

Frühzeitige Einschätzung von SARS-CoV-2-Positivität in der Zentralen Notaufnahme
anhand klinischer, laborchemischer und epidemiologischer Parameter

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Dennis Albert
aus Bad Homburg v.d. Höhe

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Institut für Hygiene und Umweltmedizin

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Eugen Domann

Gutachter: Prof. Dr. med. John Ziebuhr

Tag der Disputation: 12.06.2025

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	SARS-CoV-2 – EIN NEUES VIRUS	2
1.1.1	Aufbau	2
1.1.2	Reservoir.....	3
1.1.3	Virusevolution.....	4
1.2	COVID-19 – EINE NEUE ERKRANKUNG	5
1.2.1	Symptome von COVID-19	5
1.2.2	laborchemische und radiologische Diagnostik von COVID-19.....	8
1.2.3	Testung auf SARS-CoV-2	10
1.2.4	Therapie von COVID-19	13
1.3	ÜBERTRAGUNG VON SARS-CoV-2	14
1.3.1	virales shedding und Kontagiosität	14
1.3.2	Transmissionswege und Übertragung in der Allgemeinbevölkerung	16
1.4	PRÄVENTION VON SARS-CoV-2-ÜBERTRAGUNG UND COVID-19.....	20
1.4.1	nicht-pharmazeutische Interventionen (NPI) in der Allgemeinbevölkerung.....	20
1.4.2	pharmazeutische Schutzmaßnahmen (Impfungen).....	22
1.5	VORHERSAGE VON SARS-CoV-2-POSITIVITÄT	25
1.5.1	Interpretation diagnostischer Tests.....	25
1.5.2	Modelle zur Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität.....	26
1.6	FRAGESTELLUNG	29
2	MATERIAL UND METHODEN	30
2.1	STUDIENDESIGN UND DATENSAMMLUNG	30
2.1.1	Studienpopulation	30
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	30
2.1.3	Übersicht Studiendesign	31
2.1.4	Datenerhebung.....	32
2.2	DESKRIPTIVE UNTERSUCHUNG - BESCHREIBUNG DER STUDIENPOPULATION	35
2.2.1	Umgang mit fehlenden Daten	37
2.3	EXPLORATIVE UNTERSUCHUNG - MODELLENTWICKLUNG.....	37
2.3.1	Randomisierung in Trainings- und Validierungsdatensatz	37
2.3.2	Identifizierung der Prädiktoren.....	37
2.3.3	Anpassung der Auswahl der Prädiktoren	38
2.3.4	Erstellung des Trainingsmodells	38

2.4	KONFIRMATORISCHE UNTERSUCHUNG - VALIDIERUNG DES REGRESSIONSMODELLS UND BESTIMMUNG DER ZIELPARAMETER	41
2.4.1	<i>Erstellung der Validierungsmodelle</i>	41
2.4.2	<i>Modellvalidierung: Bestimmung und Berechnung der Zielparameter</i>	41
2.5	SOFTWARE UND RESSOURCEN	44
2.6	ETHIKVOTUM UND DATENSCHUTZ	45
3	ERGEBNISSE	46
3.1	ERGEBNISSE DER DESKRIPTIVEN UNTERSUCHUNG – PATIENTENCHARAKTERISTIKA	46
3.1.1	<i>Beschreibung des Gesamtdatensatzes</i>	46
3.1.2	<i>Gegenüberstellung und Prüfung von Trainings- und Validierungsdatensatz</i>	49
3.2	ERGEBNISSE DER EXPLORATIVEN UNTERSUCHUNG – IDENTIFIZIERUNG DER PRÄDIKTOREN UND MODELLENTWICKLUNG	51
3.2.1	<i>Festlegung der Prädiktoren</i>	51
3.2.2	<i>Modellentwicklung und Auswahl des Trainingsmodells</i>	54
3.3	ERGEBNISSE DER KONFIRMATORISCHEN UNTERSUCHUNG – MODELLVALIDIERUNG UND ZIELPARAMETER	59
3.3.1	<i>Modellstatistiken der Validierungsmodelle</i>	59
3.3.2	<i>Validierung der Modellgüte: Gegenüberstellung der Zielparameter Omnibus-Test, Nagelkerkes R^2 und AUC</i>	61
3.3.3	<i>Validierung der diagnostischen Leistungsparameter: Gegenüberstellung der Zielparameter Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte</i>	63
3.3.4	<i>Validierung der Modellstabilität: Modellgüte und diagnostische Leistungsparameter in Abhängigkeit von unterschiedlichen Bedingungen</i>	65
3.4	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	76
4	DISKUSSION	77
4.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE IM KONTEXT DER LITERATUR	78
4.1.1	<i>Prädiktoren unterliegen Schwankungen</i>	78
4.1.2	<i>Modellqualität – es zeigten sich gute Gesamtleistung, Erklärungsgüte, Diskriminierungsfähigkeit und diagnostische Leistungsparameter</i>	87
4.1.3	<i>Modellstabilität – fluktuierende Bedingungen beeinflussen die Leistungsfähigkeit des Modells</i>	88
4.2	STÄRKEN UND LIMITATIONEN	91
4.3	SCHLUSSFOLGERUNG UND EMPFEHLUNG	93
4.4	AUSBLICK AUF UNBEANTWORTETE UND NEUE FRAGESTELLUNGEN	95
5	ZUSAMMENFASSUNG	96
6	SUMMARY	97
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	98

8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	100
9	TABELLENVERZEICHNIS	102
10	LITERATURVERZEICHNIS.....	105
11	ANHANG.....	132
12	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG.....	146
13	DANKSAGUNG	147
14	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	149

1 Einleitung

Am 5. Januar 2020 berichtete die World Health Organization (WHO) vom Auftreten einer neuartigen Lungenerkrankung unklarer Ätiologie in der Provinz Hubei, China. Zu diesem Zeitpunkt wurden 44 Fälle registriert, von denen einige mit einem Tiermarkt im chinesischen Wuhan in Verbindung gebracht wurden (1). Die Erkrankungen konnten auf ein neuartiges Virus aus der Unterfamilie der Orthocoronavirinae, Genus Betacoronavirus zurückgeführt werden (2). Die Genomsequenz des neuartigen Erregers wurde im Januar 2020 veröffentlicht (3). Das neuartige Virus wurde von der WHO zunächst als "2019-nCoV" bezeichnet, infolge wurde das Virus in „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)“ und die durch das Virus ausgelöste Erkrankung „coronavirus disease 19 (COVID-19)“ umbenannt (4,5). In einer ersten klinischen Beschreibung wurden als häufige Symptome Fieber, Husten sowie Abgeschlagenheit und Gliederschmerzen beobachtet, was im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einer Lungenentzündung bis zu einem schweren Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS) führen konnte (6). Am 13. Januar 2020 trat in Thailand der erste Fall außerhalb Chinas auf, wobei sich die infizierte Person zuvor in Wuhan aufhielt (7). Der erste Fall in Deutschland wurde am 28. Januar 2020 in Bayern gemeldet (8) und stand in einem beruflichen Zusammenhang zu einer Person aus China. Der erste Diagnostiktest auf Basis einer real-time RT-PCR wurde Ende Januar 2020 veröffentlicht (9) und in den diagnostischen Leitfaden der WHO aufgenommen (10). Bald darauf konnte gezeigt werden, dass sich SARS-CoV-2 von Mensch-zu-Mensch übertragen kann (11,12). Zunächst wurde eine Tröpfchenübertragung als führender Übertragungsmodus angenommen (13), im späteren Verlauf stellte sich eine Aerosol-vermittelte Übertragung als Hauptübertragungsweg heraus (14).

Am 30. Januar 2020 erklärte die WHO den Ausbruch von SARS-CoV-2 zu einer gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite (15), am 11. März 2020 COVID-19 zur Pandemie (16). Für die Krankenhäuser stellte und stellt SARS-CoV-2 eine immense Herausforderung dar. Es waren und sind eine hohe Anzahl an SARS-CoV-2 infizierten Personen zu versorgen, welche aufgrund ihrer Infektiosität im Krankenhaus isoliert werden müssen (17). Hierzu ist es erforderlich, schnell und zuverlässig zu erkennen, ob ein neu im Krankenhaus aufgenommener Patient an SARS-CoV-2 erkrankt und damit infektiös sein könnte.

1.1 SARS-CoV-2 – ein neues Virus

1.1.1 Aufbau

SARS-CoV-2 ist ein membranumhülltes, einsträngiges RNA-Virus aus der Virusunterfamilie der Orthocoronavirinae. Neben SARS-CoV-2 sind noch sechs weitere humanpathogene Coronaviren, welche den Gattungen der Alpha- und Betacoronaviren angehören, bekannt (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV) (18). HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43 sind weltweit endemisch zirkulierende Erreger, welche bei immungesunden, erwachsenen Personen in der Regel milde Erkältungssymptome verursachen (19). SARS-CoV, erstmals beschrieben 2003 (20–22), kann beim Menschen zum schweren akuten Atemwegssyndrom führen (23) und war der verursachende Erreger der SARS-Pandemie in den Jahren 2002 und 2003 (24). MERS-CoV, erstmals 2012 beschrieben (25), kann beim Menschen ebenfalls schwere Atemwegsinfektionen sowie Nierenversagen auslösen.

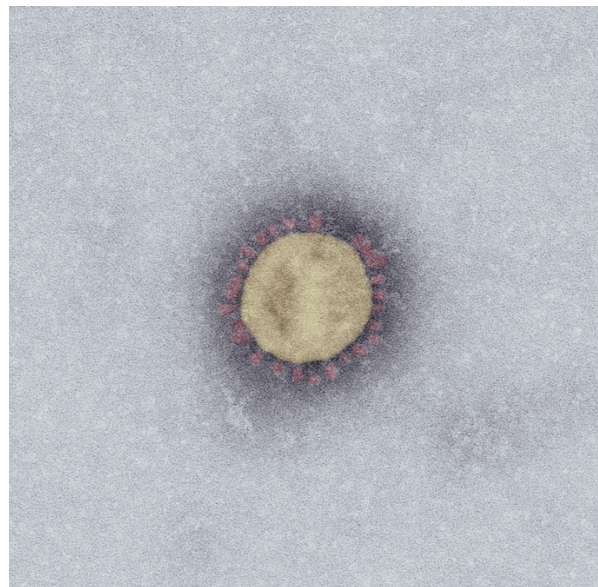


Abbildung 1: SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2, Isolat SARS-CoV-2/Italy-INMI1). Elektronenmikroskopie, Negativkontrastierung (PTA). Maßstab: 100 nm. Quelle: Robert Koch-Institut, mit freundlicher Erlaubnis

Das einzelsträngige, ca. 30 Kilobasen umfassende RNA-Genom von SARS-CoV-2 kodiert für nichtstrukturelle Proteine zur RNA-Replikation und für vier Strukturproteine: Spike-Protein (S-Protein), Envelope-Protein (E-Protein), Membrane-Protein (M-Protein) und Nucleocapsid-Protein (N-Protein) (26). Von besonderer Bedeutung im Hinblick auf die Infektiosität beim Menschen ist das Spike-Protein, welches ähnlich wie bei SARS-CoV-1 als Ligand die Bindung und das Eindringen des Virus über das Angiotensin-

konvertierendes Enzym 2 (ACE2) in die Wirtszelle vermittelt (27–29). Ebenso ist die S-Protein-Struktur Target der Antikörper-vermittelten Immunantwort (30,31). Bereits in den ersten Wochen der Pandemie konnte aktive Virusreplikation im Gewebe der oberen Atemwege infizierter Personen nachgewiesen werden (32).

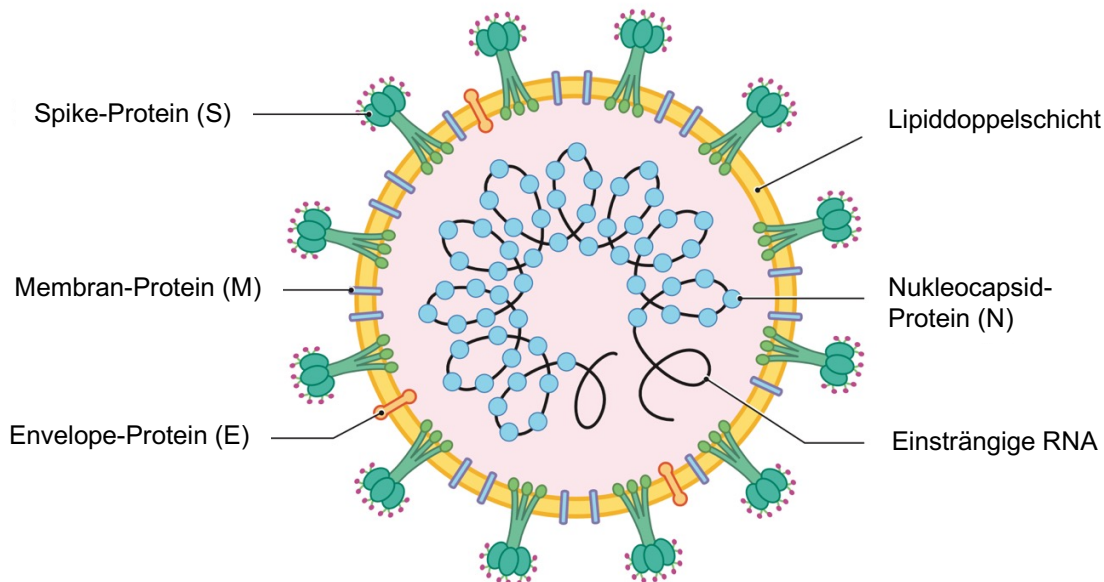


Abbildung 2: schematische Darstellung des Aufbaus von SARS-CoV-2, Quelle: Pharmazeutische Zeitung / copyright Stephan Spitzer, www.medizillu.de, mit freundlicher Erlaubnis

1.1.2 Reservoir

Für humanpathogene Coronaviren wird als Ursprung ein tierisches Reservoir angenommen (33). Mit hoher Wahrscheinlichkeit kann der Ausbruch von SARS-CoV im Jahr 2003 auf Larvenroller (*Paguma larvata*) aus der Familie der Schleichkatzen zurückgeführt werden, wobei diese wohl als Zwischenwirt fungiert haben und das Virus ursprünglich aus Fledermäusen, insbesondere Hufeisennasen (*Rhinolophidae*), über Larvenroller in die menschliche Population eingetragen wurde (34). Für MERS-CoV gilt ebenfalls ein tierisches Reservoir in Fledermäusen, insbesondere der Ägyptischen Grabfledermaus (*Taphozus perforatus*), mit dem Dromedar (*Camelus dromedarius*) als Zwischenwirt, als hoch wahrscheinlich (35).

Für SARS-CoV-2 wird ebenfalls ein tierisches Reservoir angenommen, wobei dieses bislang nicht zweifelsfrei geklärt werden konnte. Aktuell beschäftigt sich die “Scientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens (SAGO)” der WHO unter anderem mit der Aufklärung des Ursprungs von SARS-CoV-2. Im letzten Report der Arbeitsgruppe

wird betont, dass bislang noch keine vollständige Aufklärung des Ursprungs von SARS-CoV-2 möglich ist, aber Isolate von Beta-Coronaviren aus Hufeisennasen-Fledermäusen (*Rhinolophidae*) aus China aus 2013 und Laos aus 2020 enge molekulargenetische Verwandtschaftsverhältnisse zu SARS-CoV-2 aufweisen (36). Ebenso lassen sich aufgrund der molekulargenetischen Charakterisierung der ersten Isolate von Patienten aus dem Wuhan-Ausbruch 2019 Fledermäuse als tierisches Reservoir vermuten (28,37).

1.1.3 Virusevolution

SARS-CoV-2 unterliegt, wie andere Viren auch, einem stetigen evolutionären Prozess. Aufgrund von Fehlern während der Replikation des Virusgenoms innerhalb der Wirtszelle kommt es insbesondere bei RNA-Viren zu Mutationen, welche meist keinen Einfluss auf die Eigenschaften des Virus haben (38). Haben Mutationen Auswirkungen auf die Eigenschaften des Virus, wie zum Beispiel in Form einer höheren Infektiosität, kann dies für die jeweilige Mutante einen Selektionsvorteil gegenüber dem Wildtyp oder anderen Mutanten bedeuten und zur Folge haben, dass sich diese Mutante in einer Population bspw. einfacher verbreiten und so dominierend werden kann.

In Bezug auf SARS-CoV-2 wird zwischen Virusmutationen ohne (befürchtete) Auswirkung auf die Eigenschaften des Virus und Mutationen mit befürchteter oder bewiesener/beobachtbarer Auswirkung auf dessen Eigenschaften unterschieden. Zweitere werden von der WHO als „Variants of Interest“ (VOI) bzw. „Variants of Concern“ (VOC) bezeichnet (39). Seit Beginn der Pandemie haben sich unterschiedliche Virusvarianten von SARS-CoV-2 etabliert (40), von denen sich insbesondere die VOCs (siehe Tabelle 1) im Hinblick auf Infektiosität und/oder Virulenz und/oder die Fähigkeiten zur Immunevasion vom Wildtyp unterscheiden (41).

Tabelle 1: Übersicht VOC seit Beginn der Pandemie inkl. ehemaliger VOC (aktuell keine epidemiologische Bedeutung), Tab. modifiziert nach (39)

Name gemäß WHO	Pango-Linie	VOC seit	ehemals VOC seit
Omicron	B.1.1.529	26.11.2021	15.03.2023 ¹
Delta	B.1.617.2	11.05.2021	07.06.2022
Gamma	P.1	11.01.2021	09.03.2022
Beta	B.1.351	18.12.2020	09.03.2022
Alpha	B.1.1.7	18.12.2020	09.03.2022

¹ Seit dem 15.03.2023 werden Omikron-Abstammungslinien individuell als VOCs betrachtet (39).

Molekulargenetisch sind vor allem Mutationen im Bereich des Spike-Proteins ausschlaggebend für Selektionsvorteile, insbesondere im Hinblick auf Immunevasion und/oder Infektiosität (42).

1.2 COVID-19 – eine neue Erkrankung

1.2.1 Symptome von COVID-19

COVID-19 ist eine Infektionskrankheit, die am häufigsten die Atemwege betrifft, jedoch auch extrapulmonale Manifestationen, insbesondere in Körperkompartimenten mit einer hohen Expression von ACE2, verursachen kann (43,44). Die Inkubationszeit beträgt bis zu 14 Tage mit einer mittleren Inkubationszeit von 5,8 Tagen (45), wobei Abweichungen der mittleren Inkubationszeit je nach VOC mit einer Tendenz zu kürzeren mittleren Inkubationszeiten beobachtet werden können (46). In einer ersten Beschreibung einer Patientenkohorte, welche im chinesischen Wuhan stationär aufgenommen wurden (n=41), wurden Fieber (98%), Husten (76%) und Muskelschmerzen/Abgeschlagenheit (44%) als häufigste Symptome beobachtet, 29% der Patienten entwickelten ein ARDS (6). In einer weiteren Studie aus Wuhan im gleichen Zeitraum konnte eine ähnliche Symptomverteilung beobachtet werden (n=138, Fieber 98,6%, Abgeschlagenheit 69,6%, Husten 59,4%), 26,1% der Patienten mussten intensivmedizinisch behandelt werden, wovon wiederum 61,1% ein ARDS entwickelten (47). In einer Beschreibung eines Ausbruches auf einem Kreuzfahrtschiff außerhalb Chinas im Februar 2020 (n=104) erkrankten fast die Hälfte der infizierten Personen asymptomatisch, unter den symptomatisch Erkrankten wurden am häufigsten Fieber (42%) und Husten (41%) als Symptome beschrieben, gefolgt von weiteren unspezifischen Erkältungssymptomen wie Schnupfen, Kopfschmerzen oder Abgeschlagenheit (48). In einer klinischen Charakterisierung von 393 Patienten, welche im März 2020 in einem New Yorker (USA) Krankenhaus aufgenommen wurden, präsentierten 25,5% der Patienten bei Aufnahme Fieber, im Verlauf der weiteren stationären Behandlung präsentierten 77,1% der Patienten Fieber und 79,4% Husten als klinische Symptome, 33,1% der Patienten mussten invasiv beatmet werden (49). In einer ersten großen Studie aus China aus Januar 2020 (n=1099), welche die Aufnahmen in 552 Krankenhäuser umfasste, konnten Fieber in 43,8% der Fälle und Husten in 67,8% der Fälle bei Aufnahme festgestellt werden, 5% der Patienten mussten intensivmedizinisch behandelt werden, 3,4% der Patienten entwickelten ein ARDS (50). In einem systematischen Review, welches 54 fast ausschließlich chinesische Publikationen im Zeitraum von 01. Januar 2020 bis 02. April 2020 betrachtet, konnte bei 81,2% der Patienten Fieber, bei 58,5% Husten, bei 38,5% Abgeschlagenheit und bei 26,1% Dyspnoe beobachtet werden (51). Einschränkung

muss hinzugefügt werden, dass hierbei nicht immer die Symptome zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme, sondern auch auftretende Symptome im weiteren Verlauf betrachtet wurden. In einer Metaanalyse aus Februar 2020 (n=50466 betrachtete Patienten) waren Fieber (Inzidenz 0,891, 95% KI 0,818,0,945), Husten (Inzidenz 0,722, 95% KI 0,657,0,782) und Myalgie/Abgeschlagenheit (Inzidenz 0,425, 95% KI 0,213,0,654) die am häufigsten beobachtbaren Symptome (52).

In Deutschland wurden in einer der ersten öffentlichen Teststellen in Berlin im Zeitraum vom 03. März 2020 bis 13. April 2020 4333 Personen per PCR auf SARS-CoV-2 ambulant getestet und davon 333 Personen als SARS-CoV-2 positiv detektiert. Hiervon präsentierten 96,4% Erkältungssymptome, u.a. 36,3% Fieber, 65,5% Husten, 63,7% Abgeschlagenheit und 56,2% Kopfschmerzen (53). Es ist jedoch zu beachten, dass es sich bei der untersuchten Stichprobe um ein junges Personenkollektiv (Altersmedian 34 Jahre, IQR 28-47) handelt, welche freiwillig an der Teststelle vorstellig wurden und nicht stationär in ein Krankenhaus aufgenommen werden mussten. Das Robert-Koch-Institut (RKI) gibt aufgrund der erfassten Meldedaten, welche allerdings nicht zwischen ambulanten und stationären Fällen unterscheiden, Fieber (26%), Schnupfen (31%) Husten (42%) und Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns (19%) als häufigste Symptome an (54). Tabelle 2 bietet einen Überblick der vorweg geschilderten Symptomzusammensetzungen der COVID-19 Erkrankungen in den ersten Monaten der Pandemie:

Tabelle 2: Übersicht Symptome bei COVID-19

Studie	Fieber	Husten	Abgeschlagenheit	Zeitraum	Bemerkung
Huang et al. 2020 (6)	98%	76%	44%	01/2020	Krankenhausaufnahmen Wuhan, n=41
Wang et al. 2020 (47)	98,6%	59,4%	69,6%	01/2020	Krankenhausaufnahmen Wuhan, n=138
Tabata et al. 2020 (48)	42%	41%	17%	02/2020	Ausbruch Kreuzfahrtschiff Japan, n=104
Goyal et al. 2020 (49)	25,5%	79,4%	n.a.	03/2020	Krankenhausaufnahmen New York, n=393
Guan et al. 2020 (50)	43,8%	67,8%	38,1%	01/2020	Krankenhausaufnahmen China, n=1099
Alimohamadi et al. 2020 (51)	81,2%	58,5%	38,5%	01-04/2020	Review Krankenhausaufnahmen n=6382
Maechler et al. 2020 (53)	36,3%	65,5%	63,7%	03-04/2020	ambulante Vorstellungen Berlin n=333
RKI (54)	26%	42%	n.a.	unbekannt	Meldedaten Deutschland ambulant+stationär

Legende: n.a. = nicht angegeben

Der Ständige Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) am Robert Koch-Institut weist in seinen Hinweisen zur Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 darauf hin, dass sich COVID-19 symptomatisch unspezifisch präsentiert und eine Abgrenzung zu differentialdiagnostisch infrage kommenden anderen respiratorischen Erkrankungen anhand des klinischen Bildes nicht möglich ist (55).

Zusammenfassend ergibt sich kein pathognomonisches Symptombild für COVID-19, welche sich in Form einer banalen Erkältungssymptomatik bis hin zu einem schweren Lungenversagen (ARDS) manifestieren kann. Hinzu kommt, dass sich mit dem Auftreten neuer Virusvarianten (siehe 1.1.3) das Symptombild verändern und zwischen den Varianten teils stark unterscheiden kann (56). Ebenfalls ist zu berücksichtigen, dass eine

SARS-CoV-2-Infektion nicht immer mit einem klinischen Symptombild einhergehen muss, sondern sich in bis zu 15-45% der Fälle oligo- oder asymptomatisch präsentieren kann (57,58) und die Detektion asymptomatisch infizierter Personen dementsprechend erschwert ist (59).

Da sich eine Infektion mit SARS-CoV-2 allein anhand von klinischen Symptomen wie dargestellt nicht feststellen lässt, erfolgt ergänzend zum klinischen Bild die Diagnosestellung unter Zusammenschau von laborchemischen, radiologischen und virologischen Befunden.

1.2.2 laborchemische und radiologische Diagnostik von COVID-19

1.2.2.1 laborchemische Parameter

Die aktuelle S3-Leitlinie der AWMF zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 nennt, mit Verweis auf eine Übersichtsarbeit von Rodriguez-Morales et al. aus dem Jahr 2020 (60), eine Erhöhung von CRP, LDH und/oder GOT sowie eine Erniedrigung des Serumalbumins und/oder Lymphozytopenie als häufige laborchemische Veränderungen (61). In der bereits unter 1.2.1 erwähnten Arbeit von Guan et al., eine der ersten Betrachtungen einer größeren Patientenkohorte aus mehreren Regionen Chinas zu Beginn der Pandemie, konnte zum Zeitpunkt der Feststellung der Infektion per PCR-Nachweis von SARS-CoV-2 vor allem eine Lymphozytopenie sowie u.a. eine Erhöhung von CRP und/oder LDH beobachtet werden (50). Anzumerken ist, dass die Erhebung der laborchemischen Parameter in den genannten Studien in erster Linie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (in der Regel erster positiver PCR-Test auf SARS-CoV-2) erfolgte und somit nicht zwangsläufig bei Aufnahme in ein Krankenhaus. Des Weiteren ist nicht rekonstruierbar, in welchem Stadium der Infektion (siehe 1.3.1) sich die einzelnen Individuen der betrachteten Kohorten befanden. Neben der laborchemischen Charakterisierung konnte in der o.g. Studie sowie zwei weiteren bereits in 1.2.1 genannten ersten Beschreibungen (6,47) eine Assoziation zwischen Lymphozytopenie und Erfordernis einer intensivmedizinischen Therapie gezeigt werden. In einer Studie einer jungen Patientenkohorte (n=200, davon SARS-CoV-2 positiv n=70, mittleres Alter $41,3 \pm 14,6$ Jahre), welche vom 22 Februar bis 14 März 2020 in einem Krankenhaus im Teheran (Iran) vorstellig wurden, konnten erhöhtes CRP, LDH, GOT, GPT und/oder Neutrophilie sowie eine Leukozytopenie bei SARS-CoV-2 positiv getesteten Patienten beobachtet werden (62). Ein systematisches Review mit Metaanalyse aus Oktober 2020 identifizierte Thrombozytose, erhöhtes CRP und/oder Lymphozytopenie als häufige laborchemische Veränderungen (63). In einem systematischen Review mit Metaanalyse

aus April 2020 konnten ebenfalls eine Erhöhung von CRP und/oder LDH und/oder Lymphozytopenie als häufige laborchemische Veränderungen detektiert werden (64).

In Zusammenschau sind eine Erhöhung des CRPs und/oder der LDH und/oder eine Lymphozytopenie die am häufigsten beobachtbaren laborchemischen Veränderungen. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass in den genannten Studien in erster Linie symptomatische SARS-CoV-2-Infizierte bzw. ein Personenkollektiv, welches aufgrund klinischer Beschwerden Kontakt zur medizinischen Versorgungsstruktur hatte, betrachtet wurden und somit keine Aussage potenzieller laborchemischer Veränderungen bspw. in der Gruppe asymptomatischer SARS-CoV-2 positiver Personen ableitbar ist. Ebenso sind Veränderungen des CRP, der LDH und/oder der Lymphozyten bei zahlreichen anderen Erkrankungen beobachtbar.

1.2.2.2 radiologische Befunde

Wie in 1.2.1 geschildert, kann es bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 zu einer Beteiligung der unteren Atemwege bis hin zu einem ARDS kommen. Die damit einhergehenden entzündlichen Veränderungen können sich in einer auffälligen Lungenbildgebung widerspiegeln. In einer der ersten Beschreibungen eines hospitalisierten Patientenkollektivs aus Wuhan konnte bei allen betrachteten Patienten (n=41) Veränderungen in der pulmonalen Computertomografie in Form von bilateralen Konsolidierungen oder Milchglastrübungen beobachtet werden (6). Auch in einer weiteren Beschreibung einer hospitalisierten Patientenkohorten aus Wuhan (n=138) zeigten sich bei allen Patienten im Verlauf der Erkrankung Veränderungen in der CT in Form von Konsolidierungen oder Milchglastrübungen in den unteren Lungensegmenten (47). Da sich eine Beteiligung der unteren Atemwege, wenn sie auftritt, im weiteren Verlauf der Erkrankung manifestiert, kann die initiale CT bei Aufnahme noch unauffällig sein und erst im Verlauf pathologische Befunde aufweisen (65). In einer prospektiven Studie an einem belgischen Krankenhaus konnte anhand eines Scorings des computertomografischen Bildes bei Aufnahme ein positives PCR-Ergebnis für SARS-CoV-2 unter der Gruppe symptomatischer Patienten mit einer Sensitivität von 89% bei symptomatischen und von 45% bei asymptomatischen Patienten vorhergesagt werden (66). Dies zeigt, dass die Bildgebung als diagnostisches Kriterium stark von der Symptomatik und des Krankheitszustandes abhängig ist. Hinzu kommt, dass o.g. radiologische Auffälligkeiten in der CT ebenso die Folge anderer Infektionskrankheiten wie Influenza sein können (67). Auch routinemäßig durchgeführte Röntgenaufnahmen der Lunge erwiesen sich als alleiniges diagnostisches Kriterium mit einer Sensitivität von 69% als nicht geeignet (68). Insbesondere bei Patienten mit keinen, milden oder

moderaten Symptomen ergibt sich aus einer Röntgenaufnahme der Lunge kein Nutzen für die Diagnose von SARS-CoV-2, sofern nicht eine andere Indikation für eine Lungenbildgebung vorliegt (69).

In der Empfehlung der deutschen radiologischen Fachgesellschaften für die radiologische Versorgung im Rahmen der SARS-CoV-2 Pandemie wird betont, dass die PCR-Testung der primäre Test für die Diagnose von SARS-CoV-2 ist (70). Auch die internationale Fleischner-Gesellschaft verneint einen Einsatz der Lungen-Bildgebung als Screening- oder Diagnoseinstrument bei asymptomatischen oder mild-symptomatischen Patienten, gleichwohl wird eine Lungenbildgebung bei moderat oder schwer symptomatischen Patienten oder Patienten mit dem Risiko einer Zustandsverschlechterung als indiziert angesehen (71).

1.2.3 Testung auf SARS-CoV-2

Wie in den vorherigen Kapiteln geschildert, ist die Diagnosestellung einer SARS-CoV-2-Infektion allein anhand klinischer, laborchemischer und/oder radiologischer Befunde nicht sicher möglich. Daher kommt dem direkten Erregernachweis zur Diagnosestellung besondere Bedeutung zu, Goldstandard ist dabei der Nachweis mittels Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (72). Gegen Ende des Jahres 2020 wurden zusätzlich Tests zahlreicher Hersteller auf Grundlage eines Direktnachweises spezifischer Hüllenproteine von SARS-CoV-2 (Antigen-Tests) breit verfügbar. Diese sind in der Handhabung zwar einfacher und ein Ergebnis liegt in der Regel bereits nach 15-30 Minuten vor, jedoch weisen sie eine geringere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu Nukleinsäure-Amplifikationstechniken wie einer real-time RT-PCR auf (73). Der indirekte Nachweis einer akuten SARS-CoV-2-Infektion über die Bestimmung spezifischer IgM-Antikörper im Blut wird aufgrund der geringen Rate an Nachweisbarkeit insbesondere in den ersten sieben Tagen der Infektion nicht zur Diagnosestellung genutzt (74,75).

1.2.3.1 SARS-CoV-2 real-time PCR

Von den verfügbaren Nukleinsäure-Amplifikationstechniken ist die real-time-qPCR (RT-qPCR) mit einer Sensitivität für SARS-CoV-2 von ca. 93% bei Nutzung von pharyngealen Abstrichen (76) die in der medizinischen Versorgung gebräuchlichste Methode. Der erste RT-qPCR-Test für SARS-CoV-2 wurde am Institut für Virologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin entwickelt und im Januar 2020 veröffentlicht (9). Als Probenmaterial werden idealerweise Nasopharynxabstriche entnommen, alternativ kommen aufgrund der besseren Tolerierbarkeit auch Oropharynxabstriche infrage (77). In einem systematischen Review mit Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass

Abstriche aus Nasenvorhof, oropharyngeale Abstriche oder Sputum nasopharyngealen Abstrichen unterlegen sind, ein kombinierter Abstrich aus Oropharynx und Nasenvorhof jedoch einem nasopharyngealen Abstrich gleichwertig sensitiv ist (78). Den präanalytischen Bedingungen kommt für eine aussagekräftige PCR-Diagnostik besondere Bedeutung zu, insbesondere sind neben der korrekten Entnahme des Probenmaterials das Transportmedium und die Transportbedingungen der Probe ausschlaggebend (79,80). Neben der qualitativen Detektion von SARS-CoV-2 erlaubt die RT-qPCR eine quantitative Abschätzung der RNA-Last im Probenmaterial, aus der unter bestimmten Voraussetzungen eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der Kontagiosität der getesteten Person getroffen werden kann. So konnte in einer kanadischen Studie (n=90) gezeigt werden, dass bei einem cycle-threshold (Ct) -Wert >24 und einer Symptombdauer der Patienten von über acht Tagen gleichzeitig angelegte Zellkultursystemen nicht infiziert wurden und somit eine Kontagiosität, welche das Vorhandensein vermehrungsfähiger Viren zur Voraussetzung hat, der entsprechenden Patienten nur gering wahrscheinlich war (81). In einer englischen Studie (n=324) konnte gezeigt werden, dass nur 8% der Proben mit einem Ct-Wert >35 vermehrungsfähiges Virus enthielten (82). Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass der Ct-Wert stark von präanalytischen Bedingungen wie zum Beispiel dem Zeitpunkt der Probenentnahme im Erkrankungsverlauf abhängt und zwischen Laboren und genutzten Testsystemen schwankt und somit nicht ohne weiteres einheitlich bewertet werden kann (83). Es stehen quantitative Bezugsproben zur Verfügung, um bei unterschiedlich genutzten Testsystemen ein quantitatives Ergebnis in RNA-Kopien pro Milliliter (copies/ml) angeben zu können (84). Zusätzlich gibt es Hinweise, dass ein positives Ergebnis einer Antigen-basierten Testmethode (siehe 1.2.3.2) stärker mit der Detektion von vermehrungsfähigem Virusmaterial in der Zellkultur, und damit gleichzeitig mit der Wahrscheinlichkeit der Kontagiosität der getesteten Person, korreliert als ein positives Ergebnis auf Basis einer Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (85). In Deutschland empfiehlt das Robert-Koch-Institut daher, den Ct-Wert bzw. besser ein Ergebnis in Viruskopien pro Milliliter lediglich im Rahmen des Entisolierungsmanagements unter Zusammenschau weiterer Kriterien wie Symptombeginn und klinischen Verlauf des Patienten heranzuziehen, wobei 10^6 RNA-Kopien pro Milliliter als Orientierungswert dient (86).

1.2.3.2 Antigentests

Nachweismethoden mit Nukleinsäure-Amplifikationstechniken erfordern ein Labor und haben in der Regel eine Umschlagzeit (Zeit von der Abnahme der Patientenprobe bis zur Mitteilung des Ergebnisses) von einer Stunde bis, abhängig von Laborverfügbarkeit

und ggf. notwendigen Transportzeiten, mehreren Tagen. Eine schnelle Alternative zu Nukleinsäure-Amplifikationstechniken sind Antigen-Tests, welche spezifische Hüllenproteine des Erregers beispielsweise mittels kombinierter Dünnschichtchromatographie und Immunfärbung (Lateral-Flow-Test) nachweisen und in der Regel nach 15-30 Minuten ein Ergebnis erbringen. Für SARS-CoV-2 sind seit Ende 2020 Lateral-Flow-basierte Antigentests zahlreicher Anbieter verfügbar. Diese weisen eine im Vergleich zur PCR geringere Sensitivität und Spezifität auf (73), finden jedoch wegen der einfachen Handhabbarkeit, auch durch Laien (87–89), und der schnellen Auswertbarkeit breite Anwendung. Zwischen den Tests verschiedener Hersteller bestehen teils große Unterschiede in Sensitivität und Spezifität (73,90–92), siehe auch Tabelle 3. Des Weiteren hängen Sensitivität und Spezifität unter anderem vom Zeitpunkt der Probenahme im Verlauf der Erkrankung ab (siehe 1.3.1), wobei eine Antigen-basierte Testung insbesondere in der präsymptomatischen Phase eine SARS-CoV-2-Infektion weniger zuverlässig detektiert (93,94) und eine fortgeschrittene Infektion mit einer hohen RNA-Last im Nasen-Rachenraum zuverlässiger erkannt werden kann (95).

Tabelle 3: Übersicht Sensitivitäten Antigen-Tests

Studie	Sensitivität	
Brümmer et al. 2021 (73)	systematisches Review mit Metaanalyse (133 Studien, n=113.242)	
	71,2% (95%KI 68,2%-74%)	
	• bei Proben mit Ct < 25: 95,8% (95%KI 92,3%-97,8%) • bei ≤ 7 Tage Symptome: 83,8% (95%KI 76,3%-89,2%)	
Scheiblaue et al. 2021 (90)	Vergleich von 122 kommerziellen Antigen-Tests	
	• 96/122 mit Sensitivität ≥ 75% bei Cq ≤ 25 • einzelne Tests mit Sensitivität von bspw. 97,5% bei Cq < 30	
Corman et al. 2021 (91)	Vergleich von 7 kommerziellen Antigen-Tests	
	95% Nachweisgrenze (Konzentration, bei der 95% der betrachteten Tests positiv ausfielen) von 6/7 Tests bei $2,07 \times 10^6$ bis $2,86 \times 10^7$ Viruskopien pro Swab (Abstrichtupfer), analytische Sensitivität	
Dinnes et al. 2022 (92)	Cochrane Review 2020-2022 (152 Studien, n=100.462)	
	symptomatisch	asymptomatisch
	73% (95%KI 69,3%-76,4%)	54,7% (95%KI 47,7%-61,6%)
	≤ 7 Tage Symptome	> 7 Tage Symptome
	80,9% (95%KI 76,9%-84,4%)	53,8% (95%KI 48%-59,6%)

Legende: n=Gesamtanzahl durchgeführter Antigen-Tests mit positivem oder negativem Ergebnis

Insbesondere die anlasslose Testung asymptomatischer Personen in der Allgemeinbevölkerung geht mit einem Sensitivitätsverlust des Antigentests einher (96). In zahlreichen medizinischen Einrichtungen kommt bei Erstkontakt des Patienten anlassbezogen (anamnestischer Verdacht oder Symptome) oder anlasslos (Screening) ein Antigen-basiertes Testverfahren zum Einsatz, wobei bei anlassbezogenem Testen eine höhere Sensitivität der Antigen-basierten Testung beobachtet werden kann (97,98). Ebenso kann eine Antigen-basierte Testung im klinischen Setting als Bestandteil der Entscheidung zur Aufhebung von Isolationsmaßnahmen entsprechend den Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes herangezogen werden (86). Es bestehen Hinweise, dass mit dem Auftreten der SARS-CoV-2 VOC Omikron ein weiterer Sensitivitätsverlust der Antigen-basierten Testung trotz hoher nachweisbarer RNA-Last in gleichzeitig durchgeführten Testungen auf Basis von Nukleinsäure-Amplifikationstechniken einhergeht (99).

1.2.4 Therapie von COVID-19

Derzeit ist kein kurativer Therapieansatz mit dem Ergebnis einer vollständigen Viruselimination bekannt. Zur Anwendung kommen daher nach aktueller deutscher AWMF-S3-Leitlinie meist antivirale Therapieansätze mit dem Wirkprinzip der direkten oder indirekten Hemmung der Virusreplikation (Virostatika) (61). Hierbei richtet sich die Auswahl des medikamentösen Therapieansatzes nach dem Schweregrad der Infektion, festgelegt anhand des Sauerstoffbedarfs, sowie der Erkrankungsphase. Insbesondere in der Frühphasen der Erkrankung (maximal ≤ 5 Tagen seit Symptombeginn oder vermutetem Infektionszeitpunkt) ohne Notwendigkeit einer stationären Krankenhausbehandlung mit Sauerstoffgabe kommen bei Risiko für einen schweren Verlauf als evidenzbasierte Therapieoptionen Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) oder Remdesivir (Veklury®) in Betracht, im Falle einer schweren Symptomatik mit Notwendigkeit einer Hospitalisierung mit Sauerstoffgabe Dexamethason in Kombination mit, in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung und möglicher Begleiterkrankungen, Remdesivir oder Tocilizumab (61).

Basis der Therapie bilden weiterhin (intensiv)medizinische Maßnahmen zur Sicherung der Organfunktionen wie beispielsweise Sauerstoffgabe, Ausgleich des Flüssigkeitshaushaltes, adäquate Behandlung von Begleiterkrankungen und/oder Superinfektionen, Thrombembolieprophylaxe sowie Organersatzverfahren wie Dialyse und/oder non-invasive oder invasive Beatmung bis hin zu extrakorporalen Lungenersatzverfahren wie extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) (61).

1.3 Übertragung von SARS-CoV-2

1.3.1 virales shedding und Kontagiosität²

Um wirkungsvolle Maßnahmen zur Eindämmung von SARS-CoV-2 zu implementieren, sind Kenntnisse zur Übertragung von SARS-CoV-2 unerlässlich. Hierbei ist von besonderer Bedeutung, inwiefern und über welchen Zeitraum infizierte Personen kontagiöses Virus in ihr Umfeld abgeben („shedding“ im Sinne von Virusausscheidung) und damit potenziell ansteckend sind. Dabei hängt das Ausmaß und die Dauer des viralen sheddings insbesondere von der Menge an vermehrungsfähigem Virus im oberen Respirationstrakt der infizierten Person ab, welche von weiteren interindividuellen Faktoren wie Immunstatus, Alter, Immunität durch durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion oder Impfung sowie der Infektion zugrundeliegende Virusvariante beeinflusst wird (100) und somit zwischen einzelnen infizierten Personen heterogen sein kann (101). Untersuchungen zu viralem shedding bei symptomatischen und asymptomatischen SARS-CoV-2-infizierten Personen lassen widersprüchliche Rückschlüsse zu (102,103), sodass allein aufgrund des Vorhandenseins oder Fehlens klinischer Symptome keine sichere Aussage über das virale shedding und damit die Ansteckungsfähigkeit der infizierten Person möglich ist. Entwickelt eine SARS-CoV-2-infizierte Person Symptome, lässt sich bereits im präsymptomatischen Stadium virales shedding nachweisen, sodass die Person bereits in der präsymptomatischen Phase und besonders bei Symptombeginn als kontagiös betrachtet werden muss (104), was durch den Nachweis vermehrungsfähiger Viren im Zellkultursystem bestätigt werden konnte (105). Auch die Virus-Übertragung durch asymptomatische Personen konnte bei gleichzeitigem Nachweis vermehrungsfähiger Viren im Zellkultursystem nachgewiesen werden (106–108). Zur Dauer des viralen sheddings infizierter Personen kann keine einheitliche Aussage getroffen werden. In einer englischen Studie mit dem Ziel der Bestimmung der Infektionsdosis, unter der mehr als 50% der teilnehmenden Personen keine schwerwiegenden Infektionszeichen entwickeln, wurde 36 gesunden, jungen (mittleres Alter 21,8 Jahre) freiwilligen Teilnehmern eine definierte Menge an SARS-CoV-2 (Wildtypstamm) nasal verabreicht (109). 18 Teilnehmer entwickelten eine mittels quantitativer PCR bestätigte SARS-CoV-2-Infektion, welche im Median 40 Stunden nach

² Im englischen Sprachgebrauch werden die Begriffe Kontagiosität und Infektiosität oft synonym verwendet. Im engeren Sinne beschreibt Kontagiosität die „Ansteckungsfähigkeit und Ansteckungskraft, die von einem Infektionserreger (oder auch von einer durch diesen Erreger erkrankten Person) ausgeht“ und ist „Maß der Übertragbarkeit von Wirt zu Wirt und des Haftvermögens am Wirt“ und somit „eine Voraussetzung für die Infektiosität des Erregers.“ (117) Infektiosität beschreibt im engeren Sinne die „Fähigkeit, auf ein anderes Individuum einer bestimmten Art „überzuspringen“, dort zu haften, einzudringen (zu infizieren), sich zu vermehren und pathogene Wirkung zu entfalten.“ (117)

Inokulation erstmals per qPCR (oropharyngealer Abstrich) als auch in Form von vermehrungsfähigem Virus im Zellkultursystem nachweisbar war. Die per qPCR gemessene Virusmenge zeigte sich 112 Stunden (4,67 Tage) nach Inokulation am höchsten. 28 Tage nach Inokulation konnte nur noch bei sechs der 18 Teilnehmer Virusmaterial in der Nase und bei zwei der 18 Teilnehmer Virusmaterial im Rachen per qPCR detektiert werden. Im Zellkultursystem konnte vermehrungsfähiges Virus im Median pharyngeal nur für 150 Stunden (6,25 Tage) bzw. nasal 155 Stunden (6,46 Tage) nachgewiesen werden, im Mittel für 208 Stunden (8,67 Tage) pharyngeal bzw. 244 Stunden (10,17 Tage) nasal. Dies lässt rückschließen, dass Virus-RNA über einen Zeitraum von teils mehreren Wochen per qPCR nachweisbar ist, dies aber nicht mit dem Nachweis von vermehrungsfähigem Virusmaterial, und damit Kontagiosität, für diesen gesamten Zeitraum einhergeht (siehe auch 1.2.3.1). In einer ersten Betrachtung einer chinesischen Patientenkohorte im Zeitraum Januar bis März 2020 konnte eine längere Detektion von SARS-CoV-2 per qPCR bei Patienten mit schweren Krankheitssymptomen als bei Patienten mit milden Symptomen beobachtet werden (110), in einer anderen chinesischen Patientenkohorte aus Februar 2020 war ein schwerer Krankheitsverlauf mit höheren per qPCR detektierten Virusmengen assoziiert (111). In einer südkoreanischen Patientenkohorte konnte per qPCR im Median bis zu 34 Tage nach Symptombeginn virale RNA detektiert werden, ein Nachweis im Zellkultursystem gelang bis zu 12 Tage nach Symptombeginn (112). Ein britisches systematisches Review mit Metaanalyse aus 2021 gibt die mittlere Dauer des viralen sheddings aus dem oberen Respirationstrakt mit 17,0 (CI 15,5-18,6) Tagen und einem Peak der Virenmenge innerhalb der ersten Woche nach Symptombeginn, hierbei meist direkt bei oder 3-5 Tage nach Symptombeginn, an. In keiner der eingeschlossenen Studien konnte vermehrungsfähiges Virus als Surrogat für Ansteckungsfähigkeit nach Tag 9 ab Symptombeginn nachgewiesen werden (113). Ergänzend muss hinzugefügt werden, dass bei immunsupprimierten Personen oder Patienten mit sehr schwerem Erkrankungsverlauf deutlich längere Zeiträume der Ausscheidung von vermehrungsfähigem Virus beobachtet werden konnten (114). Einschränkend ist anzumerken, dass das Auftreten von VOCs und steigende Immunität durch durchgemachte Infektion und/oder Impfung zu einer dynamischen Änderung von bspw. beobachtbarer Virusmenge, Wahrscheinlichkeit der Anzucht im Zellkultursystem, Dauer des viralen sheddings und somit zu einer dynamischen Änderung der Kontagiosität und Infektiosität von SARS-CoV-2 im Verlauf der Pandemie führten (100,115,116).

1.3.2 Transmissionswege und Übertragung in der Allgemeinbevölkerung

SARS-CoV-2 wird nahezu ausschließlich über virushaltiges respiratorisches Material übertragen, hierbei kann zwischen einer Übertragung via Tröpfcheninfektion und einer Aerosol-vermittelten Übertragung unterscheiden werden (14). Definitionsgemäß handelt es sich bei der Tröpfchenübertragung um eine Form der direkten Übertragung durch die Ausscheidung infektiöser Tröpfchen, welche direkt über eine kurze Distanz eingeatmet werden oder die Schleimhaut erreichen (117). Bei einer Aerosol-vermittelten Übertragung handelt es sich um eine indirekte Übertragung via „durch Zerstäubung entstandenes Gemisch aus feinen Schwebeteilchen und der Luft“, welches über die Atemluft und somit auch über größere Distanz aufgenommen werden kann (117). In den ersten Monaten der Pandemie wurde eine Tröpfchenübertragung als führender Transmissionsweg durch die WHO angenommen (13). Aufgrund beobachtbarer Ausbruchereignisse im Rahmen von Menschenansammlungen wie zum Beispiel Gesangsveranstaltungen, welche naturgemäß mit der Freisetzung großer Mengen an Aerosol im Innenraum einhergehen (118,119), wurde zunehmend auch ein Aerosol-vermittelter Übertragungsweg deutlich (120–122). Ebenso konnte vermehrungsfähiges Virusmaterial in Luftproben im Umfeld SARS-CoV-2 infizierter Personen nachgewiesen werden (123,124). Dennoch vergingen fast zwei Jahre, ehe die WHO eine Aerosol-vermittelte Übertragung von SARS-CoV-2 als führenden Transmissionsweg annahm (125). Obwohl SARS-CoV-2 sowohl unter Labor- als auch unter Feldbedingungen auf Oberflächen der unbelebten Umgebung nachweisbar ist (126–128), spielt eine Übertragung durch direkten Kontakt nur eine untergeordnete Rolle (129).

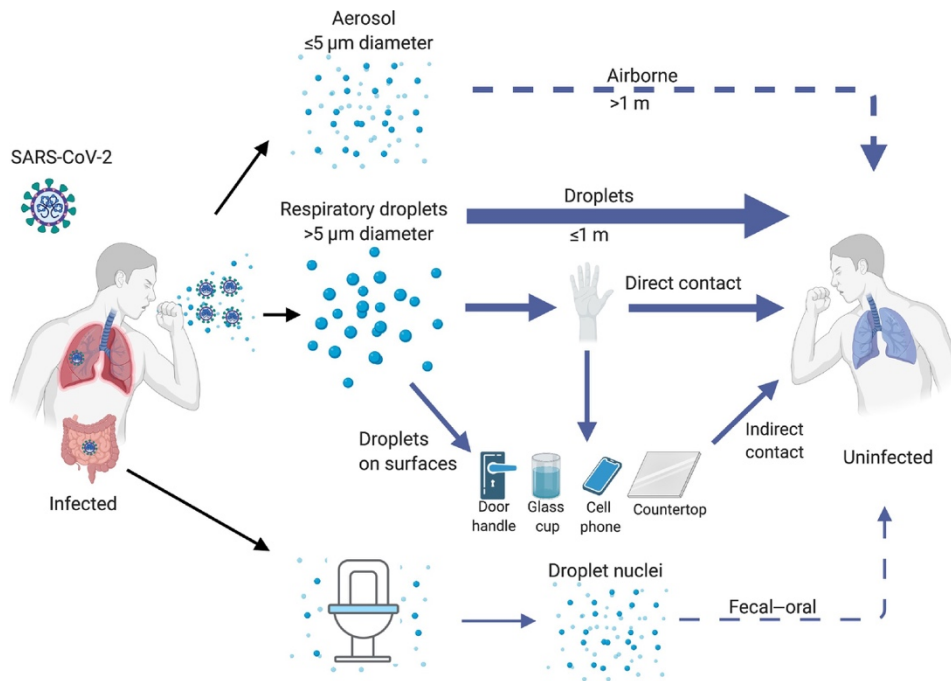


Abbildung 3: Transmissionswege SARS-CoV-2, Hauptübertragungswege stellen die Übertragung per Tröpfcheninfektion und vor allem per aerogener Übertragung (airborne) dar, Kontaktübertragung via Oberflächen oder Ausscheidungen spielen eine untergeordnete Rolle, Abb. entnommen aus Harrison et al. (130), mit freundlicher Erlaubnis

Neben Kenntnissen zur Ausscheidungskinetik infizierter Personen und Transmissionswegen sind weitere Faktoren zum Verständnis der Übertragungsdynamik und der Identifizierung von Risikofaktoren für eine Ansteckung mit SARS-CoV-2 in der Allgemeinbevölkerung bedeutsam. Zum Gesamtverständnis ist der Einbezug der epidemiologischen Charakteristika des Infektionsgeschehens notwendig. Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 4:

Tabelle 4: Übersicht zu epidemiologischen Kennwerten bei SARS-CoV-2, Definitionen entnommen aus Robert Koch- Institut, Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie, Fachwörter-Definitionen- Interpretationen (117), Kennwerte für SARS-CoV-2 sofern nicht anders angegeben entnommen aus Robert Koch-Institut, epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 (54)

epidemiologischer Kennwert	Definition	bei SARS-CoV-2
Manifestationsindex	erregerspezifische Erkrankungswahrscheinlichkeit nach einer Exposition oder Infektion empfänglicher Individuen	55-85%
Basisreproduktionszahl R_0	die mittlere Zahl der Sekundärfälle, die ein Infizierter in der Periode seiner Ansteckungsfähigkeit in einer gegebenen nichtimmunen Population erzeugt	2,8-3,8 (Median)
Inkubationszeit	der Zeitabschnitt zwischen der Aufnahme eines Erregers und dem Auftreten der ersten klinischen Symptome der Erkrankung (sofern sich diese klinisch manifestiert)	5,8 Tage (KI95% 5,0-6,7 Tage)
sekundäre Befallsrate (secondary attack rate)	Befallsrate, ermöglicht Aussagen zur Ansteckungskraft eines Erregers und ggf. zur Wirksamkeit eingeleiteter Gegenmaßnahmen, errechnet sich wie folgt: <i>Erkrankte unter den Kontaktfällen eines Krankheitsfalles in der Inkubationszeit</i> <i>Gesamtzahl der Kontaktfälle (Exponierten) in diesem Zeitraum</i>	17,1% (KI95% 13,3-21,8) (131) für VOCs 22,4-42,7% (132)

Legende: KI95% = 95% Konfidenzintervall

Aus Tabelle 4 wird deutlich, dass nicht jede Person mit Kontakt zu SARS-CoV-2 auch an COVID-19 erkrankt (Manifestationsindex). Für die Einschätzung der Übertragung in der Allgemeinbevölkerung sind die o.g. Basisreproduktionszahl R_0 und die sekundäre Befallsrate entscheidend. Beide Kennwerte sind abhängig von Parametern wie der viralen Ausscheidungskinetik und Kontagiosität einzelner infizierter Individuen (siehe 1.3.1), werden aber auch von Umgebungsumständen wie beispielsweise Art, Dauer, Intensität und örtliches Setting (bspw. Außen- oder Innenraum, Lüftungssituation) des stattgehabten Kontaktes einer Person zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person und von den in der Allgemeinbevölkerung ergriffenen Gegenmaßnahmen (siehe 1.4)

beeinflusst. So konnte in einer US-amerikanischen Untersuchung gezeigt werden, dass gemeinsames Singen in einem geschlossenen Innenraum, was naturgemäß mit einer hohen Freisetzung von Aerosol einhergeht, mit einer hohen sekundären Befallsrate einhergeht (118), wohingegen Transmissionen im Freien weitaus seltener auftreten als in Innenräumen (133). Des Weiteren erhöht der Aufenthalt im unmittelbaren Umfeld einer infizierten Person (<1,5m) über eine längere Dauer die Wahrscheinlichkeit der Übertragung via Tröpfchen und Aerosol (134,135). Eine groß angelegte Kontaktnachverfolgungs-Untersuchung aus San Francisco, Kalifornien, USA (791 SARS-CoV-2 positive Personen, 1214 nachverfolgte Kontaktpersonen) konnte bei gleicher Testrate eine sekundäre Befallsrate von Kontaktpersonen aus dem gleichen Haushalt von 11,3% und eine sekundäre Befallsrate von Kontaktpersonen, welche nicht aus dem gleichen Haushalt stammen, von 3,9% detektieren (136), was als weiterer Beleg für das höhere Risiko einer Übertragung im Innenraum gesehen werden kann.

Die vorweg und in Tabelle 4 genannten Untersuchungen zur sekundären Befallsrate erbringen heterogene Ergebnisse, was auf eine Überdispersion der Transmissionen hinweisen kann. In mehreren Untersuchungen konnte dies bestätigt werden; nur ein geringer Anteil der an mit SARS-CoV-2 infizierten Personen führt zu einem Großteil der Ansteckungen, schätzungsweise verursachen nur ca. 10% der infizierten Personen ca. 80% der Sekundärfälle (137–139). Neben den o.g. Haushaltsübertragungen sind insbesondere sogenannte „superspreading events“ (SSEs) Ursache eines Großteils der Übertragungen und Ausdruck der Überdispersion. Eine Verbreitung über superspreading events wurde bereits für SARS-CoV-1 in 2005 beschrieben (140). Bei SSEs handelt es sich um „Ereignisse, bei denen eine infektiöse Person eine Anzahl an Menschen ansteckt, die deutlich über der durchschnittlichen Anzahl an Folgeinfektionen liegt“ (54). Charakteristisch sind hierbei das Zusammenkommen einer infizierten Person mit einer hohen Virusausscheidung, transmissionsbegünstigende Umgebungsumstände wie z.B. viele enge Kontakte in einem schlecht belüfteten Innenraum sowie die erhöhte Empfänglichkeit der exponierten Personen durch beispielsweise einen naiven Immunstatus (54). In einer ersten Beschreibung von SARS-CoV-2-SSEs aus September 2020 aus Hongkong konnten beispielsweise 51 Infektionscluster mit einer Gesamtzahl von 309 infizierter Fälle auf 4-7 superspreading events zurückgeführt werden (141). Auch die oben genannte Gesangsveranstaltung mit einer hohen Zahl an Infektionsfällen (118) kann als SSE betrachtet werden. Die Verbreitung von SARS-CoV-2 in Clustern als Ausdruck der Überdispersion des Transmissionsgeschehens ist insbesondere bedeutsam für das Verständnis der Weiterverbreitung von SARS-CoV-2 und damit der Ableitung von Präventionsmaßnahmen.

1.4 Prävention von SARS-CoV-2-Übertragung und COVID-19

Da bislang kein kurativer Therapieansatz bekannt ist, kommt der Prävention einer Ansteckung mit SARS-CoV-2 und der Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufes von COVID-19 eine besondere Bedeutung zu. Hierbei lassen sich pharmazeutische von nicht-pharmazeutischen Präventionsmaßnahmen abgrenzen. Nicht-pharmazeutische Präventionsmaßnahmen haben zum Ziel, Neuansteckungen und damit die Prävalenz der Erkrankung zu senken, wohingegen das übergeordnete Ziel der pharmazeutischen Präventionsmaßnahmen (Impfung) die Verhütung von schweren COVID-Verläufen, Krankenhausaufnahmen, Krankheitsfolgen und/oder Tod ist.

1.4.1 nicht-pharmazeutische Interventionen (NPI) in der Allgemeinbevölkerung

Seit Beginn der Pandemie wurden in Deutschland zahlreiche nicht-pharmazeutische Maßnahmen implementiert. Zu den NPI zählen beispielsweise Maskenpflicht, Kontaktbeschränkungen, Reisebeschränkungen, Schließung oder Einschränkung von Betriebsstätten, Dienstleistungsbetrieben, Gastronomie, Nachtclubs oder Schulen/Kindertagesstätten, verpflichtende Testungen am Arbeitsplatz oder in Schulen sowie Hygiene- und Abstandsregelungen im öffentlichen Raum bis hin zu Ausgangsbeschränkungen (142). Art und Umfang der NPIs wiesen in Deutschland eine hohe Heterogenität auf, da die Festlegung von NPIs primär durch die einzelnen Bundesländer, teilweise die einzelnen Landkreise erfolgte. Mit der Novellierung des Infektionsschutzgesetzes durch das dritte Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite vom 19.11.2020 (143) wurde erstmalig ein bundesweit einheitlicher Katalog an NPIs geschaffen, aus dem in Abhängigkeit vom lokalen Infektionsgeschehen bis hin auf Landkreisebene entsprechende NPIs mit der Maßgabe der Vermeidung einer Überlastung des Gesundheitswesens ausgewählt und umgesetzt werden konnten.

Die Bewertung der Wirksamkeit der in Deutschland ergriffenen NPIs ist nach Ansicht des zur Evaluation der ergriffenen Schutzmaßnahmen von der Bundesregierung eingesetzten Sachverständigenausschusses nach §5 Absatz 9 Infektionsschutzgesetz im Hinblick auf die große regionale Unterschiedlichkeit der ergriffenen Maßnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Pandemie nicht ohne Einschränkungen möglich, insbesondere lässt sich der Effekt von Einzelmaßnahmen, welche gemeinsam mit anderen NPIs als Maßnahmenbündel implementiert wurden, nur eingeschränkt bis schwer quantifizieren (144). Eine britische Studie, welche 17 in europäischen Ländern implementierten NPIs während der zweiten Pandemiewelle (KW 40/2020 bis KW 8/2021,

(145)) untersuchte, kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Zusätzlich konnten Unterschiede in der Wirksamkeit der NPIs im Vergleich zur ersten Welle (KW10/2020 bis KW 20/2020, (145)) gezeigt werden: senkten die NPIs in der ersten Welle den R-Wert noch um 77-82%, konnte in der zweiten Welle nur noch eine Reduktion um 66% (95%KI: 61-69%) nachgewiesen werden (146). Die Autoren der vorweg genannten Studie führen dies zum einen auf die bessere Implementierung von beispielsweise Kontaktnachverfolgung, Hygiene- und Testkonzepte, Maskenpflicht sowie verbesserte Innenraumbelüftung zurück, sodass einschneidendere Maßnahmen wie beispielsweise Schulschließungen einen geringeren Effekt aufwiesen als während der ersten Welle. Zum anderen wird eine abnehmende Adhärenz angenommen, die zu einer Reduktion der Wirksamkeit von NPIs auf Individualebene (bspw. Kontaktbeschränkungen, Versammlungen im privaten Bereich) geführt haben könnte (146). Eine deutsche Untersuchung kommt zu dem Schluss, dass während der zweiten Welle in Deutschland unabhängig vom regionalen Infektionsgeschehen milde NPIs zwar das exponentielle Wachstum an Neuinfektionen stoppten, aber nur einschneidende NPIs wie Schulschließungen und Schließung von öffentlichen Betrieben wie Nachtclubs oder Gastronomie auch einem linearen Wachstum der Neuinfektionen entgegenwirken konnten (147). Eine britische Modellierungsstudie mit internationalen Daten aus der ersten Pandemiewelle konnte nur für Schul- und Betriebsschließungen, Gruppenansammlungen in der Öffentlichkeit sowie Ausgangs- und Kontaktbeschränkungen eine Reduktion des Transmissionsgeschehens um 3-24% nachweisen, wobei für die Einschränkung von Gruppenansammlungen in der Öffentlichkeit die einzig statistisch signifikante Maßnahme darstellte und die Effekte teilweise erst ein bis drei Wochen nach Implementierung der Maßnahmen nachweisbar waren (148).

Neben den in der Allgemeinbevölkerung implementierten NPIs wurden zusätzliche Schutzmaßnahmen wie Zugangsbeschränkungen, Testungen oder Maskenpflicht in vulnerablen Einrichtungen wie Krankenhäusern oder Pflegeeinrichtungen vom Robert-Koch-Institut empfohlen³ bzw. wurde zeitweise eine Masken- und Testpflicht für im Gesundheitseinrichtung tätige Personen staatlich angeordnet⁴.

³ s. bspw. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_COVID-19.html#doc16886050bodyText22

⁴ s. bspw. <https://www.rv.hessenrecht.hessen.de/perma?d=jlr-CoronaVVHE22020bV24P12>

Unbenommen der Tatsache, dass das Ausmaß der Wirksamkeit einzelner NPIs wie vorweg geschildert heterogen bewertet wird, wird durch NPIs das Infektionsgeschehen zumindest beeinflusst, was im gleichen Zeitraum auch für andere Infektionskrankheiten wie Influenza oder Norovirus-Gastroenteritis gezeigt werden konnte (149–151). Somit lässt sich aus den oben genannten Schilderungen ableiten, dass NPIs Einfluss auf die Prävalenz von COVID-19 haben.

1.4.2 pharmazeutische Schutzmaßnahmen (Impfungen)

Bereits während der ersten Welle der Pandemie wurde weltweit mit der Entwicklung mehrerer Impfstoffe auf Grundlagen unterschiedlicher Technologien begonnen. In der Europäischen Union waren (Stand: 31. März 2023), teilweise auf unterschiedlichen Technologien basierend, acht Impfstoffe gegen COVID-19 zugelassen (152). Tabelle 5 gibt hierzu einen Überblick:

Tabelle 5: Übersicht über in der EU zugelassene COVID-19-Impfstoffe, Stand 31.03.2023, Tab. nach (152)

Name	Typ	Hersteller	Zulassung in der EU
Comirnaty *	mRNA	BioNTech Manufacturing GmbH	21.12.2020
Spikevax *	mRNA	Moderna Biotech	06.01.2021
Vaxzevria **	Vektor	AstraZeneca AB	29.01.2021
Jcovden **	Vektor	Janssen-Cilag International	11.03.2021
Nuvaxovid *	proteinbasiert	Novavax CZ	20.12.2021
COVID-19 Vaccine Valneva **	inaktivierter, adjuvantierter Virusimpfstoff	Valneva Austria GmbH	24.06.2022
VidPrevtyn Beta **	proteinbasiert, rekombinant, adjuvantiert	Sanofi Pasteur	10.11.2022
Bimervax	proteinbasiert, rekombinant, adjuvantiert	HIPRA Human Health	30.03.2023

* inkl. mehrere an VOCs und in Dosierung (bspw. Kinder <12 Jahren) angepasste Versionen

** nicht mehr zugelassen (Stand: 17.11.2024) (152)

Ende Dezember 2020 begann deutschlandweit die nationale Impfkampagne, wobei aufgrund von Impfstoffknappheit zunächst Personen über 80 Jahre und gefährdetes

Krankenhauspersonal priorisiert wurden (153). Grundsätzliche Empfehlungen zu Impfungen gibt in Deutschland die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut heraus, welche auch Empfehlungen zu Grundimmunisierung und Auffrischimpfungen gegen COVID-19 bereitstellt (154). Als Impfziel für COVID-19 formuliert die STIKO die Reduktion „schwerer Krankheitsverläufe, Hospitalisierungen und Tod sowie Langzeitfolgen nach COVID-19 in der gesamten Bevölkerung Deutschlands“. Lediglich in „Umgebungen mit einem hohen Anteil vulnerabler Personen (z.B. im Pflegebereich) und einem hohen Ausbruchspotenzial soll durch die Impfung die Virustransmission vermindert werden, um so einen zusätzlichen Schutz zu bewirken“ (154). Übergeordnetes Ziel der Impfkampagne für die Allgemeinbevölkerung war somit nicht primär der Schutz vor Neuinfektion, sondern vielmehr die Vorbeugung schwerer Krankheitsverläufe mit ggf. letalem Ausgang und/oder Langzeitfolgen aufgrund der Erkrankung.

Für die initial Ende 2020 und Anfang 2021 eingesetzten drei Impfstoffe (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria) konnte eine jeweils hohe Impfstoffwirksamkeit⁵ nachgewiesen werden (Comirnaty 95%, 95%KI 90,3-97,6%; Spikevax 94,1%, 96%KI 89,3-96,8%; Vaxzevria 70,4%, 95%KI 54,8-80,6%) (155–157). Ähnlich hohe Schutzwirkungen konnten auch in einem systematischen Review bei Verabreichung von zwei Impfstoffdosen für die Impfstoffeffektivität⁶ gezeigt werden (Impfstoffeffektivität für symptomatische COVID-Infektion mit der Wildtyp-Variante von 61,7%-98,6%, für asymptomatische COVID-Infektion mit der Wildtyp-Variante von 80-94%) (158). In einer in Bezug auf Demographie und Klinik gematchten israelischen Beobachtungsstudie zur Impfstoffeffektivität von Comirnaty (n=596.618 je Interventions- und Kontrollarm, Untersuchungszeitraum 12/2020-02/2021) konnte nach Gabe der zweiten Impfstoffdosis eine Schutzwirkung vor laborbestätigter COVID-Infektion von 92% (95%KI 88-95%), vor symptomatischer COVID-Infektion von 94% (95%KI 87-98%), vor Krankenhausaufnahme von 87% (95%KI 55-100%) und vor schwerem Verlauf einer COVID-Infektion von 92% (95%KI 75-100%) beobachtet werden (159). Eine weitere, etwa zum gleichen Zeitraum durchgeführte, auf Surveillance-Daten basierende

⁵ Impfstoffwirksamkeit (vaccine efficacy): „Als direkte Wirkung des Impfstoffes wird die relative Reduktion des Risikos, nach Impfung im Vergleich zu Nichtgeimpften an der Zielkrankheit zu erkranken, vorzugsweise in kontrollierten Studien unter optimalen Bedingungen ermittelt.“ (117)

⁶ Impfstoffeffektivität (vaccine effectiveness): „Die Gesamtauswirkungen des Einsatzes eines Impfstoffs; neben der direkten Impfstoffwirksamkeit können die indirekten Wirkungen der Impfung (wie die Reduktion der Inzidenz, Krankenhausbehandlungen, tödliche Ausgänge der Zielkrankheit) nach breiter Anwendung des Impfstoffs in einer Population unter Alltagsbedingungen in Studien ermittelt werden.“ (117)

israelische Beobachtungsstudie konnte eine ähnlich hohe, zum Teil höhere Impfstoffeffektivität für eine Immunisierung mit zwei Impfstoffdosen Comirnaty nachweisen (160).

Oben genannte Impfstoffeffektivitäten wurden in kurzen Untersuchungszeiträumen ermittelt. Somit ist davon auszugehen, dass die beobachteten vollständig geimpften Personen die zweite Impfstoffdosis zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Rahmen der o.g. Studien vor wenigen Tagen bis Wochen erhalten haben. Eine retrospektive Kohortenstudie aus Schweden ($n=1.685.948$) mit einem Nachbeobachtungszeitraum von über sechs Monaten (12/2020-10/2021) nach Gabe der zweiten Impfstoffdosis konnte eine abnehmende Impfstoffeffektivität für eine COVID-Infektion auf 47-59% (Tag 180 nach zweiter Impfstoffdosis) für Comirnaty und Spikevax und nicht mehr nachweisbare Impfstoffeffektivität für Vaxzevria (Tag 121 nach zweiter Impfstoffdosis) bei jedoch weniger stark abnehmender Impfstoffeffektivität für alle genannten Impfstoffe auf 64% (Tag 121 nach zweiter Impfstoffdosis) für schwere COVID-Verläufe feststellen (161). Aufgrund der beobachtbaren abnehmenden Impfstoffeffektivität empfahl die STIKO eine Auffrischimpfung für alle Personen über 18 Jahren (162).

Mit Auftreten der VOC Omikron konnte eine weitere Abnahme der Impfstoffeffektivität beobachtet werden. In einem systematischen Review konnte nach einer Grundimmunisierung mit zwei Impfstoffdosen noch eine Impfstoffeffektivität von 0-62% gegen eine COVID-Infektion ermittelt werden, nach Erhalt von drei Impfstoffdosen (Booster) eine Impfstoffeffektivität von 34-54,6% bei zunehmendem Anteil von Reinfektionen. Unverändert hoch präsentierte sich die Impfstoffeffektivität gegen einen schweren COVID-Verlauf (3-84% nach Erhalt von zwei Impfstoffdosen, 12-100% nach Boosterung) (163). Eine höhere und länger anhaltende Schutzwirkung konnte bei Personen mit einer Hybridimmunität (vollständige Impfung und durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion) beobachtet werden (164).

Bedingt durch die vorweg genannten hohen Impfstoffeffektivitäten gegen symptomatische und asymptomatische COVID-Infektion durch das Wildtyp-Virus und die VOC Alpha lässt sich zum Zeitpunkt der Dominanz dieser beiden Viruslinien auch ein präventiver Effekt der Impfung auf die Weiterverbreitung des Virus ableiten, welcher mit Dominanz der VOC Omikron allerdings deutlich abnahm (165). Eine Schweizer Studie kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion und/oder vollständige Immunisierung durch Impfung die Ansteckungswahrscheinlichkeit bei Kontakt zu einer SARS-CoV-2-infizierten Person erniedrigt, aber wenig Einfluss auf die Infektiosität infizierter Personen hat (166). Ergänzend konnte eine britische

Modellierungsstudie zeigen, dass allein durch die Prävention der Transmission durch die Impfung die Pandemie nicht ausreichend hätte eingedämmt werden können und nichtpharmazeutische Präventionsmaßnahmen unverzichtbar waren und sind (167).

1.5 Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität

1.5.1 Interpretation diagnostischer Tests

Die Interpretation beispielsweise des Ergebnisses eines Antigen-Schnelltests auf SARS-CoV-2 oder auch Modellen zur Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität erfordert Kenntnisse zu den Gütekriterien diagnostischer Tests. Hierbei kann voneinander abgegrenzt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein diagnostischer Test das gesuchte Merkmal (bspw. SARS-CoV-2-Positivität) erkennen (Sensitivität) bzw. ausschließen (Spezifität) kann (168). Neben den Gütekriterien beziffert der Vorhersagewert die Wahrscheinlichkeit, dass ein als Merkmalsträger identifizierte Person tatsächlich das Merkmal trägt (positiver Vorhersagewert) bzw. eine nicht als Merkmalsträger identifizierte Person tatsächlich das Merkmal nicht trägt (negativer Vorhersagewert) und trägt so zur klinischen Anwendbarkeit und Interpretation des Tests im jeweiligen Kontext bei (169). Hierbei sind positiver und negativer Vorhersagewert abhängig von der Sensitivität und Spezifität des verwendeten Testverfahrens sowie der Prävalenz des Merkmals in der untersuchten Kohorte (169), wobei die Prävalenz keinen Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität des genutzten Testverfahrens hat (170). Tabelle 6 gibt einen Überblick über die entsprechenden Definitionen.

Tabelle 6: Definitionen der Gütekriterien diagnostischer Tests, entnommen aus Robert Koch- Institut, Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie, Fachwörter-Definitionen-Interpretationen (117)

Begriff	Definition
Sensitivität	„Empfindlichkeit eines Tests; ein Maß der Wahrscheinlichkeit, mit einem Test eine bestimmte Krankheit (...) sicher zu erkennen“
Spezifität	„Zielgenauigkeit, Zielgerichtetheit eines Tests; ein Maß der Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte gesuchte Krankheit (...) bei Gesunden sicher auszuschließen bzw. bei Gesunden einen negativen Befund zu ergeben“
Vorhersagewert	„(...) gestattet Aussagen zur Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem positiven Testergebnis auch wirklich Träger des nachzuweisenden Merkmals ist (...)“ bzw. bei einem negativen Testergebnis nicht ist

Positiver und negativer Vorhersagewert können unter Berücksichtigung der Sensitivität, Spezifität und Prävalenz wie folgt berechnet werden (169):

positiver Vorhersagewert (PPV):

$$\frac{\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz}}{\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz} + (1 - \text{Spezifität}) \times (1 - \text{Prävalenz})}$$

negativer Vorhersagewert (NPV):

$$\frac{\text{Spezifität} \times (1 - \text{Prävalenz})}{\text{Spezifität} \times (1 - \text{Prävalenz}) + (1 - \text{Sensitivität}) \times \text{Prävalenz}}$$

Hieraus erschließt sich, dass sowohl für einen hohen positiven als auch negativen Vorhersagewert eine hohe Sensitivität und Spezifität erforderlich sind. Bei niedriger Prävalenz sinkt der positive Vorhersagewert, wobei der negative Vorhersagewert steigt. Bei hoher Prävalenz steigt der positive Vorhersagewert bei Abnahme des negativen Vorhersagewertes (171).

Da ein unerkannter Eintrag von SARS-CoV-2 in eine Gesundheitseinrichtung wie beispielsweise ein Krankenhaus zu einer innerhospitalen Clusterung führen kann, ist nicht nur die sichere Erkennung SARS-CoV-2 positiver Personen, sondern vielmehr die sichere Detektion SARS-CoV-2 negativer Personen von entscheidender Bedeutung; die hierzu eingesetzten (Screening-)Verfahren müssen somit hohe Vorhersagewerte aufweisen (172).

1.5.2 Modelle zur Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität

In einigen medizinischen Fachgebieten sind Modelle zur Vorhersage eines Merkmals oder eines Risikos bereits fest etabliert und Bestandteil des alltäglichen klinischen Handelns. So kommt beispielsweise der CHA₂DS₂-VASc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern zum Einsatz und wird zur risikobasierten Indikationsstellung einer antithrombotischen Therapie herangezogen (173), die Bestimmung der Höhe des D-Dimers kann zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie dienen (174). Da Lateral-Flow-basierte Antigen-Tests erst seit Ende 2020 verfügbar waren, wurde insbesondere in Folge der ersten Welle der SARS-CoV-2 Pandemie in mehreren Untersuchungen der Versuch unternommen, SARS-CoV-

2 positive Patienten in Gesundheitseinrichtungen mittels unterschiedlicher Test- und Scoreansätzen zuverlässig zu identifizieren. Meist wurden hierzu demografische Daten, klinische Befunde und/oder die Ergebnisse von Routine-Bluttests einbezogen (175). Eine Gegenüberstellung einer Auswahl an veröffentlichten Modellen, deren zur Vorhersage genutzten Parametern, der angewandten statistischen Methoden und der Area under the Curve (AUC) als Ausdruck der Diskriminierungsfähigkeit bietet Tabelle 7.

Tabelle 7: Übersicht über ausgewählte Vorhersagemodelle mit zugehöriger Area Under the Curve (AUC) der receiver operating characteristics (ROC) der entsprechenden Modelle

Studie	zur Vorhersage genutzte Parameter	Methode	AUC
Badial et al. 2022 (176)	Geruchsverlust, Fieber, Rauchen, Kontakt mit positiver Person, Geschmacksverlust, Muskelsteifheit, Rückenschmerzen, Appetitverlust, Halsschmerzen, Ohrenschmerzen, männliches Geschlecht	LASSO/logistische Regression	0,83
Tordjman et al. 2020 (177)	Lymphozyten, eosinophile, basophile und neutrophile Granulozyten	logistische Regression	0,91
Soltan et al. 2021 (178)	eosinophile und basophile Granulozyten, CRP, Calcium, Methämoglobin, Sauerstoffbedarf, Atemfrequenz	logistische Regression, random forest, XGBoost	0,94
Giamello et al. 2020 (179)	LDH, CRP, Lymphozyten	logistische Regression	0,71
Plante et al. 2020 (180)	eosinophile und basophile Granulozyten, GOT, Leukozyten, RDW, Erythrozyten, Albumin, Bilirubin, MCV, MCH, Natrium, Bikarbonat, Harnstoff, Chlorid	XGBoost	0,91
Fink et al. 2021 (181)	Alter, neutrophile Granulozyten, Sauerstoffbedarf, Fieber, auffälliger Thoraxröntgen	logistische Regression	0,85
Boer et al. 2022 (182)	Alter, Erythrozyten, Leukozyten, eosinophile und basophile Granulozyten, Bilirubin, LDH, AP, γ GT, Albumin, CRP	LASSO/logistische Regression	0,93
Yang et al. 2020 (183)	27 Parameter aus Blutbild und klinischer Chemie	Gradient Boosting Decision Tree	0,85

Legende: LASSO: Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, XGBoost: Extreme Gradient Boosting, RDW: red cell distribution (Erythrozytenverteilungsbreite)

Es wird ersichtlich, dass alle genannten Modelle eine moderate bis hohe Vorhersageleistung aufweisen (184), sich aber im Hinblick auf zur Vorhersage genutzten Parameter und angewandte statistische Methoden teils stark unterscheiden. Einige Modelle nutzen große Stichproben und komplexe statistische Methoden des „*machine-learning*“ zur Modellentwicklung (178,180,182), andere Modelle betrachten lokale, kleine Stichproben unter Nutzung weniger komplexer statistischer Methoden (176,177,179,181). Auch im Hinblick auf die zur Validierung der Modelle genutzten Methoden unterscheiden sich die o.g. Untersuchungen stark und reichen von interner Validierung (176) über temporale Validierung (182) bis hin zur externen Validierung (180). Fraglich bleibt somit, ob die in den vorliegenden Untersuchungen entwickelten Modelle auf andere Kollektive übertragbar sind und somit als geeignetes Tool in der Patientenversorgung eingesetzt werden sollten (185).

In Zusammenschau unterscheiden sich die bisher durchgeführten Untersuchungen zur Vorhersage von SARS-CoV-2 Positivität stark in Bezug auf untersuchtes Kollektiv, Zeiträume, betrachtete Parameter und angewandte Methoden. In keiner der bekannten Untersuchungen wurden beispielsweise epidemiologische Informationen wie die aktuelle 7-Tage-Inzidenz der Region, aus der die Patienten zugewiesen wurden, oder andere patientenspezifische Informationen wie Zuweisung aus einer Gemeinschaftseinrichtung erhoben. Insbesondere ergibt sich aufgrund der bisher veröffentlichten Untersuchungen kein einheitliches Muster an Prädiktoren zur zuverlässigen Vorhersage von SARS-CoV-2 Positivität. Ebenso fehlen Gegenüberstellungen der Leistungsparameter der bislang veröffentlichten Modelle mit beispielsweise Ergebnissen der Leistungsparameter der mittlerweile breit verfügbaren Lateral-Flow-basierten Antigen-Tests, sodass ein möglicher Vorteil eines „*machine-learning*“-Modells gegenüber der Durchführung von Antigentests unklar bleibt.

1.6 Fragestellung

Da kein pathognomonisches Symptombild für COVID-19 bekannt ist und sich die Erkrankung asymptomatisch bis hin zu einem schweren Lungenversagen präsentieren kann, ist eine sichere Diagnosestellung bei Vorstellung von Patienten in der Zentralen Notaufnahme allein anhand klinischer Parameter nicht möglich (1.2.1). Ebenso sind keine krankheitsspezifischen Abweichungen laborchemischer Parameter oder Blutbildveränderungen bekannt (1.2.2.1). Der Goldstandard zur Diagnosestellung ist daher der Direktnachweis des Virus aus Atemwegsmaterial mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken, was das Vorhandensein von Labordiagnostik voraussetzt und teilweise lange Zeiten von Materialabnahme bis zur Befundmitteilung beinhaltet (1.2.3.1). Seit Ende 2020 sind Lateral-flow basierte Antigentests zur Point-of-care-Testung mit unterschiedlicher Performance verfügbar (1.2.3.2). Bisher veröffentlichte Modelle zur Vorhersage von SARS-CoV-2 Positivität unterscheiden sich stark in festgestellten Prädiktoren und Methodik (1.5.2).

In der vorgelegten Arbeit soll daher untersucht werden, inwiefern

1. anhand einfacher, in der Zentralen Notaufnahme erhebbarer klinischer, laborchemischer und epidemiologischer Parameter ein Vorhersagemodell zur schnellen und sicheren Einschätzung von SARS-CoV-2-Positivität erstellt werden kann,

Zielparameter: Omnibus-Test der Modellkoeffizienten, Nagelkerkes R^2 , AUC der ROC-Kurve

2. der Einbezug insbesondere epidemiologischer Parameter wie der aktuellen 7-Tage-Inzidenz des Landkreises, aus dem die Patienten zugewiesen wurden, ein geeigneter Prädiktor zur Modellerstellung ist,

3. dieses Vorhersagemodell einer Testung der Patienten mittels Point-of-Care-Antigentestung überlegen ist oder diese ergänzen kann

Zielparameter: Vergleich von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert

4. so eine evidenzbasierte Entscheidung, ob der Patient unter erweiterten Hygienemaßnahmen behandelt werden sollte, bereits zeitnah nach Erstkontakt in der Zentralen Notaufnahme getroffen werden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Datensammlung

Durchgeführt wurde eine explorative Sekundärdatenanalyse mit Erstellung eines „*machine-learning*“-Modells. Erhoben wurden dabei retrospektiv klinische, laborchemische und epidemiologische Parameter von Patienten, welche in der Zentralen Notaufnahme (ZNA) des Universitätsklinikums Gießen vorstellig wurden. Mit diesen Parametern wurde ein logistisches Regressionsmodell zur Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität erstellt und mit der Performance der bei diesen Patienten durchgeführten Point-of-care Antigenschnelltests verglichen. Als Referenzwert für das Vorliegen von SARS-CoV-2-Positivität galt dabei das Ergebnis der bei diesen Patienten durchgeführten Untersuchungen auf SARS-CoV-2 mit einem Nukleinsäureamplifikationsverfahren (PCR).

2.1.1 Studienpopulation

Betrachtet wurden insgesamt 981 Patienten, welche im Zeitraum vom 27.11.2020 bis 30.04.2021 aufgrund eines medizinischen Problems in der ZNA des Universitätsklinikums Gießen vorstellig oder durch externe medizinische Einrichtungen oder den Rettungsdienst zugewiesen wurden und die Einschlusskriterien unter Abwesenheit des Ausschlusskriteriums erfüllten. Hierbei war unerheblich, ob die Patienten im Anschluss an die Vorstellung in der ZNA stationär aufgenommen oder wieder entlassen wurden.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren die Vorstellung in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen, das Vorliegen eines eindeutigen und tagesaktuellen Ergebnisses eines „SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test“ der Firma Roche (SD BIOSENSOR) sowie das Vorliegen eines eindeutigen und durch das Institut für Medizinische Virologie des Universitätsklinikums Gießen validierten Ergebnisses einer Testung auf SARS-CoV-2 auf Grundlage einer Nukleinsäureamplifikationstechnik (PCR). Die Probenahme für beide Untersuchungen sowie die Durchführung und Auswertung des Antigen-Tests mussten durch medizinisches Fachpersonal der ZNA erfolgt sein.

Ausschlusskriterium war ein Lebensalter unter 18 Jahren bei Vorstellung in der ZNA.

2.1.3 Übersicht Studiendesign

Eine Übersicht zum Gesamtablauf der Modellentwicklung und -validierung bietet Abbildung 4.

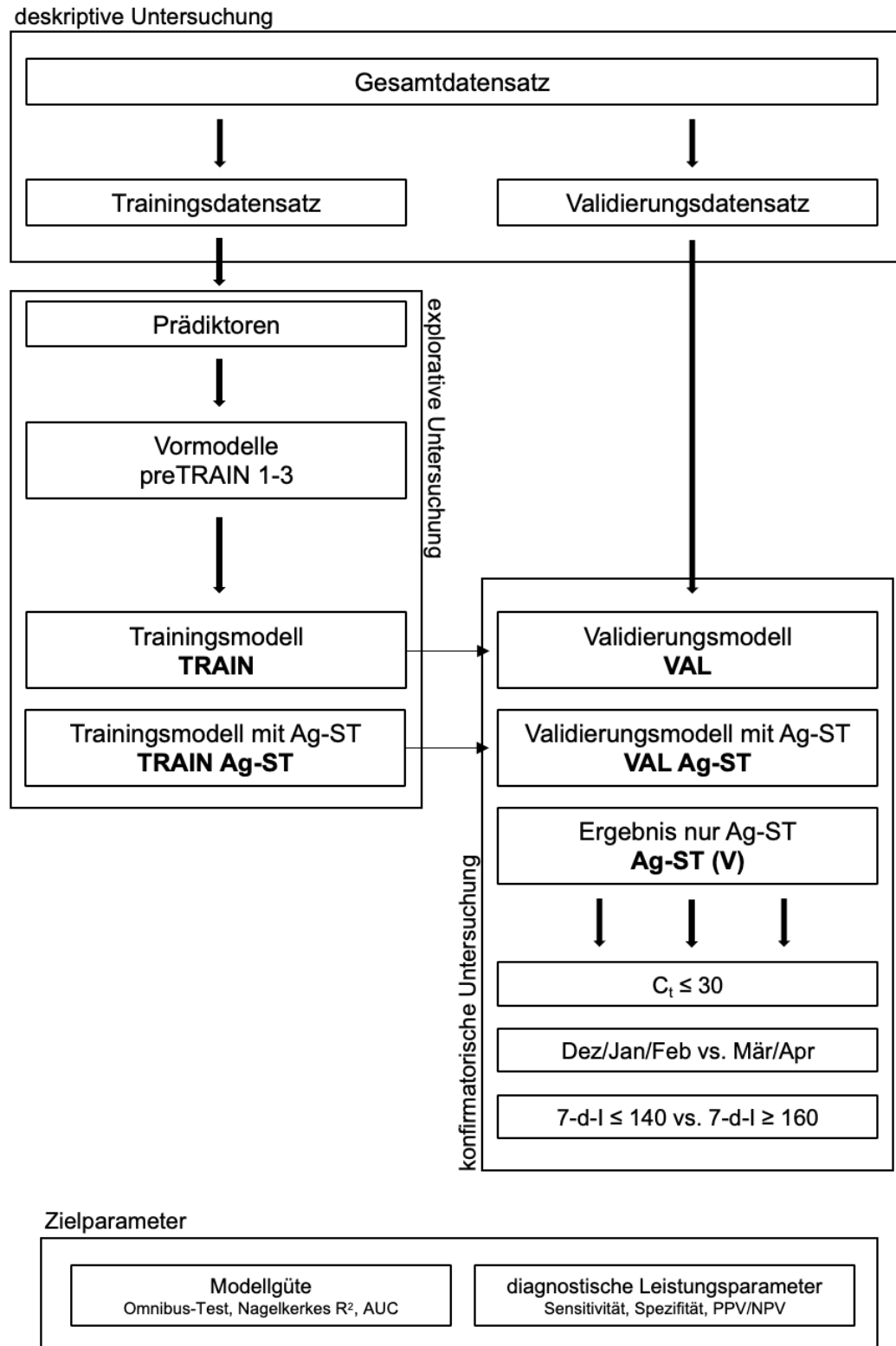


Abbildung 4: Verlauf der Modellentwicklung und -validierung

Ag-ST = Antigen-Schnelltest, C_t = cycle threshold-Wert, 7-d-I = 7-Tage-Inzidenz

2.1.4 Datenerhebung

Das Ergebnis des in der ZNA durchgeführten Antigentests wurde vom durchführenden Mitarbeiter der ZNA in einer gesonderten Liste händisch dem Patienten mittels Patientenetikett eindeutig zuordbar dokumentiert. Auf Grundlage dieser Liste wurden alle weiteren Parameter eindeutig patientenbezogen zuordbar durch den Doktoranden im elektronischen Krankenhausinformationssystem des Universitätsklinikums Gießen retrospektiv erhoben. Alle Parameter wurden in einem anonymisierten Datensatz zusammengetragen, welcher zur weiteren Berechnung in die Statistiksoftware SPSS übertragen wurde⁷.

Die initial erhobenen Parameter zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8: im Rahmen der Datenerfassung initial erhobene Parameter

Gruppe	Merkmal	Einheit
Testung	Ergebnis PCR	pos/neg
	C _t PCR	n/a
	Ergebnis Ag-ST	pos/neg
personen- bezogene Daten	Datum der Vorstellung	n/a
	Alter	Jahre
	Geschlecht	m/w
	Postleitzahl	n/a
	Zuweisung aus Pflegeheim	ja/nein
	Größe	cm
	Gewicht	kg
	BMI	n/a
klinische Parameter	Zuweisungsgrund	n/a
	Erkältungssymptome	ja/nein
	Geruchs- oder Geschmacksverlust	ja/nein
	Körpertemperatur	°C
	regelmäßige Dialyse	ja/nein
	bekannter Kontakt zu SARS-CoV-2 positiver Person	ja/nein
	bekannte SARS-CoV-2-Infektion	ja/nein
	durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion in Anamnese	ja/nein

⁷ die unter 2.4.2.2 angewandte Wilson-Methode wurde in R durchgeführt

labor- chemische Parameter	Leukozyten	giga/l
	Thrombozyten	giga/l
	neutrophile Granulozyten	giga/l
	Lymphozyten	giga/l
	Kreatinin	mg/dl
	LDH	U/l
	GOT	U/l
	GPT	U/l
	γ GT	U/l
	CRP	mg/l
	Procalcitonin	μ g/l

Legende: als Erkältungssymptome wurden Husten, Schnupfen oder Fieber definiert, n/a: nicht zutreffend, Ag-ST: Antigen-Schnelltest

Das Ergebnis der PCR-Testung und, soweit diese positiv ausfiel, der dazugehörige C_t -Wert wurden durch das Institut für Medizinische Virologie des Universitätsklinikums Gießen ermittelt und validiert.

Als Erkältungssymptome wurden Husten, Schnupfen, Halsschmerzen, Körpertemperatur $\geq 38,5$ °C oder Gliederschmerzen definiert.

Die laborchemischen Parameter wurden anhand des ersten bei Vorstellung abgenommenen Labors erhoben. Sämtliche Laborparameter wurden durch das Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikums Gießen ermittelt und validiert.

Anhand der Postleitzahl, welche im Rahmen der administrativen Aufnahme in der ZNA erhoben wurde, wurde dem jeweiligen Patienten der Landkreis zugeordnet, zu dem die entsprechende Postleitzahl zugehörig war⁸.

⁸ Abfrage über

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiji5rC79OEAXX0gf0HHZy4BggQFnoECBIQAQ&url=https%3A%2F%2Fexcel-karte.de%2Fwp-content%2Fuploads%2F2016%2F12%2FListe-der-PLZ-in-Excel-Karte-Deutschland-Postleitzahlen.xlsx&usg=AOvVaw0nh73_g6XUelEcL0Hh5qWI&opi=89978449, zuletzt abgerufen am 01.03.2024

Aus dem Datum der Vorstellung wurde retrospektiv die für den Tag der Vorstellung des Patienten in der ZNA die vom Robert-Koch-Institut angegebene 7-Tage-Inzidenz für SARS-CoV-2 für den jeweiligen Landkreis erhoben und zugeordnet⁹. Für im Landkreis Gießen gemeldete Patienten wurde zusätzlich zur tagesaktuellen 7-Tage-Inzidenz des Landkreises die tagesaktuelle 7-Tage-Inzidenz der über die Postleitzahl zuordbaren Kommune retrospektiv erhoben und zugeordnet¹⁰.

Anhand der Einweisungsdiagnose bzw. des in der Akte vermerkten Vorstellungsgrundes in der ZNA wurde ein ICD-10-GM-Code retrospektiv zugeordnet¹¹. Aufgrund des zugeordneten ICD-10-Codes erfolgte eine weitere Aufteilung in sechs Aufnahmecluster, siehe hierzu auch Abbildung 5. Eine Übersicht der den jeweiligen Clustern zugeordneten ICD-10-Codes findet sich im Anhang in Tabelle 34 bis Tabelle 39.

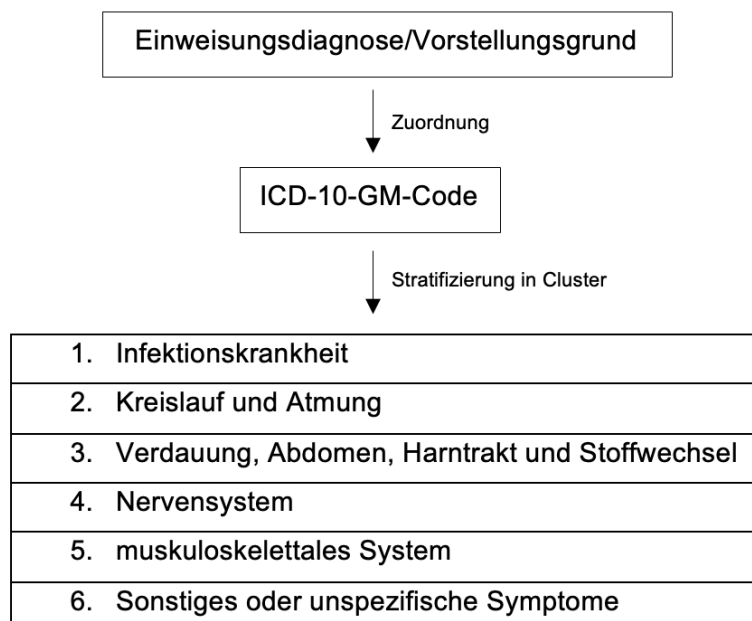


Abbildung 5: Zuordnung Einweisungsdiagnose zu sechs Aufnahmeclustern

Des Weiteren wurden der Parameter *Infektzeichen* definiert. Dieser galt als erfüllt, wenn entweder Erkältungssymptome wie zuvor definiert oder eine Körpertemperatur über

⁹ Abfrage über Robert-Koch-Institut, mittlerweile abrufbar unter

<https://zenodo.org/records/10730683>, zuletzt abgerufen am 01.03.2024

¹⁰ persönliche Bereitstellung durch das Gesundheitsamt des Landkreises Gießen

¹¹ Abfrage über <https://www.icd-code.de>, zuletzt abgerufen am 01.03.2024

38,5 °C oder Leukozyten >10,2 giga/l oder Thrombozyten <150 giga/l vorlagen. Somit wurden die in Tabelle 8 genannten erfassten Parameter um folgende Parameter ergänzt:

Tabelle 9: Ergänzung der in Tabelle 8 genannten initial erfassten Parameter

Gruppe	Merkmal	Einheit
epidemiologische Parameter	Landkreis	n/a
	7-Tage-Inzidenz Landkreis	n/a
	7-Tage-Inzidenz Kommune	n/a
klinische Parameter	Aufnahmecluster	n/a
	Infektzeichen	ja/nein

Legende: n/a: nicht zutreffend

2.2 deskriptive Untersuchung - Beschreibung der Studienpopulation

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurde für folgende Parameter deskriptive Datenuntersuchungen wie in Tabelle 10 und Tabelle 11 angegeben durchgeführt.

Tabelle 10: deskriptive Untersuchung kategorialer Variablen

Gruppe	Merkmal	deskriptive Untersuchung	
		PCR positiv	PCR negativ
Testung	Ergebnis Ag-ST	Häufigkeitstabelle mit prozentualem Anteil	
patientenbezogene Parameter	Geschlecht		
	Zuweisung aus Pflegeheim		
	Landkreis		
klinische Parameter	Erkältungssymptome		
	Geruchs- oder Geschmacksverlust		
	regelmäßige Dialyse		
	bekannter Kontakt zu SARS-CoV-2 positiver Person		
	bekannte SARS-CoV-2-Infektion		
	durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion in Anamnese		
	ICD-Aufnahmecluster		
	Infektzeichen		

Tabelle 11: deskriptive Untersuchung kontinuierlicher Variablen

Gruppe	Merkmal	deskriptive Untersuchung	
		PCR positiv	PCR negativ
Testung	C _t PCR	Median und Interquartilsbereich	
patienten-bezogene Parameter	Alter		
	BMI		
klinische Parameter	Körpertemperatur		
laborchemische Parameter	Leukozyten		
	Thrombozyten		
	neutrophile Granulozyten		
	Lymphozyten		
	Kreatinin		
	LDH		
	GOT		
	GPT		
	γGT		
	CRP		
	Procalcitonin		
epidemiologische Parameter	7-Tage-Inzidenz Landkreis		
	7-Tage-Inzidenz Kommune		

Zur Vermeidung von Verzerrung durch Extremwerte und im Hinblick auf die bei Laborparametern typische linkslastige Verteilung der Daten wurde zur Beschreibung der kontinuierlichen Variablen der Median mit Interquartilsbereich gewählt.

Die Variablen *Ergebnis PCR* und *C_t PCR* wurden als abhängige Variablen festgelegt, alle übrigen Parameter als unabhängige Variablen.

Die Parameter *Datum der Vorstellung*, *Postleitzahl*, *Größe*, *Gewicht* und *Zuweisungsgrund* wurden wie oben geschildert zur Ableitung weiterer Parameter genutzt und daher nicht weiter betrachtet.

2.2.1 Umgang mit fehlenden Daten

Fehlende Daten wurden als missings vermerkt, eine Imputation fand nicht statt. Bei Berechnungen, die die Vollständigkeit sämtlicher Variablen erfordert (bspw. Regressionsanalysen), wurden unvollständige Fälle ausgeschlossen.

2.3 explorative Untersuchung - Modellentwicklung

2.3.1 Randomisierung in Trainings- und Validierungsdatensatz

Der Gesamtdatensatz wurde vor der weiteren Bearbeitung in zwei Datensätze nahezu gleicher Größe randomisiert. Der neu gebildete Trainingsdatensatz (TRAIN) diente zur weiteren Modellerstellung, wohingegen der neu gebildete Validierungsdatensatz (VAL) ausschließlich zur internen Validierung des neu gebildeten Modells genutzt wurde. Um eine gleiche Verteilung der betrachteten Parameter auf beide Datensätze sicherzustellen, erfolgten sowohl für den Datensatz TRAIN und den Datensatz VAL deskriptive Untersuchungen wie in 2.1.1 beschrieben. Hierbei erfolgten zur Überprüfung möglicher Unterschiede zwischen den beiden Datensätze für kontinuierliche Variablen univariate Vergleiche durch Tests der Varianzhomogenität nach Levene und einer Analysis of Variance (ANOVA), bei $p < 0,05$ wurde ein Unterschied als statistisch signifikant betrachtet. Ergänzend wurde ein Welch-Test unter Festlegung des gleichen Signifikanzniveaus durchgeführt. Der Vergleich von kategorialen Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test unter Annahme von statistischer Signifikanz bei $p < 0,05$.

2.3.2 Identifizierung der Prädiktoren

Die Identifizierung möglicher Prädiktoren zur Aufnahme in das Vorhersagemodell erfolgte ausschließlich im Trainingsdatensatz. Hierfür wurde für alle unabhängigen Variablen jeweils eine univariate logistische Regression mit dem Parameter *Ergebnis PCR* als binäre, abhängige Variable durchgeführt. Eine unabhängige Variable wurde als möglicher Prädiktor betrachtet, wenn das jeweilige Signifikanzniveau des Regressionskoeffizienten B einen Wert von $p < 0,05$ zeigte. Die unabhängigen Variablen *bekannte SARS-CoV-2-Infektion* und *durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion in Anamnese* wurde aus Plausibilitätsgründen, die Variable *Geruchs- und Geschmacksverlust* aufgrund der geringen Fallzahlen vorweg als Prädiktor ausgeschlossen.

2.3.3 Anpassung der Auswahl der Prädiktoren

Die unter 2.3.2 identifizierten Prädiktoren wurden anhand einer Korrelationsanalyse unter Verwendung des Pearson-Korrelationskoeffizienten auf Kollinearität überprüft, wobei der Korrelationskoeffizient r bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ als statistisch signifikant und eine Korrelation angenommen wurde. Konnte Kollinearität zwischen zwei Prädiktoren festgestellt werden, wurde ein Prädiktor anhand klinischer Erwägungen ausgeschlossen.

2.3.4 Erstellung des Trainingsmodells

Es wurde zur Modellentwicklung ausschließlich der Trainingsdatensatz TRAIN genutzt. Das Regressionsmodell wurde durch Anwendung einer multiplen logistischen Regression erstellt. Der multiplen logistischen Regression liegt die Formel

$$\log \left(\frac{p}{1-p} \right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k$$

zugrunde, wobei p für die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Ereignisses der abhängigen Variable, $1 - p$ für die Wahrscheinlichkeit des Nicht-Eintretens der abhängigen Variable, x für die jeweilige unabhängige Variable, deren Einfluss auf die abhängige Variable untersucht wird, β für den Regressionskoeffizienten (im Folgenden Regressionskoeffizient B genannt) der unabhängigen Variable x und β_0 für den Konstantenterm (unabhängige Variable x hat Wert 0) steht. Hierbei gibt der Regressionskoeffizient die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Ereignisses der abhängigen Variable bei Einheitsveränderung der jeweiligen unabhängigen Variable an, wobei das Vorzeichen des Regressionskoeffizienten die Wahrscheinlichkeit einer Zu- bzw. Abnahme des Eintretens der abhängigen Variable und die Höhe des Regressionskoeffizienten die Stärke der Assoziation der jeweiligen unabhängigen Variable zum Eintreten der abhängigen Variable beschreibt. Die exponentielle Transformation des Regressionskoeffizienten B ($\text{Exp}(B)$) und dessen 95%-Konfidenzintervall wurde als Maß für die Veränderung der Odds Ratio der abhängigen Variable (Ergebnis PCR) betrachtet und bei der Modellanpassung entsprechend bewertet und berücksichtigt.

2.3.4.1 Erstellung der Vormodelle

Es erfolgte zunächst die Erstellung von drei Vormodellen (siehe Abbildung 6) unter Verwendung der in 2.3.2 identifizierten Prädiktoren. Hierbei wurde in einem die Variable *7-Tage-Inzidenz Landkreis* und in einem die Variable *7-Tage-Inzidenz Kommune* eingeschlossen. Das dritte Vormodell wurde ohne die Berücksichtigung der beiden vorweg genannten Variablen erstellt.

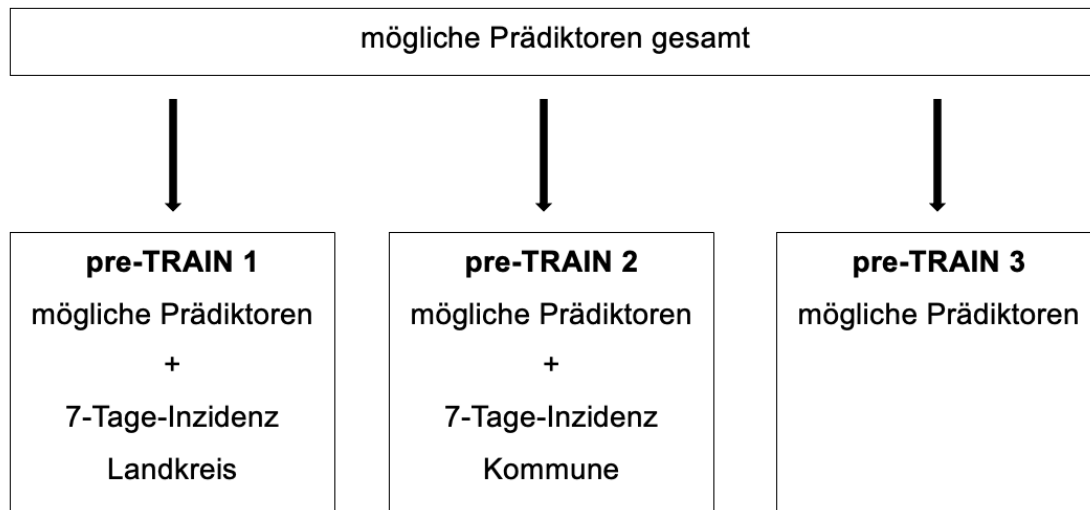


Abbildung 6: Erstellung von drei Vormodellen aus dem Trainingsdatensatz unter besonderer Berücksichtigung der 7-Tage-Inzidenz

Die unabhängige Variable *Ergebnis Ag-ST* wurde für die Vormodelle ausgeschlossen. Die Reihenfolge des Einschlusses der Prädiktoren in das Modell wurde anhand deren klinischer Relevanz bzw. der Anwendbarkeit in der ZNA gewählt (forced entry). Variablen, welche nach vollständigem Einschluss aller Prädiktoren ein jeweiliges Signifikanzniveau des Regressionskoeffizienten B von $p > 0,05$ aufwiesen, wurden aus dem Modell ausgeschlossen und es erfolgte eine Neuberechnung der multiplen logistischen Regression mit den verbliebenden Prädiktoren. Die Vormodelle wurden als pre-TRAIN 1-3 bezeichnet.

2.3.4.2 Erstellung der ROC-Kurve, Ableitung des Klassifikationstrennwertes und Anpassung der Vormodelle

Die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten für jeden Fall der o.g. Vormodelle wurden zur Erstellung einer Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurve herangezogen. Hierbei wurde die positive Ausprägung der abhängigen Variable *Ergebnis PCR* als das zu repräsentierende Ergebnis definiert. Anhand der jeweiligen Sensitivität und Spezifität eines jeden Schwellenwertes der ROC-Kurve wurde der jeweilige Youden-Index anhand der Formel

$$\text{Youden – Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

errechnet. Der so ermittelte maximale Youden-Index wurde als Ausdruck der besten Balance zwischen Sensitivität und Spezifität gewertet. Für die Vormodelle wurde jeweils unter Beibehaltung der bereits ermittelten Prädiktoren erneut eine logistische Regression unter Verwendung der zuvor anhand des Youden-Indexes ermittelten Trennwerte als Klassifikationstrennwert für die Vorhersagezuordnung erstellt.

2.3.4.3 Auswahl des Trainingsmodells (TRAIN)

Zur Auswahl des finalen Trainingsmodells (TRAIN) aus den Vormodellen wurden Modellgüte anhand des Omnibus-Test der Modellkoeffizienten, Nagelkerkes R^2 und der AUC der ROC-Kurve sowie die diagnostischen Leistungsparameter Sensitivität, Spezifität und positiver bzw. negativer Vorhersagewert für jedes Vormodell ermittelt. Unter Berücksichtigung dieser Zielparameter, der Würdigung der Regressionskoeffizienten B und der Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten B ($\text{Expo}(B)$) für jede unabhängige Variable in den jeweiligen Vormodellen sowie insbesondere anhand klinischer und praktischer Überlegungen im Hinblick auf einen möglichen Einsatz als „fast-screening-tool“ in der Zentralen Notaufnahme, wurde eines der Vormodelle als finales Trainingsmodell ausgewählt und als TRAIN bezeichnet.

2.3.4.4 Erstellung des Trainingsmodells unter Einschluss der Variable *Ergebnis Ag-ST*

Die zuvor unter 2.3.4.1 und 2.3.4.2 geschilderten Schritte zur Modellerstellung wurden unter zusätzlichem Einschluss der Variable *Ergebnis Ag-ST* an erster Stelle des forced entry in das Modell TRAIN wiederholt. Das hieraus erstellte Modell wurde als TRAIN Ag-ST bezeichnet.

2.4 konfirmatorische Untersuchung - Validierung des Regressionsmodells und Bestimmung der Zielparameter

2.4.1 Erstellung der Validierungsmodelle

Mit dem Validierungsdatensatz wurde eine multiple logistische Regression mit den gleichen der unter Punkt 2.3.4 ermittelten unabhängigen Variablen, zunächst unter Ausschluss der unabhängigen Variable *Ergebnis Ag-ST*, durchgeführt. Als Trennwert für die Vorhersagezuordnung des Regressionsmodells wurde der in Punkt 2.3.4.2 ermittelte Trennwert des Modells TRAIN festgelegt. Das so erstellte Modell wurde als VAL bezeichnet. Die zuvor geschilderten Schritte zur Modellerstellung wurden unter zusätzlichem Einschluss der Variable *Ergebnis Ag-ST* an erster Stelle des forced entry wiederholt, hierbei wurde der in der Erstellung des Modells TRAIN Ag-ST ermittelte Trennwert für die Vorhersagezuordnung des Regressionsmodells genutzt. Das daraus erstellte Modell wurde als VAL Ag-ST bezeichnet.

2.4.2 Modellvalidierung: Bestimmung und Berechnung der Zielparameter

2.4.2.1 Modellgüte: Omnibus-Test, Nagelkerkes R^2 , AUC der ROC-Kurve

Zur Bewertung der Gesamtleistung der Modelle wurde der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten verwendet, wobei ein signifikanter Omnibus-Test ($p < 0,05$) als Ausdruck des signifikanten Einflusses mindestens einer unabhängigen Variable auf die Vorhersage des PCR-Ergebnisses gewertet wurde.

Zur Bewertung der Erklärungsgüte der Modelle wurde Nagelkerkes R^2 des jeweiligen Modells als Verhältnis der Verbesserung der Modellanpassung im Vergleich zum Nullmodell herangezogen. Ein Nagelkerkes R^2 von $>0,2$ wurde als eine akzeptable, von $>0,4$ als eine gute und von $>0,5$ als sehr eine gute Erklärungsgüte definiert (186).

Die jeweils ermittelte Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve/AUC) wurde zur Bewertung der Diskriminierungsfähigkeit in PCR-positive und PCR-negative Fälle des jeweiligen Modells verwendet. Eine AUC von 0,5 - 0,7 wurde als eine schlechte, von 0,7 - 0,8 als eine akzeptable, von 0,8 - 0,9 als eine exzellente und von $>0,9$ als eine außergewöhnliche Diskriminierungsfähigkeit gewertet (184).

2.4.2.2 diagnostische Leistungsparameter: Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte

Die Definitionen für Sensitivität und Spezifität sowie zu den Vorhersagewerten wurden unter 1.5.1 eingeführt. Anhand der mittels multipler logistischer Regression vorhergesagten Gruppenzuordnungen wurden für die Modelle TRAIN, TRAIN Ag-ST, VAL, VAL Ag-ST und Antigen-Schnelltestung des Validierungsdatensatzes (Ag-ST (V)) 4-Felder-Tafeln nach folgendem Aufbau erstellt:

		Ergebnis PCR		
		positiv	negativ	
Vorhersage- ergebnis des jeweiligen Modells	positiv	richtig positiv (a)	falsch positiv (b)	Gesamtheit positiv getestet (a+b)
	negativ	falsch negativ (c)	richtig negativ (d)	Gesamtheit negativ getestet (c+d)
		Gesamtheit tatsächlich positiv (a+c)	Gesamtheit tatsächlich negativ (b+d)	

Abbildung 7: Aufbau der 4-Felder-Tafel zur Bestimmung von Sensitivität, Spezifität, positivem (PPV) und negativem Vorhersagewert (NPV)

Hieraus wurden Sensitivität, Spezifität sowie positiver (PPV) und negativer Vorhersagewert (NPV) nach folgenden Formeln berechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv (a)}}{\text{Gesamtheit tatsächlich positiv (a + c)}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ (d)}}{\text{Gesamtheit tatsächlich negativ (b + d)}}$$

$$\text{PPV} = \frac{\text{richtig positiv (a)}}{\text{Gesamtheit positiv getestet (a + b)}}$$

$$\text{NPV} = \frac{\text{richtig negativ (d)}}{\text{Gesamtheit negativ getestet (c + d)}}$$

95%-Konfidenzintervalle für die vorweg genannten Parameter wurden unter Verwendung der Wilson-Methode berechnet.

2.4.2.3 Modellstabilität: Verhalten der Modellgüte und der diagnostischen Leistungsparameter unter verschiedenen Bedingungen

Für Modelle VAL, VAL Ag-ST sowie die Ergebnisse der Antigen-Schnelltestung im Validierungsdatensatz (Ag-ST (V))¹² wurden die unter 2.4.2.1 beschriebenen Parameter der Modellgüte sowie die unter 2.4.2.2 beschriebenen diagnostischen Leistungsparameter für folgende Bedingungen ermittelt:

1. Ausschluss von PCR-positiven Fällen mit einem C_t - Wert >30
2. Gegenüberstellung der Monate Dezember/Januar/Februar vs. März/April
3. Gegenüberstellung der Inzidenzsituationen 7-Tage-Inzidenz ≤ 140 vs. 7-Tage-Inzidenz ≥ 160

¹² für die Antigen-Schnelltestung wurden nur die diagnostischen Leistungsparameter ermittelt

2.5 Software und Ressourcen

Laborchemische Parameter wurden durch das Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikums Gießen unter Verwendung folgender Systeme ermittelt und validiert:

Tabelle 12: Systeme zur Bestimmung der laborchemischen Parameter

Parameter	System	Hersteller
Leukozyten	Hämatologie Analyzer XN100	Sysmex K.K. (Kobe, Japan)
Thrombozyten		
neutrophile Granulozyten		
Lymphozyten		
Kreatinin	ADVIA XPT Clinical Chemistry Analyzer	Siemens Healthineers AG (München, Deutschland)
LDH		
GOT		
GPT		
γ GT		
CRP		
Procalcitonin		

Das Ergebnis der PCR-Testung und, soweit diese positiv ausfiel, der dazugehörige C_t -Wert wurden durch das Institut für Medizinische Virologie des Universitätsklinikums Gießen ermittelt und validiert.

Für Datenerhebung, statistische Auswertung, Literaturverwaltung und Anfertigung der Dissertation wurde die in Tabelle 13 angegebene Software genutzt.

Tabelle 13: im Rahmen der Dissertation verwendete Software

Name	Hersteller
MEONA	Mesalvo GmbH (Freiburg i. Breisgau, Deutschland)
SPSS 27	IBM (Armonk, USA)
R 4.3.3	www.r-project.org
Mendeley 2.111.0	Elsevier (New York (USA))
Microsoft 365 16.83	Microsoft Corporation (Redmond, USA)

2.6 Ethikvotum und Datenschutz

Dem Forschungsvorhaben wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen unter dem Aktenzeichen 182/21 mit Schreiben des Vorsitzenden der Ethikkommission Professor Dr. H. Tillmanns vom 05.10.2021 zugestimmt.

Der initial erfasste Datensatz wurde gemäß datenschutzrechtlichen Vorgaben vor Einsicht Unbefugter passwortgeschützt auf einem Datenträger, zu dem nur der Doktorand Zugang hatte, archiviert. Die weitere Bearbeitung erfolgte mit einem anonymisierten Datensatz, der keine Rückverknüpfung auf personenbezogene Patientendaten zuließ.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der deskriptiven Untersuchung – Patientencharakteristika

3.1.1 Beschreibung des Gesamtdatensatzes

Insgesamt wurden 981 Patientenfälle im Sinne einer Vorstellung in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen im Zeitraum vom 27.11.2020 bis 30.04.2021 betrachtet. Hiervon wiesen insgesamt 243 Patienten eine positive PCR auf SARS-CoV-2 auf, was einer Prävalenz im untersuchten Gesamtdatensatz von 24,77% entsprach.

Die Patienten wurden zu 59% aus dem Landkreis Gießen zugewiesen, nachfolgend vom Lahn-Dill- und Wetteraukreis. Abbildung 8 gibt einen Überblick über die Herkunftslandkreise der zugewiesenen Patienten, eine detaillierte Auflistung findet sich im Anhang in Tabelle 40.

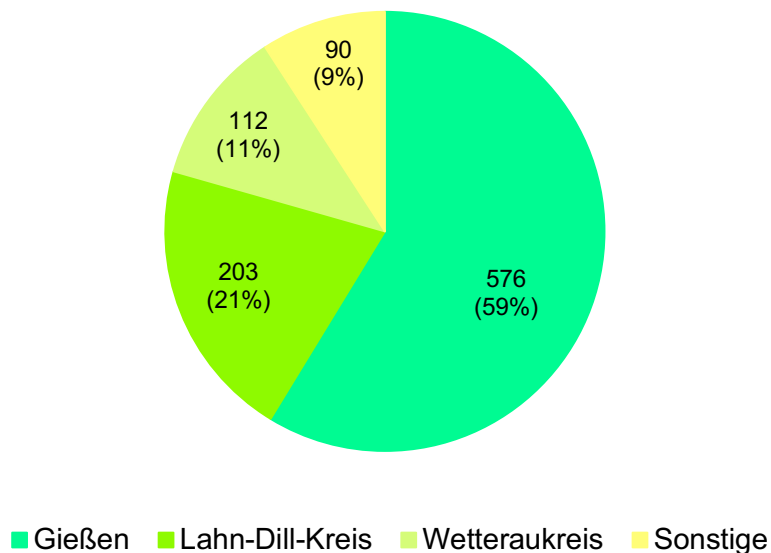


Abbildung 8: Anzahl (Anteil) der zugewiesenen Patienten nach Landkreis mit einer Mehrheit der Zuweisungen aus dem Landkreis Gießen

Abbildung 9 gibt einen Überblick über den Verlauf der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 pro 100.000 Einwohner innerhalb der jeweils letzten sieben Tage (7-Tage-Inzidenz) des Landkreises Gießen während des Untersuchungszeitraumes. Die 7-Tage-Inzidenz

erreichte ihren Höchstwert mit knapp 300 während des Untersuchungszeitraumes um den Jahreswechsel 2020/2021, sank bis Ende Februar 2021 auf unter 50 und stieg hiernach bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes Ende April 2021 wieder auf knapp 250 an.

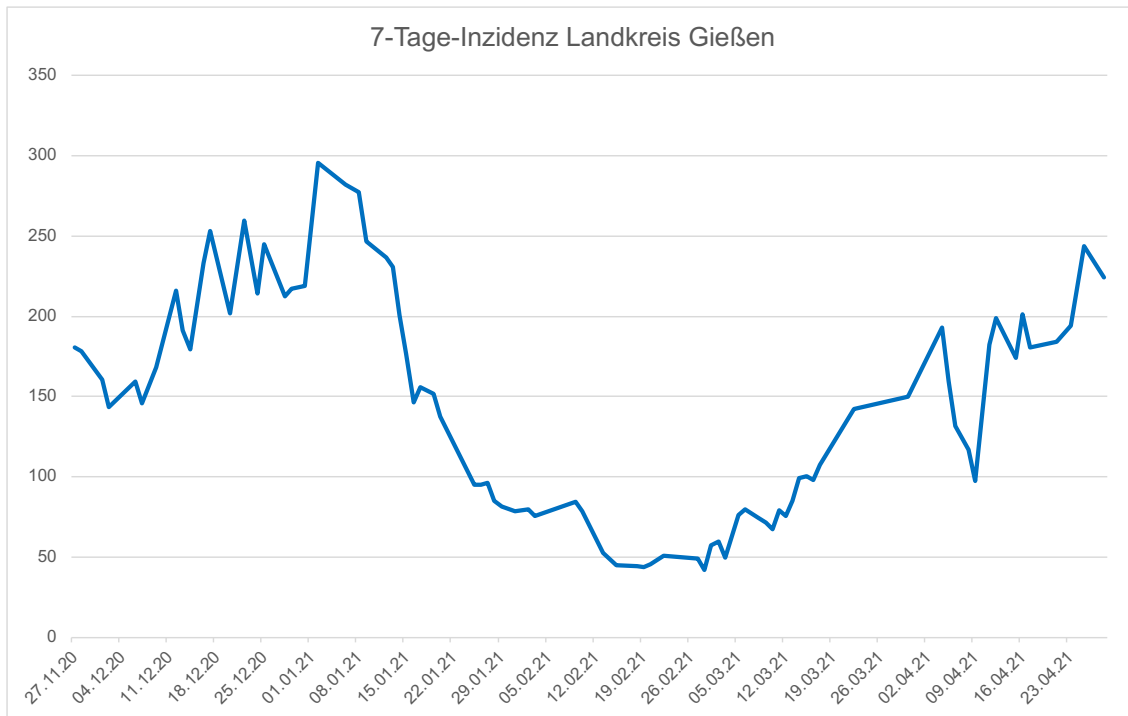


Abbildung 9: Verlauf der 7-Tage-Inzidenz im Landkreis Gießen vom 27.11.2020 – 28.04.2021, Dip in der ersten Aprilwoche 2021 aufgrund des Meldeverzuges aufgrund der Osterfeiertage, Abb. auf Grundlage der wie unter 2.1.4 beschriebenen Ermittlung der tagesaktuellen 7-Tage-Inzidenzen erstellt

578 Patienten waren männlichen Geschlechts, was einem Anteil von 58,9% entsprach ($\chi^2(1) = 31,218$, $p < 0,001$). Das Durchschnittsalter betrug 64 Jahre, wobei der Median bei 68 Jahren lag (Interquartilsbereich: 52-80). Eine allgemeine und nach Ergebnis der PCR-Testung stratifizierte Übersicht zu den Patientencharakteristika geben Tabelle 14 und Tabelle 15. Zur Vermeidung von Redundanz wurde auf die Darstellung möglicher Gruppenunterschiede an dieser Stelle verzichtet, da die Identifikation von Gruppenunterschieden (PCR positiv vs. PCR negativ) Bestandteil der unter 3.2.1 erfolgten Identifikation der Prädiktoren ist.

Tabelle 14: Verteilung der kategorialen Patientencharakteristika im Gesamtdatensatz und stratifiziert nach Ergebnis der PCR-Testung

Parameter	Ausprägung	gesamt, n = 981		Ergebnis PCR			
		n	Anteil	neg, n = 738		pos, n = 243	
				n	Anteil	n	Anteil
Geschlecht	männlich	578	58,9%	434	75,1%	144	24,9%
	weiblich	403	41,1%	304	75,4%	99	24,6%
Ag-ST Ergebnis	negativ	837	85,3%	736	87,9%	101	12,1%
	positiv	144	14,7%	2	1,4%	142	98,6%
Pflegeheim	nein	855	87,2%	660	77,1%	195	22,9%
	ja	126	12,8%	78	61,9%	48	38,1%
Erkältungssymptome	nein	688	70,1%	565	82,1%	123	17,9%
	ja	293	29,9%	173	59,0%	120	41,0%
Geruchs- /Geschmacksverlust	nein	963	98,2%	730	75,8%	233	24,2%
	ja	18	1,8%	8	44,4%	10	55,6%
Dialyse	nein	937	95,5%	709	75,7%	228	24,3%
	ja	44	4,5%	29	65,9%	15	35,1%
Kontaktperson	unbekannt	928	94,6%	723	77,9%	205	22,1%
	ja	53	5,4%	15	28,3%	38	71,7%
COVID bekannt	nein	856	87,3%	737	86,1%	119	13,9%
	ja	125	12,7%	1	0,8%	124	99,2%
Z.n. COVID	nein	956	97,5%	714	74,7%	242	25,3%
	ja	25	2,5%	24	96,0%	1	4,0%
ICD Aufnahmecluster	Infektionskrankheit	253	25,8%	136	53,8%	117	46,2%
	Kreislauf & Atmung	263	26,8%	215	81,7%	48	18,3%
	Verdauung, Abdomen, Stoffwechsel & Harntrakt	146	14,9%	120	82,2%	26	17,8%
	Nervensystem	126	12,8%	115	91,3%	11	8,7%
	muskuloskelettales System	83	8,5%	72	86,7%	11	13,3%
	unspezifische Symptome & sonstiges	110	11,2%	80	72,7%	30	27,3%
Infektzeichen	nein	368	37,5%	290	78,9%	78	21,1%
	ja	613	62,5%	448	73,1%	165	26,9%

Tabelle 15: Verteilung der kontinuierlichen Patientencharakteristika im Gesamtdatensatz stratifiziert nach Ergebnis der PCR-Testung

Parameter	Normwert	Gesamtdatensatz		Ergebnis PCR			
		n = 981		neg, n = 738		pos, n = 243	
		Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	n
PCR Ct-Wert	n/a	24 (19-30)	243	n/a	0	24 (19-30)	243
Alter	n/a	68 (52-80)	981	67 (53-79)	738	69 (49-81)	243
BMI	18,5-25	25,95 (22,84-30,04)	823	25,75 (22,76-29,67)	627	26,37 (23,18-30,69)	196
Temperatur (°C)	<38,5	36,9 (36,5-37,8)	829	36,9 (36,5-37,6)	603	37,2 (36,6-38)	226
Leukozyten (giga/l)	3,9-10,2	8,7 (6,3-12,2)	962	9,5 (7-13)	721	6,4 (4,8-8,85)	240
Thrombozyten (giga/l)	150-370	217 (169-284)	963	225 (175-287)	721	190 (151-268)	240
neutrophile Granulozyten (giga/l)	1,5-7,7	6,39 (4,16-10,14)	340	8,52 (5,56-12,23)	205	4,57 (3,32-6,39)	135
Lymphozyten (giga/l)	1,1-4,5	0,92 (0,63-1,34)	342	0,92 (0,6-1,46)	207	0,92 (0,65-1,25)	135
Kreatinin (mg/dl)	0,36-1,3	0,9 (0,7-1,4)	964	0,9 (0,7-1,4)	724	0,9 (0,7-1,4)	240
LDH (U/l)	90-225	250 (198-331)	934	239 (190-304)	696	296 (232-448)	298
GOT (U/l)	10-50	25 (18-40)	962	23 (13-34)	722	35 (25-52)	240
GPT (U/l)	10-50	21 (13-36)	962	20 (13-34)	722	24 (16-42)	240
gGT (U/l)	10-66	33 (21-66)	961	32 (20-64)	721	37 (25-74)	240
CRP (mg/l)	0-1	19,45 (4,15-73-92)	962	12,87 (2,59-59,12)	722	42,34 (16,67-96,28)	240
PCT (ug/l)	0-0,5	4 (2,9-5,1)	152	4 (3-5,6)	101	3,7 (2,8-4,8)	51
7-Tage-Inzidenz Landkreis	n/a	128,3 (85,27-179,54)	981	118,59 (79,74-161,81)	738	151,84 (114,09-217,22)	243
7-Tage-Inzidenz Kommune	n/a	155,9 (89,55-222,5)	576	125 (79,45-203,8)	424	206 (152,25-264,45)	152

Legende: angegeben sind Median (IQR = Interquartilsabstand), n = Anzahl der Fälle, n/a = nicht zutreffend

3.1.2 Gegenüberstellung und Prüfung von Trainings- und Validierungsdatsatz

Nach erfolgter Randomisierung erfolgte eine Überprüfung der Datensätze TRAIN und VAL auf signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Verteilung aller Variablen zwischen den beiden Datensätzen. Eine ungleiche Verteilung der Variablen konnte mittels Chi-Quadrat-Test für kategorialen Variablen und mittels Prüfung auf Varianzhomogenität und Unterschiede zwischen den Mittelwerten mittels Levene-Test, Analysis of Variance (ANOVA) und Welch-Test für kontinuierliche Variablen ausgeschlossen werden. Tabelle 16 und Tabelle 17 geben hierzu einen Überblick. Die Ergebnisse des Levene- und Welch Test sowie die vollständigen Ergebnisse der ANOVA für kontinuierliche Variablen finden sich im Anhang in Tabelle 41 und Tabelle 42.

Tabelle 16: Übersicht über und Prüfung auf Unterschiede kategorialer Variablen zwischen Trainings (TRAIN)- und Validierungsdatenset (VAL): die Gegenüberstellung der kategorialen Variablen von Trainingsdatenset (TRAIN) und Validationsdatenset (VAL) wies keine signifikanten Unterschiede zwischen TRAIN und VAL auf

Parameter	Ausprägung	TRAIN, n = 475		VAL, n = 506		Chi-Quadrat-Test
		n	Anteil in TRAIN	n	Anteil in VAL	
PCR-Ergebnis	negativ	360	75,8%	378	74,7%	$\chi^2(1) = 0,155$ $p = 0,694$
	positiv	115	24,2%	128	25,3%	
Geschlecht	männlich	287	60,4%	291	57,2%	$\chi^2(1) = 0,858$ $p = 0,354$
	weiblich	188	39,6%	215	42,5%	
Ag-ST Ergebnis	negativ	404	81,5%	433	85,6%	$\chi^2(1) = 0,053$ $p = 0,818$
	positiv	71	14,9%	73	14,4%	
Pflegeheim	nein	418	88,0%	437	86,4%	$\chi^2(1) = 0,586$ $p = 0,444$
	ja	57	12,0%	69	13,6%	
Erkältungssymptome	nein	327	68,8%	361	71,3%	$\chi^2(1) = 0,732$ $p = 0,392$
	ja	148	31,2%	145	28,7%	
Geruchs- /Geschmacksverlust	nein	466	98,1%	497	98,2%	$\chi^2(1) = 0,018$ $p = 0,892$
	ja	9	1,9%	9	1,8%	
Dialyse	nein	453	95,4%	484	95,7%	$\chi^2(1) = 0,046$ $p = 0,83$
	ja	22	4,6%	22	4,3%	
Kontaktperson	unbekannt	448	94,3%	480	94,9%	$\chi^2(1) = 0,143$ $p = 0,705$
	ja	27	5,7%	26	5,1%	
COVID bekannt	nein	410	86,3%	446	88,1%	$\chi^2(1) = 0,909$ $p = 0,391$
	ja	65	13,7%	60	11,9%	
Z.n. COVID	nein	462	97,3%	494	97,3%	$\chi^2(1) = 0,132$ $p = 0,717$
	ja	13	2,7%	12	2,4%	
ICD Aufnahmecluster	Infektionskrankheit	130	27,4%	123	24,3%	$\chi^2(1) = 9,701$ $p = 0,084$
	Kreislauf & Atmung	123	25,9%	140	27,7%	
	Verdauung, Abdomen, Stoffwechsel & Harntrakt	82	17,3%	64	12,6%	
	Nervensystem	50	10,5%	76	15,0%	
	muskuloskelettales System	42	8,8%	41	8,1%	
	unspezifische Symptome & sonstiges	48	10,1%	62	12,3%	
Infektzeichen	nein	169	35,6%	199	39,3%	$\chi^2(1) = 1,469$ $p = 0,225$
	ja	306	64,4%	307	60,7%	

Legende: signifikant bei $p < 0,05$

Tabelle 17: Übersicht über und Prüfung auf Unterschiede kontinuierlicher Variablen zwischen Trainings (TRAIN)- und Validierungsdatenset (VAL): die Gegenüberstellung der kontinuierlichen Variablen von Trainingsdatenset (TRAIN) und Validationsdatenset (VAL) wies keine signifikanten Unterschiede zwischen TRAIN und VAL auf

Parameter	Normwert	TRAIN, n = 475		VAL, n = 506		p-Wert
		Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	
PCR Ct-Wert	n/a	24 (19-30)	114	24 (19-30)	128	0,483
Alter	n/a	67 (52-79)	475	69 (53-80)	506	0,681
BMI	18,5-25	25,71 (22,49-30,09)	397	26,03 (22,91-29,74)	426	0,548
Temperatur (°C)	<38,5	36,9 (36,5-37,7)	393	36,9 (36,5-37,8)	436	0,345
Leukozyten (giga/l)	3,9-10,2	8,8 (6,5-12,8)	463	8,5 (6,1-11,8)	499	0,121
Thrombozyten (giga/l)	150-370	218 (167-293)	464	217 (171-277)	499	0,551
neutrophile Granulozyten (giga/l)	1,5-7,7	7,09 (4,12-11,5)	162	5,98 (4,17-9,7)	178	0,550
Lymphozyten (giga/l)	1,1-4,5	0,88 (0,59-1,27)	164	0,94 (0,65-1,46)	178	0,304
Kreatinin (mg/dl)	0,36-1,3	0,9 (0,7-1,4)	463	0,9 (0,7-1,3)	501	0,361
LDH (U/l)	90-225	248 (201-334)	450	252 (195-330)	484	0,207
GOT (U/l)	10-50	26 (18-41)	462	25 (17-38)	500	0,254
GPT (U/l)	10-50	22 (14-36)	462	20 (13-37)	500	0,405
gGT (U/l)	10-66	33 (21-71)	461	35 (20-61)	500	0,868
CRP (mg/l)	0-1	21,4 (4,85-84,58)	461	17,9 (3,86-67,65)	501	0,118
PCT (ug/l)	0-0,5	4,2 (2,7-6,1)	65	4 (3-4,7)	87	0,291
7-Tage-Inzidenz Landkreis	n/a	137,8 (87,24-180,65)	475	124,55 (84,35-172,9)	506	0,240
7-Tage-Inzidenz Kommune	n/a	159 (85,5-223,8)	283	155,2 (92,4-221,6)	293	0,348

Legende: signifikant bei $p < 0,05$, hier angegeben p-Wert des F-Wertes der ANOVA, IQR = Interquartilsabstand, n/a = nicht zutreffend, Darstellung aus Gründen der Übersichtlichkeit gekürzt, vollständige Ergebnisse der ANOVA finden sich in Tabelle 42 im Anhang

3.2 Ergebnisse der explorativen Untersuchung – Identifizierung der Prädiktoren und Modellentwicklung

3.2.1 Festlegung der Prädiktoren

3.2.1.1 Identifizierung möglicher Prädiktoren

In den am Trainingsdatensatz (n = 475) durchgeführten Regressionsanalysen zeigten 10 Variablen eine statistisch signifikante Assoziation zur Vorhersage des Ergebnisses der PCR (siehe Tabelle 18). Sowohl die 7-Tage-Inzidenz auf Landkreis als auch auf kommunaler Ebene konnten dabei als mögliche Prädiktoren identifiziert werden.

Tabelle 18: Identifizierung möglicher Prädiktoren anhand der Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten B: 10 Variablen wurden initial als mögliche Prädiktoren identifiziert, wobei drei Variablen einen $\text{Exp}(B)$ von nahe 1 und die Variable ICD-Aufnahmecluster nach modifizierter Neuberechnung keinen prädiktiven Charakter mehr aufwiesen, vollständige Übersicht siehe Tabelle 43 im Anhang

Variable	n	Anteil	Regressionskoeffizient B	p-Wert	Exp(B) (KI 95%)
Kontaktperson	475	100%	1,979	<0,001	7,237 (3,152-16,616)
Erkältungssymptome	475	100%	1,116	<0,001	3,053 (1,973-4,723)
Pflegeheim	475	100%	1,046	<0,001	2,847 (1,606-5,049)
Leukozyten	463	97,50%	-0,213	<0,001	0,808 (0,757-0,863)
neutrophile Granulozyten	162	34,10%	-0,313	<0,001	0,731 (0,653-0,818)
ICD-Aufnahmecluster	475	100%	-0,287	<0,001	0,75 (0,648-0,869)
7-Tage-Inzidenz Landkreis	475	100%	0,009	<0,001	1,009 (1,006-1,013)
7-Tage-Inzidenz Kommune	283	59,60%	0,006	<0,001	1,006 (1,003-1,008)
CRP	461	97,10%	0,003	0,015	1,003 (1,001-1,006)
Dialyse	475	100%	1,016	0,022	2,762(1,160-6,573)

Legende: signifikant bei $p < 0,05$, $\text{Exp}(B)$ = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten (B)

Von den zehn möglichen Prädiktoren zeigten die drei Variablen *7-Tage-Inzidenz Landkreis*, *7-Tage-Inzidenz Kommune* und *CRP* eine $\text{Exp}(B)$ von nahe 1.

Der Variable *ICD-Aufnahmecluster* enthält in der Gruppe 1 (Infektionskrankheit, siehe 2.1.3) u.a. auch Zuweisungen mit bekannter COVID-Infektion, sodass eine erneute logistische Regression der Variable *ICD-Aufnahmecluster* ohne die Gruppe 1 (Infektionskrankheiten) durchgeführt wurde. Hierbei zeigte sich keine statistische Signifikanz in Bezug auf die Vorhersage des Ergebnisses der PCR ($p = 0,584$).

3.2.1.2 Prüfung der möglichen Prädiktoren auf Kollinearität

Die Korrelationsanalyse der kontinuierlichen Variablen mittels Pearson-Korrelation ergab statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten zwischen den Variablen *neutrophile Granulozyten*, *Leukozyten* und *CRP* sowie zwischen *7-Tage-Inzidenz Kommune* und *7-Tage-Inzidenz Landkreis* (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Korrelationsmatrix der kontinuierlichen Prädiktoren: hohe Korrelation zwischen den Variablen neutrophile Granulozyten, Leukozyten und CRP sowie zwischen 7-Tage-Inzidenz Landkreis und 7-Tage-Inzidenz Kommune

		Leukozyten	neutrophile Granulozyten	CRP	7-Tage-Inzidenz Kommune	7-Tage-Inzidenz Landkreis
neutrophile Granulozyten	Pearson-Korrelation	0,699	--			
	p-Wert	<0,001				
	n	161	162			
CRP	Pearson-Korrelation	0,188	0,312	--		
	p-Wert	<0,001	<0,001			
	n	460	162	461		
7-Tage-Inzidenz Kommune	Pearson-Korrelation	-0,06	-0,108	0,042	--	
	p-Wert	0,324	0,268	0,486		
	n	275	106	273	283	
7-Tage-Inzidenz Landkreis	Pearson-Korrelation	-0,052	0,192	0,039	0,546	--
	p-Wert	0,264	0,014	0,403	<0,001	
	n	463	162	461	283	475

Legende: signifikant bei $p < 0,05$

3.2.1.3 Auswahl der Prädiktoren und Festsetzung der Einschlussreihenfolge

Da nach wie oben beschriebener Neuberechnung die Variable ICD-Aufnahmecluster unter Wegfall der Gruppe 1 (Infektionskrankheit) keine statistische Signifikanz in Bezug auf die Vorhersage des Ergebnisses der PCR mehr aufwies, wurde die Variable *ICD-Aufnahmecluster* als Prädiktor ausgeschlossen wurde.

Da *neutrophile Granulozyten* nicht Bestandteil eines Standard-Aufnahmelabors in der ZNA des Universitätsklinikums Gießen sind und hoch mit *Leukozyten* korrelierten, wurde die Variable als möglicher Prädiktor ausgeschlossen. Die Variable *CRP* wurde trotz vorliegender Korrelation mit *Leukozyten* beibehalten, da sich aus klinischer Sicht beide Parameter zwar häufig redundant verhalten, in bestimmten Konstellationen wie beispielsweise viralen Infekten aber auch gegenläufig verhalten können. Da die Variable *7-Tage-Inzidenz Kommune* eine höhere Auflösung eines Teils des Datensatzes für die Variable *7-Tage-Inzidenz Landkreis* darstellt, wurden sie in der Modellentwicklung getrennt betrachtet.

Die Einschlussreihenfolge in das Regressionsmodell wurde anhand klinischer und praktischer Überlegungen im Hinblick auf die Abläufe in der ZNA festgelegt, wobei die Variablen gemäß dem forced-entry-Verfahrens wie folgt aufgenommen wurden:

1. *Kontaktperson*
2. *Pflegeheim*
3. *Dialyse*
4. *Erkältungssymptome*
5. *7-Tage-Inzidenz Landkreis, resp. 7-Tage-Inzidenz Kommune, resp. ohne*
6. *Leukozyten*
7. *CRP*

3.2.2 Modellentwicklung und Auswahl des Trainingsmodells

3.2.2.1 Erstellung und Anpassung der Vormodelle

Bei Berechnung der Vormodelle pre-TRAIN 1-3 mittels logistischer Regression mit den vorweg genannten als mögliche Prädiktoren identifizierten Variablen zeigte das Signifikanzniveau des Regressionskoeffizienten B der Variable *Dialyse* in allen drei Vormodellen einen Wert von $>0,05$ (siehe Tabelle 44 bis Tabelle 46 im Anhang), sodass die Variable *Dialyse* aus allen drei Vormodellen ausgeschlossen wurde.

Nach Entfernung der Variable *Dialyse* verblieben als Variablen zur Erstellung der Vormodelle pre-TRAIN 1-3 in folgender Reihenfolge (forced entry):

1. *Kontaktperson*
2. *Pflegeheim*
3. *Erkältungssymptome*
4. *7-Tage-Inzidenz Landkreis, resp. 7-Tage-Inzidenz Kommune, resp. ohne*
5. *Leukozyten*
6. *CRP*

3.2.2.2 Vergleich der Vormodelle

Die Gegenüberstellung des Regressionskoeffizienten B und dessen Signifikanzniveau sowie der Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten B und dessen 95%-Konfidenzintervalls der Vormodelle pre-TRAIN 1-3 findet sich in Tabelle 20, eine vollständige Übersicht der Modellparameter von pre-TRAIN1-3 findet sich in Tabelle 47 bis Tabelle 49 im Anhang. Es zeigte sich, dass die Variablen *7-Tage-Inzidenz Landkreis*, resp. *7-Tage-Inzidenz Kommune*, sowie die Variable *CRP* zwar statistisch signifikant, aber unter Betrachtung des exponentiellen Regressionskoeffizienten B und dessen Konfidenzintervalls nahe 1 nicht maßgeblich zur Vorhersage des PCR-Ergebnisses innerhalb des jeweiligen Vormodells beitrugen. Erinnerunglicher Kontakt zu einer SARS-

CoV-2 positiven Person (*Kontaktperson*), die Zuweisung aus einem Pflegeheim (*Pflegeheim*), das Vorhandensein von Erkältungssymptomen (*Erkältungssymptome*) sowie Leukozytopenie (*Leukozyten*) waren mit einer Zunahme der Wahrscheinlichkeit für ein positives PCR-Ergebnis in allen drei Vormodellen verbunden. Alle drei Vormodelle zeigten eine akzeptable bis gute Erklärungsgüte (Nagelkerkes R^2 zwischen 0,2 und 0,5).

Tabelle 20: Gegenüberstellung pre-TRAIN1-3: 7-Tage-Inzidenz Landkreis und 7-Tage-Inzidenz Kommune wiesen einen vernachlässigbaren Vorhersagecharakter auf

	pre-TRAIN 1 n = 460				pre-TRAIN 2 n = 273				pre-TRAIN 3 n = 460			
	KP > PH > ES > 7dLK > Leuk > CRP				KP > PH > ES > 7dKomm > Leuk > CRP				KP > PH > ES > Leuk > CRP			
	Reg B	p-Wert	Exp(B)	KI (95%)	Reg B	p-Wert	Exp(B)	KI (95%)	Reg B	p-Wert	Exp(B)	KI (95%)
KP	2,483	<0,001	11,980	3,937-36,454	2,259	0,004	9,569	2,100-43,601	2,446	<0,001	11,545	3,927-33,944
PH	1,473	<0,001	4,364	2,027-9,398	1,517	0,002	4,559	1,758-11,821	1,577	<0,001	4,841	2,308-10,156
ES	1,203	<0,001	3,329	1,910-5,800	1,228	<0,001	3,626	1,777-7,398	1,291	<0,001	3,635	2,117-6,242
7dLK	0,009	<0,001	1,009	1,005-1,013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
7dKomm	n/a	n/a	n/a	n/a	0,006	<0,001	1,006	1,003-1,009	n/a	n/a	n/a	n/a
Leuk	-0,247	<0,001	0,781	0,726-0,840	-0,259	<0,001	0,772	0,704-0,846	-0,252	<0,001	0,777	0,724-0,835
CRP	0,005	0,005	1,005	1,002-1,009	0,005	0,027	1,005	1,001-1,010	0,005	0,004	1,005	1,002-1,009
Konstante	-6,508	<0,001	0,001	n/a	-6,015	<0,001	0,002	n/a	-5,380	<0,001	0,005	n/a
Omnibus	Chi-Quadrat 154,508 df 6 p<0,001				Chi-Quadrat 104,577 df 6 p<0,001				Chi-Quadrat 136,678 df 5 p<0,001			
NR2	0,424				0,462				0,328			

Legende: KP = Kontaktperson, PH = Pflegeheim, ES = Erkältungssymptome, 7dLK = 7-Tage-Inzidenz Landkreis, 7dK = 7-Tage-Inzidenz Kommune, Leuk = Leukozyten, Reg B = Regressionskoeffizient B, statistisch signifikant bei $p < 0,05$, Exp(B) = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten B, KI = 95%-Konfidenzintervall von Exp(B), NR2 = Nagelkerkes R^2 , Darstellung aus Gründen der Übersichtlichkeit gekürzt, vollständige Übersicht der Modellstatistiken für pre-TRAIN1-3 findet sich in sich in Tabelle 47 bis Tabelle 49 im Anhang

Die ROC-Kurven mit entsprechender AUC (siehe Abbildung 10 und Tabelle 21) zeigten eine exzellente Diskriminierungsfähigkeit (AUC 0,8 – 0,9) (184) bei nur geringen Unterschieden zwischen den drei Vormodellen.

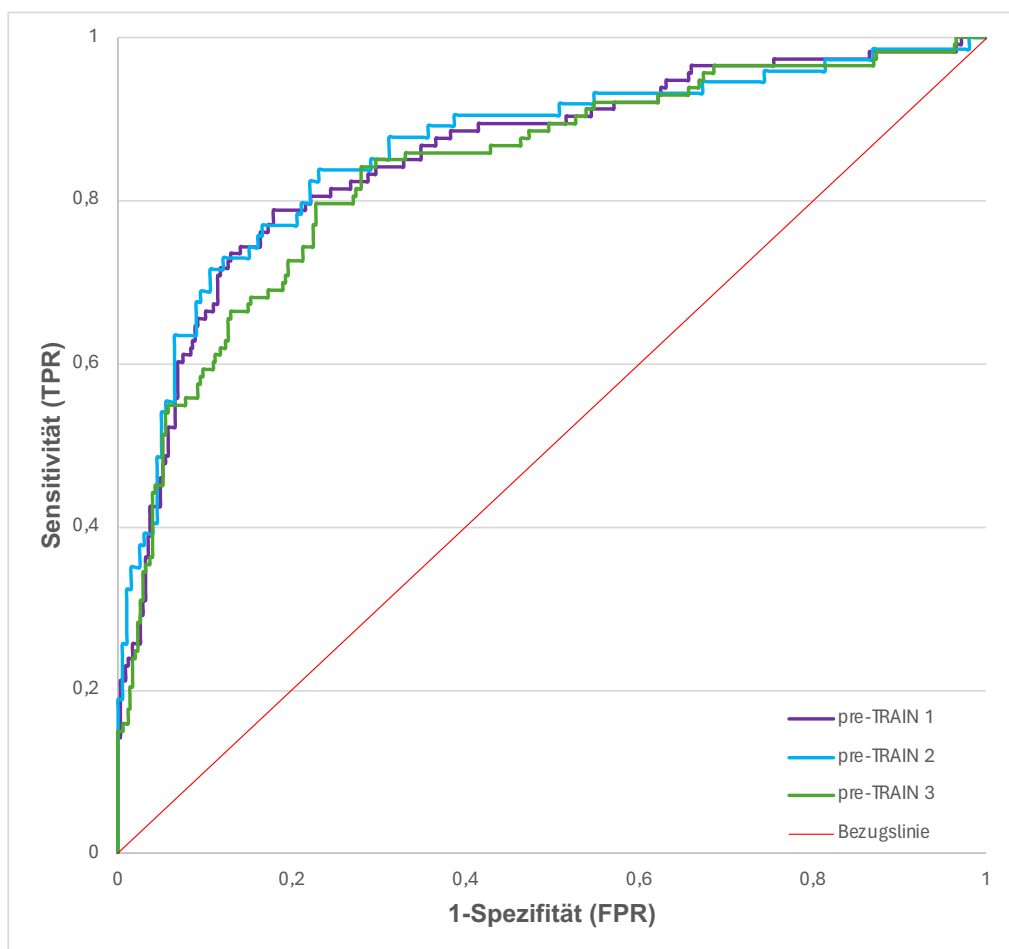


Abbildung 10: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für pre-TRAIN1-3: annähernd gleicher Kurvenverlauf für alle Vormodelle, TPR = True Positive Rate, FPR = False Positive Rate

Tabelle 21: AUC für pre-TRAIN 1-3: alle drei Vormodelle wiesen eine exzellente Diskriminierungsfähigkeit auf

Zielparame ^{ter}	pre-TRAIN1 n = 460	pre-TRAIN2 n = 273	pre-TRAIN3 n = 460
AUC	0,858 (0,805-0,911)	0,862 (0,808-0,916)	0,837 (0,791-0,882)

Legende: AUC = Area Under the Curve, 95%-Konfidenzintervall in Klammern

Die Gegenüberstellung der Zielparame^{ter} Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer Vorhersagewert der drei Vormodelle zu der durchgeführten Antigen-Schnelltestung innerhalb des Trainingsdatensatzes kann Tabelle 22 entnommen werden. Im Vergleich zur Antigen-Schnelltestung zeigten die Vormodelle eine höhere Sensitivität, eine niedrigere Spezifität und positiven Vorhersagewert sowie einen identischen oder leicht höheren negativen Vorhersagewert.

Tabelle 22: Gegenüberstellung der Zielparameter für preTRAIN1-3 und Antigen-Schnelltestung: nur relevant höhere Sensitivität der Vormodelle im Vergleich zur Antigen-Schnelltestung

Zielparameter	pre-TRAIN1 n = 460	pre-TRAIN2 n = 273	pre-TRAIN3 n = 460	Ag-ST (T) n = 475
Sensitivität	77,9% (69,4-84,5)	71,6% (60,5-80,6)	79,6% (71,3-86,0)	60,9% (51,7-69,3)
Spezifität	82,1% (77,8-85,8)	89,4% (84,4-93,0)	76,9% (72,2-81,1)	99,7% (98,4-1,0)
PPV	58,7% (50,7-66,2)	71,6% (60,5-80,6)	52,9% (45,5-60,39)	98,6% (92,4-99,8)
NPV	91,9% (88,4-94,5)	89,4% (84,4-93,0)	92,1% (88,4-94,7)	88,9% (85,4-91,6)

Legende: PPV = positiver Vorhersagewert, NPV = negativer Vorhersagewert, Ag-ST = Antigen-Schnelltestung innerhalb des Trainingsdatensatzes, angegebene Werte mathematisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, 95%-Konfidenzintervall in Klammern

3.2.2.3 Auswahl des Trainingsmodells

Die Vormodelle wiesen im Hinblick auf die unter 3.2.2.2 in Tabelle 22 genannten Zielparameter nur geringe Unterschiede auf. Insbesondere konnte für die Variablen *7-Tage-Inzidenz Landkreis* bzw. *7-Tage-Inzidenz Kommune* sowohl in der Einzelbetrachtung (siehe Tabelle 18) als auch als Bestandteil der Vormodelle (siehe Tabelle 20) jeweils ein exponentieller Regressionskoeffizient nahe 1 festgestellt werden, was als Ausdruck einer geringen oder keinen Vorhersageleistung gewertet wurde. Im Vergleich zur Antigen-Schnelltestung wiesen die Vormodelle höhere Sensitivitäten auf, hierbei zeigte das Vormodell pre-TRAIN3 mit 0,8 die höchste Sensitivität der drei Vormodelle. In Zusammenschau wurde daher das Vormodell pre-TRAIN3 als finales Trainingsmodell (TRAIN) festgelegt. Die Modellstatistiken des Trainingsmodells (TRAIN) finden sich in Tabelle 23 und zeigten eine statistisch signifikante Gesamtleistung (Omnibus-Test), eine akzeptable Erklärungsgüte (Nagelkerkes R^2) sowie eine exzellente Diskriminierungsfähigkeit (AUC).

Tabelle 23: Modellstatistiken Trainingsmodell (TRAIN)

Trainingsmodell (TRAIN) n = 460 Kontaktperson > Pflegeheim > Erkältungssymptome > Leukozyten > CRP Klassifikationstrennwert: 0,223 Omnibus-Test: Chi-Quadrat 136,678 df 5 p < 0,001 Nagelkerkes R ² : 0,382 AUC: 0,837 (KI95%: 0,791-0,882)							
Variablen	Reg B	Stdfehler	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	KI (95%)
KP	2,446	0,55	19,765	1	<0,001	11,545	3,927-33,944
PH	1,577	0,378	17,408	1	<0,001	4,841	2,308-10,156
ES	1,291	0,276	21,899	1	<0,001	3,635	2,117-6,242
Leuk	-0,252	0,036	47,677	1	<0,001	0,777	0,724-0,835
CRP	0,005	0,002	8,33	1	0,004	1,005	1,002-1,009
Konstante	-5,380	0,897	35,947	1	<0,001	0,005	n/a

Legende: KP = Kontaktperson, PH = Pflegeheim, ES = Erkältungssymptome, Leuk = Leukozyten, df = Freiheitsgrade, AUC = Area Under the Curve, Reg B = Regressionskoeffizient B, Stdfehler = Standardfehler von Reg B, Wald = z-Statistik des Wald-Tests, p-Wert: Signifikanzniveau des Wald-Tests, statistisch signifikant bei <0,05, Exp(B) = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten B, KI = 95%-Konfidenzintervall

3.2.2.4 Erstellung von TRAIN Ag-ST

Unter Hinzunahme der Variable *Ergebnis Ag-ST* an erster Stelle des Variableneinschlusses (forced entry) zum Modell TRAIN zeigte das Signifikanzniveau des Regressionskoeffizienten *B* der Variable *CRP* einen Wert von >0,05 und wurde daher ausgeschlossen (siehe Tabelle 50 im Anhang).

Die Modellstatistiken des um die Antigen-Schnelltestung erweiterten Trainingsmodells (TRAIN Ag-ST) finden sich in Tabelle 24. Der mittels maximalen Youden-Indexes ermittelte Klassifikationstrennwert betrug 0,210. Das Ergebnis des Antigen-Schnelltestes wies eine deutlich höhere Vorhersageleistung als die übrigen Variablen auf (siehe Exp(B) in Tabelle 24). Das Modell TRAIN Ag-ST zeigte eine statistisch signifikante Gesamtleistung sowie sehr gute Erklärungsgüte und außergewöhnliche Diskriminierungsfähigkeit (siehe Omnibus-Test, Nagelkerkes R^2 und AUC in Tabelle 24).

Tabelle 24: Modellstatistiken Trainingsmodell + Antigen-Schnelltest (TRAIN Ag-ST)

Trainingsmodell + Ag-ST (TRAIN Ag-ST) n = 463 Ag-ST Ergebnis > Kontaktperson > Pflegeheim > Erkältungssymptome > Leukozyten Klassifikationstrennwert: 0,210 Omnibus-Test: Chi-Quadrat 272,953 df 5 p < 0,001 Nagelkerkes R ² : 0,664 AUC: 0,911 (KI95%: 0,874-0,947)							
Variablen	Reg B	Stdfehler	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	KI (95%)
Ag-ST	5,934	1,041	32,473	1	<0,001	377,524	49,048-2905,804
KP	2,527	0,608	17,257	1	<0,001	12,519	3,8-41,251
PH	1,522	0,473	10,34	1	0,001	4,581	1,812-11,582
ES	0,995	0,367	7,337	1	0,007	2,705	1,317-5,558
Leuk	-0,159	0,043	13,779	1	<0,001	0,853	0,784-0,928
Konstante	-12,236	1,579	60,052	1	<0,001	0	n/a

Legende: Ag-ST = Ergebnis Antigen-Schnelltest, KP = Kontaktperson, PH = Pflegeheim, ES = Erkältungssymptome, Leuk = Leukozyten, df = Freiheitsgrade, AUC = Area Under the Curve, Reg B = Regressionskoeffizient B, Stdfehler = Standardfehler von Reg B, Wald = z-Statistik des Wald-Tests, p-Wert: Signifikanzniveau des Wald-Tests, statistisch signifikant bei <0,05, Exp(B) = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten B, KI = 95%-Konfidenzintervall von Exp(B)

3.3 Ergebnisse der konfirmatorischen Untersuchung – Modellvalidierung und Zielparameter

3.3.1 Modellstatistiken der Validierungsmodelle

Die Modellstatistiken für die Validierungsmodelle VAL und VAL Ag-ST sind in Tabelle 25 und Tabelle 26 dargestellt. Unter Anwendung der anhand von TRAIN und TRAIN Ag-ST ermittelten Prädiktoren und Klassifikationstrennwerte zeigten beide Validierungsmodelle eine statistisch signifikante Gesamtleistung im Vergleich zum Nullmodell (Omnibus-Test für VAL: $\chi^2(5) = 105,114$, $p < 0,001$; Omnibus-Test für VAL Ag-ST: $\chi^2(5) = 271,615$, $p < 0,001$). Alle Prädiktoren wiesen einen signifikanten Einfluss auf die Vorhersagewahrscheinlichkeit des PCR-Ergebnisses auf (p-Wert der Regressionskoeffizienten $B < 0,05$). Die Validierungsmodelle zeigten eine akzeptable (VAL) bzw. sehr gute (VAL Ag-ST) Erklärungsgüte (Nagelkerkes R^2) sowie basierend auf der AUC eine akzeptable (VAL) bzw. exzellente (VAL Ag-ST) Diskriminierungsfähigkeit zwischen PCR-positiven und PCR-negativen Fällen.

Tabelle 25: Modellstatistiken Validierungsmodell (VAL)

Validierungsmodell (VAL)							
n = 499							
Kontaktperson > Pflegeheim > Erkältungssymptome > Leukozyten > CRP							
Klassifikationstrennwert: 0,223							
Omnibus-Test: Chi-Quadrat 105,114 df 5 p < 0,001							
Nagelkerkes R ² : 0,280							
AUC: 0,798 (KI95%: 0,753-0,844)							
Variablen	Reg B	Stdfehler	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	KI (95%)
KP	2,391	2,391	19,668	1	<0,001	10,923	3,797-31,423
PH	0,888	0,888	7,352	1	0,007	2,429	1,279-4,614
ES	1,091	1,091	19,198	1	<0,001	2,977	1,827-4,849
Leuk	-0,17	-0,17	25,06	1	<0,001	0,843	0,789-0,902
CRP	0,005	0,005	7,422	1	0,006	1,005	1,001-1,008
Konstante	-4,866	-4,866	31,894	1	0	0,008	n/a

Legende: KP = Kontaktperson, PH = Pflegeheim, ES = Erkältungssymptome, Leuk = Leukozyten, df = Freiheitsgrade, AUC = Area Under the Curve, Reg B = Regressionskoeffizient B, Stdfehler = Standardfehler von Reg B, Wald = z-Statistik des Wald-Tests, p-Wert: Signifikanzniveau des Wald-Tests, statistisch signifikant bei <0,05, Exp(B) = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten B, KI = 95%-Konfidenzintervall von Exp(B)

Tabelle 26: Modellstatistiken Validierungsmodell + Antigen-Schnelltest (VAL Ag-ST)

Validierungsmodell + Ag-ST (VAL Ag-ST)							
n = 499							
Ag-ST Ergebnis > Kontaktperson > Pflegeheim > Erkältungssymptome > Leukozyten							
Klassifikationstrennwert: 0,210							
Omnibus-Test: Chi-Quadrat 271,615 df 5 p < 0,001							
Nagelkerkes R ² : 0,619							
AUC: 0,888 (KI95%: 0,850-0,926)							
Variablen	Reg B	Stdfehler	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	KI (95%)
Ag-ST	6,147	1,058	33,729	1	<0,001	467,319	58,705-3720,076
KP	2,511	0,607	17,122	1	<0,001	12,316	3,749-40,455
PH	1,103	0,4	7,595	1	0,006	3,013	1,375-6,601
ES	0,94	0,323	8,471	1	0,004	2,56	1,359-4,82
Leuk	-0,117	0,039	9,238	1	0,002	0,889	0,825-0,959
Konstante	-12,172	1,482	67,411	1	<0,001	0	n/a

Legende: Ag-ST = Ergebnis Antigen-Schnelltest, KP = Kontaktperson, PH = Pflegeheim, ES = Erkältungssymptome, Leuk = Leukozyten, df = Freiheitsgrade, AUC = Area Under the Curve, Reg B = Regressionskoeffizient B, Stdfehler = Standardfehler von Reg B, Wald = z-Statistik des Wald-Tests, p-Wert: Signifikanzniveau des Wald-Tests, statistisch signifikant bei <0,05, Exp(B) = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten B, KI = 95%-Konfidenzintervall von Exp(B)

3.3.2 Validierung der Modellgüte: Gegenüberstellung der Zielparameter Omnibus-Test, Nagelkerkes R^2 und AUC

Eine Übersicht über den Omnibus-Test der Modellkoeffizienten, Nagelkerkes R^2 sowie die AUC für die Trainings- und Validierungsmodelle findet sich in Tabelle 27. Der Omnibus-Test war für beide Validierungsmodelle statistisch signifikant ($p < 0,001$). Nagelkerkes R^2 wies in beiden Validierungsmodellen eine konstant akzeptable (VAL) bzw. sehr gute (VAL Ag-ST) Erklärungsgüte auf. Die AUCs waren in beiden Validierungsmodellen leicht abnehmend, führten jedoch unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle nicht zu einer signifikanten Abnahme der Diskriminierungsfähigkeit der Validierungsmodelle. Die Gegenüberstellung der Verläufe der ROC-Kurven für VAL und TRAIN (Abbildung 11) sowie für VAL Ag-ST und TRAIN Ag-ST (Abbildung 12) zeigte keine gravierenden Unterschiede in Bezug auf Ausrichtung, Steigung und Kurvenverlauf.

Im Vergleich zu VAL wies VAL Ag-ST deutlich höhere Werte für Nagelkerkes R^2 und die AUC auf. Darüber hinaus zeigte VAL Ag-ST in der ROC-Kurve einen steileren Kurvenanstieg und -verlauf als VAL.

Insgesamt wurde im Vergleich der Trainings- mit den Validierungsmodellen keine wesentliche Abnahme der Modellstabilität oder Generalisierbarkeit oder Anzeichen für übermäßiges Overfitting festgestellt. Im Vergleich zu VAL zeigte VAL Ag-ST eine deutlich bessere Modelleistung.

Tabelle 27: Gegenüberstellung der Modellgüte zwischen TRAIN u. VAL und TRAIN Ag-ST u. VAL Ag-ST

Parameter		TRAIN n = 460	VAL n = 499	TRAIN Ag-ST n = 463	VAL Ag-ST n = 499
Omnibus	Chi-Quadrat	136,678	105,114	272,953	271,615
	df	5	5	5	5
	p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
NR2		0,328	0,280	0,664	0,619
AUC (KI 95%)		0,843 (0,805-0,911)	0,798 (0,753-0,844)	0,911 (0,874-0,947)	0,888 (0,850-0,926)

Legende: df = Freiheitsgrade, p-Wert statistisch signifikant bei $<0,05$, NR2 = Nagelkerkes R^2 , AUC = Area Under the Curve, KI 95% = 95% Konfidenzintervall der AUC

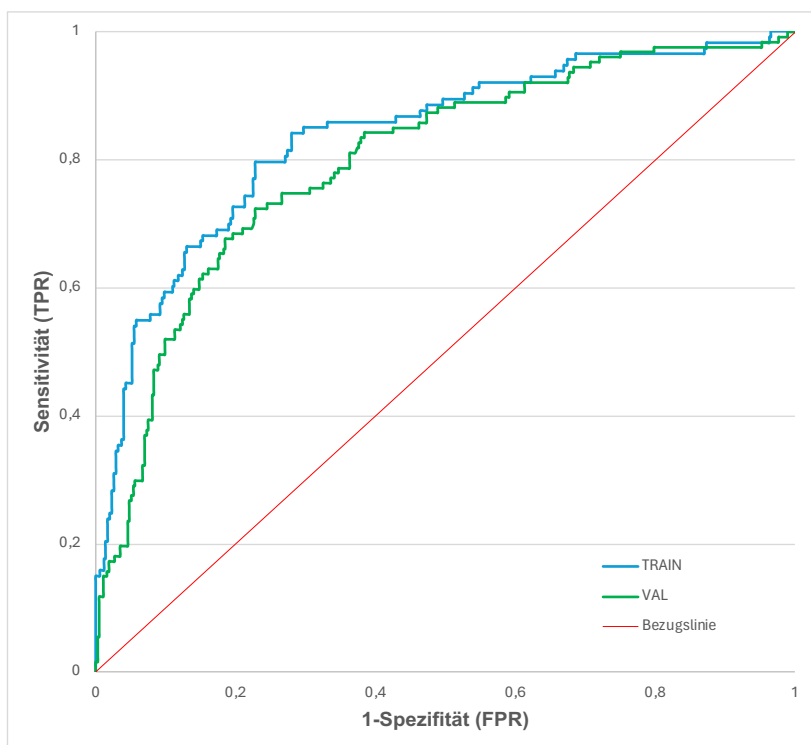


Abbildung 11: Gegenüberstellung der ROC-Kurven zwischen TRAIN und VAL

TPR = True Positive Rate, FPR = False Positive Rate

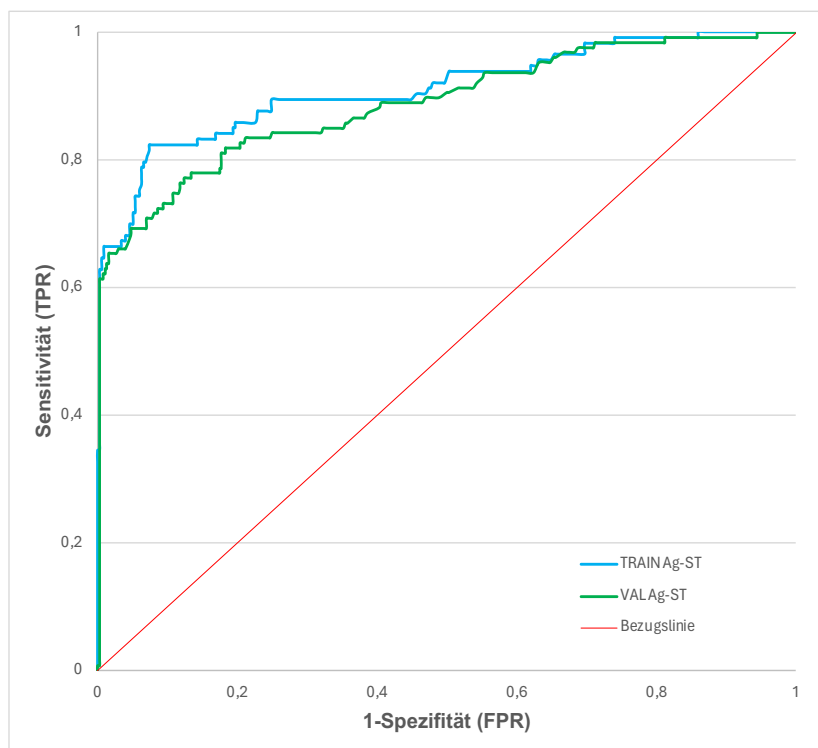


Abbildung 12: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für TRAIN Ag-ST und VAL Ag-ST

TPR = True Positive Rate, FPR = False Positive Rate

3.3.3 Validierung der diagnostischen Leistungsparameter: Gegenüberstellung der Zielparameter Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte

3.3.3.1 Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter zwischen Trainings- und Validierungsmodellen

Die Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter für TRAIN und VAL sowie TRAIN Ag-ST und VAL Ag-ST findet sich in Tabelle 28. Für alle Leistungsparameter zeigten sich nur geringe Abnahmen in VAL und VAL Ag-ST im Vergleich zu TRAIN und TRAIN Ag-ST, sodass für die Validierungsmodelle auch im Hinblick auf die klinisch relevanten Leistungsparameter Modellstabilität angenommen wurde.

Tabelle 28: Gegenüberstellung der Sensitivität, Spezifität und positivem (PPV) und negativem (NPV) Vorhersagewert für TRAIN und VAL und für TRAIN Ag-ST und VAL Ag-ST

TRAIN vs. VAL		TRAIN n = 460	VAL n = 499
	Sensitivität	79,6% (71,3-86,0)	74,8% (66,6-81,5)
	Spezifität	76,9% (72,2-81,1)	72,6% (67,8-76,9)
	PPV	52,9% (45,5-60,3)	48,2% (41,3-55,2)
	NPV	92,1% (88,4-94,7)	89,4% (85,4-92,4)
TRAIN Ag-ST vs. VAL Ag-ST		TRAIN Ag-ST n = 463	VAL Ag-ST n = 499
	Sensitivität	82,3% (74,2-88,2)	74,0% (65,8-80,9)
	Spezifität	92,6% (0,89-0,95)	89,2% (85,7-93,0)
	PPV	78,2% (69,9-84,6)	70,1% (61,9-77,2)
	NPV	94,2% (91,2-96,2)	91,0% (87,6-93,5)

Legende: 95%-Konfidenzintervall in Klammern

3.3.3.2 Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter zwischen den Validierungsmodellen und der Antigen-Schnelltestung

Die Gegenüberstellung der 4-Felder Tafeln für VAL, VAL Ag-ST und der innerhalb des Validierungsdatensatzes durchgeführten Antigen-Schnelltestung findet sich in Tabelle 29. Die Validierungsmodelle zeigten höhere Anzahlen an richtig-positiv bei geringeren Anzahlen an falsch-negativ detektierten Fällen als die Antigen-Testung. Die Antigen-Testung zeigte die geringste Anzahl an falsch-positiv und die höchste Anzahl an richtig-negativ detektierten Fällen.

Tabelle 29: Gegenüberstellung der 4-Felder Tafeln für VAL, VAL Ag-ST und der innerhalb des Validierungsdatensatzes durchgeführten Antigen-Schnelltestung

		PCR							
		VAL n = 499		VAL Ag-ST n = 499		Antigen-Schnelltestung (V) n = 506			
		positiv	negativ	positiv	negativ	positiv		negativ	
Modell	positiv	95	102	94	40	Ag-ST (V)	positiv	72	1
	negativ	32	270	33	332		negativ	56	377

Unter Zusammenfassung der Ergebnisse der 4-Felder-Tafeln zeigten die Modelle eine bessere Sensitivität und einen vergleichbaren NPV wie die Antigen-Testung, in Spezifität und PPV waren sie dieser unterlegen (siehe Abbildung 13).

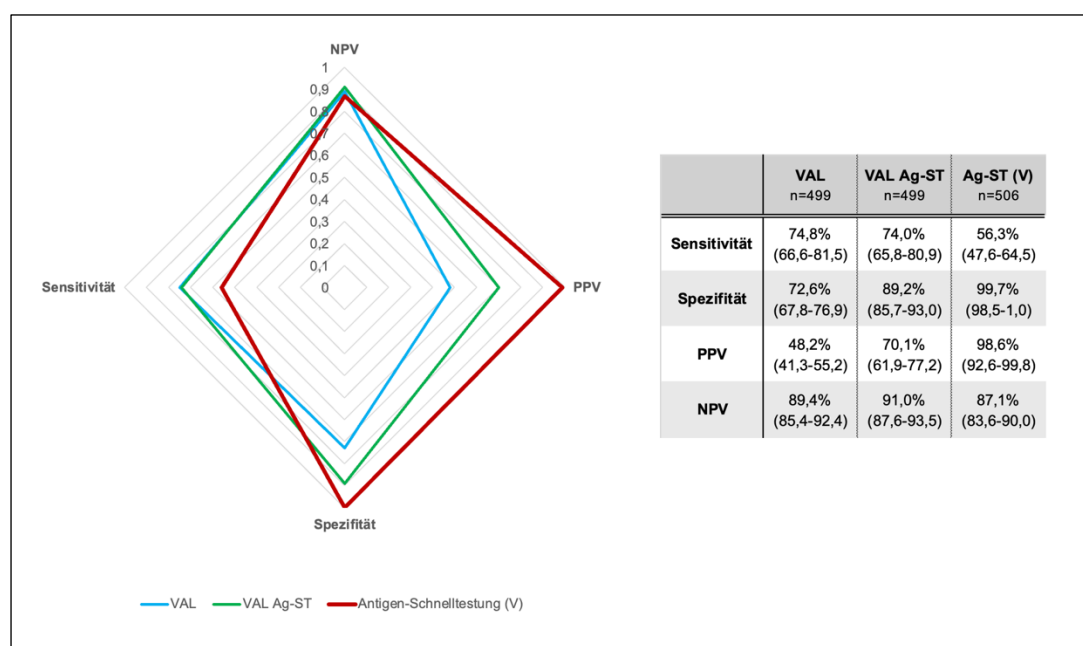


Abbildung 13: Gegenüberstellung von Sensitivität, Spezifität und positivem (PPV) und negativem Vorhersagewert (NPV) für VAL, VAL Ag-ST und der Antigen-Schnelltestung innerhalb des Validierungsdatensatzes (Ag-ST (V)), 95%-Konfidenzintervall in Klammern

3.3.4 Validierung der Modellstabilität: Modellgüte und diagnostische Leistungsparameter in Abhängigkeit von unterschiedlichen Bedingungen

3.3.4.1 Modellstabilität in Abhängigkeit vom Ct-Wert der PCR

Unter Ausschluss der PCR-positiven Fälle mit einem C_t -Wert > 30 zeigten beide Modelle weiterhin eine statistisch signifikante Gesamtleistung ($p < 0,001$) unter Zunahme des Nagelkerkes R^2 und der AUC (siehe Tabelle 30). Die ROC-Kurven für VAL $C_t \leq 30$ und VAL Ag-ST $C_t \leq 30$ wiesen jeweils einen steileren Anstieg und Verlauf über dem Niveau von VAL und VAL Ag-ST auf (siehe Abbildung 14).

Für VAL $C_t \leq 30$ wies die Variable *CRP* ($\text{RegB} = 0,004$, $p = 0,65$), für VAL Ag-ST $C_t \leq 30$ die Variable *Pflegeheim* ($\text{RegB} = 0,940$, $p = 0,065$) keine statistisch signifikante ($p < 0,05$) Vorhersageleistung mehr auf.

Tabelle 30: Gegenüberstellung der Modellgüte zwischen VAL (Ag-ST) und VAL (Ag-ST) $C_t \leq 30$

VAL	Parameter		VAL n = 499	VAL $C_t \leq 30$ n = 472
	Omnibus	Chi-Quadrat	105,114	115,957
		df	5	5
		p-Wert	<0,001	<0,001
	NR2		0,280	0,338
VAL Ag-ST	AUC (KI 95%)		0,798 (0,753-0,844)	0,827 (0,779-0,874)
	Parameter		VAL Ag-ST n = 499	VAL Ag-ST $C_t \leq 30$ n = 472
	Omnibus	Chi-Quadrat	271,615	281,418
		df	5	5
		p-Wert	<0,001	<0,001
	NR2		0,619	0,697
	AUC (KI 95%)		0,888 (0,850-0,926)	0,919 (0,880-0,958)

Legende: df = Freiheitsgrade, p-Wert statistisch signifikant bei $<0,05$,
 NR2 = Nagelkerkes R^2 , AUC = Area Under the Curve,
 KI 95% = 95% Konfidenzintervall der AUC

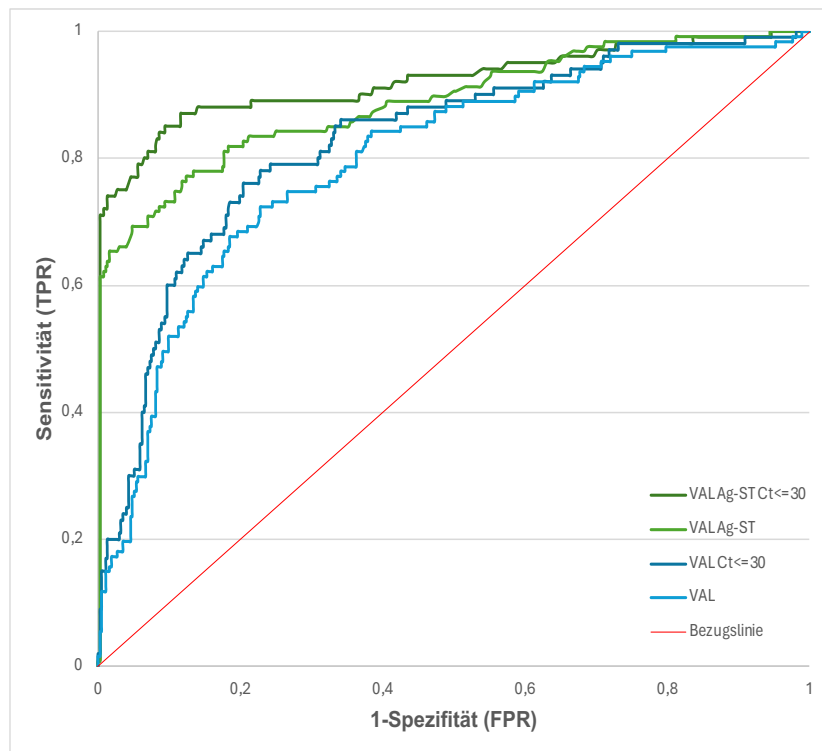


Abbildung 14: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für VAL und VAL Ct ≤ 30 (blau) und VAL Ag-ST und VAL Ag-ST Ct ≤ 30 (grün), TPR = True Positive Rate, FPR = False Positive Rate

3.3.4.2 Modellstabilität in Abhängigkeit von unterschiedlichen Zeiträumen

Unter getrennter Betrachtung des Validierungsdatensatzes für die Monate Dezember/Januar/Februar und März/April zeigten beide Modelle weiterhin eine statistisch signifikante Gesamtleistung ($p < 0,001$, siehe Tabelle 31). Nagelkerkes R^2 blieb im Vergleich zu VAL für beide Modelle konstant (Dez/Jan/Feb) bzw. stieg an (Mär/Apr), während die AUC für beide Modelle in beiden Zeiträumen zunahm (siehe Tabelle 31). Die ROC-Kurven beider Modelle für den Zeitraum Dezember/Januar/Februar wiesen keine deutlichen Abweichungen im Vergleich zu VAL auf. Im Zeitraum März/Apr zeigten die Kurvenverläufe beider Modelle im Vergleich zu VAL einen steileren Anstieg und lagen über dem Niveau von VAL (siehe Abbildung 15 und Abbildung 16).

Für VAL Dez/Jan/Feb wiesen alle im Modell enthaltenen Variablen eine statistisch signifikante ($p < 0,05$) Vorhersageleistung auf, für VAL Mär/Apr wiesen die Variablen *Pflegeheim* ($\text{RegB} = -1,332$, $p = 0,231$) und *CRP* ($\text{RegB} = 0,005$, $p = 0,139$), für VAL Ag-ST Dez/Jan/Feb die Variablen *Erkältungssymptome* ($\text{RegB} = 0,594$, $p = 0,162$) und *Leukozyten* ($\text{RegB} = -0,077$, $p = 0,095$) und für VAL Ag-ST Mär/Apr die Variable *Pflegeheim* ($\text{RegB} = -0,322$, $p = 0,773$) keine statistisch signifikante ($p < 0,05$) Vorhersageleistung mehr auf.

Tabelle 31: Gegenüberstellung der Modellgüte zwischen VAL (Ag-ST), VAL (Ag-ST) Dezember/Januar/Februar (Dez/Jan/Feb) und VAL (Ag-ST) März/April (Mär/Apr)

VAL	Parameter		VAL n = 499	VAL Dez/Jan/Feb n = 311	VAL Mär/Apr n = 180
	Omnibus	Chi-Quadrat	105,114	64,819	50,020
		df	5	5	5
		p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001
	NR2		0,280	0,275	0,364
	AUC (KI 95%)		0,798 (0,753-0,844)	0,797 (0,741-0,853)	0,831 (0,762-0,901)
VAL Ag-ST	Parameter		VAL Ag-ST n = 499	VAL Ag-ST Dez/Jan/Feb n = 311	VAL Ag-ST Mär/Apr n = 180
	Omnibus	Chi-Quadrat	271,615	167,086	107,371
		df	5	5	5
		p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001
	NR2		0,619	0,607	0,674
	AUC (KI 95%)		0,888 (0,850-0,926)	0,893 (0,849-0,937)	0,918 (0,869-0,967)

Legende: df = Freiheitsgrade, p-Wert statistisch signifikant bei <0,05, NR2 = Nagelkerkes R^2 , AUC = Area Under the Curve, KI 95% = 95% Konfidenzintervall der AUC, Differenz von n bedingt durch 8 nicht betrachtete Fälle aus November 2020

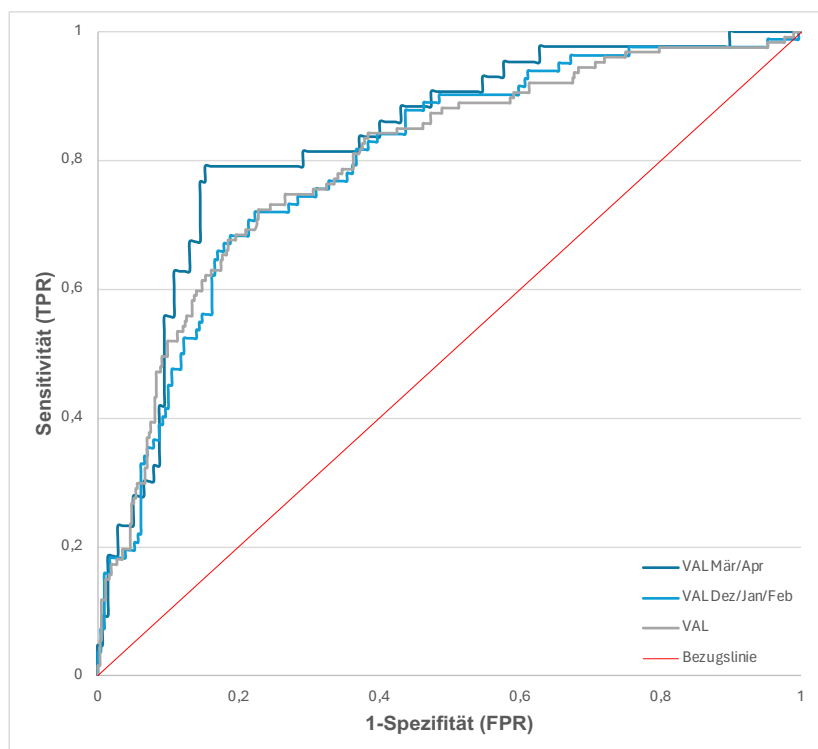


Abbildung 15: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für VAL, VAL Dez/Jan/Feb (Dezember/Januar/Februar) und VAL Mär/Apr (März/April), TPR = True Positive Rate, FPR = False Positive Rate

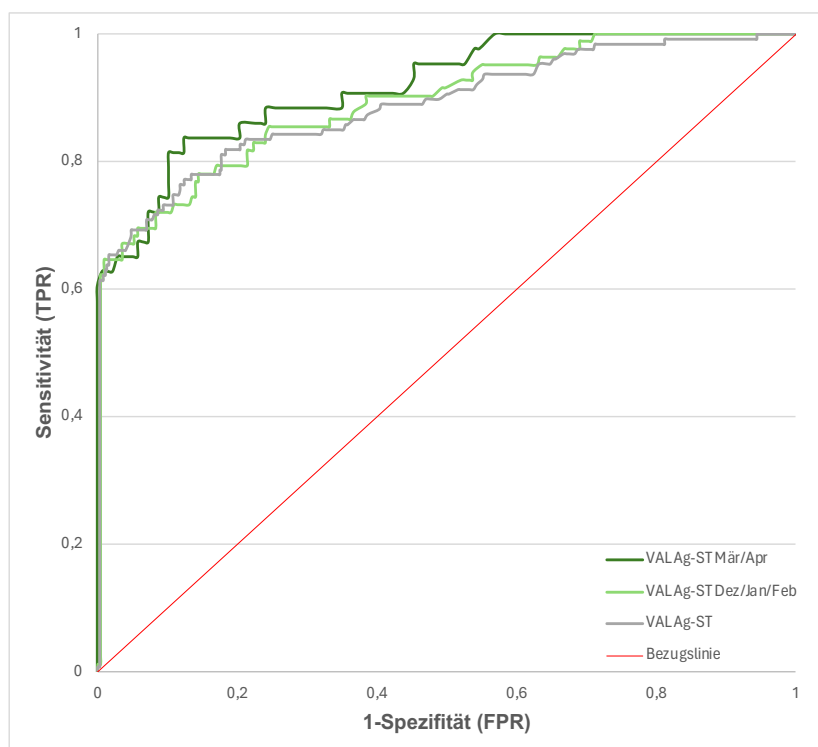


Abbildung 16: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für VAL Ag-ST, VAL Ag-ST Dez/Jan/Feb (Dezember/Januar/Februar) und VAL Ag-ST Mär/Apr (März/April), TPR = True Positive Rate, FPR = False Positive Rate

3.3.4.3 Modellstabilität in Abhängigkeit von unterschiedlichen Inzidenzen

Unter getrennter Betrachtung des Validierungsdatensatzes für 7-Tage-Inzidenzen ≤ 140 und 7-Tage-Inzidenzen ≥ 160 zeigten beide Modelle weiterhin eine statistisch signifikante Gesamtleistung ($p < 0,001$, siehe Tabelle 32). Nagelkerkes R^2 und AUC zeigten sich im Vergleich zu VAL für beide Modelle unter Betrachtung der 7-Tage-Inzidenz ≤ 140 abnehmend, für beide Modelle unter Betrachtung der 7-Tage-Inzidenz ≥ 160 zunehmend (siehe Tabelle 32). Für beide Modelle zeigten die ROC-Kurven bei Betrachtung der 7-Tage-Inzidenz ≤ 140 einen weniger steilen Anstieg und verliefen unterhalb des Niveaus von VAL bzw. VAL Ag-ST. Unter Betrachtung der 7-Tage-Inzidenz ≥ 160 zeigten sie einen steileren Anstieg und einen Verlauf oberhalb des Niveaus von VAL bzw. VAL Ag-ST (siehe Abbildung 17 und Abbildung 18).

Für VAL 7-d-Inz ≤ 140 wiesen die Variablen *Pflegeheim* (RegB = 0,691 $p = 0,135$) und *CRP* (RegB = 0,003, $p = 0,179$), für VAL Ag-ST 7-d-Inz ≤ 140 die Variable *Pflegeheim* (RegB = 1,003 $p = 0,070$) und für VAL Ag-ST 7-d-Inz ≥ 160 die Variable *Erkältungssymptome* (RegB = 0,809, $p = 0,218$) keine statistisch signifikante ($p < 0,05$) Vorhersageleistung mehr auf.

Tabelle 32: Gegenüberstellung der Modellgüte zwischen VAL (Ag-ST), VAL (Ag-ST) 7-d-Inz (7-Tage-Inzidenz) ≤ 140 und VAL (Ag-ST) 7-d-Inz ≥ 160

VAL	Parameter		VAL n = 499	VAL 7-d-Inz ≤ 140 n = 290	VAL 7-d-Inz ≥ 160 n = 143
	Omnibus	Chi-Quadrat	105,114	29,642	57,539
		df	5	5	5
		p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001
	NR2		0,280	0,156	0,450
	AUC (KI 95%)		0,798 (0,753-0,844)	0,726 (0,650-0,803)	0,863 (0,802-0,923)
VAL Ag-ST	Parameter		VAL Ag-ST n = 499	VAL Ag-ST 7-d-Inz ≤ 140 n = 290	VAL Ag-ST 7-d-Inz ≥ 160 n = 143
	Omnibus	Chi-Quadrat	271,615	116,367	118,337
		df	5	5	5
		p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001
	NR2		0,619	0,532	0,765
	AUC (KI 95%)		0,888 (0,850-0,926)	0,845 (0,779-0,910)	0,938 (0,895-0,981)

Legende: 7-d-Inz: 7-Tage-Inzidenz, df = Freiheitsgrade, p-Wert statistisch signifikant bei $<0,05$, NR2 = Nagelkerkes R^2 , AUC = Area Under the Curve, KI 95% = 95% Konfidenzintervall der AUC, Differenz von n aufgrund nicht betrachteter Fälle mit 7-d-Inz 141-159

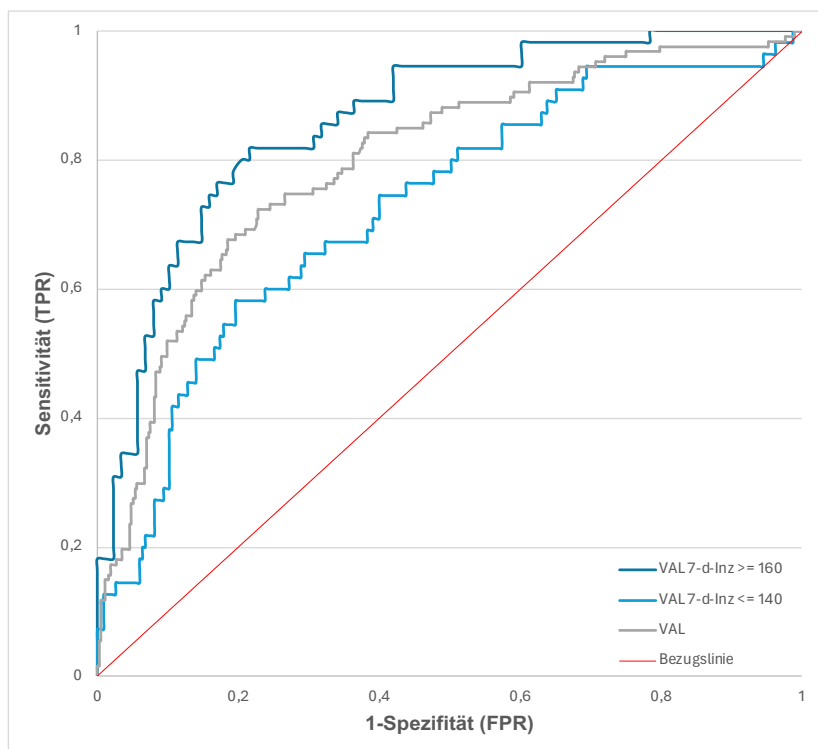


Abbildung 17: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für VAL, VAL 7-d-Inz (7-Tage-Inzidenz) ≤ 140 und VAL 7-d-Inz ≥ 160 , TPR = True Positive Rate, FPR = False Positive Rate

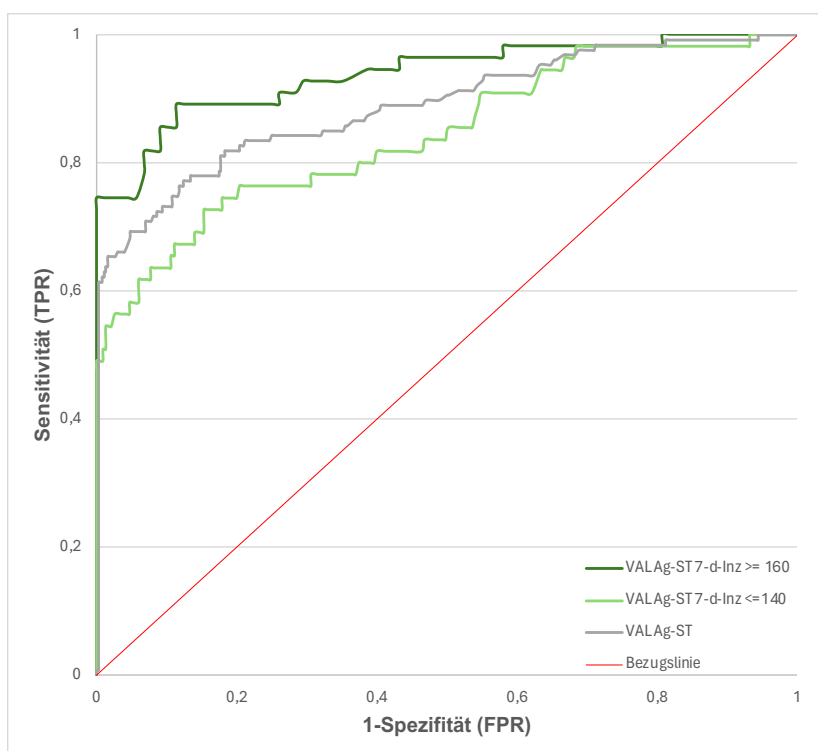


Abbildung 18: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für VAL Ag-ST, VAL Ag-ST 7-d-Inz (7-Tage-Inzidenz) ≤ 140 und VAL Ag-ST 7-d-Inz ≥ 160 , TPR = True Positive Rate, FPR = False Positive Rate

3.3.4.4 Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter in Abhängigkeit des C_t -Wertes, unterschiedlicher Zeiträume und unterschiedlicher 7-Tage-Inzidenzen

Unter Ausschluss der PCR-positiven Fälle mit einem C_t -Wert >30 zeigten sich bis auf eine geringfügige Verbesserung der Sensitivität für die Antigen-Testung keine wesentlichen Änderungen der diagnostischen Leistungsparameter im Vergleich zu den im gesamten Validierungsdatensatz ermittelten Werten. Weiterhin zeigten die Modelle eine vergleichbaren NPV wie die Antigen-Testung, diese zeigte sich den Modellen in Sensitivität unter-, in Spezifität und im PPV überlegen (siehe Tabelle 33 und Abbildung 19 a/b).

Unter Vergleich der Zeiträume Dezember/Januar/Februar mit März/April zeigten sich ebenfalls keine wesentlichen Änderungen der diagnostischen Leistungsparameter. Auch hier zeigte die Antigen-Schnelltestung im Vergleich zu den Modellen die höchste Spezifität und den höchsten PPV mit gleichzeitig niedrigerer Sensitivität und vergleichbarem NPV (siehe Tabelle 33 und Abbildung 19 c/d).

Unter Betrachtung unterschiedlicher Bereiche der 7-Tage-Inzidenz zeigten sich teils deutliche Veränderungen der diagnostischen Leistungsparameter. Bei 7-Tage-Inzidenzen von ≤ 140 wies die Antigen-Schnelltestung weiterhin die höchste Spezifität und den höchsten PPV bei vergleichbarem NPV und unterlegener Sensitivität auf. Bei 7-Tage Inzidenzen von ≥ 160 zeigten die Modelle eine höhere Sensitivität und einen höheren NPV unter Anstieg des PPV und Rückgang der Spezifität für VAL. Die Antigen-Schnelltestung zeigte im Vergleich zu Inzidenzen ≤ 140 ebenfalls eine höhere Sensitivität, welche denen der Modelle aber weiterhin unterlegen war. Für Spezifität und den PPV wies die Antigen-Schnelltestung weiterhin den Modellen überlegene hohe Werte auf (siehe Tabelle 33 und Abbildung 19 e/f).

Für Sensitivität und NPV konnten ähnlich breite Konfidenzintervalle zwischen den Modellen und der Antigen-Schnelltestung ermittelt werden. Für Spezifität und PPV zeigten sich die Konfidenzintervalle der Antigen-Schnelltestung deutlich schmaler als die der Modelle (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter von VAL, VAL Ag-ST und Ag-ST (V) in Abhängigkeit des Ct-Wertes, unterschiedlicher Zeiträume und unterschiedlicher 7-Tage-Inzidenzen

	gesamt			Ct≤30		
	VAL n=499	VAL Ag-ST n=499	Ag-ST (V) n=506	VAL n=472	VAL Ag-ST n=472	Ag-ST (V) n=479
Sensitivität	74,8% (66,6-81,5)	74,0% (65,8-80,9)	56,3% (47,6-64,5)	71,0% (61,5-79,0)	78,8% (69,7-85,7)	64,4% (54,6-73,0)
Spezifität	72,6% (67,8-76,9)	89,2% (85,7-93,0)	99,7% (98,5-1,0)	81,7% (77,5-85,3)	94,1% (91,2-96,1)	99,7% (98,5-100)
PPV	48,2% (41,3-55,2)	70,1% (61,9-77,2)	98,6% (92,6-99,8)	51,1% (42,9-59,2)	78,0% (68,9-85,0)	98,5% (91,9-99,7)
NPV	89,4% (85,4-92,4)	91,0% (87,6-93,5)	87,1% (83,6-90,0)	91,3% (77,8-93,9)	94,4% (91,5-96,3)	91,3% (88,2-93,6)
	Dezember/Januar/Februar			März/April		
	VAL n=311	VAL Ag-ST n=311	Ag-ST (V) n=316	VAL n=180	VAL Ag-ST n=180	Ag-ST (V) n=182
Sensitivität	74,4% (64,0-82,6)	73,2% (62,7-81,6)	55,4% (44,7-65,6)	79,1% (64,8-88,6)	81,4% (69,3-90,9)	55,8% (41,1-69,6)
Spezifität	71,6% (65,5-77,1)	88,2% (83,4-91,8)	99,6% (97,6-99,9)	78,8% (71,3-84,8)	88,3% (81,9-92,7)	100% (97,3-100)
PPV	48,4% (39,9-57,1)	69,0% (58,6-77,7)	97,9% (88,9-99,6)	54,0% (41,8-65,7)	68,6% (55,0-79,7)	100% (86,2-100)
NPV	88,6% (83,3-92,5)	90,2% (85,6-93,4)	86,2% (81,6-89,9)	92,3% (86,0-95,9)	93,8% (88,2-96,8)	88,0% (82,0-92,2)
	7-Tage-Inzidenz ≤140			7-Tage-Inzidenz ≥160		
	VAL n=290	VAL Ag-ST n=290	Ag-ST (V) n=294	VAL n=143	VAL Ag-ST n=143	Ag-ST (V) n=144
Sensitivität	58,2% (45,0-70,3)	63,6% (50,4-75,1)	44,6% (32,4-57,6)	92,7% (82,7-97,1)	89,1% (78,2-94,9)	65,5% (52,3-76,6)
Spezifität	79,6% (67,0-77,2)	90,6% (86,2-93,7)	100% (98,4-100)	58,0% (47,5-67,8)	86,4% (77,7-92,0)	100% (95,9-100)
PPV	40,0% (30,0-51,0)	61,4% (48,4-72,9)	100% (86,7-100)	58,0% (47,5-67,7)	80,3% (68,7-88,4)	100% (90,4-100)
NPV	89,0% (84,1-92,6)	91,4% (87,1-94,4)	88,5% (84,1-91,8)	92,7% (82,7-97,1)	92,7% (84,9-96,6)	82,4% (74,2-88,4)

Legende: 95%-Konfidenzintervall in Klammern, Wertgleichheit von Spezifität und PPV sowie von Sensitivität und NPV in VAL, 7-Tage-Inzidenz ≥160 zufällig

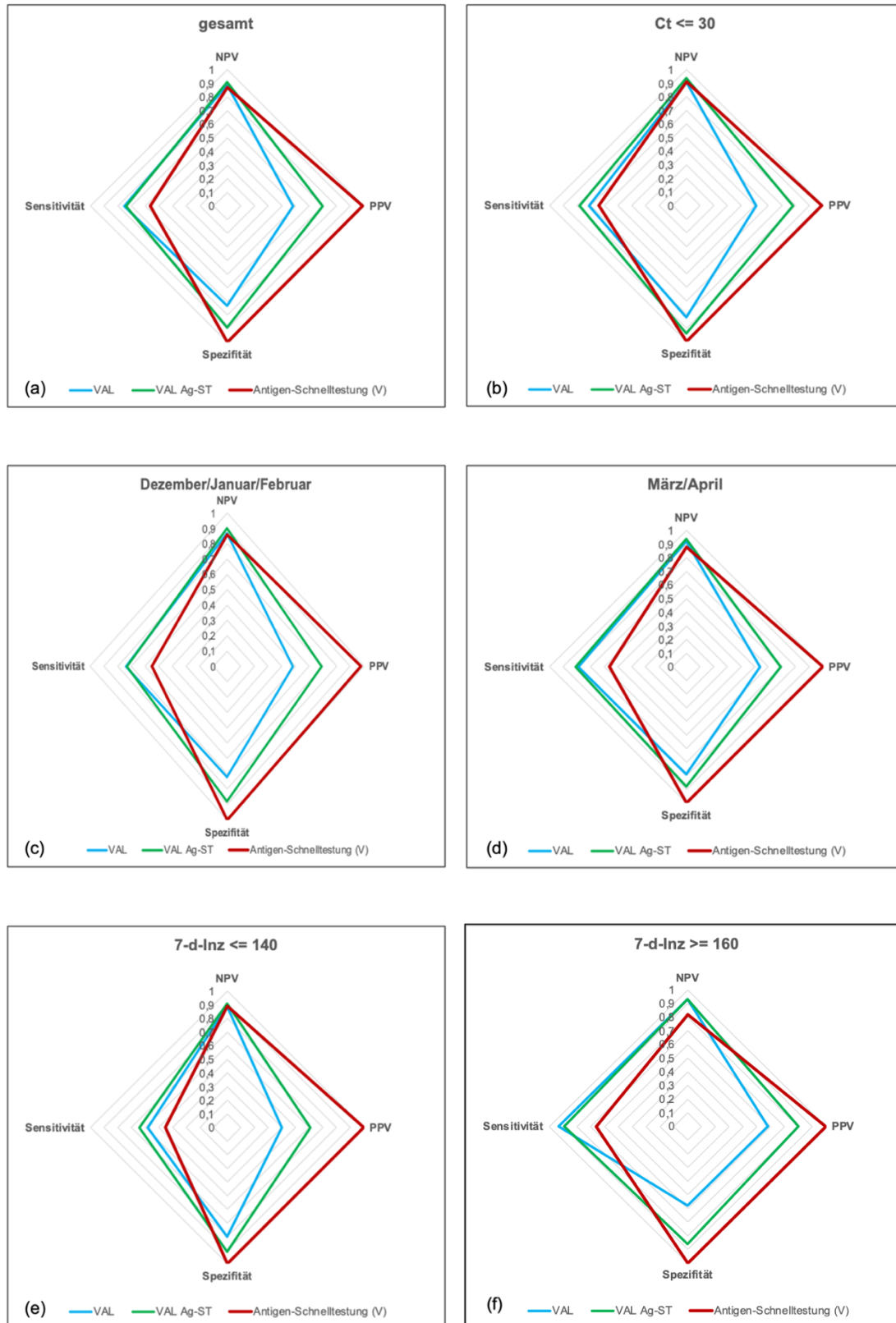


Abbildung 19: Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter von VAL (blau), VAL Ag-ST (grün) und Antigen-Schnelltestung im Validierungsdatensatz (rot) in Abhängigkeit des C_t -Wertes (a/b), unterschiedlicher Zeiträume (c/d) und unterschiedlicher 7-Tage-Inzidenzen (e/f)

Unter gezielter Betrachtung der einzelnen Modelle und der Antigen-Schnelltestung konnte die in Abbildung 19 e/f und Tabelle 33: festgestellten Veränderungen der diagnostischen Leistungsparameter zwischen niedriger und hoher 7-Tage-Inzidenz bestätigt werden.

Sowohl VAL als auch VAL Ag-ST zeigten bei 7-Tage-Inzidenzen ≤ 140 eine Abnahme von Sensitivität und PPV bei konstanter Spezifität und NPV im Vergleich zur Betrachtung unter Einschluss aller ermittelten 7-Tage-Inzidenzen des Validierungsdatensatzes. Bei 7-Tage-Inzidenzen ≥ 160 zeigte VAL eine Zunahme der Sensitivität und des PPV bei stabilem NPV und Abnahme der Spezifität, wohingegen VAL Ag-ST dasselbe Muster ohne Abnahme der Spezifität zeigte (siehe Abbildung 20 und Abbildung 21).

Für die Antigen-Schnelltestung zeigten sich bei 7-Tage-Inzidenzen ≤ 140 eine Abnahme der Sensitivität bei konstanter Spezifität und konstantem PPV und NPV. Bei 7-Tage-Inzidenzen ≥ 160 zeigte sich eine Zunahme der Sensitivität, eine leichte Abnahme des NPV und konstante Spezifität und PPV (siehe Abbildung 22).

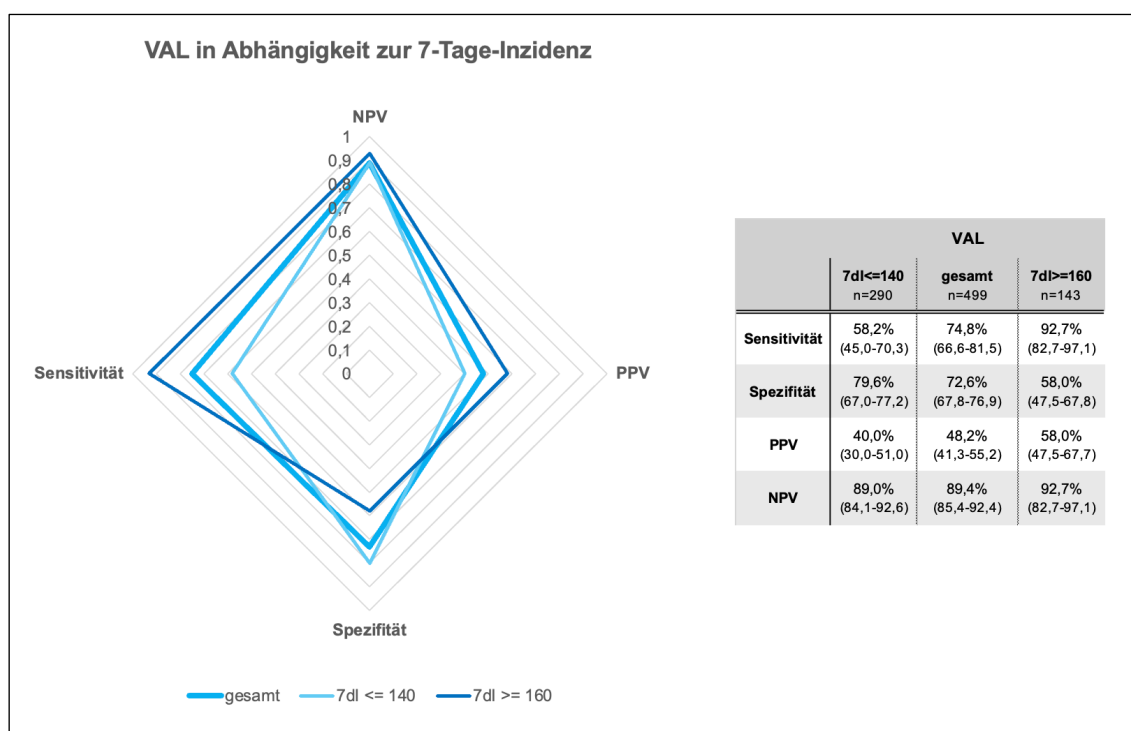


Abbildung 20: Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter für VAL in Abhängigkeit zur 7-Tage-Inzidenz (7dl), PPV/NPV = positiver/negativer Vorhersagewert, 95%-Konfidenzintervall in Klammern

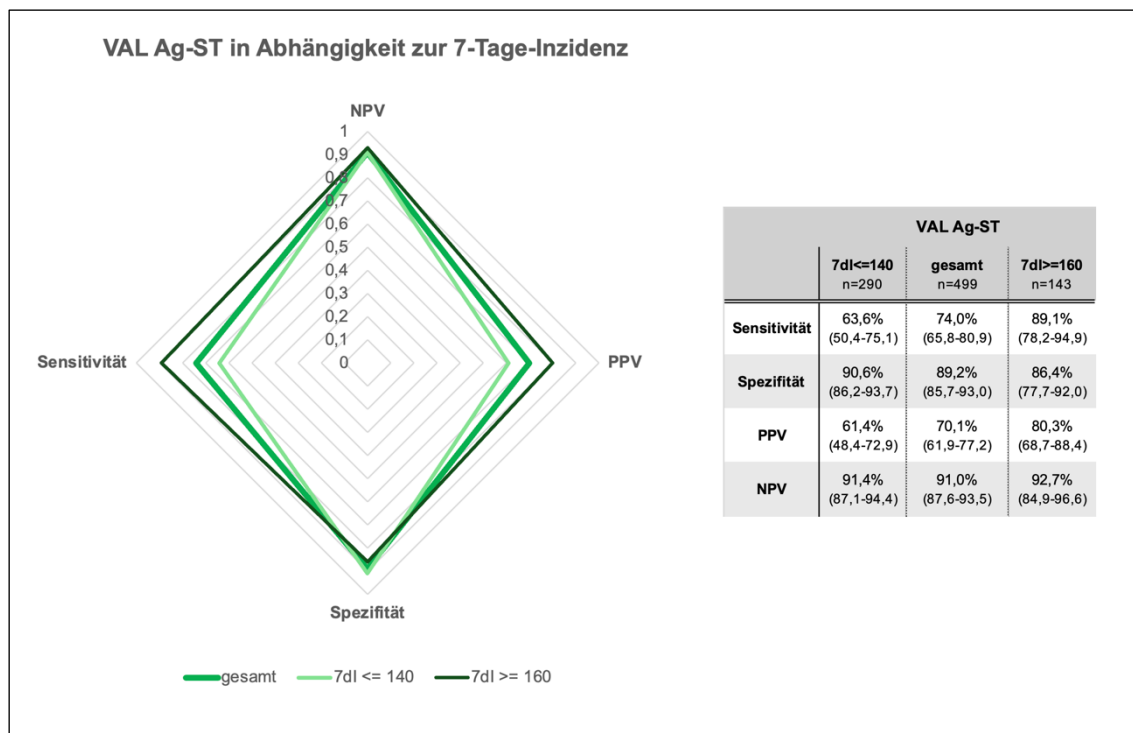


Abbildung 21: Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter für VAL Ag-ST in Abhängigkeit zur 7-Tage-Inzidenz (7dl), PPV/NPV = positiver/negativer Vorhersagewert, 95%-Konfidenzintervall in Klammern

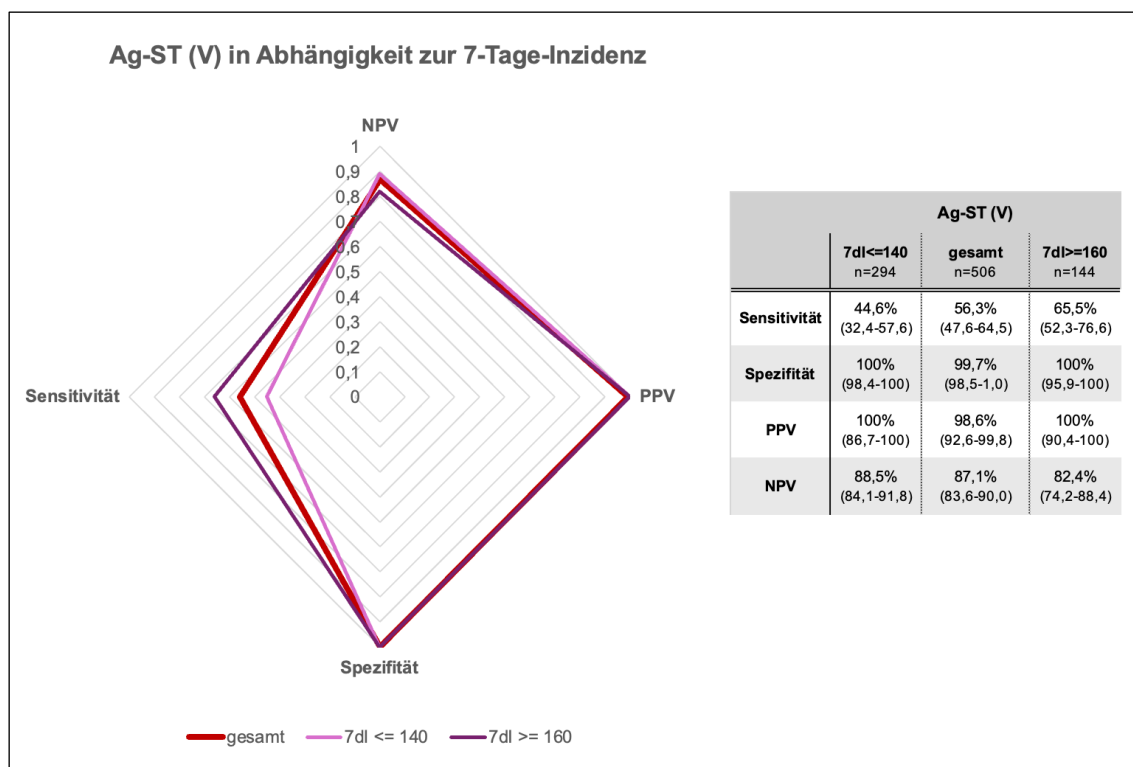


Abbildung 22: Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter für die Antigenschnelltestung innerhalb des Validierungsdatensatzes in Abhängigkeit zur 7-Tage-Inzidenz (7dl), PPV/NPV = positiver/negativer Vorhersagewert, 95%-Konfidenzintervall in Klammern

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die deskriptive Betrachtung des 981 Fälle umfassenden Gesamtdatensatzes zeigte eine SARS-CoV-2 Prävalenz von 24,77%. Es wurden 58,9% Personen männlichen Geschlechts betrachtet, der Altersmedian lag bei 68 Jahren. Hauptzuweisungslandkreis war mit 59% der Landkreis Gießen. Während des Untersuchungszeitraumes von Ende November 2020 bis Ende April 2021 konnten für den Landkreis Gießen 7-Tage-Inzidenzen von unter 50 bis maximal knapp 300 beobachtet werden.

Nach Randomisierung in Trainings- und Validierungsdatensatz konnte keine ungleichen Verteilungen der Variablen zwischen den beiden Datensätzen festgestellt werden. Es wurden 8 Variablen zur Erstellung der Vormodelle eingeschlossen, wovon eine Variable innerhalb der Vormodelle keine Vorhersageleistung mehr aufwies und ausgeschlossen wurde. Nach Vergleich der Vormodelle hinsichtlich Modellgüte und diagnostischen Leistungsparameter wurde ein Trainingsmodell, hiervon eines ohne und eines mit Einschluss des Ergebnisses der Antigen-Testung, festgelegt. Beide Modelle zeigten eine signifikante Gesamtleistung, eine akzeptable bis sehr gute Erklärungsgüte sowie eine exzellente bis außergewöhnliche Diskriminierungsfähigkeit. Das Trainingsmodell mit Einschluss des Ergebnisses der Antigen-Testung war dem ohne Einschluss der Antigen-Testung überlegen.

Die anhand der aus den Klassifikationstrennwerten der Trainingsmodelle erstellten Validierungsmodelle wiesen weiterhin eine signifikante Gesamtleistung bei akzeptabler bis sehr guter Erklärungsgüte und akzeptabler bis exzellenter Diskriminierungsfähigkeit auf. Das Validierungsmodell mit Einschluss der Antigen-Testung war dem ohne Einschluss der Antigen-Testung überlegen. Die Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter im Vergleich zu denen der alleinigen Antigen-Testung zeigte für die Modelle eine höhere Sensitivität bei niedrigerer Spezifität und PPV und vergleichbarem NPV. Bei Überprüfung der Modellstabilität anhand unterschiedlicher Bedingungen zeigten sich Änderungen in der Zusammensetzung der jeweiligen Prädiktoren sowie der Modellgüten und der diagnostischen Leistungsparameter, diese waren unter Betrachtung unterschiedlicher 7-Tage-Inzidenzen am deutlichsten.

4 Diskussion

Ziel der vorgelegten Arbeit war die Entwicklung und Validierung eines Modells zur Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität bei Aufnahme in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen. Hierfür wurde nach Eruierung möglicher Prädiktoren aus Parametern, welche im klinischen Alltag bei Aufnahme eines Patienten in der Zentralen Notaufnahme erhoben werden, ein logistisches Regressionsmodell trainiert und validiert. Hierbei war von zentraler Bedeutung, ob das entwickelte Modell einer alleinigen Testung aufgenommener Patienten mit einem SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltest überlegen war oder diesen ergänzen konnte und somit eine evidenzbasierte Entscheidung vor allem zur räumlichen Isolierung des Patienten bereits frühzeitig nach Erstkontakt in der Zentralen Notaufnahme getroffen werden kann.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit zeigen, dass die Erstellung eines Modells zur Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität bei Aufnahme in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen mit signifikanter Gesamtleistung bei akzeptabler bis sehr guter Erklärungsgüte und akzeptabler bis exzellenter Diskriminierungsfähigkeit zunächst validiert möglich ist; das Modell jedoch unter Betrachtung unterschiedlicher Bedingungen Instabilitäten im Hinblick auf die Zusammensetzung der Prädiktoren, die Modellgüte sowie der diagnostischen Leistungsparameter aufweist und somit einer alleinigen Antigen-Testung zur frühzeitigen Eruierung von SARS-CoV-2-Positivität nicht sicher überlegen erscheint.

Die Erkenntnisse aus dieser Untersuchung werden im Folgenden mit den bislang in der Literatur vorgeschlagenen Modellen zur Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität im Hinblick auf Modellqualität, die Auswahl geeigneter Prädiktoren und insbesondere Modellstabilität verglichen, eingeordnet und bewertet.

4.1 Diskussion der Ergebnisse im Kontext der Literatur

Im betrachteten Untersuchungszeitraum konnten in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen 101 falsch-negative SARS-CoV-2 Antigen-Schnelltests beobachtet werden (siehe Tabelle 14). In 101 Fällen wurden somit keine erweiterten Hygiene- bzw. Isolierungsmaßnahmen ergriffen, wobei jeder unerkannte Eintrag von SARS-CoV-2 die Gefahr einer Clusterung innerhalb des Klinikums bedeuten kann (187). Daher bestand aus klinischer und hygienischer Sicht der Bedarf nach einer sicheren und frühzeitigen Identifikation von SARS-CoV-2-Infizierten.

Es wurde ein Modell zur zeitnahen Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität speziell bei Aufnahme eines Patienten in die Zentrale Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen erstellt, welches nur ohnehin bei Aufnahme eines Patienten in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen erhobene klinische und laborchemische Parameter umfasst und ohne erheblichen Mehraufwand für die Mitarbeiter der Zentralen Notaufnahme anwendbar sein sollte. Unter der Annahme, dass eine Person aus einem Umfeld mit einer hohen SARS-CoV-2-Prävalenz auch ein höheres Risiko hat, mit SARS-CoV-2 infiziert zu sein (188), wurde zusätzlich die jeweils tagesaktuelle 7-Tage-Inzidenz des Heimatlandkreises und weitere epidemiologische Parameter wie die Zuweisung aus einem Pflegeheim erhoben. Dies grenzt u.a. diese Untersuchung vom Großteil der Studien mit ähnlicher Zielsetzung ab (siehe „zur Vorhersage genutzte Parameter“ in Tabelle 7: Übersicht über ausgewählte Vorhersagemodelle mit zugehöriger Area Under the Curve (AUC) der receiver operating characteristics (ROC) der entsprechenden Modelle).

4.1.1 Prädiktoren unterliegen Schwankungen

In der vorgelegten Arbeit wurden die möglichen Prädiktoren für SARS-CoV-2-Positivität retrospektiv aus einer Gruppe von Parametern ermittelt, welche bei Aufnahme eines Patienten in die Zentrale Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen standardmäßig erhoben wurden. Neben der einfachen Umsetzbarkeit dieses Ansatzes hatte dies den Vorteil, dass das Personal der Zentralen Notaufnahme keine zusätzlichen Informationen erheben musste, was während der enorm arbeitsintensiven Zeit der Pandemie auch nicht möglich gewesen wäre. Der Ansatz der retrospektiven Auswertung von während des klinischen Ablaufs ohnehin erhobenen klinischen, personenbezogenen und/oder laborchemischen Parametern entspricht dem Vorgehen in Studien mit ähnlicher Zielsetzung (siehe Tabelle 7 und (189–191)). Hierbei wurden klinische/anamnestische Parameter (176), Laborparameter (177,180,183) oder eine Kombination hieraus (180–

182) als mögliche Prädiktoren zur Vorhersage einer positiven PCR auf SARS-CoV-2 untersucht. Auffallend war, dass sich die zur Vorhersage genutzten Prädiktoren der oben genannten Studien (siehe „zur Vorhersage genutzte Parameter“ und „AUC“ in Tabelle 7) sowohl in Zusammensetzung der betrachteten möglichen Prädiktoren als auch in den in die Modelle aufgenommenen Prädiktoren trotz Postulierung ähnlicher Diskriminierungsfähigkeit teils stark unterschieden.

4.1.1.1 *klinische, anamnestische und demografische Parameter unterliegen als Prädiktoren teils starken Schwankungen*

In der vorgelegten Untersuchung wurden insgesamt 14 klinische, anamnestische oder demografische Parameter als mögliche Prädiktoren betrachtet (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9), von denen lediglich die Parameter *Kontaktperson* mit einem Exp(B) von 11,545 (95% KI 3,927-33,944), *Zuweisung aus Pflegeheim* mit einem Exp(B) von 4,841 (95% KI 2,308-10,156) und *Erkältungssymptome* mit einem Exp(B) von 3,635 (95% KI: 2,117-6,242) signifikant ($p < 0,001$) zur Vorhersageleistung des Modells beitrugen (siehe Tabelle 23). Dies steht zunächst im Widerspruch zu Studien mit ähnlicher Zielsetzung, in denen neben dem Vorhandensein von Erkältungssymptomen beispielsweise Alter, Geschlecht, BMI oder Fieber als Prädiktoren genutzt werden (176,181,182,192). Einschränkend ist hierbei hinzuzufügen, dass in der vorgelegten Untersuchung die oben genannten Prädiktoren gemeinsam mit weiteren, u.a. laborchemischen Parametern betrachtet wurden, sodass ein Vergleich mit Modellen, welche ausschließlich klinische, anamnestische und/oder demografische Parameter eingeschlossen haben, nur orientierend möglich ist.

Es existieren nur wenige Vorhersagemodelle, welche ausschließlich klinische, anamnestische und/oder demografische Parameter zur Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität nutzen. So betrachteten Diaz et al. retrospektiv 9081 Notaufnahmepatienten mit positiver PCR auf SARS-CoV-2 eines Genfer Krankenhauses im Zeitraum August bis November 2020, wobei der Verlust von Geruchssinn, Fieber und stattgehabter Kontakt mit einer SARS-CoV-2 positiver Person die höchste Assoziation mit einer positiven PCR-Testung auf SARS-CoV-2 aufwiesen (176). Tostman et al. untersuchten in einer Kohorte niederländischer Mitarbeiter im Gesundheitswesen ($n = 803$) den Zusammenhang von 15 Symptomen mit einer positiven PCR auf SARS-CoV-2, wobei nur nicht-respiratorische Symptome wie Gliederschmerzen, Kopfschmerzen oder Fieber mit einer positiven PCR auf SARS-CoV-2 assoziiert waren (193). Lim et al. wiesen bei Kindern zwar eine Assoziation von Diarrhoe, Erbrechen, abdominalen Schmerzen oder epileptischen Anfällen mit einer positiven PCR auf SARS-CoV-2 nach, hierbei konnte

jedoch kein einzelnes Symptom oder ein Symptomkomplex eine SARS-CoV-2-Infektion sicher vorhersagen (194). Dixon et al. betonen in ihrer breit angelegten Prävalenzuntersuchung (n = 8214) die Überlegenheit von Systemclustern (in diesem Fall Geruchs- und Geschmacksverlust und Fieber) zur Vorhersage einer SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu einzelnen Symptomen (195).

Interessanterweise war Fieber in der vorgelegten Untersuchung kein Prädiktor für eine SARS-CoV-2-Infektion (siehe Tabelle 43 im Anhang)¹³. Grundsätzlich ist Fieber als unspezifisches Symptom einer Abwehrreaktion des Körpers zu verstehen, welche weder einer bestimmten Erkrankung noch einem bestimmten Erreger zugeordnet werden kann (196). Obwohl wie oben geschildert Fieber, insbesondere bei Infektion mit dem Wildtyp-Stamm, als häufiges Symptom beobachtbar war, kann dieses beispielsweise bei symptomatisch milden Infektionen jüngerer Menschen (197) oder bei Vorliegen einer genetischen Variation des Wildtyp-Stamms (198) weniger häufig festgestellt werden. In Zusammenschau kann es als variables Symptom angesehen werden, was sich in der Unterschiedlichkeit des beobachtbaren Auftretens bei SARS-CoV-2 in der Literatur widerspiegelt (siehe Tabelle 2). Hinzu kommt, dass in der vorgelegten Untersuchung nahezu 75% der betrachteten Patienten wegen einer nicht infektionsassoziierten Fragestellung in der Zentralen Notaufnahme vorstellig wurden und daher davon ausgegangen werden kann, dass sie nicht primär aufgrund von Symptomen einer akuten SARS-CoV-2-Infektion die Zentrale Notaufnahme aufsuchten (siehe Tabelle 14). Dies spiegelt sich auch im Vergleich des Medians des Parameters *Temperatur* wider, der sich im Gesamtdatensatz nicht zwischen PCR-negativen (Median 36,9 °C, IQR 36,5-37,6) und PCR-positiven (Median 37,2 °C, IQR 36,6-38) Fällen relevant unterschied (siehe Tabelle 15). Auch bei anderen klinischen Symptomen einer SARS-CoV-2-Infektion kann eine Variabilität bis hin zum vollständigen Fehlen von Symptomen (48,199) sowie deutliche Unterschiede in Symptomzusammensetzung und -präsentation bei Auftreten neuer Virusvarianten (56) beobachtet werden. Daher erscheint die alleinige Nutzung von Symptomen oder Symptomkomplexen als Prädiktoren zur Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität aufgrund der oben geschilderten Instabilität und Variabilität als nicht ausreichend. Hinzu kommt, dass die meisten Untersuchungen zur Zeit der SARS-CoV-2-Pandemie durchgeführt wurden, in der das Auftreten anderer infektiöser Erkrankungen des Respirationstrakts mit ähnlicher Symptomatik (Husten, Fieber, Erkältungssymptome), höchst wahrscheinlich aufgrund der damals ergriffenen

¹³ Geruchs- und Geschmacksverlust wurden als möglicher Prädiktor aufgrund der geringen Fallzahlen für diesen Parameter in der vorgelegten Untersuchung ausgeschlossen.

Schutzmaßnahmen, kaum beobachtet wurde (200). Somit bleibt offen, inwiefern die o.g. klinischen Symptome bei Zirkulation anderer respiratorischer Erreger wie Influenza oder RSV noch geeignete Prädiktoren für eine Infektion mit SARS-CoV-2 wären.

Neben der Nutzung von Symptomen als mögliche Prädiktoren wurde in den meisten Studien auch anamnestische und demografische Parameter betrachtet. Auch die vorgelegte Untersuchung schloss beispielsweise *Alter*, *Geschlecht*, *BMI*, *Zuweisung aus Pflegeheim*, *regelmäßige Dialyse* oder *bekannter Kontakt zu SARS-CoV-2 positiver Person (Kontaktperson)* als mögliche Prädiktoren ein und konnte die Variablen *Kontaktperson* mit einem Exp(B) von 11,545 (95% KI 3,927-33,944) und *Zuweisung aus Pflegeheim* mit einem Exp(B) von 4,841 (95% KI 2,308-10,156) als Prädiktor mit signifikanter Vorhersageleistung ($p < 0,001$) im Vorhersagemodell identifizieren (siehe Tabelle 23). Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Untersuchung schlossen Studien mit ähnlicher Zielsetzung beispielsweise den Parameter *Alter* in ihr Vorhersagemodell mit ein: Fink et al. kamen zu dem Schluss, dass ein höheres Alter als Bestandteil eines Vorhersagemodells mit weiteren klinischen und laborchemischen Parametern die Wahrscheinlichkeit einer positiven PCR auf SARS-CoV-2 erhöht (181). Auch Boer et al. schlossen den Parameter *Alter* in ihr Vorhersagemodell mit weiteren laborchemischen Parametern ein (182). Auffallend ist in beiden Studien, dass der Parameter *Alter* innerhalb des jeweiligen Modells nur in sehr geringem Maße die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer positiven SARS-CoV-2 PCR beeinflusst (OR Fink et al.: 1,018, OR Boer et al.: 1,002, beides ohne Angabe von Konfidenzintervallen). Dies sowie die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung, in der *Alter* knapp nicht als Prädiktor in das Vorhersagemodell aufgenommen wurde (OR 1,005, 95% KI 0,994-1,017), lassen den Schluss zu, dass der Parameter *Alter* keinen relevanten und sicheren prädiktiven Charakter aufweist. In diesem Zusammenhang sollte insbesondere die Zusammensetzung der jeweils untersuchten Kollektive und der Zeitraum der jeweiligen Datenerhebung betrachtet werden. Beide o.g. Studien sowie die vorgelegte Untersuchung betrachten einen Zeitraum von Ende 2020 bis Anfang 2021. In Deutschland konnte zu dieser Zeit eine ca. doppelt so hohe 7-Tage-Inzidenz in der Altersgruppe der über 80-Jährigen im Vergleich zur 7-Tage-Inzidenz in der Gesamtbevölkerung beobachtet werden¹⁴, was vor allem auf die häufigen und großen

¹⁴ siehe hierzu beispielsweise „Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2029 (COVID-19)“ vom 28.12.2020, abrufbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Dez_2020/2020-12-28-de.pdf?__blob=publicationFile

Ausbrüche in Alten- und Pflegeheime zurückgeführt werden kann, welche auch zu einem Großteil der damaligen Krankenhauseinweisungen führten. (201). Hinzu kommt, dass sich mit einer höheren Anfälligkeit und einem höheren Anteil an symptomatischen Infektionen bei Personen über 70 Jahren die Verteilung und Symptompräsentation von COVID-19 zwischen den Altersgruppen teils deutlich unterschied (202). Hieraus kann, worauf auch die in Tabelle 7 genannten Studien hinweisen, abgeleitet werden, dass insbesondere klinische und anamnestische Parameter von der Zusammensetzung der Studienkohorte abhängig sind und daher als Prädiktoren Schwankungen unterliegen.

Dieser Befund wird auch in der vorgelegten Untersuchung am Parameter *Zuweisung aus Pflegeheim* deutlich, welcher mit einem Exp(B) von 4,841 (95% KI 2,308-10,156) signifikant ($p < 0,001$) zum Vorhersageergebnis innerhalb des Modells beiträgt (siehe Tabelle 23). Hierbei wurde das Modell anhand des Trainingsdatensatzes erstellt, welches die Monate Dezember 2020 sowie Januar bis April 2021 beinhaltete. Die statistische Signifikanz des Beitrags zur Vorhersageleistung des Parameters *Pflegeheim* konnte im Validierungsdatensatz, ebenfalls unter Betrachtung des vorweg genannten, gesamten Untersuchungszeitraums, bestätigt werden (siehe Tabelle 25). Unter isolierter Betrachtung der Monate März/April zeigte sich jedoch im Unterschied zur isolierten Betrachtung der Monate Dezember/Januar/Februar eine Änderung der Vorhersageleistung des Parameters *Pflegeheim*, welcher mit einem RegB von -1,332 nicht nur nicht mehr signifikant ($p = 0,231$) zur Vorhersageleistung innerhalb des Modells beitrug, sondern auch eine gegenteilige qualitative Aussage aufwies: War der Parameter *Pflegeheim* bei Betrachtung des gesamten Untersuchungszeitraumes sowie bei isolierter Betrachtung der Monate Dezember/Januar noch ein Risikofaktor (siehe Tabelle 23 und 3.3.4.2), wurde er bei isolierter Betrachtung der Monate März/April zu einem, wenn auch nicht signifikanten, protektiven Faktor (siehe 3.3.4.2). Dies kann dadurch erklärt werden, dass wie oben geschildert insbesondere zum Jahresende 2020 zahlreiche, große Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen auftraten, woraufhin zum Jahreswechsel 2020/2021 intensive Kontrollmaßnahmen u.a. zum Schutz von Alten- und Pflegeheimen getroffen und teilweise staatlich angeordnet wurden¹⁵. Diese nicht-pharmazeutischen Maßnahmen sowie der Start der Impfkampagne unter Priorisierung älterer Personen und insbesondere Personen, welche in einer Alten- oder Pflegeeinrichtung untergebracht waren, zeigten insofern Wirksamkeit, als dass

¹⁵ siehe hierzu beispielsweise „Zweite Verordnung zur Bekämpfung des Corona-Virus (Corona-Einrichtungsschutzverordnung)“ der Hessischen Landesregierung vom 26.11.2020, abrufbar unter <https://www.rv.hessenrecht.hessen.de/perma?d=jlr-CoronaVVHE22020bV24P12>

Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen frühzeitig eingedämmt oder verhindert werden konnten (203,204) und somit die Zuweisung aus einem Pflegeheim von einem Risiko- zu einem protektiven Faktor wurde. Dieser Befund wurde beispielsweise auch von Duan et al. berichtet (205).

Dies demonstriert, wie Schutzmaßnahmen die Übertragungs- und Ausbruchsdynamiken beeinflussen und damit auch die Aussagekraft bestimmter klinischer und anamnestischer Prädiktoren im Zeitverlauf verändern, was sie als alleinige Prädiktoren für die Vorhersage von SARS-CoV-2 ungeeignet macht.

4.1.1.2 laborchemische Parameter können allenfalls Hinweise geben

In der vorgelegten Untersuchung wurden insgesamt 11 laborchemische Parameter betrachtet (siehe Tabelle 8), von denen lediglich die Parameter *Leukozyten* mit einem Exp(B) von 0,777 (95% KI 0,724-0,835) und *CRP* mit einem Exp(B) von 1,005 (95% KI 1,002-1,009) signifikant ($p < 0,001$ für *Leukozyten*, $p = 0,004$ für *CRP*) zur Vorhersageleistung des Modells beitrugen (siehe Tabelle 23)¹⁶. Hierbei ist zu beachten, dass der Parameter *Leukozyten* mit einem $\text{Exp(B)} < 1$ ausfällt und somit eine Erniedrigung dieses Parameters (Leukopenie) die Wahrscheinlichkeit einer positiven PCR auf SARS-CoV-2 erhöht. Leukopenie und erhöhtes CRP wurden auch in anderen Studien als laborchemische Prädiktoren einer SARS-CoV-2-Infektion identifiziert (180,182,206). Einschränkend muss für die vorgelegte Untersuchung für den Parameter *CRP* hinzugefügt werden, dass dieser mit $p = 0,004$ zwar signifikant zur Vorhersageleistung des Modells beitrug, dessen Beitrag mit einem Exp(B) von 1,005 aber als gering einzuschätzen ist. Dies wird auch unter Ergänzung des Modells um das Ergebnis der Antigen-Schnelltestung deutlich, worunter der Parameter *CRP* nicht mehr signifikant ($p = 0,297$) zur Vorhersageleistung des Modells beitrug (siehe Tabelle 50 im Anhang).

In Studien mit ähnlicher Zielsetzung (siehe „zur Vorhersage genutzte Parameter“ in Tabelle 7). wurde eine breite Auswahl weiterer laborchemischer Parameter, hierbei vor allem neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Procalcitonin, LDH, GPT,

¹⁶ Der Parameter *neutrophile Granulozyten* konnte zwar auch als möglicher Prädiktor identifiziert werden (siehe Tabelle 18), wurde aber aufgrund der Redundanz mit dem Parameter *Leukozyten* (siehe Tabelle 19) und der Tatsache, dass der Parameter kein Standardparameter des Aufnahmelaors in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen ist, zur weiteren Modellerstellung ausgeschlossen.

GOT oder Albumin als Prädiktoren benannt. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorgelegten Untersuchung, in der die Parameter *Kreatinin*, *Thrombozyten*, *PCT*, *γGT*, *LDH*, *Lymphozyten*, *GPT* und *GOT* nicht als Prädiktoren identifiziert wurden (siehe Tabelle 43 im Anhang). Hierbei überrascht am meisten, dass in der vorgelegten Untersuchung in der Gruppe der SARS-CoV-2-positiven Patienten keine statistisch signifikante Abweichung der Lymphozyten beobachtet werden konnte und *Lymphozyten* in der vorgelegten Untersuchung somit nicht als Prädiktor identifiziert wurde (siehe Tabelle 15 und Tabelle 43 im Anhang). Es liegen Untersuchungen zu einem mäßigen oder ausbleibenden Rückgang von Lymphozyten bei milden oder asymptomatischen Infektionen (207) oder jüngeren und nicht vorerkrankten Patienten (208) vor. Auch liegen Erkenntnisse zur unterschiedlichen Zusammensetzung der Lymphozyten-Subpopulationen bei SARS-CoV-2 infizierten Patienten im Vergleich zu Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie vor, welche einen prädiktiven Charakter für eine SARS-CoV-2-Infektion und deren Verlauf haben könnte, allerdings nicht anhand der bloßen Lymphozytenzahl zwischen SARS-CoV-2-Infizierten und Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie unterscheiden konnte (209). Dennoch wird eine Lymphopenie als häufige Laborkonstellation bei einer SARS-CoV-2-Infektion beschrieben (61). Da eine Untersuchung der Lymphozytenzahl nicht Bestandteil des Standard-Aufnahmelaors in der ZNA des Universitätsklinikums Gießen ist, wurde diese bei nur verhältnismäßig wenig Patienten der untersuchten Stichprobe durchgeführt (siehe Tabelle 15), was zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben kann und den vorliegenden Befund am wahrscheinlichsten erklärt.

Studien mit ähnlicher Zielsetzung (siehe Tabelle 7) identifizierten weitere unspezifische Parameter der Immunabwehr und allgemeine laborchemische Parameter wie Transaminasen oder unspezifische Marker des Zelluntergangs wie LDH als mögliche Prädiktoren, was in der vorgelegten Untersuchung nicht reproduziert werden konnte (siehe Tabelle 43 im Anhang). Dies kann, wie oben diskutiert, aufgrund der geringen Stichprobengröße für einzelne Parameter (bspw. *PCT*) erklärbar sein. Jedoch kamen auch andere Studien zu dem Schluss, dass beispielsweise Transaminasen, *PCT* oder Thrombozyten keine geeigneten Prädiktoren für SARS-CoV-2-Positivität darstellen, sondern vielmehr als Marker einer möglichen Organschädigung zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes und -schweregrades einer SARS-CoV-2-Infektion herangezogen werden können (210).

Somit ist festzuhalten, dass Leukopenie und Lymphopenie zwar häufig beobachtbare laborchemische Veränderungen bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 sind, dies aber

interindividuell variieren kann. Weitere laborchemische Parameter wie Transaminasen oder LDH erscheinen eher mit der Prognose der Erkrankungsschwere assoziiert. Insofern erfolgte die Nutzung als Prädiktoren uneinheitlich, was durch die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung bestätigt wird.

4.1.1.3 epidemiologische Parameter enttäuschen als Prädiktoren

Alleinstellungsmerkmal der vorgelegten Untersuchung ist die Erhebung und Betrachtung der tagesaktuellen 7-Tage-Inzidenz des Landkreises, in denen die zugewiesenen Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme gemeldet waren. Für den Landkreis Gießen erfolgte zusätzlich eine höherauflösende Erhebung der jeweiligen 7-Tage-Inzidenz auf Ebene der Kommune. Die Erwartung war, dass eine hohe 7-Tage-Inzidenz in dem Landkreis/der Kommune, aus dem/der die Patienten zugewiesen wurden, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer SARS-CoV-2-Positivität einhergeht (188) und somit ein aussagekräftiger Prädiktor sein könnte. Unter Betrachtung der Modellstatistiken der Vormodelle konnte diese Erwartung nicht bestätigt werden; sowohl die 7-Tage-Inzidenz des Landkreises als auch die 7-Tage-Inzidenz der Kommune konnten zwar als statistisch signifikante ($p < 0,001$) Prädiktoren identifiziert werden, trugen mit einem $\text{Exp}(B)$ von 1,009 (95% KI 1,005-1,013) für den Landkreis und einem $\text{Exp}(B)$ von 1,006 (95% KI 1,003-1,009) nur unwesentlich und weit unter den Erwartungen zur Vorhersageleistung des jeweiligen Vormodells bei (siehe Tabelle 20). Auch unter Betrachtung der ROC-Kurven der drei Vormodelle, von denen eines die 7-Tage-Inzidenz des Landkreises, eines die 7-Tage-Inzidenz der Kommune und eines keine 7-Tage-Inzidenz berücksichtigte, zeigten die ROC-Kurven mit Berücksichtigung der 7-Tage-Inzidenzen zwar einen leicht steileren Anstieg, unter Betrachtung der dazugehörigen AUC präsentierten jedoch alle drei Vormodelle eine exzellente Diskriminierungsfähigkeit ohne relevante Unterschiede (siehe AUCs mit dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen in Tabelle 21). Des Weiteren wies das Vormodell ohne Berücksichtigung der 7-Tage-Inzidenz die höchste Sensitivität und den höchsten negativen prädiktiven Wert unter den Vormodellen auf (siehe Tabelle 22). Insofern war eine Berücksichtigung der 7-Tage-Inzidenz als möglicher Prädiktor, auch unter dem Eindruck, dass die Erhebung derselbigen einen zusätzlichen Aufwand für das aufnehmende Personal bei vermutlich wenig zusätzlichem Erkenntnisgewinn verbunden wäre, nicht sinnvoll. Hinzu kommt, dass es fraglich ist, inwiefern eine tagesaktuelle Erfassung der 7-Tage-Inzidenz in der Praxis aussehen könnte, da die zur Verfügung gestellten 7-Tage-Inzidenzen meist die Meldezahlen der vergangenen Tage umfassen und somit das eigentliche

epidemiologische Geschehen nur verzögert abbilden¹⁷. Für die vorgelegte Untersuchung wurden rückwirkend aktualisierte 7-Tage-Inzidenzen herangezogen, mit der o.g. vernachlässigbaren Vorhersageleistung, welche bei Nutzung von (naturgemäß unvollständigen) Echtzeitdaten noch geringer ausfallen würde.

Es stellt sich die Frage, warum die tagesaktuell erfasste 7-Tage-Inzidenz der Region (Landkreis/Kommune), aus der der Patient zugewiesen wurde, keine stärkere Vorhersageleistung aufweist. Zunächst wäre logisch anzunehmen, dass eine Person aus einer Region mit hoher Prävalenz auch ein höheres Risiko hat, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren. Diese Annahme lässt jedoch außer Acht, dass insbesondere das individuelle Risikoverhalten und ggf. persönlich ergriffene Schutzmaßnahmen wie das Tragen einer Maske, die Reduktion von sozialen Kontakten oder die Sicherstellung einer ausreichenden Belüftung innenliegender Räume einen hohen Einfluss auf das individuelle Ansteckungsrisiko haben (211,212). Hinzu kommt, dass sich SARS-CoV-2 überdispersiv ausbreitet (siehe 1.3.2). Dies führt dazu, dass ein Großteil der Ansteckungen in Risikosituationen („superspreading events“) stattfindet und hierbei nicht jeder Infizierte eine weitere Person, sondern wenig Infizierte viele Personen anstecken (137,138). Dies unterstreicht das individuelle Risikoverhalten als maßgeblichen Faktor für eine Ansteckung. Abgebildet wird dies in der vorgelegten Untersuchung am ehesten mit dem Parameter *Kontaktperson*, welcher auch mit einem $\text{Exp}(B)$ von 11,545 (95% KI 3,927-33,944) den höchsten Anteil der Vorhersageleistung des Vorhersagemodells ausmacht (siehe Tabelle 23). Allerdings lässt sich im klinischen Alltag häufig nicht eruieren, ob eine Person erinnerlich Kontaktperson zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person war.

Zusammenfassend subsumiert die 7-Tage-Inzidenz grundsätzlich die vorgenannten Punkte. Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung zeigen jedoch, dass selbst eine hochauflösende 7-Tage-Inzidenz (Kommune) die interindividuellen Faktoren, hierbei vor allem das persönliche Risikoverhalten, nicht ausreichend für eine Vorhersage des Ansteckungsrisikos eines Einzelnen abbildet. Andere Parameter der persönlichen Umstände oder des persönlichen Verhaltens wie beispielsweise Haushaltsgröße, Intensität sozialer Kontakte oder die Umsetzung protektiver Maßnahmen wie das Tragen einer Maske könnten hier geeignetere Prädiktoren sein.

¹⁷ siehe hierzu zusammenfassend: <https://correctiv.org/faktencheck/2021/06/03/doch-das-rki-erfasst-weiterhin-corona-nachmeldungen-nur-fuer-die-bundesnotbremse-werden-diese-nicht-beruecksichtigt/?lang=de>

4.1.2 Modellqualität – es zeigten sich gute Gesamtleistung, Erklärungsgüte, Diskriminierungsfähigkeit und diagnostische Leistungsparameter

Das in der vorgelegten Arbeit erstellte Trainingsmodell (TRAIN) wies im Chi-Quadrat-Test der Modellanpassung eine signifikant bessere ($p < 0,001$) Gesamtleistung im Vergleich zu einem theoretischen Nullmodell auf (siehe Tabelle 23). Des Weiteren zeigte das Trainingsmodell ein Nagelkerkes R^2 von 0,382, was einer akzeptablen Erklärungsgüte entspricht (186). Die mittels Erstellung einer ROC-Kurve ermittelte AUC betrug für das Trainingsmodell 0,853 (95% KI 0,805-0,911) (siehe Tabelle 27 und Abbildung 11), was einer exzellenten Diskriminierungsfähigkeit entspricht (184) und damit im Bereich der AUC-Werte liegt, die in veröffentlichten Studien mit vergleichbarer Fragestellung beobachtet wurden (siehe Tabelle 7). Insofern kann zunächst statistisch davon ausgegangen werden, dass das Trainingsmodell über eine aussagekräftige Gesamtleistung, Erklärungsgüte und Diskriminierungsfähigkeit verfügt. Bei der Validierung des Modells (VAL) wurden keine gravierenden Qualitätsverluste festgestellt (siehe Tabelle 27 und Abbildung 11). Unter Aufnahme des Ergebnisses der Antigen-Schnelltestung in das Trainingsmodell (TRAIN Ag-ST) konnte eine Verbesserung der AUC auf 0,911 (95% KI 0,874-0,947) ohne gravierende Qualitätsverluste bei Validierung des Modells (VAL Ag-ST) beobachtet werden (siehe Tabelle 27 und Abbildung 12).

Entscheidend zur Einschätzung von SARS-CoV-2-Positivität ist der positive Vorhersagewert (PPV), zur Einschätzung von SARS-CoV-2-Negativität der negative Vorhersagewert (NPV). Für die klinische Anwendbarkeit sind beide Vorhersagewerte relevant, da bei einem niedrigen PPV Patienten fälschlicherweise als SARS-CoV-2 positiv und bei einem niedrigen NPV fälschlicherweise als SARS-CoV-2 negativ detektiert werden würden. Beides hätte Auswirkungen auf den weiteren Umgang im Krankenhaus im Sinne von unnötigen Isolierungsmaßnahmen bei falsch-positivem Ergebnis oder ausbleibenden Isolierungsmaßnahmen bei falsch-negativem Ergebnis. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die Vorhersagewerte insbesondere von der SARS-CoV-2-Prävalenz in der untersuchten Kohorte beeinflusst werden. Unter der Annahme realitätsnäherer Ergebnisse wurden die diagnostischen Leistungsparameter (Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV) in der vorgelegten Arbeit anhand des Validierungsmodells (VAL) mit einer SARS-CoV-2-Prävalenz von 25,3% (siehe Tabelle 16) für den gesamten Untersuchungszeitraum berechnet. Hierbei wurde eine Sensitivität von 74,8% (95% KI 66,6-81,5), eine Spezifität von 72,6% (95% KI 67,8-76,9), ein PPV von 48,2% (95% KI 41,3-55,2) und ein NPV von 89,4% (95% KI 85,4-92,4) ermittelt (siehe Tabelle 28). Unter Einbeziehung des Ergebnisses der Antigen-Schnelltestung als Prädiktor (VAL Ag-ST) erhöhte sich die Spezifität auf 89,2% (95% KI

85,7-93) und der PPV auf 70,1% (95% KI 61,9-77,2) ohne wesentliche Veränderungen der Sensitivität und des NPV (siehe Abbildung 13). Auffallend ist hierbei mit 89,4% (VAL) und 91,0% (VAL Ag-ST) der hohe NPV der beiden Validierungsmodelle, welcher knapp über dem Niveau der Antigen-Schnelltestung (Ag-ST(V)) lag. In Bezug auf die Spezifität und des PPV zeigte sich die Antigen-Schnelltestung mit jeweils knapp 100% den Modellen klar überlegen (siehe Abbildung 13), was zur Identifizierung der meisten absoluten richtig-negativen Fällen führte (siehe Tabelle 29).

Ein Vergleich des positiven und negativen Vorhersagewertes mit Erkenntnissen aus der Literatur kann nur orientierend erfolgen, da wie oben geschildert die Prävalenz der untersuchten Kohorte starken Einfluss auf die jeweils ermittelten Vorhersagewerte hat. Beispielsweise ermittelten Soltan et al. in ihrem Modell zur Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität anhand von Laborparametern, Blutgasanalyse und Vitalzeichen bei einer Prävalenz von SARS-CoV-2 in der untersuchten Kohorte von 20% und einer Sensitivität des Modells von 70% einen PPV von 83,4% und einen NPV von 93,2%; adjustiert auf eine Prävalenz von 25% wurde ein PPV von 90,2% und ein NPV von 87,1% festgestellt (178). Diaz Badial et al. ermittelten in ihrem symptomorientierten Modell einen PPV von 43,5% und einen NPV von 90,9% bei einer Prävalenz der untersuchten Kohorte von 22,9% (176). Tordjman et al. entwickelten den sogenannten „PARIS-Score“, welcher anhand des Differentialblutbildes eine hohe Wahrscheinlichkeit von SARS-CoV-2-Positivität mit einem PPV von 93% und einem NPV von 70% vorhersagen soll; allerdings war die SARS-CoV-2-Prävalenz in der untersuchten Kohorte je nach Zeitabschnitt mit 31-68% sehr hoch (177). Die in der vorgelegten Untersuchung ermittelten Vorhersagewerte liegen somit im Bereich der in der Literatur veröffentlichten Werte.

4.1.3 Modellstabilität – fluktuierende Bedingungen beeinflussen die Leistungsfähigkeit des Modells

Wie oben erläutert, zeigt die Bandbreite der in der Literatur geschilderten Vorhersagewerte, dass die Leistungsfähigkeit eines Vorhersagemodells von der Prävalenz des untersuchten Merkmals abhängt. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse bestätigen diesen Zusammenhang, welcher grundsätzlich beispielsweise von Altman et al. beschrieben (169) wurde. Bei getrennter Betrachtung von 7-Tage-Inzidenzen (im Folgenden „Inzidenzen“) von ≥ 160 und ≤ 140 zeigten sich für die Modellgüte sowohl bei VAL als auch bei VAL Ag-ST bei Inzidenzen ≤ 140 eine Abnahme des Nagelkerkes R^2 und der AUC, wohingegen beide Parameter bei Inzidenzen ≥ 160 anstiegen (siehe Tabelle 32, Abbildung 17 und

Abbildung 18). Die Modelle zeigten somit bei höheren Inzidenzen eine bessere Erklärungsgüte und Diskriminierungsfähigkeit. Auch die diagnostischen Leistungsparameter zeigten eine Abhängigkeit von den Inzidenzen. Sensitivität und PPV nahmen sowohl für VAL als auch für VAL Ag-ST bei Inzidenzen ≤ 140 ab, wohingegen beide Parameter bei Inzidenzen ≥ 160 anstiegen (siehe Abbildung 20 und Abbildung 21). Die Spezifität nahm für VAL bei Inzidenzen ≥ 160 ab, wohingegen sie für VAL Ag-ST konstant blieb, was auf den Einfluss der überaus stabilen Spezifität der Antigen-Schnelltestung (siehe Tabelle 33, Abbildung 19 und Abbildung 22) zurückgeführt werden kann. Diese Befunde demonstrieren eindrucksvoll die Abhängigkeit der Vorhersagewerte von der SARS-CoV-2-Prävalenz in der betrachteten Kohorte. Den Einfluss der Prävalenz auf die Vorhersagewerte eines Modells zur Bestimmung der SARS-CoV-2-Positivität verdeutlichen auch Fink et al. Das dort erstellte Modell wies einen PPV von 95,1% und einen NPV von 36,0% bei sehr hoher Prävalenz von 85% auf. Bei einer Prävalenz von 10% reduzierte sich der PPV auf 28,1% und der NPV stieg auf 96,5% (181). Auch in einer prospektiv angelegten Untersuchung von Duan et al. konnte dieser Effekt bestätigt werden. Das dort erstellte Modell wies bei praxisnaher Anwendung Leistungsschwankungen auf, was insbesondere auf die sich ändernde Prävalenzlage zurückgeführt wurde (205).

Ein weiterer interessanter Befund ist die Veränderung der Sensitivität und Spezifität der Modelle als auch der Antigen-Schnelltestung bei sich ändernden Prävalenzen (siehe Abbildung 20 bis Abbildung 22). Konzeptionell sind Sensitivität und Spezifität von der Prävalenz unabhängig (170). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Untersuchung, welche oben genannten Änderungen der Sensitivität und Spezifität bei Änderungen der Prävalenz zeigten. Diese Diskrepanz wurde bereits in Untersuchungen unterschiedlichster Art festgestellt, insbesondere mit der Beobachtung von höherer Sensitivität und niedrigerer Spezifität bei höherer Prävalenz (213). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung können häufigere und einfachere Diagnosestellung bei progredienten Erkrankungen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (214) oder Änderungen der Patientencharakteristika, Diagnosemethoden und Zusammensetzung der betrachteten Population (215) sein. Unter dieser Annahme können die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung in Bezug auf die Prävalenz-abhängigen Veränderung der Sensitivität der Antigen-Schnelltestung (siehe Abbildung 22) erklärt werden. Hierbei kann angenommen werden, dass in Zeiten hoher SARS-CoV-2-Prävalenz auch mehr Menschen mit hoher Viruskonzentration zum Zeitpunkt der Testung detektiert werden (216). Antigen-Schnelltests können höhere Viruskonzentrationen zuverlässiger erkennen (95). Somit werden in Zeiten höherer Prävalenzen, welche mit höheren

Viruskonzentrationen einhergehen, mehr Infizierte durch eine Antigen-Schnelltestung als richtig-positiv detektiert, was in einer hohen Sensitivität resultiert. Umgekehrt kann bei niedriger Prävalenz davon ausgegangen werden, dass die Population mehr Personen mit einer geringen Viruskonzentration enthält (216), welche durch eine Antigen-Schnelltestung, obwohl infiziert, nicht mehr als SARS-CoV-2 positiv erkannt werden können, was in einer niedrigen Sensitivität resultiert. Abstrahiert kann dies als eine Änderung der Verteilung kontinuierlicher Krankheitsmerkmale (Viruskonzentration) betrachtet werden, bei deren Erfassung ein dichotomer Test aufgrund eines notwendigen cut-offs naturgemäß Limitationen hat und zu oben genannten Effekten führt (217). Dieser Befund konnte in einer groß angelegten Populationsuntersuchung der Leistungsfähigkeit von Antigen-Tests in einer Niedrigprävalenzsituation (<1%) von Hogg et al. bestätigt werden, wobei sich auch hier eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit einer Antigen-Schnelltestung bei steigenden Prävalenzen zeigte (218). Auch die Ergebnisse der Leistungsfähigkeit der in der vorgelegten Untersuchung erstellen Modelle bei Betrachtung von ausschließlich C_T -Werten ≤ 30 , was eine Population mit tendenziell höherer Viruskonzentration widerspiegelt, bestätigen dies (siehe Tabelle 30, Abbildung 14 und Tabelle 33). Von einem ähnlichen Effekt muss auch bei Virusvarianten, welche mit niedrigeren Viruskonzentrationen einhergehen, ausgegangen werden (100). In Zusammenschau kann somit aus den oben genannten Befunden geschlossen werden, dass eine sich ändernde Prävalenzlage mit einhergehender Änderung der durchschnittlichen Viruskonzentrationen starken Einfluss auf die Leistungsfähigkeit der Modelle und der Antigen-Schnelltestung hat, was deren klinischen Einsatz limitiert.

Beim Vergleich unterschiedlicher Zeiträume (Dezember 2020/Januar/Februar 2021 vs. März/April 2021) zeigte sich, dass VAL Ag-ST über beide Zeiträume hinweg eine stabile und VAL überlegene Leistungsfähigkeit aufwies (siehe Abbildung 16 und Tabelle 33). Im Gegensatz dazu zeigte VAL für die Monate Dezember/Januar/Februar eine tendenziell schlechtere Leistungsfähigkeit (siehe Abbildung 15 und Tabelle 33). Die alleinige Antigen-Schnelltestung (Ag-ST(V)) zeigte keine Veränderung zwischen den beiden Zeitabschnitten (siehe Tabelle 33), weshalb die temporale Stabilität von VAL Ag-ST dem Einfluss der Antigen-Schnelltestung zugeschrieben werden kann. Dies deutet auf eine höhere Robustheit der Antigen-Schnelltestung im Vergleich zu den Modellen hin, was zusätzlich durch den Befund der sich ändernden Prädiktoren der Modelle bei Betrachtung unterschiedlicher Zeiträume (siehe 4.1.1.1) bestätigt wird.

Abschließend bleibt auch unklar, wie sich die gleichzeitige Zirkulation anderer respiratorischer Infektionserkrankungen auf die Leistungsfähigkeit der Modelle auswirkt. Die meisten Untersuchungen (siehe Tabelle 7) zur Erstellung von Modellen zur Vorhersage von SARS-CoV-2 wurden in Hochprävalenzsituationen von SARS-CoV-2 unter Abwesenheit anderer respiratorischer Infektionserreger wie Influenza, RSV oder saisonaler Erkältungsviren (150) durchgeführt, sodass deren Leistungsfähigkeit unter Anwesenheit anderer Erreger respiratorischer Erkrankungen nicht sicher bestimmt werden konnte. Zuin et al. zeigten, dass ihr ursprünglich auf die Erkennung von SARS-CoV-2 trainiertes Modell bei Zirkulation weiterer respiratorischer Infektionserreger eine deutlich schlechtere Leistungsfähigkeit zeigte und angepasst werden musste (219), was somit auch für die Modelle in der vorgelegten Arbeit angenommen werden kann und eine fortwährende Anpassung notwendig machen würde.

4.2 Stärken und Limitationen

Die vorgelegte Untersuchung hat Stärken. Ziel war es, ein aussagekräftiges Modell zur Vorhersage von SARS-CoV-2-Positivität bei Aufnahme von Patienten in die Zentrale Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen zu erstellen. Hierfür erschien es sinnvoll, eine große Kohorte aus dem Zuweisungsgebiet des Universitätsklinikums Gießen zu wählen, da Ergebnisse aus anderen Regionen nicht zwangsläufig auf das Universitätsklinikum Gießen übertragbar sind. Ein Alleinstellungsmerkmal dieser Untersuchung ist die Mitbetrachtung der regionalen 7-Tage Inzidenz auf Landkreis- und Kommunenebene im Hinblick auf den Einsatz als möglicher Prädiktor innerhalb eines Vorhersagemodells. Ein weiteres Alleinstellungsmerkmal ist der Einbezug der Ergebnisse der Antigen-Schnelltestung in das Vorhersagemodell sowie der Vergleich der Modelleistung mit der Leistungsfähigkeit einer alleinigen Antigen-Schnelltestung. Hierdurch war es möglich, beide Testformen oder eine Kombination hieraus im Hinblick auf den klinischen Einsatz gegeneinander abzuwägen und konkrete Empfehlungen für das Universitätsklinikum Gießen abzuleiten bzw. in der Rückschau zu bewerten. Des Weiteren bietet die Wahl der logistischen Regression zur Modellerstellung Evaluations- und Anpassungsmöglichkeiten, sodass Änderungen der Modellparameter, insbesondere der Prädiktoren, grundsätzlich niederschwellig möglich wären.

Die vorgelegte Untersuchung hat Limitationen. Gleichwohl eine Modellerstellung nur anhand retrospektiver Datenauswertung möglich ist, hätte eine prospektive, externe Validierung weitere Aufschlüsse zur tatsächlichen Leistungsfähigkeit der Modelle unter Realbedingungen erbracht (220). Aufgrund des retrospektiven Designs waren die zur Modellerstellung verfügbaren Parameter festgelegt und konnten nicht anhand zusätzlicher Erkenntnisse erweitert werden. Dies hatte zwar den Vorteil, dass die zur Modellerstellung herangezogenen Prädiktoren ausschließlich aus Parameter bestanden, welche im Rahmen des alltäglichen Arbeitsablaufes in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen erhoben wurden, was aber gleichzeitig den Nachteil birgt, dass als sich ggf. geeigneter erweisende Prädiktoren wie beispielsweise die Haushaltsgröße, Kontaktverhalten, Anzahl sozialer Interaktionen oder die persönlich getroffenen Schutzmaßnahmen des Patienten nicht erfasst werden konnten. Dies hätte in einem prospektiven Design beispielsweise fragebogengestützt erfolgen können. Beachtet werden muss auch, dass die gesamte Datenerhebung bereits unter dem Eindruck von in der Allgemeinbevölkerung ergriffenen Gegenmaßnahmen erfolgte, was wie unter 1.4.1 geschildert direkten Einfluss auf die Prävalenzentwicklung und somit auch Einfluss auf die Modellerstellung hatte. Des Weiteren beinhaltete die Stichprobe ausschließlich Patienten, welche über die Zentrale Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen aufgenommen wurden. Die Ergebnisse sind daher nicht ohne weiteres auf andere Patientengruppen (bspw. ambulante Patienten oder Allgemeinbevölkerung) übertragbar. Hinzu kommt, dass die untersuchte Kohorte ein hohes Durchschnittsalter (Median: 68 Jahre) aufwies, wobei Patienten unter 18 Jahren ausgeschlossen wurden, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf jüngere Zielgruppen, wie etwa Patienten in Kinderkliniken, erheblich einschränkt. Zudem waren mit 58,9 % signifikant mehr Männer als Frauen vertreten. Wie insbesondere die Prüfung der Modellstabilität anhand unterschiedlicher Bedingungen (siehe 4.1.3) ergab, wiesen die Modelle keine hohe Stabilität insbesondere bei wechselnden 7-Tage-Inzidenzen auf. Es ist anzunehmen, dass ein längerer Untersuchungszeitraum und eine größere Stichprobe zu einem breiter diversifizierten Trainingsdatensatz geführt und somit die Erstellung stabilerer Modelle ermöglicht hätte.

4.3 Schlussfolgerung und Empfehlung

Ziel der vorgelegten Untersuchung war die Entwicklung eines zuverlässigen Modells zur Vorhersage der SARS-CoV-2-Positivität bei Patienten, die in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen aufgenommen wurden. Dieses Modell sollte eine schnelle Einschätzung über die Notwendigkeit erweiterter Hygienemaßnahmen bei neu aufgenommenen Patienten ermöglichen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Erstellung und Validierung von Vorhersagemodellen mit signifikanter Gesamtleistung (Omnibus-Test, $p < 0,05$), akzeptabler bis sehr guter Erklärungsgüte (Nagelkerkes R^2 : 0,280 - 0,619) und akzeptabler bis exzellenter Diskriminierungsfähigkeit (AUC: 0,798 – 0,888) auf Basis von in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen erhobenen Parameter grundsätzlich möglich ist.

Hierbei trugen entgegen der ursprünglichen Annahme epidemiologische Parameter wie die 7-Tage-Inzidenz des Zuweisungslandkreises oder der Zuweisungskommune nur geringfügig zum Vorhersageergebnis bei und erwiesen sich nicht als aussagekräftige Prädiktoren (siehe Tabelle 20). Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit zeigen vielmehr, dass insbesondere Schwankungen der 7-Tage-Inzidenz die Vorhersageleistung der entwickelten Modelle stark beeinflussen, deren geringe Stabilität verdeutlichen und somit eine stetige Anpassung erfordern würde, was insbesondere in einem hoch dynamischen Infektionsgeschehen schwer umsetzbar wäre.

Ein Alleinstellungsmerkmal dieser Untersuchung ist der Vergleich der Vorhersageleistung der Modelle mit denen einer Antigen-Schnelltestung (siehe Abbildung 19). Hierbei zeigten die Modelle zwar durchweg bessere Sensitivitäten als die Antigen-Schnelltestung, waren dieser im Hinblick auf die Spezifität aber stets unterlegen. Auffallend war auch, dass die Antigen-Schnelltestung stabile Spezifitäten und positive Vorhersagewerte bei unterschiedlichen Bedingungen aufwies, wohingegen die Modelle insbesondere bei sich ändernden 7-Tage-Inzidenzen deutliche Schwankungen zeigten. Auch durch die Hinzunahme der Antigen-Schnelltestung als Prädiktor in eines der Modelle (VAL Ag-ST) konnte keine ausreichende Modellstabilität bei sich ändernden Bedingungen erreicht werden. Die Modelle wiesen zwar durchweg höhere negative Vorhersagewerte auf, diese waren jedoch im Vergleich zur Antigen-Schnelltestung nicht statistisch signifikant (siehe Konfidenzintervalle der NPV in Tabelle 33). Somit zeigte sich keine Überlegenheit der Vorhersagemodelle, sowohl ohne als auch unter Hinzunahme

der Antigen-Schnelltestung als Prädiktor, im Vergleich zur alleinigen Antigen-Schnelltestung.

Bedacht werden muss bei einem potenziellen klinischen Einsatz der Vorhersagemodelle auch der zusätzliche Arbeitsaufwand für die durchführenden Mitarbeiter. Dies sollte unter der Maßgabe erfolgen, ob der diesbezügliche Mehraufwand im Verhältnis zu einem potenziellen Mehrgewinn für Mitarbeiter- und/oder Patientensicherheit steht oder eine relevante Verbesserung der Patientenversorgung ermöglicht. Sowohl für VAL als auch VAL Ag-ST zeigten sich *Kontaktperson* und *Erkältungssymptome* als relevante Prädiktoren. Der Prädiktor *Pflegeheim* sollte vernachlässigt werden, da er keine temporale Stabilität aufwies (siehe 4.1.1.1). Das Vorhandensein von Erkältungssymptomen oder einer Kontakthistorie können in Zusammenschau mit dem Ergebnis der Antigen-Schnelltestung auch ohne Hinzunahme eines Vorhersagemodells im klinischen Setting sinnvoll betrachtet und beurteilt werden. Vielmehr ist davon auszugehen, dass bei Vorhandensein der von Erkältungssymptomen und/oder einer Kontakthistorie selbst bei einer negativen Antigen-Schnelltestung vorerst erweiterte Hygienemaßnahmen erfolgen würden, bis neben SARS-CoV-2 beispielsweise auch andere infektiöse Erkrankungen wie Influenza oder RSV ausgeschlossen werden können. Da die Modelle keine signifikante Überlegenheit gegenüber der alleinigen Antigen-Schnelltestung aufwiesen und deren Leistung Schwankungen unterliegt, erscheint es im klinischen Setting nicht sinnvoll bis nicht verantwortbar, ihre Ergebnisse als alleinige Entscheidungsgrundlage heranzuziehen.

In Zusammenschau konnte in der vorgelegten Untersuchung gezeigt werden, dass eine evidenzbasierte Entscheidung über die Notwendigkeit erweiterter Hygienemaßnahmen zeitnah nach Erstkontakt in der Zentralen Notaufnahme anhand der Ergebnisse von Vorhersagemodellen nicht sicher möglich ist und daher nicht empfohlen werden kann. Rückblickend lässt sich festhalten, dass die Implementierung eines solchen Modells in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen keinen relevanten Mehrwert erbracht hätte. Gerade in dynamischen Situationen, wie sie während der Pandemie auftraten, sollten daher individuelle anamnestische Informationen und klinische Befunde in ihrem Gesamtzusammenhang mit den Ergebnissen laborchemischer und erregerspezifischer Testungen durch ärztliches und pflegerisches Personal eingeordnet und bewertet werden.

4.4 Ausblick auf unbeantwortete und neue Fragestellungen

Die vorgelegte Arbeit liefert wichtige Erkenntnisse zur Einschätzung von SARS-CoV-2-Positivität anhand eines Vorhersagemodells im klinischen Alltag, zeigt aber auch die damit verbundenen Limitationen auf, aus denen weitere Fragestellungen resultieren.

Ein zentraler Punkt hinsichtlich der zuverlässigen klinischen Einsetzbarkeit ist die Modellstabilität. Die vorgelegte Untersuchung hat gezeigt, dass die Zusammensetzung der Prädiktoren Schwankungen bei sich ändernden Bedingungen unterliegt. Hier sollten zukünftige Studien untersuchen, ob andere Prädiktoren wie beispielsweise Haushaltsgröße oder persönliches Risikoverhalten eine höhere Stabilität aufweisen und somit ein Modell robuster gegen Schwankungen machen könnten. Auch könnte die Untersuchung einer größeren Stichprobe über längere Zeiträume unter Nutzung verschiedener „*machine-learning*“-Ansätze die Modellstabilität verbessern (178). Zusätzlich sollten zukünftige Studien auch verschiedene Virusvarianten, die Immunitätslage der untersuchten Kohorte und saisonale Effekte betrachten.

Ein weiterer interessanter Ansatz ist der Nachweis von Blutbiomarkern, welche die Immunantwort des Körpers widerspiegeln und so frühzeitig, teils vor Symptombeginn, virale Infektionen erkennen sollen (221). Hier sollten zukünftige Studien untersuchen, ob anhand SARS-CoV-2-spezifischer Blutbiomarkern eine frühzeitige Aussage zu Infektiosität möglich ist.

Ein pragmatischer Ansatz zur frühzeitigen Erkennung von SARS-CoV-2-Positivität wäre die flächendeckende Implementierung von bereits existierenden point-of-care-Testsystemen auf Basis von Nukleinsäureamplifikationsverfahren. Es existieren bereits leistungsstarke point-of-care-Testsysteme auf PCR-Basis beispielsweise zur Detektion von SARS-CoV-2, Influenza A und B sowie RSV innerhalb von 30 bis 45 Minuten (222). Die flächendeckende Ausstattung von medizinischen Einrichtungen mit Testsystemen dieser Art würde eine schnelle und sichere Identifikation von SARS-CoV-2-positiven Personen ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Die vorgelegte Arbeit hatte das Ziel, ein Vorhersagemodell zur frühzeitigen Einschätzung der SARS-CoV-2-Positivität in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen zu entwickeln, zu validieren und so eine rasche Entscheidung über die Notwendigkeit erweiterter Hygienemaßnahmen zu ermöglichen. Basierend auf Patientendaten des Universitätsklinikums Gießen wurde ein logistisches Regressionsmodell erstellt und hinsichtlich Gesamtleistung, Erklärungsgüte, Diskriminierungsfähigkeit und diagnostischer Leistungsparameter geprüft. Hierfür wurden bei Aufnahme von Patienten in die Zentrale Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen standardmäßig erhobene klinische und laborchemische Parameter genutzt und um die retrospektiv ermittelte 7-Tage-Inzidenz des Zuweisungslandkreises ergänzt. Die Leistungsfähigkeit der Modelle wurde mit der Leistungsfähigkeit einer alleinigen Antigen-Schnelltestung verglichen.

Die Modelle zeigten eine signifikante Gesamtleistung (Omnibus-Test, $p < 0,05$), eine akzeptable bis sehr gute Erklärungsgüte (Nagelkerkes R^2 : 0,280 – 0,619) sowie eine akzeptable bis exzellente Diskriminierungsfähigkeit (AUC: 0,798 – 0,888). Allerdings erwiesen sich epidemiologische Parameter wie die 7-Tage-Inzidenz als wenig zuverlässige Prädiktoren. Im Vergleich zur alleinigen Antigen-Schnelltestung zeigten die Modelle zwar eine höhere Sensitivität bei einem vergleichbaren negativen Vorhersagewert, waren jedoch hinsichtlich Spezifität und positiven Vorhersagewert unterlegen. Besonders Schwankungen der 7-Tage-Inzidenz beeinträchtigten die Stabilität der Modelle stark, ebenso zeigten sich Instabilitäten in der Zusammensetzung der Modellprädiktoren bei sich ändernden Bedingungen. Auch die Integration der Antigen-Schnelltestung als Prädiktor führte zu keiner ausreichenden Verbesserung der Modellstabilität.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die erstellten Vorhersagemodelle zwar initial gute Leistungsparameter aufwiesen, aber aufgrund ihrer Instabilität keine zuverlässige Grundlage für die Entscheidung über erweiterte Hygienemaßnahmen darstellen. Diese sollte weiterhin auf einer individuellen klinischen Einschätzung beruhen, die anamnestische Informationen und Symptome in Verbindung mit dem Ergebnis der Antigen-Schnelltestung berücksichtigt.

6 Summary

The presented study aimed to develop and validate a predictive model for the early assessment of SARS-CoV-2 positivity in the Emergency Department of the University Hospital Giessen, enabling prompt decision-making regarding the need for additional hygiene measures. Based on patient data from the University Hospital Giessen, a logistic regression model was trained and validated for overall performance, explanatory power, discriminatory ability and diagnostic performance metrics. Clinical and laboratory parameters routinely collected at patient admission to the Emergency Department were used and supplemented by the retrospectively determined 7-day incidence rate of the patient's referral district.

The models demonstrated significant overall performance (Omnibus Test, $p < 0.05$), acceptable to very good explanatory power (Nagelkerke's R^2 : 0.280 – 0.619) and acceptable to excellent discriminatory ability (AUC: 0.798 – 0.888). However, epidemiological parameters such as the 7-day incidence rate proved to be unreliable predictors. While the models showed higher sensitivity compared to solo rapid antigen testing and achieved comparable negative predictive values, they were inferior in terms of specificity and positive predictive value. Variations in the 7-day incidence strongly affected the stability of the models and the combination of predictors also demonstrated instability under changing conditions. Even integrating rapid antigen testing as a predictor did not sufficiently improve stability.

These findings highlight that while the developed predictive models initially showed good performance metrics, their instability makes them unsuitable as a reliable basis for decision-making regarding additional hygiene measures. The decision on the need for such measures should continue to rely on individualized clinical assessment that takes the patient's medical history, clinical symptoms and the result of rapid antigen testing into account.

7 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2
Ag-ST	Antigen-Schnelltest
AP	Alkalische Phosphatase
ARDS	acute resoiratory distress syndrome
AUC	Area under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
cm	centimeter
COVID-19	coronavirus disease
Cq	quantification cycle
CRP	C-reaktives Protein
Ct	cycle threshold
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EU	Europäische Union
FPR	False Positive Rate (falsch-positiv-Rate)
γGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCoV-229E	Humanes Coronavirus 229E
HCoV-HKU1	Humanes Coronavirus HKU1
HCoV-NL63	Humanes Coronavirus NL63
HCoV-OC43	Humanes Coronavirus OC43
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgM	Immunglobulin M
IQR	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LASSO	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LK	Landkreis

m	Meter
MCH	mean corpuscular Haemoglobin (mittleres korpuskuläres Hämoglobin)
MCV	mean corpuscular volume (mittleres Erythrozyten-Einzelvolumen)
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
ML	Machine Learning
n.a.	nicht angegeben
n/a	not applicable (nicht zutreffend)
neg	negativ
NPI	nicht pharmazeutische Intervention
NPV	negative predictive value (negativer Vorhersagewert)
PLZ	Postleitzahl
pos	positiv
PPV	positive predictive value (positiver Vorhersagewert)
PTA	Phosphotungstic Acid (Phosphorwolframsäure)
RDW	red cell distribution (Erythrozytenverteilungsbreite)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	receiver operating characteristics
RT-(q)PCR	(quantitative) Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SAGO	Scientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens
SARS-CoV	severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SSE	superspreading event
TPR	True Positive Rate (richtig-positiv-Rate)
TRAIN	Trainingsdatensatz
U	Unit (Einheit)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAL	Validierungsdatensatz
VOC	Variant of Concern
VOI	Variant of Interest
WHO	World Health Organization
XGBoost	Extreme Gradient Boosting
ZNA	Zentrale Notaufnahme

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2, Isolat SARS-CoV-2/Italy-INMI1). Elektronenmikroskopie, Negativkontrastierung (PTA). Maßstab: 100 nm.....	2
Abbildung 2: schematische Darstellung des Aufbaus von SARS-CoV-2	3
Abbildung 3: Transmissionswege SARS-CoV-2	17
Abbildung 4: Verlauf der Modellentwicklung und -validierung.....	31
Abbildung 5: Zuordnung Einweisungsdiagnose zu sechs Aufnahmeclustern.....	34
Abbildung 6: Erstellung von drei Vormodellen aus dem Trainingsdatensatz unter besonderer Berücksichtigung der 7-Tage-Inzidenz.....	39
Abbildung 7: Aufbau der 4-Felder-Tafel zur Bestimmung von Sensitivität, Spezifität, positivem (PPV) und negativem Vorhersagewert (NPV).....	42
Abbildung 8: Anzahl (Anteil) der zugewiesenen Patienten nach Landkreis	46
Abbildung 9: Verlauf der 7-Tage-Inzidenz im Landkreis Gießen vom 27.11.2020 – 28.04.2021	47
Abbildung 10: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für pre-TRAIN1-3	56
Abbildung 11: Gegenüberstellung der ROC-Kurven zwischen TRAIN und VAL.....	62
Abbildung 12: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für TRAIN Ag-ST und VAL Ag-ST	62
Abbildung 13: Gegenüberstellung von Sensitivität, Spezifität und positivem (PPV) und negativem Vorhersagewert (NPV) für VAL, VAL Ag-ST und der Antigen-Schnelltestung innerhalb des Validierungsdatensatzes (Ag-ST (V))	64
Abbildung 14: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für VAL und VAL Ct<=30 (blau) und VAL Ag-ST und VAL Ag-ST Ct<=30 (grün).....	66
Abbildung 15: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für VAL, VAL Dez/Jan/Feb (Dezember/Januar/Februar) und VAL Mär/Apr (März/April).....	68
Abbildung 16: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für VAL Ag-ST, VAL Ag-ST Dez/Jan/Feb (Dezember/Januar/Februar) und VAL Ag-ST Mär/Apr (März/April).....	68
Abbildung 17: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für VAL, VAL 7-d-Inz (7-Tage-Inzidenz) <=140 und VAL 7-d-Inz >= 160	70
Abbildung 18: Gegenüberstellung der ROC-Kurven für VAL Ag-ST, VAL Ag-ST 7-d-Inz (7-Tage-Inzidenz) <=140 und VAL Ag-ST 7-d-Inz >= 160	70
Abbildung 19: Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter von VAL (blau), VAL Ag-ST (grün) und Antigen-Schnelltestung im Validierungsdatensatz (rot) in Abhängigkeit des C _t -Wertes (a/b), unterschiedlicher Zeiträume (c/d) und unterschiedlicher 7-Tage-Inzidenzen (e/f).....	73

Abbildung 20: Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter für VAL in Abhängigkeit zur 7-Tage-Inzidenz (7dl).....	74
Abbildung 21: Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter für VAL Ag-ST in Abhängigkeit zur 7-Tage-Inzidenz (7dl).....	75
Abbildung 22: Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter für die Antigenschnelltestung innerhalb des Validierungsdatensatzes in Abhängigkeit zur 7-Tage-Inzidenz (7dl)	75

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht VOC seit Beginn der Pandemie inkl. ehemaliger VOC (aktuell keine epidemiologische Bedeutung).....	4
Tabelle 2: Übersicht Symptome bei COVID-19.....	7
Tabelle 3: Übersicht Sensitivitäten Antigen-Tests.....	12
Tabelle 4: Übersicht zu epidemiologischen Kennwerten bei SARS-CoV-2	18
Tabelle 5: Übersicht über in der EU zugelassene COVID-19-Impfstoffe	22
Tabelle 6: Definitionen der Gütekriterien diagnostischer Tests.....	25
Tabelle 7: Übersicht über ausgewählte Vorhersagemodelle mit zugehöriger Area Under the Curve (AUC) der receiver operating characteristics (ROC) der entsprechenden Modelle.....	27
Tabelle 8: im Rahmen der Datenerfassung initial erhobene Parameter	32
Tabelle 9: Ergänzung der in Tabelle 8 genannten initial erfassten Parameter	35
Tabelle 10: deskriptive Untersuchung kategorialer Variablen.....	35
Tabelle 11: deskriptive Untersuchung kontinuierlicher Variablen	36
Tabelle 12: Systeme zur Bestimmung der laborchemischen Parameter	44
Tabelle 13: im Rahmen der Dissertation verwendete Software	44
Tabelle 14: Verteilung der kategorialen Patientencharakteristika im Gesamtdatensatz und stratifiziert nach Ergebnis der PCR-Testung	48
Tabelle 15: Verteilung der kontinuierlichen Patientencharakteristika im Gesamtdatensatz stratifiziert nach Ergebnis der PCR-Testung	49
Tabelle 16: Übersicht über und Prüfung auf Unterschiede kategorialer Variablen zwischen Trainings (TRAIN)- und Validierungsdatenset (VAL).....	50
Tabelle 17: Übersicht über und Prüfung auf Unterschiede kontinuierlicher Variablen zwischen Trainings (TRAIN)- und Validierungsdatenset (VAL).....	51
Tabelle 18: Identifizierung möglicher Prädiktoren anhand der Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten B.....	52
Tabelle 19: Korrelationsmatrix der kontinuierlichen Prädiktoren.....	53
Tabelle 20: Gegenüberstellung pre-TRAIN1-3: 7-Tage-Inzidenz Landkreis und 7-Tage-Inzidenz Kommune.....	55
Tabelle 21: AUC für pre-TRAIN 1-3	56
Tabelle 22: Gegenüberstellung der Zielparameter für preTRAIN1-3 und Antigen-Schnelltest.....	57
Tabelle 23: Modellstatistiken Trainingsmodell (TRAIN)	58
Tabelle 24: Modellstatistiken Trainingsmodell + Antigen-Schnelltest (TRAIN Ag-ST) ..	59
Tabelle 25: Modellstatistiken Validierungsmodell (VAL)	60

Tabelle 26: Modellstatistiken Validierungsmodell + Antigen-Schnelltest (VAL Ag-ST) .60	
Tabelle 27: Gegenüberstellung der Modellgüte zwischen TRAIN u. VAL und TRAIN Ag-ST u. VAL Ag-ST.....61	61
Tabelle 28: Gegenüberstellung der Sensitivität, Spezifität und positivem (PPV) und negativem (NPV) Vorhersagewert für TRAIN und VAL und für TRAIN Ag-ST und VAL Ag-ST 63	63
Tabelle 29: Gegenüberstellung der 4-Felder Tafeln für VAL, VAL Ag-ST und der innerhalb des Validierungsdatensatzes durchgeführten Antigen-Schnelltestung 64	64
Tabelle 30: Gegenüberstellung der Modellgüte zwischen VAL (Ag-ST) und VAL (Ag-ST) Ct<=30.....65	65
Tabelle 31: Gegenüberstellung der Modellgüte zwischen VAL (Ag-ST), VAL (Ag-ST) Dezember/Januar/Februar (Dez/Jan/Feb) und VAL (Ag-ST) März/April (Mär/Apr).....67	67
Tabelle 32: Gegenüberstellung der Modellgüte zwischen VAL (Ag-ST), VAL (Af-ST) 7-d-Inz (7-Tage-Inzidenz) <=140 und VAL (Ag-ST) 7-d-Inz >=160 69	69
Tabelle 33: Gegenüberstellung der diagnostischen Leistungsparameter von VAL, VAL Ag-ST und Ag-ST (V) in Abhängigkeit des C _t -Wertes, unterschiedlicher Zeiträume und unterschiedlicher 7-Tage-Inzidenzen 72	72
Tabelle 34: zugehörige ICD-Codes zum Cluster Infektionskrankheit.....132	132
Tabelle 35: zugehörige ICD-Codes zum Cluster Kreislauf und Atmung 133	133
Tabelle 36: zugehörige ICD-Codes zum Cluster Verdauung, Abdomen, Hartrakt und Stoffwechsel.....134	134
Tabelle 37: zugehörige ICD-Codes zum Cluster Nervensystem.....135	135
Tabelle 38: zugehörige ICD-Codes zum Cluster muskuloskelettales System 136	136
Tabelle 39: zugehörige ICD-Codes zum Cluster Sonstiges oder unspezifische Symptome 137	137
Tabelle 40: Anzahl und Anteil der zugewiesenen Patienten nach Landkreis gesamt.138	138
Tabelle 41: Überprüfung der Varianzhomogenität (Levene), der Unterschiede zwischen den Mittelwerten (ANOVA) sowie der Unterschiede zwischen den Mittelwerten bei Annahme einer fehlenden Varianzhomogenität (Welch) zwischen TRAIN und VAL für alle Variablen.....139	139
Tabelle 42: Analysis of Variance (ANOVA) der kontinuierlichen Variablen zwischen Trainings (TRAIN)- und Validierungsdatensatz (VAL).....140	140
Tabelle 43: Identifikation möglicher Prädiktoren innerhalb des Trainingsdatensatzes anhand des Signifikanzniveaus des Regressionskoeffizienten (B) der jeweils durchgeführten logistischen Regression 141	141
Tabelle 44: logistische Regression für pre-TRAIN 1 142	142
Tabelle 45: logistische Regression für pre-TRAIN 2 142	142

Tabelle 46: logistische Regression für pre-TRAIN 3	143
Tabelle 47: Vormodell 1 (pre-TRAIN1).....	143
Tabelle 48: Vormodell 2 (pre-TRAIN2).....	144
Tabelle 49: Vormodell 3 (pre-TRAIN3), wird zu Trainingsmodell (TRAIN).....	145
Tabelle 50: logistische Regression für TRAIN Ag-ST	145

10 Literaturverzeichnis

1. WHO - Pneumonia of unknown cause – China.
<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
Stand: 05.01.2020
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med. 2020;382(8):727–33.
3. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1 – complete genome - Nucleotide – NCBI.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3> Stand: 17.01.2020
4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. *The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*. Nat Microbiol. 2020;5(4):536–44.
5. WHO - Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it
[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) Stand: 11.02.2020
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet. 2020;395(10223):497–506.
7. WHO statement on novel coronavirus in Thailand.
<https://www.who.int/news/item/13-01-2020-who-statement-on-novel-coronavirus-in-thailand> Stand: 13.01.2020
8. Robert Koch-Institut: *SARS-CoV-2: Informationen des Robert Koch-Instituts zu empfohlenen Infektionsschutzmaßnahmen und Zielen*. Epid Bull. 2020;7:5-6.

9. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR*. Euro Surveill. 2020;25(3):2000045.
10. WHO - Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 17 January 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020) Stand: 17.01.2020
11. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. *A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster*. Lancet. 2020;395(10223):514–23.
12. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia*. N Engl J Med. 2020;382(13):1199–207.
13. WHO - Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> Stand: 29.03.2020
14. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, et al. *Airborne transmission of respiratory viruses*. Science. 2021;373(6558):eabd9149.
15. WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)) Stand: 30.01.2020

16. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19.
<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
Stand: 11.03.2020
17. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Integration von SARS-CoV-2 als Erreger von Infektionen in der endemischen Situation in die Empfehlung der KRINKO „Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten“*. Bundesgesundheitsbl. 2023;66:1279-1301.
18. Ziebuhr J. *Coronaviren*. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 2016;479-482.
19. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. *Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses*. Trends Microbiol. 2016;24(6):490-502.
20. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. *Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome*. N Engl J Med. 2003;348(20):1967–76.
21. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. *A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome*. N Engl J Med. 2003;348(20):1953–66.
22. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, et al. *Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome*. Science. 2003;300(5624):1394–9.
23. Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. *Severe acute respiratory syndrome*. Nat Med. 2004;10(Suppl 12):88–97.
24. WHO - Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003.
<https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003> Stand: 31.12.2003

25. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. *Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia*. N Engl J Med. 2012;367(19):1814–20.
26. Mariano G, Farthing RJ, Lale-Farjat SLM, Bergeron JRC. *Structural Characterization of SARS-CoV-2: Where We Are, and Where We Need to Be*. Front Mol Biosci. 2020;7:605236.
27. Li W, Moore MJ, Vasllieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. *Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus*. Nature. 2003;426(6965):450–4.
28. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*. Lancet. 2020;395(10224):565–74.
29. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. *Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2*. Nature. 2020;581(7807):221–4.
30. Chi X, Yan R, Zhang J, Zhang G, Zhang Y, Hao M, et al. *A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2*. Science. 2020;369(6504):650–5.
31. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veessler D. *Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein*. Cell. 2020;181(2):281-292.e6.
32. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. *Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019*. Nature. 2020;581(7809):465–9.
33. Cui J, Li F, Shi ZL. *Origin and evolution of pathogenic coronaviruses*. Nat Rev Microbiol. 2018;17(3):181–92.
34. Shi Z, Hu Z. *A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus*. Virus Res. 2008;133(1):74–87.

35. Mohd HA, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir*. Virol J. 2016;13(1):1–7.
36. WHO - Preliminary Report for the Scientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens (SAGO).
<https://www.who.int/publications/m/item/scientific-advisory-group-on-the-origins-of-novel-pathogens-report> Stand: 09.06.2022
37. Zhou P, Yang X lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. Nature. 2020;579(7798):270–3.
38. Domingo E, Holland JJ. *RNA virus mutations and fitness for survival*. Annu Rev Microbiol. 1997;51:151–78.
39. WHO - Tracking SARS-CoV-2 variants.
<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
Stand: 15.03.2023
40. Cov-Lineages.
https://cov-lineages.org/lineage_list.html zuletzt abgerufen: 17.11.2024
41. Saberiyani M, Karimi E, Khademi Z, Movahhed P, Safi A, Mehri-Ghahfarrokhi A. *SARS-CoV-2: phenotype, genotype, and characterization of different variants*. Cell Mol Biol Lett. 2022;27(1):1–19.
42. Young M, Crook H, Scott J, Edison P. *Covid-19: virology, variants, and vaccines*. BMJ Med. 2022;1(1):e000040.
43. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. *Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation*. Front Public Health. 2021;8:582932.
44. Gupta A, Madhavan M v., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. *Extrapulmonary manifestations of COVID-19*. Nat Med. 2020;26(7):1017–32.

-
45. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. *Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research*. BMJ Open. 2020;10(8):e039652.
 46. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. *Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Netw Open. 2022;5(8):e2228008.
 47. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA. 2020 ;323(11):1061–9.
 48. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K, et al. *Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis*. Lancet Infect Dis. 2020;20(9):1043–50.
 49. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. *Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City*. N Engl J Med. 2020;382(24):2372–4.
 50. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med. 2020;382(18):1708–20.
 51. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. *Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis*. J Prev Med Hyg. 2020;61(3):E304–E312.
 52. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. *Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis*. J Med Virol. 2020;92(6):612–7.
 53. Maechler F, Gertler M, Hermes J, van Loon W, Schwab F, Piening B, et al. *Epidemiological and clinical characteristics of SARS-CoV-2 infections at a testing site in Berlin, Germany, March and April 2020—a cross-sectional study*. Clin Microbiol Infect. 2020;26(12):1685.e7–1685.e12.

54. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888#doc13776792bodyText8 Stand: 26.11.2021
55. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. *Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19*.
https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6511.26/Diagnose-und-Therapie-Hinweise_Covid-19_STAKOB_U24_FINAL_ONLINESTELLUNG_clean_20230208.pdf;jsessionid=BCAE3CCBE669DF40A3BF22CECDAD6302?sequence=12 Stand: 08.02.2023
56. Whitaker M, Elliott J, Bodinier B, Barclay W, Ward H, Cooke G, et al. *Variant-specific symptoms of COVID-19 in a study of 1,542,510 adults in England*. Nat Commun. 2022;13(1):6856.
57. Zhang W, Cheng W, Luo L, Ma Y, Xu C, Qin P, et al. *Secondary Transmission of Coronavirus Disease from Presymptomatic Persons, China*. Emerg Infect Dis. 2020;26(8):1924–6.
58. Oran DP, Topol EJ. *Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection*. Ann Intern Med. 2020;173(5):362–8.
59. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. *A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19*. J of Microbiol Immunol and Infect. 2021;54(1):12–6.
60. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. *Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. Travel Med Infect Dis. 2020;34:101623.
61. AWMF – S3-Leitlinie Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19 – Living Guideline.
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/113-001> Stand: 23.09.2024

62. Mardani R, Vasmehjani AA, Zali F, Gholami A, Mousavi Nasab SD, Kaghazian H, et al. *Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study*. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e43.
63. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, Khatami A, J. Turner R, Mansournia MA, et al. *Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis*. Microb Pathog. 2020;147:104390.
64. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. *Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Scand J Clin Lab Invest. 2020;80(6):441–7.
65. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. *Chest CT findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Relationship to duration of infection*. Radiology. 2020;295(3):685–91.
66. de Smet K, de Smet D, Ryckaert T, Laridon E, Heremans B, Vandenbulcke R, et al. *Diagnostic performance of chest CT for SARS-CoV-2 infection in individuals with or without COVID-19 symptoms*. Radiology. 2020;298(1):E30–7.
67. Goyal N, Chung M, Bernheim A, Keir G, Mei X, Huang M, et al. *Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review for Radiologists*. J Thorac Imaging. 2020;35(4):211–8.
68. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. *Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19*. Radiology. 2020;296(2):E72–8.
69. Kuo BJ, Lai YK, Tan MLM, Goh XYC. *Utility of screening chest radiographs in patients with asymptomatic or minimally symptomatic COVID-19 in Singapore*. Radiology. 2021;298(3):E131–40.

-
70. Antoch G, Urbach H, Mentzel HJ, Reimer P, Weber W, Wujciak D. SARS-CoV-2/COVID-19: *Empfehlungen für die Radiologische Versorgung - Eine Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR), der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (DeGIR), des Berufsverbands der Neuroradiologen (BDNR) und des Berufsverbands der Radiologen (BDR)*. Rofo. 2020;192(5):418–21.
71. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. *The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleischner society*. Radiology. 2020;296(1):172–80.
72. WHO - Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-lab-testing-2021.1-eng>
Stand: 25.06.2021
73. Brümmer LE, Katzenschlager S, Gaeddert M, Erdmann C, Schmitz S, Bota M, et al. *Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis*. PLoS Med. 2021;18(8):e1003735.
74. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. *Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019*. Clin Infect Dis. 2020;71(16):2027–34.
75. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, et al. *Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis*. BMJ. 2020;370:m2516.
76. Au WY, Cheung PPH. *Diagnostic performances of common nucleic acid tests for SARS-CoV-2 in hospitals and clinics: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Microbe. 2021;2(12):e704–14.
77. RKI - Hinweise zur Testung von Patientinnen und Patienten auf SARS-CoV-2
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html?nn=2386228 Stand: 20.12.2023

78. Lee RA, Herigon JC, Benedetti A, Pollock NR, Denkinger CM. *Performance of saliva, oropharyngeal swabs, and nasal swabs for SARS-CoV-2 molecular detection: A systematic review and meta-analysis*. J Clin Microbiol. 2021;59(5):e02881–20.
79. Mosscrop L, Watber P, Elliot P, Cooke G, Barclay W, Freemont PS, et al. Evaluation of the impact of pre-analytical conditions on sample stability for the detection of SARS-CoV-2 RNA. J Virol Methods. 2022 Nov 1;309:114607.
80. Rogers AA, Baumann RE, Borillo GA, Kagan RM, Batterman HJ, Galdzicka MM, et al. *Evaluation of Transport Media and Specimen Transport Conditions for the Detection of SARS-CoV-2 by Use of Real-Time Reverse Transcription-PCR*. J Clin Microbiol 2020;58(8):e00708–20.
81. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. *Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples*. Clin Infect Dis. 2020;71(10):2663–6.
82. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Bernal JL, Saliba V, Ellis J, et al. *Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020*. Euro Surveill. 2020;25(32):2001483.
83. Rhoads D, Peaper DR, She RC, Nolte FS, Wojewoda CM, Anderson NW, et al. *College of American Pathologists (CAP) Microbiology Committee Perspective: Caution Must Be Used in Interpreting the Cycle Threshold (Ct) Value*. Clin Infect Dis. 2021;72(10):e685–6.
84. Vierbaum L, Wojtalewicz N, Grunert HP, Lindig V, Duehring U, Drosten C, et al. *RNA reference materials with defined viral RNA loads of SARS-CoV-2-A useful tool towards a better PCR assay harmonization*. PLoS One. 2022;17(1):e0262656.
85. Pekosz A, Parvu V, Li M, Andrews JC, Manabe YC, Kodsí S, et al. *Antigen-Based Testing but Not Real-Time Polymerase Chain Reaction Correlates With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Culture*. Clin Infect Dis. 2021;73(9):e2861–6.

-
86. RKI – COVID-19: Entlassungskriterien aus der Isolierung, Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte.
https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6867/20_0316_Entlasskriterien_A3_V11.pdf?sequence=1&isAllowed=y Stand: 02.07.2020
87. Lindner AK, Nikolai O, Kausch F, Wintel M, Hommes F, Gertler M, et al. *Head-to-head comparison of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid test with self-collected nasal swab versus professional-collected nasopharyngeal swab*. Eur Respir J. 2021;57(4):2003961.
88. Klein JAF, Krüger LJ, Tobian F, Gaeddert M, Lainati F, Schnitzler P, et al. *Head-to-head performance comparison of self-collected nasal versus professional-collected nasopharyngeal swab for a WHO-listed SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic test*. Med Microbiol Immunol. 2021;210(4):181–6.
89. Cassuto NG, Gravier A, Colin M, Theillay A, Pires-Roteira D, Pallay S, et al. *Evaluation of a SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic test as a self-test: Diagnostic performance and usability*. J Med Virol. 2021;93(12):6686–92.
90. Scheiblaue H, Filomena A, Nitsche A, Puyskens A, Corman VM, Drosten C, et al. *Comparative sensitivity evaluation for 122 CE-marked rapid diagnostic tests for SARS-CoV-2 antigen, Germany, September 2020 to April 2021*. Euro Surveill. 2021;26(44):2100441.
91. Corman VM, Haage VC, Bleicker T, Schmidt ML, Mühlemann B, Zuchowski M, et al. *Comparison of seven commercial SARS-CoV-2 rapid point-of-care antigen tests: a single-centre laboratory evaluation study*. Lancet Microbe. 2021;2(7):e311–9.
92. Dinnes J, Sharma P, Berhane S, van Wyk SS, Nyaaba N, Domen J, et al. *Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection*. Cochrane Database Syst Rev. 2022;7(7):CD013705.
93. Schuit E, Veldhuijzen IK, Venekamp RP, van den Bijllaardt W, Pas SD, Lodder EB, et al. *Diagnostic accuracy of rapid antigen tests in asymptomatic and presymptomatic close contacts of individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection: cross sectional study*. BMJ. 2021;374:n1676.

-
94. Bender JK, Meyer ED, Sandfort M, Matysiak-Klose D, Bojara G, Hellenbrand W. *Low Sensitivity of Rapid Antigen Tests to Detect Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections Before and on the Day of Symptom Onset in Nursing Home Staff and Residents, Germany, January–March 2021*. J Infect Dis. 2021;224(11):1987–9.
95. Smith RL, Gibson LL, Martinez PP, Ke R, Mirza A, Conte M, et al. *Longitudinal Assessment of Diagnostic Test Performance Over the Course of Acute SARS-CoV-2 Infection*. J Infect Dis. 2021 Sep 9;224(6):976–82.
96. Fernandez-Montero A, Argemi J, Antonio Rodríguez J, Ari AH, Moreno-Galarraga L. Validation of a rapid antigen test as a screening tool for SARS-CoV-2 infection in asymptomatic populations. Sensitivity, specificity and predictive values. EClinicalMedicine. 2021;37:100954.
97. Leber W, Lammel O, Siebenhofer A, Redlberger-Fritz M, Panovska-Griffiths J, Czypionka T. *Comparing the diagnostic accuracy of point-of-care lateral flow antigen testing for SARS-CoV-2 with RT-PCR in primary care (REAP-2)*. EClinicalMedicine. 2021;38:101011.
98. Paul G, Plecko T, Sethi S, Schilling T, Wienand O, Jürgensen J S, Menzel C U: *Klinische Performance eines neuen SARS-CoV-2-Antigen-Tests in der Notaufnahme eines Maximalversorgers*. Epid Bull. 2021;3:10–15.
99. Wagenhäuser I, Knies K, Hofmann D, Rauschenberger V, Eisenmann M, Reusch J, et al. *Virus variant–specific clinical performance of SARS coronavirus two rapid antigen tests in point-of-care use, from November 2020 to January 2022*. Clin Microbiol Infect. 2023;29(2):225–32.
100. Puhach O, Meyer B, Eckerle I. *SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics*. Nat Rev Microbiol. 2022;21(3):147–61.
101. Ke R, Martinez PP, Smith RL, Gibson LL, Mirza A, Conte M, et al. *Daily longitudinal sampling of SARS-CoV-2 infection reveals substantial heterogeneity in infectiousness*. Nat Microbiol. 2022;7(5):640–52.

102. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. *Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea*. JAMA Intern Med. 2020;180(11):1447–52.
103. Hall SM, Landaverde L, Gill CJ, Yee GM, Sullivan M, Doucette-Stamm L, et al. *Comparison of anterior nares CT values in asymptomatic and symptomatic individuals diagnosed with SARS-CoV-2 in a university screening program*. PLoS One. 2022;17(7):e0270694.
104. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. *Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19*. Nat Med. 2020;26(5):672–5.
105. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. *Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility*. N Engl J Med. 2020;382(22):2081–90.
106. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. *Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany*. N Engl J Med. 2020;382(10):970–1.
107. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. *Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19*. JAMA. 2020;323(14):1406–7.
108. Glenet M, Lebreil AL, Heng L, N'Guyen Y, Meyer I, Andreoletti L. *Asymptomatic COVID-19 Adult Outpatients identified as Significant Viable SARS-CoV-2 Shedders*. Sci Rep. 2021;11(1):1–6.
109. Killingley B, Mann AJ, Kalinova M, Boyers A, Goonawardane N, Zhou J, et al. *Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults*. Nat Med. 2022;28(5):1031–41.
110. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. *Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study*. BMJ. 2020;369:m1443.

111. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. *Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19*. Lancet Infect Dis. 2020;20(6):656–7.
112. Kim MC, Cui C, Shin KR, Bae JY, Kweon OJ, Lee MK, et al. *Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19*. N Engl J Med. 2021;384(7):671–3.
113. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. *SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Microbe. 2021;2(1):e13–22.
114. Aydiillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. *Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer*. N Engl J Med. 2020;383(26):2586–8.
115. Puhach O, Adea K, Hulo N, Sattonnet P, Genecand C, Iten A, et al. *Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated individuals infected with ancestral, Delta or Omicron SARS-CoV-2*. Nat Med. 2022;1–1.
116. Tan ST, Kwan AT, Rodríguez-Barraquer I, Singer BJ, Park HJ, Lewnard JA, et al. *Infectiousness of SARS-CoV-2 breakthrough infections and reinfections during the Omicron wave*. Nat Med. 2023;29(2):358–65.
117. RKI - Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie Fachwörter-Definitionen-Interpretationen.
https://www.rki.de/DE/Content/Service/Publikationen/Fachwoerterbuch_Infektionsschutz.pdf?__blob=publicationFile zuletzt abgerufen: 17.11.2024
118. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. *High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice — Skagit County, Washington, March 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;69(19):606–10.
119. Miller SL, Nazaroff WW, Jimenez JL, Boerstra A, Buonanno G, Dancer SJ, et al. *Transmission of SARS-CoV-2 by inhalation of respiratory aerosol in the Skagit Valley Chorale superspreading event*. Indoor Air. 2021;31(2):314–23.

120. Morawska L, Cao J. *Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality*. Environ Int. 2020;139:105730.
121. Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK. *Airborne transmission of SARS-CoV-2*. Science. 2020;370(6514):303–4.
122. Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. *Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2*. Lancet. 2021;397(10285):1603–5.
123. Lednicky JA, Lauzard M, Fan ZH, Jutla A, Tilly TB, Gangwar M, et al. *Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients*. Int J Infect Dis. 2020;100:476–82.
124. Chia PY, Coleman KK, Tan YK, Ong SWX, Gum M, Lau SK, et al. *Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients*. Nat Commun. 2020;11(1):1–7.
125. Lewis D. *Why the WHO took two years to say COVID is airborne*. Nature. 2022;604(7904):26–31.
126. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. *Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1*. N Eng J Med. 2020;382(16):1564–7.
127. Ahn JY, An S, Sohn Y, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. *Environmental contamination in the isolation rooms of COVID-19 patients with severe pneumonia requiring mechanical ventilation or high-flow oxygen therapy*. J Hosp Infect. 2020;106(3):570–6.
128. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen HL, Chan MCW, et al. *Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions*. Lancet Microbe. 2020;1(1):e10.
129. Harvey AP, Fuhrmeister ER, Cantrell ME, Pitol AK, Swarthout JM, Powers JE, et al. *Longitudinal Monitoring of SARS-CoV-2 RNA on High-Touch Surfaces in a Community Setting*. Environ Sci Technol Lett. 2021;8(2):168–75.

-
130. Harrison AG, Lin T, Wang P. *Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis*. Trends Immunol. 2020;41(12):1100–15.
131. Jing QL, Liu MJ, Zhang Z Bin, Fang LQ, Yuan J, Zhang AR, et al. *Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study*. Lancet Infect Dis. 2020;20(10):1141–50.
132. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. *Household Secondary Attack Rates of SARS-CoV-2 by Variant and Vaccination Status: An Updated Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Netw Open. 2022;5(4):e229317.
133. Bulfone TC, Malekinejad M, Rutherford GW, Razani N. *Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review*. J Infect Dis. 2021;223(4):550–61.
134. Liu L, Li Y, Nielsen P V., Wei J, Jensen RL. *Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people*. Indoor Air. 2017;27(2):452–62.
135. Zhang N, Chen W, Chan PT, Yen HL, Tang JWT, Li Y. *Close contact behavior in indoor environment and transmission of respiratory infection*. Indoor Air. 2020;30(4):645–61.
136. Sachdev DD, Brosnan HK, Reid MJA, Kirian M, Cohen SE, Nguyen TQ, et al. *Outcomes of Contact Tracing in San Francisco, California—Test and Trace During Shelter-in-Place*. JAMA Intern Med. 2021;181(3):381–3.
137. Sun K, Wang W, Gao L, Wang Y, Luo K, Ren L, et al. *Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2*. Science. 2021;371(6526):eabe2424.
138. Wegehaupt O, Endo A, Vassall A. *Superspreading, overdispersion and their implications in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: a systematic review and meta-analysis of the literature*. BMC Public Health. 2023;23(1):1003.
139. Endo A, Abbott S, Kucharski AJ, Funk S. *Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China*. Wellcome Open Res. 2021;5:1–18.

140. Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. *Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence*. Nature. 2005;438(7066):355–9.
141. Adam DC, Wu P, Wong JY, Lau EHY, Tsang TK, Cauchemez S, et al. *Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong*. Nature Med. 2020;26(11):1714–9.
142. Wissenschaftlicher Dienst des Deutschen Bundestages - Zur Wirksamkeit nicht pharmazeutischer Corona-Maßnahmen, Studien und weitere Veröffentlichungen.
<https://www.bundestag.de/resource/blob/900626/3174899882399b984b5b259e69a34d45/WD-9-038-22-pdf.pdf> Stand: 20.05.2022
143. Bundesgesetzblatt – Drittes Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite
https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&start=%2F%2F%2A%5B%40attr_id=%27bgbl120s2397.pdf%27%5D#__bgbl__%2F%2F%2A%5B%40attr_id%3D%27bgbl120s2397.pdf%27%5D__1726312801342
Stand: 18.11.2020
144. Mitglieder des Sachverständigenausschusses nach § 5 Abs 9 IfSG. *Evaluation der Rechtsgrundlagen und Maßnahmen der Pandemiepolitik*.
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/S/Sachverstaendigenausschuss/BER_IfSG-BMG.pdf Stand: 30.06.2022
145. Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, Faber M, Pfoch T, Buda S, et al. *The different periods of COVID-19 in Germany: a descriptive analysis from January 2020 to February 2021*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2021;64(9):1093–106.
146. Sharma M, Mindermann S, Rogers-Smith C, Leech G, Snodin B, Ahuja J, et al. *Understanding the effectiveness of government interventions against the resurgence of COVID-19 in Europe*. Nature Commun. 2021;12(1):1–13.

147. Schuppert A, Polotzek K, Schmitt J, Busse R, Karschau J, Karagiannidis C. *Different spreading dynamics throughout Germany during the second wave of the COVID-19 pandemic: a time series study based on national surveillance data.* Lancet Reg Health Eur. 2021;6:100151.
148. Li Y, Campbell H, Kulkarni D, Harpur A, Nundy M, Wang X, et al. *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. 2021;21(2):193–202.
149. Zhang W, Wu Y, Wen B, Zhang Y, Wang Y, Yin W, et al. *Non-pharmaceutical interventions for COVID-19 reduced the incidence of infectious diseases: a controlled interrupted time-series study.* Infect Dis Poverty. 2023;12(1):1–12.
150. Huang QS, Wood T, Jelley L, Jennings T, Jefferies S, Daniells K, et al. *Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand.* Nat Commun. 2021;12(1):1001.
151. Kraay ANM, Han P, Kambhampati AK, Wikswo ME, Mirza SA, Lopman BA. *Impact of nonpharmaceutical interventions for severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 on Norovirus Outbreaks: an analysis of outbreaks reported by 9 US States.* J Infect Dis. 2021;224(1):9–13.
152. Paul-Ehrlich-Institut - COVID-19-Impfstoffe.
<https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html>
zuletzt abgerufen: 17.11.2024
153. Deutsche Bundesregierung - Impfkampagne gegen Corona startet.
<https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/impfstart-1832496>
Stand: 27.12.2020

-
154. 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. *Empfehlung der STIKO zur Implementierung der COVID-19-Impfung in die Empfehlungen der STIKO 2023 und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung*. Epid Bull. 2023;21:7–48.
155. Polack F, Thomas S, Kitchin N, et al. *Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine*. N Engl J Med. 2020;383:2603–15.
156. Baden L, Sahly H El, Essink B, et al. *Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine*. N Engl J Med. 2021;384:403–16.
157. Voysey M, Clemens S, Madhi S, et al. *Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK*. Lancet. 2021;397:99–111.
158. Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S, Külper-Schiek W, Pilic A, Reda S, et al. *Efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection: interim results of a living systematic review, 1 January to 14 May 2021*. Euro Surveill. 2021;26(28):2100563.
159. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. *BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting*. N Engl J Med. 2021;384(15):1412–23.
160. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. *Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data*. Lancet. 2021;397(10287):1819–29.
161. Nordström P, Ballin M, Nordström A. *Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden*. Lancet. 2022;399(10327):814–23.

162. Ständige Impfkommission. *Beschluss der STIKO zur 14. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung*. Epid Bull. 2021;48:3–14.
163. Külper-Schiek W, Piechotta V, Pilic A, Batke M, Drevet LS, Geurts B, et al. *Facing the Omicron variant—how well do vaccines protect against mild and severe COVID-19? Third interim analysis of a living systematic review*. Front Immunol. 2022;13:940562.
164. Bobrovitz N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C, et al. *Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression*. Lancet Infect Dis. 2023;23(5):556–67.
165. Jalali N, Brustad HK, Frigessi A, MacDonald EA, Meijerink H, Feruglio SL, et al. *Increased household transmission and immune escape of the SARS-CoV-2 Omicron compared to Delta variants*. Nat Commun. 2022;13(1):5706.
166. Mongin D, Bürgisser N, Laurie G, Schimmel G, Vu DL, Cullati S, et al. *Effect of SARS-CoV-2 prior infection and mRNA vaccination on contagiousness and susceptibility to infection*. Nat Commun. 2023;14(1):1–13.
167. Moore S, Hill EM, Tildesley MJ, Dyson L, Keeling MJ. *Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study*. Lancet Infect Dis. 2021;21(6):793–802.
168. Altman DG, Bland JM. *Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity*. BMJ. 1994;308(6943):1552.
169. Altman DG, Bland j. M. *Diagnostic tests 2: Predictive values*. BMJ. 1994;309(6947):102.
170. Monaghan TF, Rahman SN, Agudelo CW, Wein AJ, Lazar JM, Everaert K, et al. *Foundational statistical principles in medical research: Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value*. Medicina (Kaunas). 2021;57(5):503.

171. Banoo S, Bell D, Bossuyt P, Herring A, Mabey D, Poole F, et al. *Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: general principles*. Nat Rev Microbiol. 2010;8(12):S16–28.
172. Trevethan R. *Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice*. Front Public Health. 2017;5:307.
173. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P, Kühne M, Ahlsson A, Balsam P, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373–498.
174. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, et al. *Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability*. N Eng J Med. 2019 ;381(22):2125–34.
175. Carobene A, Milella F, Famiglini L, Cabitza F. *How is test laboratory data used and characterised by machine learning models? A systematic review of diagnostic and prognostic models developed for COVID-19 patients using only laboratory data*. Clin Chem Lab Med. 2022;60(12):1887–1901.
176. Diaz Badial P, Bothorel H, Kherad O, Dussoix P, Tallonneau Bory F, Ramlawi M. *A new screening tool for SARS-CoV-2 infection based on self-reported patient clinical characteristics: the COV19-ID score*. BMC Infect Dis. 2022;22(1):187.
177. Tordjman M, Mekki A, Mali RD, Saab I, Chassagnon G, Guillo E, et al. *Pre-test probability for SARS-Cov-2-related infection score: The PARIS score*. PLoS One. 2020;15(12):e0243342.
178. Soltan AAS, Kouchaki S, Zhu T, Kiyasseh D, Taylor T, Hussain ZB, et al. *Rapid triage for COVID-19 using routine clinical data for patients attending hospital: development and prospective validation of an artificial intelligence screening test*. Lancet Digit Health. 2021;3(2):e78–87.

179. Giamello JD, Paglietta G, Cavalot G, Allione A, Abram S, Dutto L, et al. *A simple tool to help ruling-out Covid-19 in the emergency department: derivation and validation of the LDH-CRP-Lymphocyte (LCL) score*. Emerg Care J. 2020;16(3):128–30.
180. Plante TB, Blau AM, Berg AN, Weinberg AS, Jun IC, Tapson VF, et al. *Development and external validation of a machine learning tool to rule out COVID-19 among adults in the emergency department using routine blood tests: A large, multicenter, real-world study*. J Med Internet Res. 2020;22(12):e24048.
181. Fink DL, Khan PY, Goldman N, Cai J, Hone L, Mooney C, et al. *Development and internal validation of a diagnostic prediction model for COVID-19 at time of admission to hospital*. QJM. 2021;114(10):699–705.
182. Boer AK, Deneer R, Maas M, Ammerlaan HSM, Van Balkom RHH, Thijssen WAHM, et al. *Development and validation of an early warning score to identify COVID-19 in the emergency department based on routine laboratory tests: a multicentre case–control study*. BMJ Open. 2022;12(8):e059111.
183. Yang HS, Hou Y, Vasovic L V., Steel PAD, Chadburn A, Racine-Brzostek SE, et al. *Routine Laboratory Blood Tests Predict SARS-CoV-2 Infection Using Machine Learning*. Clin Chem. 2020;66(11):1396–404.
184. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX: *Applied Logistic Regression*, 3. Auflage, Hoboken, New Jersey, USA, John Wiley & Sons Inc, 2013.
185. Sperrin M, Grant SW, Peek N. *Prediction models for diagnosis and prognosis in Covid-19*. BMJ. 2020;369:m1464.
186. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R: *Multivariate Analysemethoden*, 11. Auflage, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2006.
187. Borges V, Isidro J, Macedo F, Neves J, Silva L, Paiva M, et al. *Nosocomial Outbreak of SARS-CoV-2 in a “Non-COVID-19” Hospital Ward: Virus Genome Sequencing as a Key Tool to Understand Cryptic Transmission*. Viruses. 2021;13(4):604.

188. Feehan AK, Denstel KD, Katzmarzyk PT, Velasco C, Burton JH, Price-Haywood EG, et al. *Community versus individual risk of SARS-CoV-2 infection in two municipalities of Louisiana, USA: An assessment of Area Deprivation Index (ADI) paired with seroprevalence data over time*. PLoS One. 2021;16(11):e0260164.
189. McPadden J, Warner F, Patrick Young H, Hurley NC, Pulk RA, Singh A, et al. *Clinical characteristics and outcomes for 7,995 patients with SARS-CoV-2 infection*. PLoS One. 2021;16:e0243291.
190. Lara BA, Torres F, Holger P, Perales C, Basauri S, Clausdorff H, et al. *Clinical Prediction Tool to Assess the Likelihood of a Positive SARS-Cov-2 (COVID-19) Polymerase Chain Reaction Test in Patients with Flu-like Symptoms*. West J Emerg Med. 2021;22(3):592–8.
191. Ghazi L, Simonov M, Mansour SG, Moledina DG, Greenberg JH, Yamamoto Y, et al. *Predicting patients with false negative SARS-CoV-2 testing at hospital admission: A retrospective multi-center study*. PLoS One. 2021;16(5):e0251376.
192. Chou EH, Wang CH, Hsieh YL, Namazi B, Wolfshohl J, Bhakta T, et al. *Clinical Features of Emergency Department Patients from Early COVID-19 Pandemic that Predict SARS-CoV-2 Infection: Machine-learning Approach*. West J Emerg Med. 2021;22(2):244–51.
193. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek WK, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, et al. *Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020*. Euro Surveill. 2020;25(16):2000508.
194. Lim ZN, Mills R, Geyzel L van, Cummins C, Darren A, Jyothish D. *Diagnostic accuracy of presenting symptoms in predicting SARS-CoV-2-positivity*. Arch Dis Child. 2021;106(Suppl 1):A205–6.
195. Dixon BE, Wools-Kaloustian KK, Fadel WF, Duszynski TJ, Yiannoutsos C, Halverson PK, et al. *Symptoms and symptom clusters associated with SARS-CoV-2 infection in community-based populations: Results from a statewide epidemiological study*. PLoS One. 2021;16:e0241875.

-
196. Flier JS, Underhill LH, Saper CB, Breder CD. *The neurologic basis of fever*. N Engl J Med. 1994;330 26(26):1880–6.
197. Schneider A, Kirsten H, Lordick F, Lordick F, Lubbert C, Braun A. *Covid-19 in outpatients—Is fever a useful indicator for SARS-CoV-2 infection?* PLoS One. 2021;16(2):e0246312.
198. Young BE, Fong SW, Chan YH, Mak TM, Ang LW, Anderson DE, et al. *Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: an observational cohort study*. Lancet. 2020;396(10251):603–11.
199. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. *The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries*. PLoS One. 2020 Jun 1;15(6):e0234765.
200. Varela FH, Scotta MC, Polese-Bonatto M, Sartor ITS, Ferreira CF, Fernandes IR, et al. *Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian cohort: Likely role of lower transmission in the community*. J Glob Health. 2021;11:1–5.
201. Dressler A, Finci I, Wagner-Wiening C, Eichner M, Brockmann SO. *Epidemiological analysis of 3,219 COVID-19 outbreaks in the state of Baden-Wuerttemberg, Germany*. Epidemiol Infect. 2021;149:e101.
202. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Pearson CAB, et al. *Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics*. Nat Med. 2020;26(8):1205–11.
203. Dykgraaf SH, Matenge S, Desborough J, Sturgiss E, Dut G, Roberts L, et al. *Protecting Nursing Homes and Long-Term Care Facilities From COVID-19: A Rapid Review of International Evidence*. J Am Med Dir Assoc. 2021;22(10):1969–88.

204. Nanduri S, Pilishvili T, Derado G, Soe MM, Dollard P, Wu H, et al. *Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant — National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(34):1163–6.
205. Duan J, Li H, Ma X, Zhang H, Lasky R, Monaghan CK, et al. *Predicting SARS-CoV-2 infection among hemodialysis patients using multimodal data*. Front Nephrol. 2023;3:1179342.
206. Thell R, Zimmermann J, Szell M, Tomez S, Eisenburger P, Haugk M, et al. *Standard blood laboratory values as a clinical support tool to distinguish between SARS-CoV-2 positive and negative patients*. Sci Rep. 2020;11(1):9365.
207. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. *Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections*. Nat Med. 2020;26(8):1200–4.
208. Iannetta M, Buccisano F, Fraboni D, Malagnino V, Campogiani L, Teti E, et al. *Baseline T-lymphocyte subset absolute counts can predict both outcome and severity in SARS-CoV-2 infected patients: a single center study*. Sci Rep. 2021;11(1):12762.
209. Liu G, Jiang X, Zeng X, Pan Y, Xu H. *Analysis of Lymphocyte Subpopulations and Cytokines in COVID-19-Associated Pneumonia and Community-Acquired Pneumonia*. J Immunol Res. 2021;6657894.
210. Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. *Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: Systematic review and meta-analysis*. BMC Infect Dis. 2020;20(1):1–12.
211. Coclite D, Napoletano A, Gianola S, del Monaco A, D'Angelo D, Fauci A, et al. *Face Mask Use in the Community for Reducing the Spread of COVID-19: A Systematic Review*. Front Med (Lausanne). 2021;7:594269.

- 212. Baumkötter R, Yilmaz S, Zahn D, Fenzl K, Prochaska JH, Rossmann H, et al. *Protective behavior and SARS-CoV-2 infection risk in the population – Results from the Gutenberg COVID-19 study*. BMC Public Health. 2022;22(1):1–10.
- 213. Murad MH, Lin L, Chu H, Hasan B, Alsibai RA, Abbas AS, et al. *The association of sensitivity and specificity with disease prevalence: analysis of 6909 studies of diagnostic test accuracy*. CMAJ. 2023;195(27):E925–31.
- 214. Stamm WE. *Sensitivity, Specificity, Prevalence, and Disease Stage*. Ann Intern Med. 1994;120(4):345.
- 215. Leeflang MMG, Rutjes AWS, Reitsma JB, Hooft L, Bossuyt PMM. *Variation of a test's sensitivity and specificity with disease prevalence*. CMAJ. 2013;185(11):E537–44.
- 216. Walker AS, Pritchard E, House T, Robotham J V., Birrell PJ, Bell I, et al. *CT threshold values, a proxy for viral load in community sars-cov-2 cases, demonstrate wide variation across populations and over time*. Elife. 2021;10:e64683.
- 217. Brenner H, Gefeller O. *Variation of sensitivity, specificity, likelihood ratios and predictive values with disease prevalence*. Stat Med. 1997;16(9):981–91.
- 218. Hogg C, Boots S, Howorth D, Williams C, Heginbothom M, Salmon J, et al. *Test performance of lateral flow rapid antigen tests for COVID-19 in Welsh adult care home staff using routine surveillance data*. PLoS One. 2023;18(8):e0290406.
- 219. Zuin G, Araujo D, Ribeiro V, Seiler MG, Prieto WH, Pintão MC, et al. *Prediction of SARS-CoV-2-positivity from million-scale complete blood counts using machine learning*. Commun Med (Lond). 2022;2:72.
- 220. Wynants L, van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. *Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: Systematic review and critical appraisal*. BMJ. 2020;369:m1328.

221. Gupta RK, Rosenheim J, Bell LC, Chandran A, Guerra-Assuncao JA, Pollara G, et al. *Blood transcriptional biomarkers of acute viral infection for detection of pre-symptomatic SARS-CoV-2 infection: a nested, case-control diagnostic accuracy study*. Lancet Microbe. 2021;2(10):e508–17.
222. Mostafa HH, Carroll KC, Hicken R, Berry GJ, Manji R, Smith E, et al. *Multicenter Evaluation of the Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV Test*. J Clin Microbiol. 2021;59(3):e02955–20.

11 Anhang

Tabelle 34: zugehörige ICD-Codes zum Cluster Infektionskrankheit

Cluster 1 - Infektionskrankheit	
ICD-Code	Bezeichnung
A09.-	Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis infektiösen und nicht näher bezeichneten Ursprungs
A41.-	Sonstige Sepsis
A46	Erysipel [Wundrose]
B50.-	Malaria tropica durch Plasmodium falciparum
B99	Sonstige und nicht näher bezeichnete Infektionskrankheiten
J06.-	Akute Infektionen an mehreren oder nicht näher bezeichneten Lokalisationen der oberen Atemwege
J18.-	Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet
J20.-	Akute Bronchitis
J22	Akute Infektion der unteren Atemwege, nicht näher bezeichnet
J36	Peritonsillarabszess
J69.-	Pneumonie durch feste und flüssige Substanzen
J86.-	Pyothorax
L02.-	Hautabszess, Furunkel und Karbunkel
L03.-	Phlegmone
L98.-	Sonstige Krankheiten der Haut und der Unterhaut, anderenorts nicht klassifiziert
M46.-	Sonstige entzündliche Spondylopathien
N39.-	Sonstige Krankheiten des Harnsystems
R50.-	Fieber sonstiger und unbekannter Ursache
T81.-	Komplikationen bei Eingriffen, anderenorts nicht klassifiziert
T82.-	Komplikationen durch Prothesen, Implantate oder Transplantate im Herzen und in den Gefäßen
T85.-	Komplikationen durch sonstige interne Prothesen, Implantate oder Transplantate
U07.1!	COVID-19, Virus nachgewiesen
U09.-!	Post-COVID-19-Zustand

Tabelle 35: zugehörige ICD-Codes zum Cluster Kreislauf und Atmung

Cluster 2 - Kreislauf und Atmung	
ICD-Code	Bezeichnung
I10.-	Essentielle (primäre) Hypertonie
I21.-	Akuter Myokardinfarkt
I24.-	Sonstige akute ischämische Herzkrankheit
I25.-	Chronische ischämische Herzkrankheit
I26.-	Lungenembolie
I49.-	Sonstige kardiale Arrhythmien
I71.-	Aortenaneurysma und -dissektion
I74.-	Arterielle Embolie und Thrombose
I80.-	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis
I95.-	Hypotonie
I99	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krankheiten des Kreislaufsystems
J44.-	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit
J45.-	Asthma bronchiale
J81	Lungenödem
J90	Pleuraerguss, anderenorts nicht klassifiziert
J96.-	Respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert
R00.-	Störungen des Herzschlages
R04.-	Blutung aus den Atemwegen
R05	Husten
R06.-	Störungen der Atmung
R07.-	Hals- und Brustschmerzen
R55	Synkope und Kollaps
R60.-	Ödem, anderenorts nicht klassifiziert
T58	Toxische Wirkung von Kohlenmonoxid
T78.-	Unerwünschte Nebenwirkungen, anderenorts nicht klassifiziert

Tabelle 36: zugehörige ICD-Codes zum Cluster Verdauung, Abdomen, Harntrakt und Stoffwechsel

Cluster 3 - Verdauung, Abdomen, Harntrakt und Stoffwechsel	
ICD-Code	Bezeichnung
C25.-	Bösartige Neubildung des Pankreas
E10.-	Diabetes mellitus, Typ 1
E11.-	Diabetes mellitus, Typ 2
E16.-	Sonstige Störungen der inneren Sekretion des Pankreas
E83.-	Störungen des Mineralstoffwechsels
E86	Volumenmangel
K37	Nicht näher bezeichnete Appendizitis
K40.-	Hernia inguinalis
K46.-	Nicht näher bezeichnete abdominale Hernie
K56.-	Paralytischer Ileus und intestinale Obstruktion ohne Hernie
K62.-	Sonstige Krankheiten des Anus und des Rektums
K74.-	Fibrose und Zirrhose der Leber
K81.-	Cholezystitis
K83.-	Sonstige Krankheiten der Gallenwege
K85.-	Akute Pankreatitis
K92.-	Sonstige Krankheiten des Verdauungssystems
N17.-	Akutes Nierenversagen
R10.-	Bauch- und Beckenschmerzen
R11	Übelkeit und Erbrechen
R13.-	Dysphagie
R17.-	Hyperbilirubinämie, mit oder ohne Gelbsucht, anderenorts nicht klassifiziert
R18	Aszites
R30.-	Schmerzen beim Wasserlassen
R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie
R73.-	Erhöhter Blutglukosewert
S37.-	Verletzung der Harnorgane und der Beckenorgane
T14.-	Verletzung an einer nicht näher bezeichneten Körperregion
T83.-	Komplikationen durch Prothesen, Implantate oder Transplantate im Urogenitaltrakt
T85.-	Komplikationen durch sonstige interne Prothesen, Implantate oder Transplantate
Z49.-	Dialysebehandlung

Tabelle 37: zugehörige ICD-Codes zum Cluster Nervensystem

Cluster 4 - Nervensystem	
ICD-Code	Bezeichnung
C71.-	Bösartige Neubildung des Gehirns
G06.-	Intrakranielle und intraspinale Abszesse und Granulome
G20.-	Primäres Parkinson-Syndrom
G35.-	Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]
G45.-	Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome
G81.-	Hemiparese und Hemiplegie
G83.-	Sonstige Lähmungssyndrome
H46	Neuritis nervi optici
H53.-	Sehstörungen
I61.-	Intrazerebrale Blutung
I63.-	Hirnfarkt
I65.-	Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirnfarkt
I67.-	Sonstige zerebrovaskuläre Krankheiten
R20.-	Sensibilitätsstörungen der Haut
R25.-	Abnorme unwillkürliche Bewegungen
R40.-	Somnolenz, Sopor und Koma
R42	Schwindel und Taumel
R45.-	Symptome, die die Stimmung betreffen
R47.-	Sprech- und Sprachstörungen, anderenorts nicht klassifiziert
R51	Kopfschmerz
R56.-	Krämpfe, anderenorts nicht klassifiziert

Tabelle 38: zugehörige ICD-Codes zum Cluster muskuloskelettales System

Cluster 5 - muskuloskelettales System	
ICD-Code	Bezeichnung
M25.-	Sonstige Gelenkkrankheiten, anderenorts nicht klassifiziert
M50.-	Zervikale Bandscheibenschäden
M51.-	Sonstige Bandscheibenschäden
M54.-	Rückenschmerzen
M79.-	Sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes, anderenorts nicht klassifiziert
R26.-	Störungen des Ganges und der Mobilität
R29.-	Sonstige Symptome, die das Nervensystem und das Muskel-Skelett-System betreffen
S02.-	Fraktur des Schädels und der Gesichtsschädelknochen
S06.-	Intrakranielle Verletzung
S69.-	Sonstige und nicht näher bezeichnete Verletzungen des Handgelenkes und der Hand
S72.-	Fraktur des Femurs
S82.-	Fraktur des Unterschenkels, einschließlich des oberen Sprunggelenkes
S93.-	Luxation, Verstauchung und Zerrung der Gelenke und Bänder in Höhe des oberen Sprunggelenkes und des Fußes
T11.-	Sonstige Verletzungen der oberen Extremität, Höhe nicht näher bezeichnet
T14.-	Verletzung an einer nicht näher bezeichneten Körperregion
V99!	Transportmittelunfall

Tabelle 39: zugehörige ICD-Codes zum Cluster Sonstiges oder unspezifische Symptome

Cluster 6 - Sonstiges oder unspezifische Symptome	
ICD-Code	Bezeichnung
D64.-	Sonstige Anämien
D69.-	Purpura und sonstige hämorrhagische Diathesen
F10.-	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol
F19.-	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen
K08.-	Sonstige Krankheiten der Zähne und des Zahnhalteapparates
K10.-	Sonstige Krankheiten der Kiefer
K22.-	Sonstige Krankheiten des Ösophagus
L50.-	Urtikaria
R21	Hautausschlag und sonstige unspezifische Hauteruptionen
R23.-	Sonstige Hautveränderungen
R52.-	Schmerz, anderenorts nicht klassifiziert
R53	Unwohlsein und Ermüdung
R72	Veränderung der Leukozyten, anderenorts nicht klassifiziert
R79.-	Sonstige abnorme Befunde der Blutchemie
T14.-	Verletzung an einer nicht näher bezeichneten Körperregion
T78.-	Unerwünschte Nebenwirkungen, anderenorts nicht klassifiziert
T85.-	Komplikationen durch sonstige interne Prothesen, Implantate oder Transplantate
Z34	Überwachung einer normalen Schwangerschaft
Z91.-	Risikofaktoren in der Eigenanamnese, anderenorts nicht klassifiziert

Tabelle 40: Anzahl und Anteil der zugewiesenen Patienten nach Landkreis gesamt

Landkreis	Anzahl	Prozent
Gießen	576	58,72
Lahn-Dill-Kreis	203	20,69
Wetteraukreis	112	11,42
Vogelsbergkreis	20	2,04
Limburg-Weilburg	19	1,94
Marburg-Biedenkopf	16	1,63
Hochtaunuskreis	8	0,82
Main-Kinzig-Kreis	5	0,51
Siegen-Wittgenstein	3	0,31
Westerwaldkreis	3	0,31
Offenbach	2	0,20
Schwalm-Eder-Kreis	2	0,20
Altenkirchen (Westerwald)	1	0,10
Aschaffenburg	1	0,10
Berlin, Stadt	1	0,10
Darmstadt-Dieburg	1	0,10
Frankfurt am Main, Stadt	1	0,10
Groß-Gerau	1	0,10
Main-Spessart	1	0,10
München	1	0,10
Olpe	1	0,10
Regensburg, Stadt	1	0,10
Rhein-Lahn-Kreis	1	0,10
Wilhelmshaven, Stadt	1	0,10
gesamt	981	100

Tabelle 41: Überprüfung der Varianzhomogenität (Levene), der Unterschiede zwischen den Mittelwerten (ANOVA) sowie der Unterschiede zwischen den Mittelwerten bei Annahme einer fehlenden Varianzhomogenität (Welch) zwischen TRAIN und VAL für alle Variablen

	Levene		ANOVA		Welch	
	Teststatistik	p-Wert	Teststatistik	p-Wert	Teststatistik	p-Wert
PCR 1 Ergebnis	0,62	0,431	0,155	0,694	0,155	0,694
PCR Ct-Wert	0,479	0,489	0,493	0,483	0,489	0,485
Alter	0,863	0,353	0,169	0,681	0,17	0,681
Geschlecht	3,385	0,066	0,857	0,355	0,857	0,355
BMI	0,432	0,511	0,362	0,548	0,362	0,548
Ag-ST Ergebnis	0,212	0,646	0,053	0,818	0,053	0,818
Pflegeheim	2,349	0,126	0,585	0,444	0,587	0,444
Erkältungssymptome	2,91	0,088	0,731	0,393	0,73	0,393
Geruchs-/Geschmacksverlust	4,787	0,029	1,186	0,276	1,194	0,275
Dialyse	0,184	0,668	0,046	0,83	0,046	0,83
Kontaktperson	0,57	0,45	0,143	0,706	0,142	0,706
COVID bekannt	2,939	0,087	0,734	0,392	0,731	0,393
Z.n. COVID	0,526	0,469	0,131	0,717	0,131	0,718
ICD Aufnahmecluster	1,244	0,265	1,695	0,193	1,698	0,193
Infektzeichen	5,833	0,016*	1,468	0,226	1,47	0,226
Temperatur (°C)	0,658	0,417	0,861	0,354	0,862	0,353
Leukozyten (giga/l)	2,042	0,153	2,407	0,121	2,396	0,122
Thrombozyten (giga/l)	5,983	0,015*	0,356	0,551	0,349	0,555
neutrophile Granulozyten (giga/l)	0,134	0,715	0,357	0,55	0,361	0,549
Lymphozyten (giga/l)	1,292	0,257	1,062	0,304	1,07	0,302
Kreatinin (mg/dl)	1,449	0,229	0,834	0,361	0,836	0,361
LDH (U/l)	3,317	0,069	1,595	0,207	1,518	0,218
GOT (U/l)	2,406	0,121	1,301	0,254	1,295	0,255
GPT (U/l)	1,081	0,299	0,694	0,405	0,659	0,417
gGT (U/l)	0,025	0,874	0,027	0,868	0,028	0,867
CRP (mg/l)	4,378	0,037*	2,452	0,118	2,435	0,119
PCT (ug/l)	3,298	0,071	1,121	0,291	0,989	0,322
7-Tage-Inzidenz Landkreis	0,289	0,591	1,385	0,24	1,383	0,24
7-Tage-Inzidenz Kommune	3,242	0,072	0,882	0,348	0,873	0,351

Legende: Freiheitsgrade in allen Testungen = 1, p signifikant bei <0,05

Tabelle 42: Analysis of Variance (ANOVA) der kontinuierlichen Variablen zwischen Trainings (TRAIN)- und Validierungsdatensatz (VAL), es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Datensätzen festgestellt werden

Parameter		Quadrat-summe	df	Mittel der Quadrate	F	p-Wert
PCR Ct-Wert	zwischen den Gruppen	25,708	1	25,708	0,493	0,483
	innerhalb der Gruppen	12521,007	240	52,171		
	gesamt	12546,715	241			
Alter	zwischen den Gruppen	63,421	1	63,421	0,169	0,681
	innerhalb der Gruppen	367004,147	979	374,877		
	gesamt	367067,568	980			
BMI	zwischen den Gruppen	12,146	1	12,146	0,362	0,548
	innerhalb der Gruppen	27541,754	821	33,547		
	gesamt	27553,9	822			
Temperatur (°C)	zwischen den Gruppen	0,762	1	0,762	0,861	0,354
	innerhalb der Gruppen	731,589	827	0,885		
	gesamt	732,351	828			
Leukozyten (giga/l)	zwischen den Gruppen	72,101	1	72,101	2,407	0,121
	innerhalb der Gruppen	28758,153	960	29,956		
	gesamt	28830,253	961			
Thrombozyten (giga/l)	zwischen den Gruppen	4835,096	1	4835,096	0,356	0,551
	innerhalb der Gruppen	13061162,7	961	13591,22		
	gesamt	13065997,8	962			
neutrophile Granulozyten (giga/l)	zwischen den Gruppen	11,234	1	11,234	0,357	0,55
	innerhalb der Gruppen	10623,624	338	31,431		
	gesamt	10634,858	339			
Lymphozyten (giga/l)	zwischen den Gruppen	0,976	1	0,976	1,062	0,304
	innerhalb der Gruppen	312,644	340	0,92		
	gesamt	313,62	341			
Kreatinin (mg/dl)	zwischen den Gruppen	1,695	1	1,695	0,834	0,361
	innerhalb der Gruppen	1955,885	962	2,033		
	gesamt	1957,58	963			
LDH (U/l)	zwischen den Gruppen	183839,701	1	183839,701	1,595	0,207
	innerhalb der Gruppen	107446802	932	115286,269		
	gesamt	107630642	933			
GOT (U/l)	zwischen den Gruppen	7356,389	1	7356,389	1,301	0,254
	innerhalb der Gruppen	5427768,09	960	5653,925		
	gesamt	5435124,48	961			
GPT (U/l)	zwischen den Gruppen	6156,413	1	6156,413	0,694	0,405
	innerhalb der Gruppen	8511766,4	960	8866,423		
	gesamt	8517922,82	961			
gGT (U/l)	zwischen den Gruppen	1066,359	1	1066,359	0,027	0,868
	innerhalb der Gruppen	37233654,8	959	38825,5		
	gesamt	37234721,1	960			
CRP (mg/l)	zwischen den Gruppen	12128,216	1	12128,216	2,452	0,118
	innerhalb der Gruppen	4749247,71	960	4947,133		
	gesamt	4761375,92	961			
PCT (ug/l)	zwischen den Gruppen	119,272	1	119,272	1,121	0,291
	innerhalb der Gruppen	15963,416	150	106,423		
	gesamt	16082,688	151			
7-Tage-Inzidenz Landkreis	zwischen den Gruppen	5346,417	1	5346,417	1,385	0,24
	innerhalb der Gruppen	3779572,11	979	3860,646		
	gesamt	3784918,53	980			
7-Tage-Inzidenz Kommune	zwischen den Gruppen	13571,639	1	13571,639	0,882	0,348
	innerhalb der Gruppen	8837092,41	574	15395,631		
	gesamt	8850664,05	575			

Legende: signifikant bei $p < 0,05$

Tabelle 43: Identifikation möglicher Prädiktoren innerhalb des Trainingsdatensatzes anhand des Signifikanzniveaus des Regressionskoeffizienten (B) der jeweils durchgeführten logistischen Regression

Variable	n	Anteil	Regressionskoeffizient B	p-Wert	Exp(B) (KI 95%)
Kontaktperson	475	100%	1,979	<0,001	7,237 (3,152-16,616)
Erkältungssymptome	475	100%	1,116	<0,001	3,053 (1,973-4,723)
Pflegeheim	475	100%	1,046	<0,001	2,847 (1,606-5,049)
Leukozyten	463	97,50%	-0,213	<0,001	0,808 (0,757-0,863)
neutrophile Granulozyten	162	34,10%	-0,313	<0,001	0,731 (0,653-0,818)
ICD-Aufnahmekluster	475	100%	-0,287	<0,001	0,75 (0,648-0,869)
7-Tage-Inzidenz Landkreis	475	100%	0,009	<0,001	1,009 (1,006-1,013)
7-Tage-Inzidenz Kommune	283	59,60%	0,006	<0,001	1,006 (1,003-1,008)
CRP	461	97,10%	0,003	0,015	1,003 (1,001-1,006)
Dialyse	475	100%	1,016	0,022	2,762 (1,160-6,573)
Kreatinin	463	97,50%	0,131	0,065	1,14 (0,992-1,310)
Temperatur	393	82,70%	0,166	0,168	1,18 (0,933-1,493)
Thrombozyten	464	97,70%	-0,001	0,188	0,999 (0,997-1,001)
Alter	475	100%	0,005	0,346	1,005 (0,994-1,017)
PCT	65	13,70%	-0,028	0,375	0,972 (0,913-1,035)
Infektzeichen	475	100%	0,199	0,381	1,22 (0,781-1,907)
gGT	461	97,10%	-0,001	0,389	0,999 (0,998-1,001)
LDH	450	94,70%	0	0,418	1 (1,000-1,001)
Lymphozyten	164	34,50%	-0,126	0,496	0,882 (0,618-1,266)
ICD-Cluster ohne Cluster 1	345	72,60%	0,055	0,584	1,056 (0,868-1,286)
BMI	397	83,60%	0,011	0,597	1,011 (0,972-1,051)
GPT	462	97,30%	0	0,697	1 (0,997-1,002)
Geschlecht	475	100%	-0,025	0,91	0,976 (0,635-1,499)
GOT	462	97,30%	0	0,953	1 (0,997-1,003)

Legende: signifikant bei $p < 0,05$, $\text{Exp}(B)$ = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten (B)

Tabelle 44: logistische Regression für pre-TRAIN 1, Signifikanzniveau des Regressionskoeffizienten (B) für die Variable Dialyse mit 0,124 nicht signifikant

Variablen	pre-TRAIN 1			
	Reg B	p-Wert	Exp(B)	KI
Kontaktperson	2,521	<0,001	12,439	4,09-37,832
Pflegeheim	1,484	<0,001	4,41	2,042-9,521
Erkältungssymptome	1,195	<0,001	3,303	1,889-5,774
Dialyse	0,905	0,124	2,471	0,781-7,815
7-Tage-Inzidenz Landkreis	0,009	<0,001	1,009	1,005-1,013
Leukozyten	-0,241	<0,001	0,786	0,731-0,844
CRP	0,005	0,011	1,005	1,001-1,008
Konstante	-7,576	<0,001	0,001	n/a

Legende: RegB = Regressionskoeffizient (B), signifikant bei $p < 0,05$, Exp(B) = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten (B), KI = 95%-Konfidenzintervall von Exp(B), n/a = nicht zutreffend

Tabelle 45: logistische Regression für pre-TRAIN 2, Signifikanzniveau des Regressionskoeffizienten (B) für die Variable Dialyse mit 0,109 nicht signifikant

Variablen	pre-TRAIN 2			
	Reg B	p-Wert	Exp(B)	KI
Kontaktperson	2,300	0,003	9,977	2,182-45,61
Pflegeheim	1,481	0,002	4,396	1,687-11,457
Erkältungssymptome	1,268	0,001	3,553	1,727-7,307
Dialyse	1,404	0,109	4,071	0,731-22,677
7-Tage-Inzidenz Kommune	0,006	<0,001	1,006	1,003-1,009
Leukozyten	-0,257	<0,001	0,773	0,706-0,847
CRP	0,005	0,05	1,005	1-1,01
Konstante	-7,471	<0,001	0,001	n/a

Legende: RegB = Regressionskoeffizient (B), signifikant bei $p < 0,05$, Exp(B) = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten (B), KI = 95%-Konfidenzintervall von Exp(B), n/a = nicht zutreffend

Tabelle 46: logistische Regression für pre-TRAIN 3, Signifikanzniveau des Regressionskoeffizienten (B) für die Variable Dialyse mit 0,254 nicht signifikant

Variablen	pre-TRAIN 3			
	Reg B	p-Wert	Exp(B)	KI
Kontaktperson	2,472	<0,001	11,843	4,03-34,804
Pflegeheim	1,58	<0,001	4,857	2,313-10,197
Erkältungssymptome	1,291	<0,001	3,635	2,113-6,254
Dialyse	0,644	0,254	1,904	0,629-5,764
Leukozyten	-0,248	<0,001	0,78	0,726-0,838
CRP	0,005	0,006	1,005	1,001-1,009
Konstante	-6,102	<0,001	0,002	n/a

Legende: RegB = Regressionskoeffizient (B), signifikant bei $p < 0,05$, Exp(B) = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten (B), KI = 95%-Konfidenzintervall von Exp(B), n/a = nicht zutreffend

Tabelle 47: Vormodell 1 (pre-TRAIN1)

Vormodell 1 (pre-TRAIN1)							
n = 460							
Kontaktperson > Pflegeheim > Erkältungssymptome > 7-Tage-Inzidenz Landkreis > Leukozyten > CRP							
Klassifikationstrennwert: 0,260							
Omnibus-Test: Chi-Quadrat 154,508 df 6 $p < 0,001$							
Nagelkerkes R ² : 0,424							
AUC: 0,858, KI (95%): 0,805-0,911							
Variablen	Reg B	Stdfehler	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	KI (95%)
KP	2,483	0,568	19,128	1	<0,001	11,98	3,937-36,454
PH	1,473	0,391	14,175	1	<0,001	4,364	2,027-9,398
ES	1,203	0,283	18,018	1	<0,001	3,329	1,91-5,8
7dLK	0,009	0,002	16,895	1	<0,001	1,009	1,005-1,013
Leuk	-0,247	0,037	44,613	1	<0,001	0,781	0,726-0,84
CRP	0,005	0,002	7,759	1	0,005	1,005	1,002-1,009
Konstante	-6,508	0,980	44,096	1	<0,001	0,001	n/a

Legende: KP = Kontaktperson, PH = Pflegeheim, ES = Erkältungssymptome, 7dLK = 7-Tage_Inzidenz Landkreis, Leuk = Leukozyten, df = Freiheitsgrade, AUC = Area Under the Curve, Reg B = Regressionskoeffizient B, Stdfehler = Standardfehler von Reg B, Wald = z-Statistik des Wald-Tests, p-Wert: Signifikanzniveau des Wald-Tests, statistisch signifikant bei $<0,05$, Exp(B) = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten B, KI = 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 48: Vormodell 2 (pre-TRAIN2)

Vormodell 2 (pre-TRAIN2) n = 273 Kontaktperson > Pflegeheim > Erkältungssymptome > 7-Tage-Inzidenz Kommune > Leukozyten > CRP Klassifikationstrennwert: 0,384 Omnibus-Test: Chi-Quadrat 104,577 df 6 p < 0,001 Nagelkerkes R2: 0,462 AUC: 0,862, KI (95%): 0,808-0,916							
Variablen	Reg B	Stdfehler	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	KI (95%)
KP	2,259	0,774	8,52	1	0,004	9,569	2,1-43,601
PH	1,517	0,486	9,739	1	0,002	4,559	1,758-11,821
ES	1,288	0,364	12,529	1	<0,001	3,626	1,777-7,398
7dK	0,006	0,002	14,284	1	<0,001	1,006	1,003-1,009
Leuk	-0,259	0,047	30,797	1	<0,001	0,772	0,704-0,846
CRP	0,005	0,002	4,877	1	0,027	1,005	1,001-1,01
Konstante	-6,015	1,254	23,014	1	<0,001	0,002	n/a

Legende: KP = Kontaktperson, PH = Pflegeheim, ES = Erkältungssymptome, 7dK = 7-Tage-Inzidenz Kommune, Leuk = Leukozyten, df = Freiheitsgrade, AUC = Area Under the Curve, Reg B = Regressionskoeffizient B, Stdfehler = Standardfehler von Reg B, Wald = z-Statistik des Wald-Tests, p-Wert: Signifikanzniveau des Wald-Tests, statistisch signifikant bei <0,05, Exp(B) = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten B, KI = 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 49: Vormodell 3 (pre-TRAIN3), wird zu Trainingsmodell (TRAIN)

Vormodell 3 (pre-TRAIN3) n = 460 Kontaktperson > Pflegeheim > Erkältungssymptome > Leukozyten > CRP Klassifikationstrennwert: 0,222 Omnibus-Test: Chi-Quadrat 136,678 df 5 p < 0,001 Nagelkerkes R2: 0,382 AUC: 0,837, KI (95%): 0,791-0,882							
Variablen	Reg B	Stdfehler	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	KI (95%)
KP	2,446	0,55	19,765	1	<0,001	11,545	3,927-33,944
PH	1,577	0,378	17,408	1	<0,001	4,841	2,308-10,156
ES	1,291	0,276	21,899	1	<0,001	3,635	2,117-6,242
Leuk	-0,252	0,036	47,677	1	<0,001	0,777	0,724-0,835
CRP	0,005	0,002	8,33	1	0,004	1,005	1,002-1,009
Konstante	-5,380	0,897	35,947	1	<0,001	0,005	n/a

Legende: KP = Kontaktperson, PH = Pflegeheim, ES = Erkältungssymptome, Leuk = Leukozyten, df = Freiheitsgrade, AUC = Area Under the Curve, Reg B = Regressionskoeffizient B, Stdfehler = Standardfehler von Reg B, Wald = z-Statistik des Wald-Tests, p-Wert: Signifikanzniveau des Wald-Tests, statistisch signifikant bei <0,05, Exp(B) = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten B, KI = 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 50: logistische Regression für TRAIN Ag-ST, Signifikanzniveau des Regressionskoeffizienten (B) für die Variable CRP mit 0,297 nicht signifikant

Variablen	Reg B	p-Wert	Exp(B)	KI
Ag-ST Ergebnis	5,876	<0,001	356,383	45,899-2767,118
Kontaktperson	2,544	<0,001	12,733	3,892-41,656
Pflegeheim	1,436	0,003	4,206	1,645-10,756
Erkältungssymptome	0,907	0,016	2,476	1,186-5,169
Leukozyten	-0,169	<0,001	0,845	0,775-0,92
CRP	0,002	0,297	1,002	0,998-1,007
Konstante	-12,02	<0,001	0	n/a

Legende: RegB = Regressionskoeffizient (B), signifikant bei p < 0,05, Exp(B) = Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten (B), KI = 95%-Konfidenzintervall von Exp(B), n/a = nicht zutreffend

12 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Gießen, den 18.06.2025

Ort/Datum

D. Albert

Unterschrift

13 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Eugen Domann für die Überlassung des Themas und die sehr gute Betreuung während allen Phasen dieser Arbeit bedanken. Seine wissenschaftliche Expertise, sein großer Erfahrungsschatz, seine Ruhe, seine Geduld und sein Zuspruch haben maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke Herrn Dr. Jörn Pons-Kühnemann vom Institut für Medizinische Informatik für die hervorragende statistische Beratung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Auch ihm danke ich für die unerschöpfliche Geduld bei der Beantwortung meiner zahlreichen Fragen und Nachfragen, ohne ihn hätte ich mich im Dschungel der Statistik niemals zurechtgefunden.

Ich danke den Kolleginnen und Kollegen der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Gießen. Es ist nicht selbstverständlich, dass zusätzlich zur ohnehin schon herausfordernden Arbeit in der ZNA, zumal in Zeiten einer Pandemie, zusätzliche Dokumentation für ein Forschungsvorhaben übernommen wird. Für die Unterstützung bei der Datenerhebung und die freundlichen Begegnungen daher mein besonderer Dank.

Ich danke den Kolleginnen und Kollegen der medizinischen Virologie, der klinischen Infektiologie und insbesondere den Kolleginnen und Kollegen des Hygieneinstituts, allen voran Doreen, für die stets wertschätzende und kollegiale Zusammenarbeit, insbesondere während der Hochphase der Pandemie. Rückblickend war das eine surreale Zeit, die mich oft an Grenzen und teilweise darüber hinausgeführt hat. Ohne den ständigen Austausch, Zuspruch und die gegenseitige Unterstützung wäre mir ein Durchhalten kaum möglich gewesen.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden, dass sie mich immer unterstützt und immer wieder motiviert haben. Auch danke ich ihnen für die große Nachsicht, zu oft musste ich „nein“ sagen, obwohl ich viel lieber „ja“ gesagt hätte.

Ich danke besonders Phillip für die endlosen Gespräche, Tipps, Diskussionen und seinen wissenschaftlichen Rat, dazu mit literweise hervorragendem Tee. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Ich danke auch besonders Lisa, die ich viel zu selten gesehen habe und die sich bei den seltenen Gelegenheiten, an denen wir uns gesehen haben, geduldig den neuesten Stand zu „*Lady V.*“ angehört hat und immer motivierende Worte fand.

Abschließend und ganz besonders danke ich meinem Mann Tom, der mich vom Anfang bis zum Ende immer unterstützt und immer motiviert hat. Mal beiläufig, mal gezielt, mal mit Witz, mal mit liebevoller Strenge, und das immer zur richtigen Zeit. Ohne Dich hätte ich es nicht geschafft!

Ihnen und Euch allen ein riesengroßes Dankeschön!

14 tabellarischer Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes in der publizierten Version dieser Arbeit entfernt.