review von Struyf et al. wurden insgesamt 84 verschiedene Symptome aus 44 Studien im ambulanten und stationären Setting bestimmt und verglichen. Auch hier zeigten sich eher niedrige Sensitivitäten (unter 50 %) und höhere Spezifitäten (Struyf et al., 2021).

Auffällig war, dass sich die hier vorliegenden Ergebnisse stärker von den anfänglich, größtenteils aus China, stammenden Studienergebnissen unterschieden. Dies könnte vor allem daran liegen, dass diese Studien zum Großteil retrospektiv an hospitalisierten Patienten durchgeführt

wurden. In einer Studie von Huang et al. waren die Hauptsymptome ‚Fieber‘ (98 %), ‚Husten‘ (76 %) und ‚Dyspnoe‘ (55 %), in einer Studie von Wang et al. ‚Fieber‘ (99 %), ‚Abgeschlagenheit‘ (70 %) und ‚Husten‘ (59 %) (Huang et al., 2020, Wang et al., 2020a). Während bei den hier vorgestellten Daten die Patienten am häufigsten ‚Abgeschlagenheit‘ (53,8 %), ‚Kopfschmerzen‘ (48,4 %) und ‚Gliederschmerzen‘ (46,2 %) angaben.

Im Folgenden wird auf die einzelnen Symptome jeweils gesondert eingegangen. Sie sind in der Reihenfolge des Fragebogens sortiert.

### **Fieber**

In dieser Arbeit gaben 34,1 % der positiv auf Corona getesteten Personen ‚Fieber‘ an. Das adjustierte Odds Ratio betrug 4,25, und stellte damit den zweithöchsten Wert nach ‚Geruchs- und Geschmacksverlust‘ dar. Es ist anzumerken, dass die Körpertemperatur für das Ausfüllen des Fragebogens nicht nachgemessen wurde und auf das subjektive Gefühl abzielte. 50 Patienten beantworteten die Frage mit ‚weiß nicht‘, was 4,4 % der Gesamtfallzahl darstellte. Zusätzlich stellte der Fragebogen auch nur eine Momentaufnahme dar und es wurden auch Patienten ohne Symptome eingeschlossen.

Bei Just et al. gaben 34,6 % der Teilnehmenden im Hausarztsetting ‚Fieber‘ an, was das zweithäufigste Symptom war (Just et al., 2020a).

Im Unterschied dazu zeigten die retrospektiv im Krankenhaussetting erhobenen Daten von Zhang et al. ‚Fieber‘ als häufigstes Symptom mit 91,7 % und auch Chen et al. beschrieben in ihrer monozentrischen, retrospektiven Studie ‚Fieber‘ mit 83 % als das häufigste Symptom (Zhang et al., 2020, Chen et al., 2020). Dies stimmte auch mit der Arbeit von Wang et al. überein, in welcher ‚Fieber‘ mit 98,6 % das häufigste Symptom war (Wang et al., 2020a).

Grundsätzlich könnten die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Krankenhaus und Primärversorgung dadurch zu erklären sein, dass vor allem Patienten mit einem schwereren Verlauf ‚Fieber‘ aufwiesen und diese häufiger im Krankenhaus versorgt wurden.

Struyf et al. kamen in ihrem Review von 44 Studien zu dem Schluss, dass im Gegensatz zu den anderen Indextests, ‚Fieber‘ eine etwas höhere Sensitivität aufwies, weil es eines der Hauptsymptome von Covid-19 zu sein schien (Struyf et al., 2021).

Laut der Meldedatenerfassung des RKI zum Stand des 23.11.2021, war ‚Fieber‘ nur bei 26 % der Coronainfizierten vorhanden. Allerdings sind Daten, die über ein Meldewesen erhoben werden, häufig niedriger als in Studien (Robert-Koch-Institut, 2021b).

### **Geruchs-/Geschmacksverlust**

Die Kombination aus ‚Geruchs- und Geschmacksverlust‘ stellte sich als ein sehr spezifisches und hoch prädiktives Symptom des SARS-CoV-2 Virus heraus. Mit einem Odds Ratio von 8,79 besaß es die höchste Assoziation zwischen dem Symptom und einem positiven Testergebnis. 25,3 % der Covid-19 Positiven litten unter diesem Symptom. Die Spezifität von 94 %, der positive prädiktive Wert von 46 % und die positive Likelihood Ratio von 4,33 stellten die höchsten Ergebnisse der Studie dar. Dieses Resultat spiegelte sich größtenteils auch in anderen diagnostischen Studien zu Covid-19 wider und stützte die hier dargestellten Zahlen.

Im Review von Struyf et al. waren auch die gepoolten Spezifitäten dieses Symptoms über 90 % und die gepoolte positive Likelihood Ratio bei ‚Geruchs- oder Geschmacksverlust‘ 4,31, sowie die positive Likelihood Ratio von allein ‚Geruchsverlust‘ bei 4,25. Ab einer Likelihood Ratio von über 5 spricht man im Allgemeinen von einem „Red Flag“ Symptom. Allerdings ergab die positive Likelihood Ratio von allein ‚Geschmacksverlust‘ nur 2,88, weshalb es wichtig war die Kombination beider Symptome abzufragen. (Struyf et al., 2021)

Auch bei einer diagnostischen Studie im Hausarztsetting von Sebo et al. ergab die höchste diagnostische Stärke (OR 6,7) die Kombination aus ‚Geruchs- und Geschmacksverlust‘, während beide Symptome einzeln niedrigere Odds Ratios aufwiesen (‚Geschmacksverlust‘ OR=3,8, ‚Geruchsverlust‘ OR=3,0) (Sebo et al., 2021).

Just et al. beschrieben in ihrer Studie den ‚Geruchsverlust‘ (OR=4,54) und den ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ als stärkste Korrelation mit einem positiven Coronatest (Just et al., 2020b).

Bei einer groß angelegten prospektiven Studie von Menni et al., in der über 2 Millionen Patienten ihre Symptome in eine App eingaben, ergab die Kombination aus ‚Geruchs- und Geschmacksverlust‘ auch das höchste Odds Ratio mit 6,74 (Menni et al., 2020).

In einer weiteren Querschnittsstudie mit 816 Teilnehmenden von Tudrej et al. im Hausarztsetting gaben 29,7 % an, unter ‚Geruchs- oder Geschmacksverlust‘ zu leiden. Das führte zu einem sehr hohen Odds Ratio von 6,3 und einer Spezifität von 79,6 % (Tudrej et al., 2020).

In einem Review von Tong et al. wurden 10 Studien mit insgesamt 1627 Patienten zu ‚Geruchsverlust‘ mit einer Prävalenz von 52,73 % und 9 Studien mit 1390 Personen zu ‚Geschmacksverlust‘ mit einer Prävalenz von 43,93 % verglichen. Sie kamen zu dem Schluss, dass die beiden Symptome häufige und vor allem frühe Symptome im klinischen Verlauf einer Infektion darstellten (Tong et al., 2020).

In einer prospektiven Studie von Lechien et al. berichteten 85,6 % von 417 der im Krankenhaus stationären Covid-19 infizierten Patienten über ‚Geruchsstörungen‘, wovon 79,6 % wiederum über völligen ‚Geruchsverlust‘ klagten. Außerdem blieb bei 63 % der Patienten nach Abklingen der übrigen Symptome der ‚Geruchsverlust‘ für im Mittel weitere acht Tage bestehen (Lechien et al., 2020).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Ergebnisse des Symptoms ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ der hier vorliegenden Studie mit anderen wissenschaftlichen Studien im Einklang standen.

### **Trockener Husten**

Mit 43,4 % der Corona positiven Patienten war ‚trockener Husten‘ das fünfthäufigste Symptom. Mit einer Odds Ratio von 1,69 zeigte es allerdings nur eine geringe Assoziation mit der Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses.

Dies stimmte zwar mit den Meldedaten des Robert-Koch-Institutes von November 2021 überein, bei denen 42 % der Befragten Husten angaben, wich jedoch von den übrigen Literaturergebnissen ab, welche ‚Husten‘ als eines der häufigsten Symptome angaben (Robert-Koch-Institut, 2021b).

Just et al. beschrieben ‚Husten‘ im Niedrigprävalenzbereich als das häufigste Symptom (73,1 %) (Just et al., 2020b). Und Zhang et al., sowie Chen et al. gaben in retrospektiver Auswertung im Krankenhaussetting ‚Husten‘ als das zweithäufigste Symptom an (Zhang et al., 2020, Chen et al., 2020).

Auf Grund der Studienlage ist es schwierig zu sagen, weshalb die Häufigkeit von ‚trockenem Husten‘ in unserer Studie einen so viel geringeren Anteil ausmachte, wie es in anderen Untersuchungen der Fall war. Wichtig ist dahingehend anzumerken, dass bei Just et al. im Gegensatz zu der hier beschriebenen Studie nur symptomatische Patienten getestet wurden und auch im Krankenhaus vorrangig Menschen mit Symptomen behandelt wurden.

## **Dyspnoe**

Mit einem Odds Ratio von 0,32 zeigte das Symptom ‚Dyspnoe‘ eine geringere Assoziation mit der Wahrscheinlichkeit einer Covid-19 Erkrankung und war mit einem p-Wert von 0,313 auch nicht signifikant. Insgesamt zeigten nur 13 der 182 positiv getesteten Patienten ‚Dyspnoe‘ (7,1 %).

Auch bei Sebo et al. wurde ‚Atemnot‘ mit einem geringeren Infektionsrisiko in Verbindung gebracht, was hier bestätigt werden konnte (Sebo et al., 2021). Somit war das Symptom ‚Dyspnoe‘ eher kein richtungsweisendes Symptom für eine Covid-19 Erkrankung.

Interessanterweise wurde bei Studien, die im Krankenhaussetting durchgeführt wurden, häufig das Symptom ‚Dyspnoe‘ mit einer Corona Erkrankung assoziiert. Bei Zhang et al. gaben 36,7 % ‚Dyspnoe‘ an und bei Chen et al. 31 %, während bei Just et al im Hausarztsetting nur 15,4 % ‚Dyspnoe‘ anführten (Zhang et al., 2020, Chen et al., 2020, Just et al., 2020b). Auch hier könnte die Erklärung der hohen Prävalenzen bei hospitalisierten Patienten sein, dass Patienten mit Dyspnoe häufig einen Krankenhausaufenthalt benötigten, auf Grund von Hypoxie oder respiratorischer Erschöpfung und die damit verbundene Sauerstoffgabe oder sogar Beatmungspflicht (Sebo et al., 2021).

Wang et al. zeigten in ihrer Studie den Unterschied zwischen der Häufigkeit, mit dem Patienten unter ‚Dyspnoe‘ leiden auf Normalstation (31,2 %) und auf Intensivstation (63,9 %), weshalb ‚Dyspnoe‘ vor allem mit der Schwere des Krankheitsverlaufes assoziiert zu sein schien (Wang et al., 2020a).

## **Halsschmerzen**

Ebenso wie das Symptom ‚Dyspnoe‘, waren auch ‚Halsschmerzen‘ mit einem geringeren Risiko für eine Infektion verbunden, auch dies konnte hier mit einem Odds Ratio von 0,52 bestätigt werden (Sebo et al., 2021). Ebenso verhielten sich die Ergebnisse von Just et al., bei denen das Odds Ratio nur 0,33 betrug und es somit keinen signifikanten Zusammenhang zwischen ‚Halsschmerzen‘ und einem erhöhten Risiko für einen positiven Corona Test gab (Just et al., 2020b).

Im Krankenhaus bei Chen et al. gaben nur 5 % der Befragten an unter Halsschmerzen zu leiden (Chen et al., 2020).

Zimmermann et al. beschrieben in ihrer Studie mit 7698 Teilnehmenden, dass 66,5 % der negativ getesteten Personen über ‚Halsschmerzen‘ klagten, während nur 4,7 % der Teilnehmenden mit positivem Testergebnis ‚Halsschmerzen‘ angaben ( $p < 0,001$ ) (Zimmerman et al., 2021).

### **Gliederschmerzen**

‚Gliederschmerzen‘ gingen mit einem etwas erhöhten Risiko für eine Coronainfektion einher ( $OR=1,72$ ) und wurden als vierthäufigstes Symptom (46,2 %) genannt. Diese Ergebnisse lagen im Einklang mit anderen Studien im Hausarztsetting, wie beispielsweise bei Sebo et al., bei welchen das Odds Ratio für ‚Muskelschmerzen‘ bei 1,6 lag (Sebo et al., 2021).

### **Abgeschlagenheit**

Unter den hier erhobenen Daten wurde ‚Abgeschlagenheit‘ mit 53,8 % als das häufigste Symptom angegeben, besaß aber mit einem Odds Ratio von 1,01 keine signifikante Assoziation mit einem positiven Coronatest. Dies deutet darauf hin, dass ‚Abgeschlagenheit‘ ein häufiges Symptom bei COVID-19 sein könnte. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass das Vorhandensein von ‚Abgeschlagenheit‘ allein nicht ausreichte, um eine COVID-19-Infektion sicher zu diagnostizieren.

Bei Wang et al. berichteten 69,6 % und bei Zhang et al. 75 % über ‚Fatigue‘ im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes auf Grund von Covid-19 (Wang et al., 2020a, Zhang et al., 2020).

‚Abgeschlagenheit‘ ist vermutlich ein weit verbreitetes Krankheitssymptom, das bei nahezu allen infektiösen Erkrankungen auftritt. Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein dieses Symptoms bot jedoch wenig Hilfe bei der Diagnose oder Ausschluss einer möglichen Coronainfektion.

### **Plötzlicher Krankheitsbeginn**

Personen, die von einem ‚plötzlichen Krankheitsbeginn‘ berichteten, hatten ein 2,52-fach höheres Risiko an Covid-19 erkrankt zu sein ( $OR=2,52$ ). Damit lag eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Merkmal ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘ und der Wahrscheinlichkeit einer Coronainfektion vor. Nur wenige Studien nahmen dieses Symptom als Indextest in ihren Fragebogen auf. In den vorliegenden Daten war ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘ aber eines der vier Schlüsselsymptome, die eine Infektion mit SARS-CoV-2 wahrscheinlicher machte.

## **Kopfschmerzen**

In der hier vorliegenden Arbeit wurden ‚Kopfschmerzen‘ mit 48,4 % als dritthäufigstes Symptom angegeben, aber auch hier betrug das Odds Ratio nur 1,14, was eher auf eine geringe Assoziation zwischen ‚Kopfschmerzen‘ und einer positiven Corona Infektion hindeutete und statistisch als nicht signifikant gewertet wurde. ‚Kopfschmerzen‘ sind ein häufiges Symptom und können bei vielen Infektionen auftreten, auch unabhängig einer Corona-Infektion. Daher ist es möglich, dass viele Menschen unter ‚Kopfschmerzen‘ litten, ohne an COVID-19 erkrankt zu sein.

Struyf et al. beschrieben ‚Kopfschmerzen‘ mit einer gepoolten Sensitivität von 22 % und Spezifität von 80 % als eines der Schlüsselsymptome für einen leichten bis milden Verlauf einer Covid-19 Erkrankung (Struyf et al., 2021). Bei den hier vorliegenden Daten lag die Sensitivität sogar bei 48 % und die Spezifität bei 61 %.

## **Schnupfen**

Das Symptom ‚Schnupfen‘ besaß mit einer Odds Ratio von 1,3 eine nicht signifikante Assoziation mit einem positiven Coronatest. Auch bei Sebo et al. betrug das Odds Ratio nur 1,3 (Sebo et al., 2021). Möglicherweise lassen sich die Daten damit erklären, dass sie in den Wintermonaten erhoben wurden, in denen viele Menschen unter einer einfachen Erkältung mit dem Symptom ‚Schnupfen‘ litten, ohne zwangsläufig an Corona erkrankt zu sein. Die alleinige Angabe von ‚Schnupfen‘ als Symptom schien wenig hilfreich, um herauszufinden, ob eine Corona-Infektion vorlag oder nicht.

## **Durchfall**

Nur 14,3 % der Covid Positiven gaben ‚Durchfall‘ als Symptom an. In der Literatur wurde es als seltenes, aber dennoch mögliches Symptom einer Covid-19 Erkrankung beschrieben. Es war mit einer Odds Ratio von 0,91 aber kein Risikofaktor einer möglichen Infektion.

Sebo et al. stellten fest, dass positiv auf das Virus getestete Patienten im Vergleich zu negativ getesteten Patienten weniger über ‚Atemnot‘ und ‚Durchfall‘ klagten (Sebo et al., 2021). Bei Just et al. beschrieben nur 3,8 % dieses Symptom (Just et al., 2020b).

### 5.2.1.3 Assoziation anamnestischer Angaben mit einem positiven PCR-Testergebnis

Neben den Symptomen wurde außerdem der Einfluss des Rauchens und das Vorhandensein einer chronischen Erkrankung in die Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit mit einbezogen.

Bei genauerer Betrachtung des Einflusses des Rauchens auf das Infektionsrisiko, konnte festgestellt werden, dass insgesamt  $\frac{1}{4}$  der Befragten Raucher waren. Außerdem haben 14,8 % der Coronainfizierten geraucht. Dies ergab eine signifikante Assoziation ( $p < 0,001$ ), jedoch mit einem Odds Ratio von 0,45, was auf ein reduziertes Risiko für eine Corona-Infektion bei Rauchern hinwies.

Zusätzlich wurden die Teilnehmenden nach dem Vorhandensein von chronischen Erkrankungen befragt, wovon insgesamt 26,1 % diese Frage mit ‚ja‘ beantworteten und wiederum 10,4 % davon mit Covid-19 infiziert waren. Auch hier ergab der p-Wert ( $p = 0,002$ ) einen statistisch signifikanten Zusammenhang, jedoch mit einem Odds Ratio von 0,34 sogar eine geringere Assoziation zwischen einer chronischen Erkrankung und einer Covid-19 Infektion. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass Raucher und Patienten mit chronischer Krankheit sich des höheren Risikos eines schwereren Krankheitsverlaufs bewusst waren und daher mehr Maßnahmen zum Schutz vor dem Virus ergriffen, sei es durch Kontaktvermeidung oder durch das Tragen von Masken.

Van Zyl-Smit et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass Raucher ein fünffach höheres Risiko hatten an Influenza zu erkranken als Nichtraucher, aber es kein Risikofaktor für eine Covid-19 Infektion war. Jedoch wiesen sie ein erhöhtes Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf (RR 1-4) oder der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung (RR 2-4) auf (van Zyl-Smit et al., 2020).

Auch Vardavas et al. hoben hervor, dass Rauchen höchstwahrscheinlich mit einem negativen Verlauf der Covid-19 Erkrankung in Zusammenhang stand (Vardavas and Nikitara, 2020).

Laut Dessi et al erhöhte Rauchen außerdem das Mortalitätsrisiko bei einer Coronainfektion. Ihre systematische Übersichtsarbeit ergab zudem ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bei chronischen Erkrankungen, wie Diabetes Mellitus, COPD, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder akutem Nierenversagen (Dessie and Zewotir, 2021).

Dies stand im Einklang mit einer Studie von Bastiani et al., welche feststellten, dass vor allem Personen mit Vorerkrankungen gefährdet waren (Bastiani et al., 2021).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Rauchen sowie das Vorhandensein einer chronischen Erkrankung eher mit einem niedrigeren Risiko für einen positiven Coronatest vergesellschaftet war. Falls sich dieses Patientenkollektiv allerdings infizierte, stieg das Risiko für einen schwerwiegenderen Verlauf der Erkrankung.

#### **5.2.1.4 Assoziation der Kontakthistorie mit einem positiven PCR-Testergebnis**

Zusätzlich zur Befragung der Symptome und anamnestischen Angaben wurden die Patienten auch nach Ihrer Kontakthistorie und dem Aufenthalt in einem Risikogebiet, also einem Gebiet mit besonders hoher Prävalenz, befragt.

Die Frage nach der Kontakthistorie stellte sich als eine der wichtigsten Parameter heraus, die ein positives Testergebnis wahrscheinlicher machte. Mit einer Odds Ratio von 9,22 besaß diese Fragebogenitem das höchste Odds Ratio des gesamten Fragebogens und stellte damit einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Kontakt mit einer infizierten Person und einem positiven Corona Test dar.

Auch wenn die Kontaktperson nur einen Verdacht auf eine Covid-19 Erkrankung hatte, weil sie entweder Symptome zeigte oder aus anderen Gründen glaubte, an Corona erkrankt zu sein, gab es eine signifikante Assoziation mit einem erhöhten Risiko einer Coronainfektion, wenn auch mit einer Odds Ratio von 1,28 deutlich geringer. Dies könnte auch zum Teil daran liegen, dass einigen Befragten nicht ganz klar war, wann ein Verdacht auf eine Erkrankung vorlag.

Im Fragebogen der vorliegenden Studie wurde bei der Frage nach der Kontakthistorie der Zeitraum nicht eingegrenzt, in dem der Kontakt stattgefunden haben sollte. Die Inkubationszeit des Virus betrug 14 Tage (im Mittel fünf bis sechs), somit wäre ein Kontakt, der länger als zwei Wochen zurücklag, höchstwahrscheinlich nicht mehr mit einem allzu hohen Risiko einer Ansteckung verbunden. Der Kontakt mit einer infizierten Person war deshalb auch mit einem hohen Grad der Ansteckung assoziiert, da der Übertragungsweg des Virus vor allem über Aerosole, also die respiratorische Aufnahme virushaltiger Flüssigkeitspartikel, passierte. Wichtig dabei war auch, wie lange der Kontakt stattfand, ob er im Freien war oder ob die Personen Masken trugen. (Robert-Koch-Institut, 2020b)

In einer Studie von Just et al. galten Kontakte mit einer positiv getesteten Person als hohes Risiko für eine Ansteckung, egal ob die betroffenen Personen Symptome (OR 5,16) oder keine Symptome zeigten (OR 12,55) (Just et al., 2020b). Das höhere Odds Ratio ohne Symptome

könnte daran liegen, dass sich betroffene Personen weniger gut schützten oder weniger Abstand hielten, da man nicht wirklich mit einer Infektion rechnete.

In einer der ersten Studien aus China von Chan et al. wurde eine Familie von sechs Menschen beschrieben, die sich alle über den Kontakt mit einer Indexperson, welche nach Wuhan gereist war, ansteckten (Chan et al., 2020). Dies war eine der ersten Beschreibungen der Übertragung des Virus von Mensch zu Mensch.

Auf Grund des hauptsächlichlichen Übertragungsweges durch Atemtröpfchen und direkten Kontakt, führte vor allem das Husten oder Niesen einer infizierten Person zur Verteilung von SARS-CoV-2 in der Luft und damit zu einer potenziellen Ansteckung einer Person in enger Nähe (Radius von zwei Metern). Aus diesem Grund gab es Empfehlungen zu sozialer Distanzierung, um die Ausbreitung der Krankheit zu minimieren. (Ather et al., 2020)

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Aufenthalt in einem Risikogebiet und einer potenziellen Coronainfektion festgestellt werden ( $p=0,809$ , OR 1,48). Möglicherweise war dies darauf zurückzuführen, dass zwischenzeitlich unklar und verwirrend war, welche Gebiete in Deutschland oder anderen Ländern als Risikogebiet galten und welche nicht. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte darin liegen, dass den Befragten teilweise nicht bewusst war, ob das Gebiet, in dem sie sich in letzter Zeit aufgehalten haben, als Risikogebiet galt oder nicht. Darüber hinaus fehlte eine klare Definition des Zeitraums, in dem der Aufenthalt stattgefunden haben sollte.

Jedoch hat das RKI in diesem Zusammenhang zu Beginn der Pandemie den ‚Aufenthalt in einem Risikogebiet‘, sowie den ‚Kontakt mit einer positiv getesteten Person‘ als wichtige Risikofaktoren definiert (Robert-Koch-Institut, 2021c).

Menni et al. berichteten in ihrer Publikation, dass Personen, die wissentlich Kontakt mit einer positiv getesteten Person hatten oder sich in einem Risikogebiet aufgehalten haben, häufiger getestet wurden. Dies könnte die Anzahl der erwarteten positiven Fälle ihrer Studie möglicherweise überschätzt haben. (Menni et al., 2020).

### **5.2.1.5 Assoziation der Kombination der Fragebogenitems mit einem positiven PCR-Testergebnis**

In den oberen Abschnitten wurde bereits jedes Fragebogenitem für sich beschrieben und diskutiert. Da isolierte Symptome nur eine begrenzte Aussagekraft besaßen, ob eine Covid-Erkrankung vorlag oder nicht, war es wichtig, sich mögliche Kombinationen und

Zusammenhänge der einzelnen Fragebogen Items anzuschauen und diese im wissenschaftlichen Kontext zu betrachten, um damit die diagnostische Genauigkeit zu erhöhen (Tudrej et al., 2020).

Neben dem Ziel der Arbeit die diagnostische Genauigkeit der klinischen Symptome, der Kontakthistorie und der anamnestischen Fragen zu bestimmen, war ein weiteres Bestreben medizinische Entscheidungsregeln zu kreieren, um vor allem in Hausarztpraxen eine Covid-19 Infektion annehmen oder ausschließen zu können.

Dabei ergaben sich verschiedene Kombinationen, die in einem Entscheidungsbaummodell dargestellt wurden. Zu den vier Schlüsselmerkmalen gehörten ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, ‚Fieber‘, ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘. Diese vier Merkmale stellten sich als besonders hilfreich heraus, um Entscheidungsregeln zu kreieren. Außerdem war das Abfragen dieser vier Schlüsselsymptome auch deutlich effizienter als die Abfrage von 18 Items. Dies war wichtig, um den Hausarztpraxen eine einfache, schnelle und effiziente Handhabung zu ermöglichen.

Um einen PCR-Test einsparen zu können, müsste das Ziel sein, Covid-19 mit hundertprozentiger Sicherheit durch bestimmte Kombinationen der Fragebogen Items ausschließen zu können. Dies war aber nur mit einem NPV von 98 % möglich, wenn alle vier Schlüsselmerkmale negativ waren. Allerdings konnten auch andere Symptome wie ‚gewöhnliche Erkältung‘ oder ‚Kopfschmerzen‘ angegeben worden sein. Je nach Pandemiesituation und Ressourcenverfügbarkeit könnte man in diesem Patientenkollektiv erwägen, auf einen PCR-Test zu verzichten, was wiederum mehr als ein Drittel der Gruppe darstellen würde. Das Kernziel wäre dann in erster Linie die Eindämmung der Erkrankung.

Wenn das Ziel aber einen zu hundert Prozent sicheren Ausschluss einer Covid-19 Infektion darstellen soll, würde das im Sinne der Covid-19 Eliminationsstrategie nicht akzeptabel sein (Baker et al., 2020). Dann könnte ein Test nur eingespart werden, wenn die Patienten komplett asymptomatisch wären und sich weder in einem Risikogebiet aufgehalten haben noch Kontakt mit einer infizierten Person hatten, was bei 7,4 % der Teilnehmenden der Fall war. Die Patienten müssten also alle 18 Items des Fragebogens verneint haben.

Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen ohne die Kontaktvariablen durchgeführt, da manche Länder für diese Patienten eine separate Teststrategie durchführten und teilweise die Kontakthistorie nicht nachvollziehbar war. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Infektion ohne die Kontakthistorie nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte, auch wenn alle anderen 17

Items des Fragebogens verneint wurden. Der NPV sank dann von 100 % (bei Verneinung aller 18 Items) auf 91 %, folglich würden 9 % als falsch negativ eingestuft werden und das Virus hätte so die perfekte Gelegenheit sich weiter auszubreiten.

Zusätzlich könnte die Entscheidungsregel aber auch dazu beitragen, eine COVID-19-Infektion anzunehmen. Wenn Patienten Kontakt zu einer infizierten Person hatten und über ‚Fieber‘ berichteten, lag die Wahrscheinlichkeit einer Infektion bei mehr als 80 % (84,8 %). Bei diesem Patientenkollektiv könnte auf einen PCR-Test verzichtet werden, da bei einer Wahrscheinlichkeit von über 80 % eine Testdurchführung zum Großteil Ressourcenverschwendung darstellen würde.

Falls die Befragten ‚Kontakt zu einer infizierten Person‘ hatten und ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ angaben, lag die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses bei über 60 % (63,6 %). Idealerweise könnten bei diesen Symptomen die medizinischen Behandlungsentscheidungen über eine Telefonsprechstunde oder mit Hilfe eines Hausbesuches getroffen werden, um so andere Patienten vor einer Infektion zu schützen. Außerdem könnten diese Symptomkonstellationen zur Erstellung erster Triage-Entscheidungen verwendet werden, vielleicht sogar durch die Integration in die Praxissoftware.

Die Symptome ‚trockener Husten‘ und ‚Gliederschmerzen‘ lieferten keine zusätzlich diagnostischen Informationen und waren deshalb im Entscheidungsbaum nicht relevant. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass diese Symptome durch die vier Schlüsselsymptome bereits abgedeckt worden waren.

Darüber hinaus war der Nikotinkonsum und das Vorhandensein chronischer Erkrankungen mit einem geringeren Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion assoziiert. Vermutlich waren sich diese Patienten ihres erhöhten Infektionsrisikos bewusst und haben daher besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen, wie zum Beispiel Kontaktminimierungen, um das Infektionsrisiko insgesamt zu reduzieren.

Generell gab es viele Studien, die die einzelnen Symptome und die Wahrscheinlichkeiten einer damit verbundenen Covid-19 Erkrankung untersuchten. Allerdings fand man nur wenige, die auch die Symptome untereinander kombinierten und damit eine Entscheidungsregel versuchen zu kreieren.

Es gestaltete sich als eher schwierig nur auf Grund einzelner Symptome eine Covid-19-Erkrankung präklinisch auszuschließen. Durch bestimmte Kombinationen konnte die

Prättestwahrscheinlichkeit gesteigert werden. Abhängig von der aktuellen Pandemiesituation sowie der Prävalenzzahlen sollte darüber nachgedacht werden, ob reine Screening-Tests ohne jeglichen Hinweis auf eine Infektion überhaupt sinnvoll wären.

In einer prospektiven unizentrischen Studie von Walraven et al. mit 9172 Studienteilnehmern wurde ein Vorhersagescore kreiert, um die Identifizierung einer SARS-CoV-2 Infektion zu erhöhen, wenn die Testkapazitäten knapp waren. Die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung hing primär mit der Kombination aus ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, ‚Fieber‘ und der aktuell vorherrschenden Fallentdeckungsrate zusammen (van Walraven et al., 2021).

Laut einem Review von Struyf et al. war mit den aktuell verfügbaren Daten, weder das Fehlen noch das Vorhandensein von Anzeichen oder Symptomen genau genug, um COVID-19 anzunehmen oder auszuschließen. Das Vorliegen von ‚Geruchs- oder Geschmacksverlust‘ war jedoch als Warnsignal für COVID-19 nützlich. Auch ‚Fieber‘ oder ‚Husten‘ waren aufgrund ihrer hohen Sensitivitäten hilfreich, um Personen für weitere Tests zu identifizieren. (Struyf et al., 2021)

Bei Kimball et al. wären über die Hälfte (n=82) der getesteten Patienten nicht als krank erkannt worden, wenn nur Patienten mit Symptomen getestet worden wären. In weiterer Folge hätten sich diese Patienten nicht isoliert und das Virus weitergetragen (Kimball et al., 2020).

Wenn Patienten über ‚Fieber‘ oder ‚Geruchsverlust‘ klagten und ‚Kontakt zu einer infizierten Person‘ hatten, stieg laut Montenegro et al. das Risiko einer Infektion (Montenegro et al., 2021).

Allerdings gaben Chow et al. zu bedenken, dass ein Screening, welches nur auf Vorhandensein von ‚Fieber‘ und ‚Atemwegssymptomen‘ basierte, nicht ausreichend war. In ihrer Studie hätte man 17 % der Covid-Positiven durch so ein Screening verpasst (Chow et al., 2020).

In einer retrospektiven Studie von Wei et al. wurden 936 Patienten eingeschlossen, die ‚Fieber‘ hatten. 80 % der Teilnehmenden klagten außerdem über ‚Gliederschmerzen‘ und 75 % über ‚Dyspnoe‘. Obwohl das Symptom ‚Fieber‘ bei vielen Coronainfizierten auftrat, war dies nicht ausreichend, um schnell zu beurteilen, ob ein Covid-Test durchgeführt werden sollte oder nicht, da dieses Symptom auch bei vielen Covid-Negativen auftrat. In dieser Studie wurde außerdem der Abfall der Eosinophilen als Screening-Parameter erwähnt. Die Bestimmung der Eosinophilen im ambulanten Setting wäre jedoch sehr zeitaufwändig und ressourcenbindend. Wohingegen es im stationären Setting durchaus sinnvoll und gut umsetzbar wäre, wenn

sowieso Blut abgenommen wird, beispielsweise in der Notaufnahme oder auf der Station. (Wei et al., 2020)

Im Umkehrschluss hatten Zimmermann et al. auch mit Hilfe eines Entscheidungsbaumes festgestellt, dass Patienten, die weder Kontakt zu einer infizierten Person noch ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ aufwiesen mit einer Wahrscheinlichkeit von 98 % ein negatives Testergebnis erhielten. Falls die Patienten allerdings Kontakt zu einer infizierten Person hatten, war die Wahrscheinlichkeit wiederum 21 %, dass sie sich angesteckt haben. Somit war auch hier eine wichtige Entscheidungsregel ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ (Zimmerman et al., 2021).

Auch Trubiano et al. versuchten eine Entscheidungsregel aufzustellen, wann ein Patient getestet werden sollte. Dies fassten sie in ein Akronym „Covid MATCH65“ (Myalgie, Anosmie, Temperatur, Coryza, Hypoxia, Alter > 65 Jahre) zusammen. Sie stellten ebenfalls fest, dass ‚Halsschmerzen‘ mit einem geringeren Infektionsrisiko assoziiert waren und daher in einer Entscheidungsregel zur Testung keine Rolle spielten. Des Weiteren wurden ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ als sehr starker Prädiktor für eine Covid-19 Infektion genannt. (Trubiano et al., 2020)

Als eine der wenigen Studien verglichen Shah et al. in einer retrospektiven Studie aus den USA die Symptome von Covid-19 mit denen anderer Atemwegserkrankungen. Als häufige Symptome waren ‚Fieber‘, ‚Fatigue‘ und ‚Gliederschmerzen‘ auch schon aus anderen Studien bekannt. Allerdings war es eher selten, dass Patienten mit einer Covid-Infektion noch simultan weitere Viruserkrankungen besaßen, weshalb in so einem Fall eventuell auf einen Test verzichtet werden könnte. Im Unterschied zu anderen viralen Atemwegserkrankungen berichteten Patienten mit Covid-19 aber über eine längere Krankheitsdauer, mussten öfter stationär aufgenommen werden und entwickelten vermehrt Komplikationen, wie das ARDS. (Shah et al., 2020)

Wichtig ist zu erwähnen, dass sich SARS-CoV-2 stetig weiterentwickelte und die dadurch entstandenen Varianten sich teilweise in der Symptomatik, dem Krankheitsverlauf und der Übertragbarkeit unterschieden. Von Mai 2021 bis Mitte 2022 verbreitete sich die Delta Variante in Deutschland, welche mit mehr Hospitalisierungen, schwerwiegenderen Verläufen und mehr Toten einherging als die zuvor kursierende Alpha Variante. Außerdem zeichnete sie sich durch eine höhere Übertragbarkeit aus. (Sheikh et al., 2021, UK Health Security Agency, 2021)

Die seit Mitte 2022 vorherrschende Omikron Variante hingegen ging häufiger mit ‚Halsschmerzen‘ und seltener mit ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ einher (UK Health Security Agency,

2022). Außerdem betraf die Variante öfter junge Menschen und die Krankheitsverläufe waren meistens milder (Karim and Karim, 2021). Zu Hospitalisierungen und schweren Krankheitsverläufen kam es seltener (Wolter et al., 2022). Im Gegensatz zu der in der Studie untersuchten Alpha Variante, bei welcher sich häufiger Pneumonien und im Extremfall ein ARDS entwickelte, kam es bei Betroffenen der Omikron Variante vermehrt zu Infektionen des oberen Respirationstraktes, wie dem Naso- und Oropharynxraum, der Tonsillen und der zervikalen Lymphknoten (SNMMI, 2022, Robert-Koch-Institut, 2022a).

Grundsätzlich kann also gesagt werden, dass die hier untersuchten Symptome und anamnestischen Angaben auch weiterhin ihre Gültigkeit behalten, sich aber die Gewichtung und Häufigkeit der verschiedenen Symptome verschieben könnten. Dennoch wird die Frage nach dem ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ auch weiterhin eine der zentralen Angaben sein, um das Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 besser einschätzen zu können.

### **5.2.2 Antigentest: Interpretation der Ergebnisse**

In der vorliegenden Studie wurde als Referenztest zusätzlich zur PCR-Testung auch die Möglichkeit der Antigentestung verwendet. Jedoch wurden nur 168 Teilnehmende, die einen Antigentest erhalten haben, in die Analyse mit einbezogen, im Gegensatz zu 1141 Patienten, die eine PCR-Testung erhielten. Unter den 168 Patienten waren 18 Patienten mit positivem Testergebnis, was sich mit der im Winter 2020/2021 vorherrschenden Prävalenz von 13,7-16,5 % gut vereinbaren ließ (Physicians, 2021a).

Es kann gesagt werden, dass die Antigentests zur Zeit der Durchführung der Studie noch nicht flächendeckend verfügbar waren und am Anfang ihrer Entwicklung standen (Seifried et al., 2021). Das könnte eine Erklärung dafür sein, wieso deutlich weniger Antigentests wie PCR-Tests in den teilnehmenden Praxen durchgeführt wurden.

Grundsätzlich war ein weiteres Ziel der Studie den Antigentest als weiteren Referenztest hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit zu untersuchen. Man hatte geplant, durch eine Subgruppenanalyse einen Vergleich zwischen den beiden Referenztests durchzuführen. Jedoch erhielten nur 201 Patienten einen Antigentest. Für das Fortsetzen der klar definierten und vollständigen Datensätze bezog man nur komplett ausgefüllte Fragebögen in die Analyse mit ein (n=168). Auf Grund der geringen Patientenzahl hatte auch die Regressionsanalyse weniger Variablen und die Aussagekraft der Ergebnisse war deshalb begrenzt. Aus diesen Gründen waren multivariable Analysen, wie sie bei den PCR-Tests durchgeführt wurden, nicht möglich.

Nichtdestotrotz unterstützten die Ergebnisse der Antigentests die der PCR-Tests, was zur Plausibilisierung der PCR-Studie beitrug.

Das Robert-Koch-Institut meinte, dass der Einsatz von Antigentests eine gute Erweiterung zur PCR-Testung sein kann und diese zur Eindämmung der Pandemie beitragen könnten (Robert-Koch-Institut, 2020a). Wenngleich die PCR-Tests eine höhere Sensitivität und Spezifität aufwiesen. Allerdings könnten Antigentests schnell, patientennah, vor Ort oder als Selbsttest unkompliziert durchgeführt werden. Das wiederum könnte ein wichtiges Instrument zur Pandemieeindämmung sein, da sich somit Patienten, welche typische Covid-19 Symptome aufwiesen oder Kontakt zu einer infizierten Person hatten, zu Hause testen können. Falls ein positiver Test resultierte, kann dann eine eigenverantwortliche Selbstisolation erfolgen und telefonisch Kontakt zum Arzt aufgenommen werden. (Wernhart et al., 2020)

Allerdings variierten die Sensitivitäten und Spezifitäten auch erheblich zwischen den einzelnen Testanbietern (Dinnes et al., 2020). Man hatte allerdings bei dieser Studie keinen Zugriff auf die Information welche Antigentestmarke in welcher Praxis verwendet wurde.

Fragkou et al. gaben in ihrem Review an, dass der Antigentest viele Vorteile, wie schnelle Verfügbarkeit, unkomplizierte Selbsttestungen und zügige Ergebnisse, beinhaltet, aber es viele Bedenken bezüglich der diagnostischen Genauigkeit, insbesondere der Sensitivität und Spezifität gab (Fragkou et al., 2023).

In einem Review von Dinnes et al. wurde dafür plädiert, Antigenschnelltests vor allem dann einzusetzen, wenn eine sofortige Entscheidung zwecks der Patientenversorgung getroffen werden musste oder ein PCR-Test nicht zügig verfügbar war. Sie gaben zu bedenken, dass Menschen mit negativem Testergebnis trotzdem noch infiziert sein können (Dinnes et al., 2021).

Die Sensitivitäten von Antigentests verschiedener Hersteller variierten von 70,6 % bis 96,5 %. Grundsätzlich stiegen die Sensitivitäten, wenn der Patient in den ersten sieben Tagen nach Symptombeginn getestet wurde, wenn er Symptome aufwies oder der CT-Wert des PCR-Tests unter 20 lag, also der Patient eine hohe Viruslast besaß. Die Spezifität war bei allen Herstellern ähnlich hoch und lag bei über 98 %. (Dinnes et al., 2020, Fragkou et al., 2023)

Laut Brümmer et al. sank die Sensitivität des Antigentests sogar auf 40,7 %, wenn der CT-Wert über 25 lag (Brümmer et al., 2021). Außerdem ist zu beachten, dass die Omikron Variante von weniger Antigentests sicher erkannt wurde (Osterman et al., 2022). Dahingegen wies die

Testung mittels PCR unabhängig von der vorherrschenden Variante eine hohe diagnostische Genauigkeit auf (FINDDx, 2021).

Die WHO empfahl die Verwendung von Antigenschnelltests vor allem bei stattgefundenem Kontakt zu einer infizierten Person, bei einer Prävalenz von >5 % und für Selbsttestungen. Außerdem sollten Antigentests eine Sensitivität von mindestens 80 % und eine Spezifität von 97 % unter symptomatisch getesteten Personen aufweisen (WHO, 2022, WHO, 2020a).

Aus der Literatur ließ sich feststellen, dass der Antigentest eine deutlich niedrigere und vor allem variabelere Sensitivität aufwies und somit die Ergebnisse der PCR-Tests deutlich zuverlässiger und aussagekräftiger waren. Somit stellten diese auch die Basis der hier aufgestellten Entscheidungsregeln. Trotzdem wurden die vorhandenen Daten der Antigentests auf Basis der diagnostischen Genauigkeit ausgewertet. Es ist aber anzumerken, dass der Antigentest auf jeden Fall den schlechteren Referenztest darstellte und somit der PCR-Test weiterhin den Referenzstandard repräsentierte. Ein schlechterer Referenztest führte somit auch zu einer schlechteren Einschätzung des Indextest, oder anders formuliert, ein besserer Referenztest, wie es hier der PCR-Test verkörperte, führte zu einer sichereren und besseren Einschätzung des Indextests, in diesem Fall der Fragebogen (Kellerer et al., 2021). Somit führte ein besserer Referenztest auch zu einer verbesserten Genauigkeit des Indextests. Generell sollten Indextests anhand eines optimalen Referenztests bewertet werden (Knottnerus et al., 2002, Kellerer et al., 2021).

### 5.3 Ausblick

Basierend auf den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie konnte festgestellt werden, dass das Fehlen der vier Schlüsselsymptome ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘ und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘, eine Covid-19 Erkrankung mit hoher Sicherheit ausschloss. Die Einsparung eines Tests bei dieser Patientengruppe kann je nach verfügbaren Ressourcen und epidemischer Lage diskutiert werden. Mit dem Ziel eines hundertprozentig sicheren Ausschlusses einer Infektion mit SARS-CoV-2, könnte man allerdings einen Test nur dann einsparen, wenn der Patient asymptomatisch war und weder Kontakt zu einer infizierten Person hatte noch sich in einem Risikogebiet aufgehalten hat.

Neben dem Ausschluss einer Covid-19 Infektion könnten die Entscheidungsregeln auch hilfreich sein, ob bzw. mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Covid-19 Infektion bei den Patienten vorlag.

Es ist jedoch anzumerken, dass die Ergebnisse nur auf die im Winter 2020/21 vorherrschende Alpha Variante übertragbar sind, da sich mit der Entwicklung neuer Varianten auch die Symptome und Krankheitsverläufe änderten. Durch die Zulassung und Einführung von mehreren Impfstoffen im Frühjahr 2021 wurden außerdem die Teststrategien und die damit verbundenen Entscheidungsregeln stetig angepasst. Somit sollte die Anamnese nun auf jeden Fall durch eine Abfrage des Impfstatus, der Frage nach dem Impfstoff und der Anzahl der erhaltenen Impfungen erweitert werden.

Mittels weiterer Studien sollten Prävalenzen, Symptome und Verläufe fortlaufend erfasst und bewertet werden, um die Entscheidungsregeln sinnvoll anzupassen. Hierfür wäre das Einrichten von „Sentinel-Praxen“ empfehlenswert, um eine kontinuierliche Datenerfassung und Berichterstattung zu gewährleisten. Dadurch könnten epidemiologische Muster schneller erfasst werden, was wiederum zu einer besseren Überwachung und Steuerung der Infektionslage führen könnte.

Außerdem wären zukünftige Studien wünschenswert, welche die Kombination von Symptomen und Kontakthistorie mit Hilfe von Antigenschnelltests als Indextest und PCR-Tests als Referenzstandard verwenden. Dies könnte den Nutzen von Antigenschnelltests erhöhen, welche in der Handhabung, der Schnelligkeit und der Ortsunabhängigkeit den PCR-Tests überlegen sind.

## 6 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde die diagnostische Genauigkeit von anamnestischen Faktoren, der Kontakthistorie und den Symptomen bei Verdacht auf eine Covid-19-Infektion in der Hausarztpraxis untersucht. Ziel der Arbeit war es, Entscheidungsregeln für die Patiententestung bei Verdacht auf eine Covid-19 Infektion aufzustellen, um ein möglichst ressourcensparendes Vorgehen in Bezug auf die Testungen zu erreichen.

Es wurde eine prospektive, multizentrische, diagnostische Querschnittsstudie in 19 oberbayerischen Hausarztpraxen zwischen dem 25.11.2020 und 26.02.2021 durchgeführt. Als Index-test dienten Fragen zur Kontakthistorie, Symptomen, Reiseanamnese und demographischen Informationen. PCR-Test und Antigentest fungierten als Referenztests. Volljährige Patienten, die ausreichende Deutschkenntnisse besaßen und innerhalb der letzten drei Monate keinen positiven Test für SARS-CoV-2 erhielten und für einen SARS-CoV-2 Abstrich in eine der Praxen kamen, durften an der Studie teilnehmen. Dabei wurden insgesamt 1600 Patienten zur Teilnahme an der Studie eingeladen, wovon 62 die Teilnahme ablehnten. Es wurden ausschließlich komplette Datensätze von 1309 Patienten für die Auswertung verwendet.

Mit Hilfe von T- und Chi-Quadrat-Tests wurde die deskriptive Statistik analysiert. Für die diagnostische Genauigkeit der Tests wurde die AUC mittels ROC-Kurve bestimmt und sich dann auf Grund der besten Verständlichkeit für die Modelle der logistischen Regression und des Entscheidungsbaumes entschieden.

Die Analyse unter 1141 PCR-getesteten Personen ergab 182 (15,9 %) positive Testergebnisse. Das Durchschnittsalter der Kohorte lag bei 42,15 Jahren und es handelte sich überwiegend um weibliche Teilnehmerinnen (53,0 %). Die multivariable logistische Regression zeigte die höchsten adjustierten Odds Ratios (OR) für den ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ (OR 9,22; 95 %KI 5,61-15,41), ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ (OR 8,97; 95 %KI 4,89-15,95), ‚Fieber‘ (OR 4,25; 95 %KI 2,56-7,09) und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘ (OR 2,52; 95 %KI 1,55-4,14). Generell waren die Spezifitäten aller Fragebogenitems höher als die Sensitivitäten. Patienten, die ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ oder ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ mit oder ohne subjektivem ‚Fieber‘ hatten, besaßen eine hohe Wahrscheinlichkeit von bis zu 84,8 % an Covid-19 erkrankt zu sein.

Falls die Teilnehmer die vier Fragen ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘ und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘ verneinten, entsprach dies einem negativen prädiktiven Wert (NPV) von 0,98 (95 %KI 0,96-0,99). Der NPV von komplett

asymptomatischen Patienten, ohne ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘ oder dem ‚Aufenthalt in einem Risikogebiet‘ betrug 1,0 (95 %KI 0,96-1,0), was bei 84 (7,4 %) der Patienten der Fall war.

Die Analyse von 168 Antigentests ergab 18 (10,7 %) positive Testergebnisse. Deskriptive Daten ergaben ein Durchschnittsalter von 42,74 Jahren und eine Teilnahme von 85 (50,6 %) Frauen. Die höchsten diagnostischen Odds Ratios wurden hier bei ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘ (OR 57,31; 95 %KI 6,22-527,96), ‚Fieber‘ (OR 17,75; 95 %KI 5,53-56,99), ‚Kontakt mit einer Person mit Verdacht auf eine SARS-CoV-2 Infektion‘ (OR 11,64; 95 %KI 3,95-34,24) und ‚Gliederschmerzen‘ (OR 19,47; 95 %KI 3,61-30,35) erreicht. Auch hier waren die Spezifitäten aller Fragebogenitems höher als die Sensitivitäten. Es konnten auf Grund der geringen Anzahl infizierter Patienten keine multivariablen Analysen durchgeführt werden. Wichtig ist hervorzuheben, dass der Antigentest im Gegensatz zum PCR-Test, welcher den Goldstandard repräsentierte, den schlechteren Referenztest darstellte. Dies führte zu einer geringeren Beurteilbarkeit des Indextests. Er besaß eine niedrigere und variabelere Sensitivität als der PCR-Test.

Grundsätzlich war das Risiko einer Covid-19 Infektion für Raucher und chronisch Erkrankte geringer. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass diese Personen sich dem Risiko eines schwerwiegenderen Verlaufs bewusst waren und sich deshalb besser gegen das Virus schützten.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass die Kombination von ‚Kontakt mit einer infizierten Person‘, ‚Geruchs-/Geschmacksverlust‘, ‚Fieber‘ und ‚plötzlicher Krankheitsbeginn‘ besonders hilfreich war, um eine SARS-CoV-2-Infektion ein- oder auszuschließen.

Die höchste Sicherheit für den Ausschluss mit einem NPV von 100 % bestand jedoch nur bei völlig asymptomatischen Patienten ohne Kontakt zu einer infizierten Person. Zusätzlich lag die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Infektion bei Patienten mit ‚Fieber‘ und positiver Kontaktanamnese bei 84 %. Bei diesen beiden Patientengruppen könnte in Betracht gezogen werden, auf einen PCR-Test zu verzichten. Besonders dann, wenn die Testkapazitäten knapp sind.

## 7 Anhang

### Anhang A: Patienteninformation der Studie



**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**  
Klinikum rechts der Isar  
Institut für Allgemeinmedizin und  
Versorgungsforschung

**Studienleiter:**  
**Univ.-Prof. Dr. med. Antonius Schneider**  
Orleansstr. 47, 81667 München  
Tel.: +49-89-6146589-13

<p><b>Studie zur diagnostischen Genauigkeit von klinischen Zeichen und Symptomen bei Verdacht auf eine Covid-19-Infektion in der Hausarztpraxis</b></p>
---

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

um die Corona-Pandemie unter Kontrolle zu bringen, ist das Durchführen von Tests sehr wichtig. Allerdings stoßen mittlerweile die Labore immer stärker an ihre Grenzen und die Testmaterialien werden knapper. Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass der Großteil der Tests negativ ist. Deswegen wäre eine gezieltere Testung sinnvoll, um vor allem auch dem enormen Bedarf an Testmaterialien entgegenzuwirken. Das Institut für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung der Technischen Universität München möchte daher mit dieser Studie ermitteln, wann es Sinn macht einen Corona-Test durchzuführen.

#### **Wie läuft die Studie ab?**

Wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten, erhalten Sie vom Praxispersonal einen kurzen Fragebogen, den Sie möglichst vollständig ausfüllen sollten. In dem Fragebogen werden Ihnen Fragen zu Ihren körperlichen Beschwerden und Kontakt zu Personen mit einer möglichen Corona-Infektion gestellt. Das Ausfüllen dauert weniger als 5 Minuten. Sobald das Ergebnis des Corona-Tests in der Praxis vorliegt, wird das Testergebnis auf dem Fragebogen vermerkt. Anschließend wird der Kopfteil des Fragebogens, der Ihren Namen enthält, vom Praxispersonal abgetrennt. Der Fragebogen wird dann an das Institut für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung der Technischen Universität München weitergeleitet. Damit ist eine vollständige Anonymität bei der Datenspeicherung gewährleistet.

Es sind keinerlei Risiken mit der Teilnahme an der Studie verbunden, da Sie lediglich einen Fragebogen ausfüllen sollen. Der Nutzen der Studie für die Gesellschaft sehr hoch, da die Studienergebnisse zu einer gezielteren Teststrategie beitragen könnten.

#### **Was passiert mit meinen Daten?**

In dieser Studie ist die Technische Universität München, Fakultät für Medizin, Ismaningerstr. 22, 81675 München, Telefon 089-41404022, für die Datenverarbeitung verantwortlich. Der von Ihnen ausgefüllte Fragebogen wird ohne jegliche personenbezogenen Daten an das Institut für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung des Klinikums Rechts der Isar der TU München, Orleansstr. 47, 81667 München weitergeleitet und dort gespeichert. Zugang zu

den Daten hat nur das berechnigte Studienpersonal. Sie werden nach Ablauf von 10 Jahren gelöscht. Die erhobenen Daten werden, falls zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung und Veröffentlichung notwendig, ausschließlich anonymisiert an autorisierte und der Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter wissenschaftlicher Arbeitsgruppen und Zeitschriften weitergegeben.

Im Falle einer Beschwerde wenden Sie sich an:

Behördlicher Datenschutzbeauftragter  
Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Ismaninger Str. 22  
81675 München  
E-Mail: datenschutz@mri.tum.de

**oder an:**

Bayerischer Landesbeauftragter für den Datenschutz  
Postanschrift: Postfach 22 12 19, 80502 München  
Hausanschrift: Wagnmüllerstr. 1, 80538 München  
E-Mail: poststelle@datenschutz-bayern.de

**Ihre Mitwirkung bei unserer Studie ist freiwillig, d.h. Sie müssen nicht mitwirken! Durch eine Nichtteilnahme entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Mit dem Ausfüllen des Fragebogens erklären Sie sich bereit, an der Studie teilzunehmen.**

Falls Sie weitere Fragen haben, können Sie sich gerne an Ihre Ärztin/Ihren Arzt oder an das Praxispersonal wenden.

## **Anhang B: Vorveröffentlichungen**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden am 25.11.2021 vorab online in anderer Form im NPJ Primary Care Respiratory Medicine veröffentlicht:

**Schneider A, Rauscher K, Kellerer C, Linde K, Kneissl F, Hapfelmeier A.:** COVID-19 assessment in family practice-A clinical decision rule based on self-rated symptoms and contact history. NPJ Prim Care Respir Med. 2021 Nov 25;31(1):46. doi: 10.1038/s41533-021-00258-4. PMID: 34824286; PMCID: PMC8617029.

## 8 Literaturverzeichnis

- AHMED, A., ALI, A. & HASAN, S. 2020. Comparison of Epidemiological Variations in COVID-19 Patients Inside and Outside of China-A Meta-Analysis. *Front Public Health*, 8, 193.
- AREVALO-RODRIGUEZ, I., BUITRAGO-GARCIA, D., SIMANCAS-RACINES, D., ZAMBRANO-ACHIG, P., DEL CAMPO, R., CIAPPONI, A., SUED, O., MARTINEZ-GARCÍA, L., RUTJES, A. W., LOW, N., BOSSUYT, P. M., PEREZ-MOLINA, J. A. & ZAMORA, J. 2020. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLOS ONE*, 15, e0242958.
- ASKITAS, N., TATSIRAMOS, K. & VERHEYDEN, B. 2021. Estimating worldwide effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 incidence and population mobility patterns using a multiple-event study. *Sci Rep*, 11, 1972.
- ATHER, A., PATEL, B., RUPAREL, N. B., DIOGENES, A. & HARGREAVES, K. M. 2020. Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Implications for Clinical Dental Care. *J Endod*, 46, 584-595.
- BAKER, M. G., WILSON, N. & BLAKELY, T. 2020. Elimination could be the optimal response strategy for covid-19 and other emerging pandemic diseases. *Bmj*, 371, m4907.
- BASTIANI, L., FORTUNATO, L., PIERONI, S., BIANCHI, F., ADORNI, F., PRINELLI, F., GIACOMELLI, A., PAGANI, G., MAGGI, S., TREVISAN, C., NOALE, M., JESUTHASAN, N., SOJIC, A., PETTENATI, C., ANDREONI, M., ANTONELLI INCALZI, R., GALLI, M. & MOLINARO, S. 2021. Rapid COVID-19 Screening Based on Self-Reported Symptoms: Psychometric Assessment and Validation of the EPICOID19 Short Diagnostic Scale. *J Med Internet Res*, 23, e23897.
- BERGMANS, B. J. M., REUSKEN, C. B. E. M., VAN OUDHEUSDEN, A. J. G., GODEKE, G. J., MARINOVIĆ, A. A. B., DE VRIES, E., KLUITERS-DE HINGH, Y. C. M., VINGERHOETS, R., BERREVOETS, M. A. H., VERWEIJ, J. J., NIEMAN, A. E., REIMERINK, J., MURK, J. L. & SWART, A. N. 2020. Declining SARS-CoV-2 PCR sensitivity with time and dependence on clinical features: consequences for control. *medRxiv*, 2020.08.23.20179408.
- BRÜMMER, L. E., KATZENSCHLAGER, S., GAEDDERT, M., ERDMANN, C., SCHMITZ, S., BOTA, M., GRILLI, M., LARMANN, J., WEIGAND, M. A., POLLOCK, N. R., MACÉ, A., CARMONA, S., ONGARELLO, S., SACKS, J. A. & DENKINGER, C. M. 2021. Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 18, e1003735.
- CHAN, J. F., YUAN, S., KOK, K. H., TO, K. K., CHU, H., YANG, J., XING, F., LIU, J., YIP, C. C., POON, R. W., TSOI, H. W., LO, S. K., CHAN, K. H., POON, V. K., CHAN, W. M., IP, J. D., CAI, J. P., CHENG, V. C., CHEN, H., HUI, C. K. & YUEN, K. Y. 2020. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 395, 514-523.
- CHEN, N., ZHOU, M., DONG, X., QU, J., GONG, F., HAN, Y., QIU, Y., WANG, J., LIU, Y., WEI, Y., XIA, J., YU, T., ZHANG, X. & ZHANG, L. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395, 507-513.
- CHOW, E. J., SCHWARTZ, N. G., TOBOLOWSKY, F. A., ZACKS, R. L. T., HUNTINGTON-FRAZIER, M., REDDY, S. C. & RAO, A. K. 2020. Symptom Screening at Illness Onset of Health Care Personnel With SARS-CoV-2 Infection in King County, Washington. *JAMA*, 323, 2087-2089.
- CHU, D. K., AKL, E. A., DUDA, S., SOLO, K., YAACOUB, S. & SCHÜNEMANN, H. J. 2020. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person

- transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 395, 1973-1987.
- CIOTTI, M., ANGELETTI, S., MINIERI, M., GIOVANNETTI, M., BENVENUTO, D., PASCARELLA, S., SAGNELLI, C., BIANCHI, M., BERNARDINI, S. & CICCOCCHI, M. 2019. COVID-19 Outbreak: An Overview. *Chemotherapy*, 64, 215-223.
- CORMAN, V. M., HAAGE, V. C., BLEICKER, T., SCHMIDT, M. L., MÜHLEMANN, B., ZUCHOWSKI, M., JO, W. K., TSCHEAK, P., MÖNCKE-BUCHNER, E., MÜLLER, M. A., KRUMBHOLZ, A., DREXLER, J. F. & DROSTEN, C. 2021. Comparison of seven commercial SARS-CoV-2 rapid point-of-care antigen tests: a single-centre laboratory evaluation study. *Lancet Microbe*, 2, e311-e319.
- DESSIE, Z. G. & ZEWOTIR, T. 2021. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*, 21, 855.
- DINNES, J., DEEKS, J. J., ADRIANO, A., BERHANE, S., DAVENPORT, C., DITTRICH, S., EMPERADOR, D., TAKWOINGI, Y., CUNNINGHAM, J., BEESE, S., DRETZKE, J., FERRANTE DI RUFFANO, L., HARRIS, I. M., PRICE, M. J., TAYLOR-PHILLIPS, S., HOOFT, L., LEEFLANG, M. M., SPIJKER, R. & VAN DEN BRUEL, A. 2020. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, Cd013705.
- DINNES, J., DEEKS, J. J., BERHANE, S., TAYLOR, M., ADRIANO, A., DAVENPORT, C., DITTRICH, S., EMPERADOR, D., TAKWOINGI, Y., CUNNINGHAM, J., BEESE, S., DOMEN, J., DRETZKE, J., FERRANTE DI RUFFANO, L., HARRIS, I. M., PRICE, M. J., TAYLOR-PHILLIPS, S., HOOFT, L., LEEFLANG, M. M., MCINNES, M. D., SPIJKER, R. & VAN DEN BRUEL, A. 2021. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, Cd013705.
- FINDDX, F. F. I. D. 2021. *What do we know about the impact of SARS-CoV-2 variants of concern on diagnostic tests, vaccines, and public health measures?* [Online]. Available: <https://www.finddx.org/covid-19/covid-19-genomic-surveillance/> [Accessed 13.07.2023].
- FISCHER, C., MÖGLING, R., MELIDOU, A., KÜHNE, A., OLIVEIRA-FILHO, E. F., WOLFF, T., REICHE, J., BROBERG, E., DROSTEN, C., MEIJER, A., LEITMEYER, K., DREXLER, J. F. & REUSKEN, C. 2021. Variable Sensitivity of SARS-CoV-2 Molecular Detection in European Expert Laboratories: External Quality Assessment, June and July 2020. *J Clin Microbiol*, 59.
- FLAXMAN, S., MISHRA, S., GANDY, A., UNWIN, H. J. T., MELLAN, T. A., COUPLAND, H., WHITTAKER, C., ZHU, H., BERAH, T., EATON, J. W., MONOD, M., GHANI, A. C., DONNELLY, C. A., RILEY, S., VOLLMER, M. A. C., FERGUSON, N. M., OKELL, L. C. & BHATT, S. 2020. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*, 584, 257-261.
- FRAGKOU, P. C., MOSCHOPOULOS, C. D., DIMOPOULOU, D., ONG, D. S. Y., DIMOPOULOU, K., NELSON, P. P., SCHWEITZER, V. A., JANOCHA, H., KAROFYLAKIS, E., PAPATHANASIOU, K. A., TSIORDRAS, S., DE ANGELIS, G., THÖLKEN, C., SANGUINETTI, M., CHUNG, H. R. & SKEVAKI, C. 2023. Performance of point-of care molecular and antigen-based tests for SARS-CoV-2: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 29, 291-301.
- GE, X.-Y., HU, B. & SHI, Z.-L. 2015. Bat Coronaviruses. *Bats and Viruses*.
- GILLISSEN, A. 2020. Übersicht zu Sensitivität und Spezifität des SARS-CoV-2-Nachweises mittels PCR. *Pneumo News*, 12, 21-23.
- GREENHALGH, T., KOH, G. C. H. & CAR, J. 2020a. Covid-19: a remote assessment in primary care. *Bmj*, 368, m1182.
- GREENHALGH, T., THOMPSON, P., WEIRINGA, S., NEVES, A. L., HUSAIN, L., DUNLOP, M., RUSHFORTH, A., NUNAN, D., DE LUSIGNAN, S. & DELANEY, B. 2020b. What

- items should be included in an early warning score for remote assessment of suspected COVID-19? qualitative and Delphi study. *BMJ Open*, 10, e042626.
- GROUP, T. W. R. E. A. F. C.-T. W. 2020. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*, 324, 1330-1341.
- GUAN, W. J., NI, Z. Y., HU, Y., LIANG, W. H., OU, C. Q., HE, J. X., LIU, L., SHAN, H., LEI, C. L., HUI, D. S. C., DU, B., LI, L. J., ZENG, G., YUEN, K. Y., CHEN, R. C., TANG, C. L., WANG, T., CHEN, P. Y., XIANG, J., LI, S. Y., WANG, J. L., LIANG, Z. J., PENG, Y. X., WEI, L., LIU, Y., HU, Y. H., PENG, P., WANG, J. M., LIU, J. Y., CHEN, Z., LI, G., ZHENG, Z. J., QIU, S. Q., LUO, J., YE, C. J., ZHU, S. Y. & ZHONG, N. S. 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382, 1708-1720.
- GUGLIELMI, G. 2021. Rapid coronavirus tests: a guide for the perplexed. *Nature*, 590, 202-205.
- GUO, Y. R., CAO, Q. D., HONG, Z. S., TAN, Y. Y., CHEN, S. D., JIN, H. J., TAN, K. S., WANG, D. Y. & YAN, Y. 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*, 7, 11.
- HAN, E., TAN, M. M. J., TURK, E., SRIDHAR, D., LEUNG, G. M., SHIBUYA, K., ASGARI, N., OH, J., GARCÍA-BASTEIRO, A. L., HANEFELD, J., COOK, A. R., HSU, L. Y., TEO, Y. Y., HEYMANN, D., CLARK, H., MCKEE, M. & LEGIDO-QUIGLEY, H. 2020. Lessons learnt from easing COVID-19 restrictions: an analysis of countries and regions in Asia Pacific and Europe. *Lancet*, 396, 1525-1534.
- HARRELL, F. E., J. 2001. *Regression Modeling Strategies-with Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*, New York: Springer.
- HASTIE, T., TIBSHIRANI, R., & FRIEDMAN, J. 2009. *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction*, Springer Science & Business Media.
- HE, J. L., LUO, L., LUO, Z. D., LYU, J. X., NG, M. Y., SHEN, X. P. & WEN, Z. 2020a. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med*, 168, 105980.
- HE, X., LAU, E. H. Y., WU, P., DENG, X., WANG, J., HAO, X., LAU, Y. C., WONG, J. Y., GUAN, Y., TAN, X., MO, X., CHEN, Y., LIAO, B., CHEN, W., HU, F., ZHANG, Q., ZHONG, M., WU, Y., ZHAO, L., ZHANG, F., COWLING, B. J., LI, F. & LEUNG, G. M. 2020b. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 26, 672-675.
- HELMY, Y. A., FAWZY, M., ELASWAD, A., SOBIEH, A., KENNEY, S. P. & SHEHATA, A. A. 2020. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*, 9.
- HUANG, C., HUANG, L., WANG, Y., LI, X., REN, L., GU, X., KANG, L., GUO, L., LIU, M., ZHOU, X., LUO, J., HUANG, Z., TU, S., ZHAO, Y., CHEN, L., XU, D., LI, Y., LI, C., PENG, L., LI, Y., XIE, W., CUI, D., SHANG, L., FAN, G., XU, J., WANG, G., WANG, Y., ZHONG, J., WANG, C., WANG, J., ZHANG, D. & CAO, B. 2021. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, 397, 220-232.
- HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y., ZHANG, L., FAN, G., XU, J., GU, X., CHENG, Z., YU, T., XIA, J., WEI, Y., WU, W., XIE, X., YIN, W., LI, H., LIU, M., XIAO, Y., GAO, H., GUO, L., XIE, J., WANG, G., JIANG, R., GAO, Z., JIN, Q., WANG, J. & CAO, B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395, 497-506.
- INSTITUT, R. K. 2021. *Covid-19. Demografische Faktoren, Symptome und Krankheitsverlauf* [Online]. Available: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessi](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessi)

- onid=F4F9411AC2964ABDF0B0CC4FD9AE6685.internet112?nn=13490888#doc13776792bodyText7 [Accessed 26.08.2021].
- ISLAM, N., EBRAHIMZADEH, S., SALAMEH, J. P., KAZI, S., FABIANO, N., TREANOR, L., ABSI, M., HALLGRIMSON, Z., LEEFLANG, M. M., HOOFT, L., VAN DER POL, C. B., PRAGER, R., HARE, S. S., DENNIE, C., SPIJKER, R., DEEKS, J. J., DINNES, J., JENNISKENS, K., KOREVAAR, D. A., COHEN, J. F., VAN DEN BRUEL, A., TAKWOINGI, Y., VAN DE WIJGERT, J., DAMEN, J. A., WANG, J. & MCINNES, M. D. 2021. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, Cd013639.
- JUST, J., PUTH, M.-T., REGENOLD, F., WECKBECKER, K. & BLECKWENN, M. 2020a. Distinguishing between COVID-19 and the common cold in a primary care setting - comparison of patients with positive and negative SARS-CoV-2 PCR results. *medRxiv*, 2020.04.27.20081877.
- JUST, J., PUTH, M. T., REGENOLD, F., WECKBECKER, K. & BLECKWENN, M. 2020b. Risk factors for a positive SARS-CoV-2 PCR in patients with common cold symptoms in a primary care setting - a retrospective analysis based on a joint documentation standard. *BMC Fam Pract*, 21, 251.
- KARIM, S. S. A. & KARIM, Q. A. 2021. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 398, 2126-2128.
- KELLERER, C., WAGENPFEIL, S., DAINES, L., JÖRRES, R. A., HAPFELMEIER, A. & SCHNEIDER, A. 2021. Diagnostic accuracy of FeNO [fractional exhaled nitric oxide] and asthma symptoms increased when evaluated with a superior reference standard. *J Clin Epidemiol*, 129, 86-96.
- KIMBALL, A., HATFIELD, K. M., ARONS, M., JAMES, A., TAYLOR, J., SPICER, K., BARDOSSY, A. C., OAKLEY, L. P., TANWAR, S., CHISTY, Z., BELL, J. M., METHNER, M., HARNEY, J., JACOBS, J. R., CARLSON, C. M., MCLAUGHLIN, H. P., STONE, N., CLARK, S., BROSTROM-SMITH, C., PAGE, L. C., KAY, M., LEWIS, J., RUSSELL, D., HIATT, B., GANT, J., DUCHIN, J. S., CLARK, T. A., HONEIN, M. A., REDDY, S. C. & JERNIGAN, J. A. 2020. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69, 377-381.
- KIRTIPAL, N., BHARADWAJ, S. & KANG, S. G. 2020. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol*, 85, 104502.
- KNOTTNERUS, J. A., VAN WEEL, C. & MURIS, J. W. 2002. Evaluation of diagnostic procedures. *Bmj*, 324, 477-80.
- KOCH, J., PIECHOTTA, V., BERNER, R., BOGDAN, C., BURCHARD, G., HEININGER, U., HUMMERS, E., VON KRIES, R., LEDIG, T., LITTMANN, M., MEERPOHL, J., MERTENS, T., RÖBL-MATHIEU, M., VAN DER SANDE, M., SANDER, L. E., TERHARDT, M., ÜBERLA, K., VYGEN-BONNET, S., WICHMANN, O., WICKER, S., WIEDERMANN-SCHMIDT, U., WIDDERS, G. & ZEPP, F. 2023. Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Implementierung der COVID-19-Impfung in die allgemeinen Empfehlungen der STIKO 2023. *Epidemiologisches Bulletin*.
- KOCZULLA A, A., T, BEHREND, U, BERLIT, P, BÖING, S, BRINKMANN, F, FRANKE, C, , GLÖCKL R, GOGOLL, C, HUMMEL, , KRONSBEIN, J, MAIBAUM, T, PETERS, EMJ, PFEIFER, M, PLATZ, , T P, M, PONGRATZ, G, POWITZ, F, RABE, KF, SCHEIBENBOGEN C, STALLMACH, A, STEGBAUER, , M W, HO, WALLER, C, WIRTZ, H, ZEIHNER, A, ZWICK, R. 2022. *AWMF S1-Leitlinie Long/ Post-COVID - Living Guideline* [Online]. Available: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027> [Accessed 05.08.2023].
- LA SCOLA, B., LE BIDEAU, M., ANDREANI, J., HOANG, V. T., GRIMALDIER, C., COLSON, P., GAUTRET, P. & RAOULT, D. 2020. Viral RNA load as determined by cell culture

- as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 39, 1059-1061.
- LAUER, S. A., GRANTZ, K. H., BI, Q., JONES, F. K., ZHENG, Q., MEREDITH, H. R., AZMAN, A. S., REICH, N. G. & LESSLER, J. 2020. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*, 172, 577-582.
- LECHIEN, J. R., CHIESA-ESTOMBA, C. M., DE SIATI, D. R., HOROI, M., LE BON, S. D., RODRIGUEZ, A., DEQUANTER, D., BLECIC, S., EL AFIA, F., DISTINGUIN, L., CHEKKOURY-IDRISSI, Y., HANS, S., DELGADO, I. L., CALVO-HENRIQUEZ, C., LAVIGNE, P., FALANGA, C., BARILLARI, M. R., CAMMAROTO, G., KHALIFE, M., LEICH, P., SOUCHAY, C., ROSSI, C., JOURNE, F., HSIEH, J., EDJLALI, M., CARLIER, R., RIS, L., LOVATO, A., DE FILIPPIS, C., COPPEE, F., FAKHRY, N., AYAD, T. & SAUSSEZ, S. 2020. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277, 2251-2261.
- LI, W., SHI, Z., YU, M., REN, W., SMITH, C., EPSTEIN, J. H., WANG, H., CRAMERI, G., HU, Z., ZHANG, H., ZHANG, J., MCEACHERN, J., FIELD, H., DASZAK, P., EATON, B. T., ZHANG, S. & WANG, L. F. 2005. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 310, 676-9.
- LI, Y., CAMPBELL, H., KULKARNI, D., HARPUR, A., NUNDY, M., WANG, X. & NAIR, H. 2021. The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries. *Lancet Infect Dis*, 21, 193-202.
- LINDEN, A. 2006. Measuring diagnostic and predictive accuracy in disease management: an introduction to receiver operating characteristic (ROC) analysis. *J Eval Clin Pract*, 12, 132-9.
- LIU, Y., MORGENSTERN, C., KELLY, J., LOWE, R. & JIT, M. 2021. The impact of non-pharmaceutical interventions on SARS-CoV-2 transmission across 130 countries and territories. *BMC Med*, 19, 40.
- LU, G., RAZUM, O., JAHN, A., ZHANG, Y., SUTTON, B., SRIDHAR, D., ARIYOSHI, K., VON SEIDLEIN, L. & MÜLLER, O. 2021. COVID-19 in Germany and China: mitigation versus elimination strategy. *Glob Health Action*, 14, 1875601.
- MATHIEU, E., RITCHIE, H., RODÉS-GUIRAO, L., APPEL, C., GIATTINO, C., HASELL, J., MACDONALD, B., DATTANI, S., BELTEKIAN, D., ORTIZ-OSPINA, E. & ROSER, M. 2020. *Coronavirus Pandemic (COVID-19)* [Online]. Our World in Data. Available: <https://ourworldindata.org/coronavirus> [Accessed 11.07.2023].
- MENNI, C., VALDES, A. M., FREIDIN, M. B., SUDRE, C. H., NGUYEN, L. H., DREW, D. A., GANESH, S., VARSAVSKY, T., CARDOSO, M. J., EL-SAYED MOUSTAFA, J. S., VISCONTI, A., HYSI, P., BOWYER, R. C. E., MANGINO, M., FALCHI, M., WOLF, J., OURSELIN, S., CHAN, A. T., STEVES, C. J. & SPECTOR, T. D. 2020. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*, 26, 1037-1040.
- MEYEROWITZ, E. A., RICHTERMAN, A., GANDHI, R. T. & SAX, P. E. 2021. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*, 174, 69-79.
- MONTENEGRO, P., BROTONS, C., SERRANO, J., FERNÁNDEZ, D., GARCIA-RAMOS, C., ICHAZO, B., LEMAIRE, J., MORAL, I., WIENESE, R. P., PITARCH, M., PUIG, M., VILELLA, M. T. & SELLARÉS, J. 2021. Community seroprevalence of COVID-19 in probable and possible cases at primary health care centres in Spain. *Fam Pract*, 38, 154-159.
- MUÑOZ, M. A. & LÓPEZ-GRAU, M. 2020. Lessons learned from the approach to the COVID-19 pandemic in urban primary health care centres in Barcelona, Spain. *Eur J Gen Pract*, 26, 106-107.

- NADKARNI, G. N., LALA, A., BAGIELLA, E., CHANG, H. L., MORENO, P. R., PUJADAS, E., ARVIND, V., BOSE, S., CHARNEY, A. W., CHEN, M. D., CORDON-CARDO, C., DUNN, A. S., FARKOUH, M. E., GLICKSBERG, B. S., KIA, A., KOHLI-SETH, R., LEVIN, M. A., TIMSINA, P., ZHAO, S., FAYAD, Z. A. & FUSTER, V. 2020. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*, 76, 1815-1826.
- NAEGER, D. M., KOHI, M. P., WEBB, E. M., PHELPS, A., ORDOVAS, K. G. & NEWMAN, T. B. 2013. Correctly using sensitivity, specificity, and predictive values in clinical practice: how to avoid three common pitfalls. *AJR Am J Roentgenol*, 200, W566-70.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE), S., OF, I. G. N. S. A. R. C. & (RCGP), G. P. 2022. *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19* [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [Accessed].
- OSTERMAN, A., BADELL, I., BASARA, E., STERN, M., KRIESEL, F., ELETREBY, M., ÖZTAN, G. N., HUBER, M., AUTENRIETH, H., KNABE, R., SPÄTH, P. M., MUENCHHOFF, M., GRAF, A., KREBS, S., BLUM, H., DURNER, J., CZIBERE, L., DÄCHERT, C., KADERALI, L., BALDAUF, H. M. & KEPPLER, O. T. 2022. Impaired detection of omicron by SARS-CoV-2 rapid antigen tests. *Med Microbiol Immunol*, 211, 105-117.
- PAN, F., YE, T., SUN, P., GUI, S., LIANG, B., LI, L., ZHENG, D., WANG, J., HESKETH, R. L., YANG, L. & ZHENG, C. 2020. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*, 295, 715-721.
- PENE, F., MERLAT, A., VABRET, A., ROZENBERG, F., BUZYN, A., DREYFUS, F., CARIOU, A., FREYMUTH, F. & LEBON, P. 2003. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*, 37, 929-32.
- PHYSICIANS, N. A. O. S. H. I. 2021a. *Corona report for Germany* [Online]. Available: [https://www.kbv.de/media/sp/2021-01-13\\_Corona\\_Report.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/2021-01-13_Corona_Report.pdf) [Accessed 29.06.2023].
- PHYSICIANS, N. A. O. S. H. I. 2021b. *Corona Report from Germany*. [Online]. Available: [https://www.kbv.de/media/sp/2021-01-13\\_Corona\\_Report.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/2021-01-13_Corona_Report.pdf) [Accessed 02.07.2022].
- PORTE, L., LEGARRAGA, P., VOLLRATH, V., AGUILERA, X., MUNITA, J. M., ARAOS, R., PIZARRO, G., VIAL, P., IRURETAGOYENA, M., DITTRICH, S. & WEITZEL, T. 2020. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis*, 99, 328-333.
- RANNAN-ELIYA, R. P., WIJEMUNIGE, N., GUNAWARDANA, J., AMARASINGHE, S. N., SIVAGNANAM, I., FONSEKA, S., KAPUGE, Y. & SIGERA, C. P. 2021. Increased Intensity Of PCR Testing Reduced COVID-19 Transmission Within Countries During The First Pandemic Wave. *Health Aff (Millwood)*, 40, 70-81.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2020a. Aktualisierung der Nationalen Teststrategie und Neuverkündung der Verordnung zum Anspruch auf Testung in Bezug auf einen direkten Erregernachweis des Coronavirus SARS-CoV-2 (CoronavirusTestverordnung – TestV). 3--6.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2020b. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2021a. *Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland* [Online]. Available: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/DESH/Bericht\\_VOC\\_2021-06-16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Bericht_VOC_2021-06-16.pdf?__blob=publicationFile) [Accessed 05.07.2023].
- ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2021b. *Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19: Diagnostik* [Online]. Available: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=0023D6A441F0FB68E2AF825AFF9B4062.internet061?nn=13490888#doc13776792bodyText7](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=0023D6A441F0FB68E2AF825AFF9B4062.internet061?nn=13490888#doc13776792bodyText7) [Accessed 29.08.2021].

- ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2021c. *Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2: Abstriche aus Nasopharynx, Oropharynx und Probenmaterial aus den tiefen Atemwegen* [Online]. Available: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html;jsessionid=71C826E9530F52456778D912B226AAD2.internet122?nn=13490888#doc13490982bodyText2](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html;jsessionid=71C826E9530F52456778D912B226AAD2.internet122?nn=13490888#doc13490982bodyText2) [Accessed].
- ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2021d. *Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2: Indikationen zur Testung* [Online]. Available: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html;jsessionid=BD824273B7E3F62817807A77B5D0B070.internet081?nn=13490888#doc13490982bodyText11](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html;jsessionid=BD824273B7E3F62817807A77B5D0B070.internet081?nn=13490888#doc13490982bodyText11) [Accessed 29.08.2021].
- ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2022a. *SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten* [Online]. Available: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virologische\\_Basisdaten.html?nn=13490888#Start](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html?nn=13490888#Start) [Accessed 14.07.2023].
- ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2022b. *Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (03.03.2022)* [Online]. Available: [chrome-extension://oemmndcbldboiebfnladdacbfmadadm/https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-03-03.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](chrome-extension://oemmndcbldboiebfnladdacbfmadadm/https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-03-03.pdf?__blob=publicationFile) [Accessed 05.07.2023].
- ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2023a. *Hinweise zur Testung von Patientinnen und Patienten auf SARS-CoV-2: Interlabor-Varianz von Ct-Werten* [Online]. Available: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html?nn=13490888#doc13490982bodyText39](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html?nn=13490888#doc13490982bodyText39) [Accessed 06.08.2023].
- ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2023b. *Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (19.01.2023)* [Online]. Available: [chrome-extension://oemmndcbldboiebfnladdacbfmadadm/https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2023-01-19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](chrome-extension://oemmndcbldboiebfnladdacbfmadadm/https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2023-01-19.pdf?__blob=publicationFile) [Accessed 05.07.2023].
- ROBERT-KOCH-INSTITUT, SEIFRIED, J., BÖTTCHER, S., OH, D.-Y., MICHEL, J., NITSCHKE, A., MIRJAM A., J., WIELER, L. H., ANTÃO, E.-M., JUNG-SENDZIK, T., DÜRRWALD, R., DIERCKE, M., HAAS, W., ABU SIN, M., ECKMANN, T., HAMOUDA, O. & MIELKE, M. 2021. Was ist bei Antigentests zur Eigenanwendung (Selbsttests) zum Nachweis von SARS-CoV-2 zu beachten? *Epidemiologisches Bulletin*, 3--9.
- RUSSELL, C. D., FAIRFIELD, C. J., DRAKE, T. M., TURTLE, L., SEATON, R. A., WOOTTON, D. G., SIGFRID, L., HARRISON, E. M., DOCHERTY, A. B., DE SILVA, T. I., EGAN, C., PIUS, R., HARDWICK, H. E., MERSON, L., GIRVAN, M., DUNNING, J., NGUYEN-VAN-TAM, J. S., OPENSHAW, P. J. M., BAILLIE, J. K., SEMPLE, M. G. & HO, A. 2021. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe*, 2, e354-e365.
- SCHNEIDER, A., RAUSCHER, K., KELLERER, C., LINDE, K., KNEISSL, F. & HAPFELMEIER, A. 2021. COVID-19 assessment in family practice-A clinical decision rule based on self-rated symptoms and contact history. *NPJ Prim Care Respir Med*, 31, 46.
- SEBO, P., TUDREJ, B., LOURDAUX, J., CUZIN, C., FLOQUET, M., HALLER, D. M. & MAISONNEUVE, H. 2021. Cross sectional study of the clinical characteristics of French primary care patients with COVID-19. *Sci Rep*, 11, 12492.
- SEIFRIED, J., BÖTTCHER, S., VON KLEIST, M., JENNY, M. A., ANTÃO, E.-M., OH, D.-Y., JUNG-SENDZIK, T., BROICH, K., DENKINGER, C., BARTENSCHLAGER, R.,

- SCHAADE, L., HAMOUDA, O. & MIELKE, M. 2021. Antigentests als ergänzendes Instrument in der Pandemiebekämpfung. 3--14.
- SHAH, S. J., BARISH, P. N., PRASAD, P. A., KISTLER, A., NEFF, N., KAMM, J., LI, L. M., CHIU, C. Y., BABIK, J. M., FANG, M. C., ABE-JONES, Y., ALIPANAH, N., ALVAREZ, F. N., BOTVINNIK, O. B., CASTANEDA, G., DADASOVICH, R. M., DAVIS, J., DENG, X., DERISI, J. L., DETWEILER, A. M., FEDERMAN, S., HALIBURTON, J., HAO, S., KERKHOFF, A. D., KUMAR, G. R., MALCOLM, K. B., MANN, S. A., MARTINEZ, S., MARY, R. K., MICK, E., MWAKIBETE, L., NAJAFI, N., PELUSO, M. J., PHELPS, M., PISCO, A. O., RATNASIRI, K., RUBIO, L. A., SELLAS, A., SHERWOOD, K. D., SHEU, J., SPOTTISWOODE, N., TAN, M., YU, G., KANGELARIS, K. N. & LANGELIER, C. 2020. Clinical features, diagnostics, and outcomes of patients presenting with acute respiratory illness: A retrospective cohort study of patients with and without COVID-19. *EClinicalMedicine*, 27, 100518.
- SHARMA, A., AHMAD FAROUK, I. & LAL, S. K. 2021. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, 13.
- SHEIKH, A., MCMENAMIN, J., TAYLOR, B. & ROBERTSON, C. 2021. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*, 397, 2461-2462.
- SINGANAYAGAM, A., PATEL, M., CHARLETT, A., LOPEZ BERNAL, J., SALIBA, V., ELLIS, J., LADHANI, S., ZAMBON, M. & GOPAL, R. 2020. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill*, 25.
- SNMMI 2022. SNMMI Statement: Possible Effect of Omicron Infection on (18)F-FDG-Based Imaging. *J Nucl Med*, 63, 11n.
- SOFIA, S., BOCCATONDA, A., MONTANARI, M., SPAMPINATO, M., D'ARDES, D., COCCO, G., ACCOGLI, E., CIPOLLONE, F. & SCHIAVONE, C. 2020. Thoracic ultrasound and SARS-COVID-19: a pictorial essay. *J Ultrasound*, 23, 217-221.
- STAATSMINISTERIUM, B. & PFLEGE, F. G. U. 2021. Kostenlose Tests für jedermann in Arztpraxen waren erfolgreicher Beitrag gegen Corona-Pandemie – Bayerns Gesundheitsministerium: Wir setzen weiter auf ein breites Testangebot. Nr. 161 ed.
- STEFAN KLUGE, U. J., TOBIAS WELTE, STEFFEN WEBER-CARSTENS, GEREON SCHÄLTE,, CHRISTOPH D. SPINNER, J. J. M., PETRA GASTMEIER, FLORIAN LANGER, HENDRIK BRACHT,, MICHAEL WESTHOFF, M. P., KLAUS F. RABE, FLORIAN HOFFMANN, BERND W. BÖTTIGER,, JULIA WEINMANN-MENKE, A. K., PETER BERLIT, MARCIN KRAWCZYK, WIEBKE, NEHLS, R. H., OLIVER J. MÜLLER, CHRISTOF SPECKER, MONIKA NOTHACKER, NICOLE & SKOETZ, G. M., CHRISTIAN KARAGIANNIDIS. 2022. *AWMF S3-Leitlinie Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19 - Living Guideline* [Online]. Available: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/113-001LG> [Accessed 05.08.2023].
- STEGEMAN, I., OCHODO, E. A., GULEID, F., HOLTMAN, G. A., YANG, B., DAVENPORT, C., DEEKS, J. J., DINNES, J., DITTRICH, S., EMPERADOR, D., HOOFT, L., SPIJKER, R., TAKWOINGI, Y., VAN DEN BRUEL, A., WANG, J., LANGENDAM, M., VERBAKEL, J. Y. & LEEFLANG, M. M. 2020. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, Cd013787.
- STRUYF, T., DEEKS, J. J., DINNES, J., TAKWOINGI, Y., DAVENPORT, C., LEEFLANG, M. M., SPIJKER, R., HOOFT, L., EMPERADOR, D., DOMEN, J., HORN, S. R. A. & VAN DEN BRUEL, A. 2021. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, Cd013665.
- SURKOVA, E., NIKOLAYEVSKYY, V. & DROBNIIEWSKI, F. 2020. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8, 1167-1168.

- TONG, J. Y., WONG, A., ZHU, D., FASTENBERG, J. H. & THAM, T. 2020. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 163, 3-11.
- TRUBIANO, J. A., VOGRIN, S., SMIBERT, O. C., MARHOON, N., ALEXANDER, A. A., CHUA, K. Y. L., JAMES, F. L., JONES, N. R. L., GRIGG, S. E., XU, C. L. H., MOINI, N., STANLEY, S. R., BIRRELL, M. T., ROSE, M. T., GORDON, C. L., KWONG, J. C. & HOLMES, N. E. 2020. COVID-MATCH65-A prospectively derived clinical decision rule for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *PLoS One*, 15, e0243414.
- TUDREJ, B., SEBO, P., LOURDAUX, J., CUZIN, C., FLOQUET, M., HALLER, D. M. & MAISONNEUVE, H. 2020. Self-Reported Loss of Smell and Taste in SARS-CoV-2 Patients: Primary Care Data to Guide Future Early Detection Strategies. *J Gen Intern Med*, 35, 2502-2504.
- UK HEALTH SECURITY AGENCY. 2021. *SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England; Technical briefing 14* [Online]. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings> [Accessed 13.07.2023].
- UK HEALTH SECURITY AGENCY. 2022. *SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England; Technical briefing 34* [Online]. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings> [Accessed 13.07.2023].
- USHER-SMITH, J. A., SHARP, S. J. & GRIFFIN, S. J. 2016. The spectrum effect in tests for risk prediction, screening, and diagnosis. *Bmj*, 353, i3139.
- VAN WALRAVEN, C., MANUEL, D. G., DESJARDINS, M. & FORSTER, A. J. 2021. Derivation and Internal Validation of a Model to Predict the Probability of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection in Community People. *J Gen Intern Med*, 36, 162-169.
- VAN ZYL-SMIT, R. N., RICHARDS, G. & LEONE, F. T. 2020. Tobacco smoking and COVID-19 infection. *Lancet Respir Med*, 8, 664-665.
- VARDAVAS, C. I. & NIKITARA, K. 2020. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*, 18, 20.
- VIERBAUM, L., WOJTALEWICZ, N., GRUNERT, H. P., LINDIG, V., DUEHRING, U., DROSTEN, C., CORMAN, V., NIEMEYER, D., CIESEK, S., RABENAU, H. F., BERGER, A., OBERMEIER, M., NITSCHKE, A., MICHEL, J., MIELKE, M., HUGGETT, J., O'SULLIVAN, D., BUSBY, E., COWEN, S., VALLONE, P. M., CLEVELAND, M. H., FALAK, S., KUMMROW, A., KELLER, T., SCHELLENBERG, I., ZEICHHARDT, H. & KAMMEL, M. 2022. RNA reference materials with defined viral RNA loads of SARS-CoV-2-A useful tool towards a better PCR assay harmonization. *PLoS One*, 17, e0262656.
- VLEK, A. L. M., WESSELIUS, T. S., ACHTERBERG, R. & THIJSEN, S. F. T. 2021. Combined throat/nasal swab sampling for SARS-CoV-2 is equivalent to nasopharyngeal sampling. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 40, 193-195.
- VYGEN-BONNET, S., KOCH, J., BOGDAN, C., HARDER, T., HEININGER, U., KLING, K., LITTMANN, M., MEERPOHL, J., MEYER, H., MERTENS, T., SCHMID-KÜPKE, N., SCHOLZ, S., TERHARDT, M., TRESKOVA-SCHWARZBACH, M., ÜBERLA, K., VAN DER SANDE, M., WICHMANN, O., WICKER, S., WIEDERMANN, U., WILD, V. & VON KRIES, R. 2021. Beschlussentwurf der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologische Bulletin*, 3--78.
- WANG, D., HU, B., HU, C., ZHU, F., LIU, X., ZHANG, J., WANG, B., XIANG, H., CHENG, Z., XIONG, Y., ZHAO, Y., LI, Y., WANG, X. & PENG, Z. 2020a. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323, 1061-1069.

- WANG, K., ZUO, P., LIU, Y., ZHANG, M., ZHAO, X., XIE, S., ZHANG, H., CHEN, X. & LIU, C. 2020b. Clinical and Laboratory Predictors of In-hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease-2019: A Cohort Study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 71, 2079-2088.
- WANG, W., XU, Y., GAO, R., LU, R., HAN, K., WU, G. & TAN, W. 2020c. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama*, 323, 1843-1844.
- WATSON, J., WHITING, P. F. & BRUSH, J. E. 2020. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ*, 369, m1808.
- WEI, Y., LU, Y., XIA, L., YUAN, X., LI, G., LI, X., LIU, L., LIU, W., ZHOU, P., WANG, C. Y. & ZHANG, H. 2020. Analysis of 2019 novel coronavirus infection and clinical characteristics of outpatients: An epidemiological study from a fever clinic in Wuhan, China. *J Med Virol*, 92, 2758-2767.
- WEISKOPF, D., WEINBERGER, B. & GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. 2009. The aging of the immune system. *Transpl Int*, 22, 1041-50.
- WERNHART, S., FÖRSTER, T. H. & WEIHE, E. 2020. Outpatient Management of Oligosymptomatic Patients with respiratory infection in the era of SARS-CoV-2: Experience from rural German general practitioners. *BMC Infect Dis*, 20, 811.
- WHO. 2015. *Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003* [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003> [Accessed 15.09.2021].
- WHO. 2020a. *Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: Interim guidance* [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays> [Accessed].
- WHO. 2020b. *Ausbruch der Coronavirus-Krankheit (COVID-19): WHO erklärt COVID-19-Ausbruch zur Pandemie* [Online]. Available: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic> [Accessed 28.08.2021].
- WHO. 2020c. *Situation Report - 48; Coronavirus disease 2019 (COVID-19)* [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/m/item/situation-report---48> [Accessed 14.09.2021].
- WHO. 2020d. *Weekly epidemiological update - 29 December 2020* [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---29-december-2020> [Accessed 16.09.2021].
- WHO. 2020e. *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020* [Online]. Available: <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 14.09.2021].
- WHO. 2021a. *COVID-19 Clinical management: living guidance* [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1> [Accessed 24.09.2021].
- WHO. 2021b. *WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part* [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part> [Accessed 06.08.2023].
- WHO. 2022. *Use of SARS-CoV-2 antigen-detection rapid diagnostic tests for COVID-19 self-testing; Interim guidance* [Online]. Available: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Ag-RDTs-Self\\_testing-2022.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Ag-RDTs-Self_testing-2022.1) [Accessed 13.07.2023].
- WÖLFEL, R., CORMAN, V. M., GUGGEMOS, W., SEILMAIER, M., ZANGE, S., MÜLLER, M. A., NIEMEYER, D., JONES, T. C., VOLLMAR, P., ROTHE, C., HOELSCHER, M., BLEICKER, T., BRÜNINK, S., SCHNEIDER, J., EHMANN, R., ZWIRGLMAIER, K.,

- DROSTEN, C. & WENDTNER, C. 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581, 465-469.
- WOLOSHIN, S., PATEL, N. & KESSELHEIM, A. S. 2020. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications. *N Engl J Med*, 383, e38.
- WOLTER, N., JASSAT, W., VON GOTTBURG, A. & COHEN, C. 2022. Clinical severity of omicron lineage BA.2 infection compared with BA.1 infection in South Africa. *Lancet*, 400, 93-96.
- WU, C., LIU, Y., YANG, Y., ZHANG, P., ZHONG, W., WANG, Y., WANG, Q., XU, Y., LI, M., LI, X., ZHENG, M., CHEN, L. & LI, H. 2020. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*, 10, 766-788.
- WURZER, D., SPIELHAGEN, P., SIEGMANN, A., GERCEKCIOGLU, A., GORGASS, J., HENZE, S., KOLAR, Y., KONEBERG, F., KUKKONEN, S., MCGOWAN, H., SCHMID-EISINGER, S., STEGER, A., DOMMASCH, M., HAASE, H. U., MÜLLER, A., MARTENS, E., HALLER, B., HUSTER, K. M. & SCHMIDT, G. 2021. Remote monitoring of COVID-19 positive high-risk patients in domestic isolation: A feasibility study. *PLoS One*, 16, e0257095.
- YOUNES, N., AL-SADEQ, D. W., AL-JIGHEFEE, H., YOUNES, S., AL-JAMAL, O., DAAS, H. I., YASSINE, H. M. & NASRALLAH, G. K. 2020. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses*, 12.
- ZHANG, J. J., DONG, X., CAO, Y. Y., YUAN, Y. D., YANG, Y. B., YAN, Y. Q., AKDIS, C. A. & GAO, Y. D. 2020. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75, 1730-1741.
- ZHOU, P., YANG, X. L., WANG, X. G., HU, B., ZHANG, L., ZHANG, W., SI, H. R., ZHU, Y., LI, B., HUANG, C. L., CHEN, H. D., CHEN, J., LUO, Y., GUO, H., JIANG, R. D., LIU, M. Q., CHEN, Y., SHEN, X. R., WANG, X., ZHENG, X. S., ZHAO, K., CHEN, Q. J., DENG, F., LIU, L. L., YAN, B., ZHAN, F. X., WANG, Y. Y., XIAO, G. F. & SHI, Z. L. 2020. Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 588, E6.
- ZHU, N., ZHANG, D., WANG, W., LI, X., YANG, B., SONG, J., ZHAO, X., HUANG, B., SHI, W., LU, R., NIU, P., ZHAN, F., MA, X., WANG, D., XU, W., WU, G., GAO, G. F. & TAN, W. 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 382, 727-733.
- ZIMMERMAN, R. K., NOWALK, M. P., BEAR, T., TABER, R., CLARKE, K. S., SAX, T. M., ENG, H., CLARKE, L. G. & BALASUBRAMANI, G. K. 2021. Proposed clinical indicators for efficient screening and testing for COVID-19 infection using Classification and Regression Trees (CART) analysis. *Hum Vaccin Immunother*, 17, 1109-1112.

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meinem Betreuer und Doktorvater, Prof. Dr. med. Antonius Schneider, für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. rer. nat. Alexander Hapfelmaier und Prof. Dr. med. Klaus Linde für die geduldige Erklärung und Hilfe bei der statistischen Arbeit.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefan Leucht danke ich für die Unterstützung als Mentor im Rahmen meiner Dissertation.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. phil. Christina Kellerer bedanken, die mir im Rahmen der Studiendurchführung und Patientenrekrutierung tatkräftig geholfen hat.

Nicht zuletzt möchte ich dem gesamten Team des Institutes für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung der TU München danken, die mir immer mit Hilfe und Rat zur Seite standen.

Ein besonderer Dank geht an alle beteiligten Praxen, für die schnelle Rekrutierung der vielen Patienten und die unkomplizierte Durchführung der Studie vor Ort.

Meinen Eltern und Freunden danke ich für ihre Geduld, Ermutigungen und unermüdlichen Korrekturen dieser Arbeit

