

Aus dem Arbeitsbereich der Notfall- und Akutmedizin, Zentrale  
Notaufnahmen Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss von Influenza-Point-Of-Care-Testung auf die Behandlung  
und Entlassung von Patient\*innen sowie die Abläufe in der  
zentralen Notaufnahme

Point-of-care testing for influenza in a university emergency  
department: A prospective study

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Benjamin Perlitz

Datum der Promotion: 30.11.2023

# Inhalt

1	Abbildungsverzeichnis.....	4
2	Tabellenverzeichnis.....	4
3	Abkürzungsverzeichnis.....	5
4	Abstract.....	7
4.1	Deutsch.....	7
4.2	Englisch.....	8
5	Manteltext.....	9
5.1	Einleitung.....	9
5.1.1	Epidemiologie.....	9
5.1.2	Erreger der saisonalen Influenza.....	10
5.1.3	Symptome und Verlauf.....	10
5.1.4	Diagnostik.....	11
5.1.5	Therapie.....	11
5.1.6	Stand der Forschung und aktueller Studien.....	12
5.1.7	Notwendigkeit der EPICS14-Studie.....	12
5.1.8	Ziele der Studie.....	13
5.2	Methodik.....	13
5.2.1	Studiendesign.....	13
5.2.2	Studienpopulation.....	14
5.2.3	Influenza-Testung beider Studiengruppen.....	14
5.2.4	Mitarbeiterbefragung zum Umgang mit dem Roche cobas® Liat®.....	15
5.2.5	Krankheitstage des Personals.....	15
5.2.6	Statistische Auswertung.....	15
5.2.7	Ethikantrag.....	16
5.3	Ergebnisse.....	17
5.3.1	Deskription und Häufigkeiten von Infektionen.....	17
5.3.2	Krankheitstage des Personals.....	23
5.3.3	Bildgebende Diagnostik in der Notaufnahme.....	23
5.3.4	Therapie in der Notaufnahme und Disposition der Patient*innen.....	24
5.3.5	Stationärer Aufenthalt und Therapie.....	27
5.3.6	Mitarbeiter*innenbefragung zum Umgang mit dem Roche cobas® Liat®.....	29
5.4	Diskussion.....	31
5.4.1	Stärken und Schwächen der EPICS-14-Studie.....	34

5.5	Schlussfolgerung.....	35
5.6	Anhang.....	36
5.6.1	Fragebogen zum Umgang mit dem Roche cobas® Liat® .....	36
5.6.2	Literaturverzeichnis .....	37
6	Eidesstattliche Versicherung .....	42
7	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation.....	43
8	Auszug aus der Journal Summary List .....	44
9	Publikation: Point-of-care testing for influenza in a university emergency department: A prospective study .....	46
10	Lebenslauf.....	56
11	Publikationsliste.....	58
12	Danksagungen.....	59

## 1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich der für die Bevölkerung in Deutschland geschätzten ILI-Raten.....	9
Abbildung 2: EPICS-14-Studiendesign.....	13
Abbildung 3: Ablauf der Patientenrekrutierung.....	17
Abbildung 4: Influenzatestung beider Studiengruppen.....	20
Abbildung 5: Symptome der Patient*innen.....	21
Abbildung 6: Akkumulierte Krankheitstage des Notaufnahmepersonals.....	23
Abbildung 7: Therapie in der Notaufnahme.....	24
Abbildung 8: Disposition der Patient*innen.....	25
Abbildung 9: Auszug aus dem Mitarbeiterfragebogen.....	30

## 2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Charakteristika der Studienpopulation.....	18
Tabelle 2: Influenza-POC-PCR-Testung.....	22
Tabelle 3: Therapie in der Notaufnahme und Entlassungsart.....	26
Tabelle 4: Stationäre Therapie.....	29

### 3 Abkürzungsverzeichnis

ABE: Aktueller Base Excess

CCM: Charité Universitätsmedizin Campus Mitte

COVID-19: Corona-Virus-Disease 2019

CRP: C-Reaktives-Protein

CT: Computertomographie

CVK: Charité Universitätsmedizin Campus Virchow-Klinikum

HA: Hämagglutinin

EDLOS: Emergency department length of stay

EPICS: Emergency Processes in Clinical Structures

IfSG: Infektionsschutzgesetz

ILI: Influenza-Like-Illness

IQR: Interquartilsabstand

ITS: Intensivstation

KIS: Krankenhaus-Informationssystem

LDH: Laktatdehydrogenase

LIS: Labor-Informationssystem

LOS: Length of stay

NA: Neuraminidase

NAI: Neuraminidaseinhibitor

NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug

PCR: Polymerase-Chain-Reaction

PCT: Procalcitonin

POC: Point-Of-Care

POCT: Point-Of-Care-Testung

RKI: Robert-Koch-Institut

RNA: Ribonukleinsäure

Roche cobas® Liat®: Roche cobas® Liat® Influenza A/B POC PCR Test

rt-PCR: Real-Time Polymerase-Chain-Reaction

TAT: Turn-Around-Time

## 4 Abstract

### 4.1 Deutsch

Hintergrund: Influenzawellen führen zu hohen Belastungen der Notaufnahmen. Viele Patient\*innen stellen sich mit unspezifischen respiratorischen Symptomen vor. Nicht immer sind die gezielte Isolation und die spezifische Therapie möglich, was sowohl zur Auslastung der Notaufnahmen als auch zu Infektionen des Personals und anderer Patient\*innen führt.

Methoden: Um zu untersuchen, ob sich Abläufe verbessern lassen und das Personal vor Infektionen geschützt werden kann, wurde mittels eines Cross-Over-Designs der Roche cobas® Liat® Influenza A/B POC-PCR-Test mit der gängigen klinischen Praxis zur Influenzatestung in der Notaufnahme verglichen. Diese bestand aus selektiven PCR-Tests im Zentrallabor, überwiegend bei stationären Fällen. Während der Influenzasaison 2019/2020 wurden alle erwachsenen Patient\*innen mit respiratorischen Symptomen an zwei Standorten eingeschlossen. Als primäre Endpunkte wurden die Prävalenz von Influenzainfektionen und die Krankheitstage des Personals festgelegt. Unter anderem wurden die bildgebende Diagnostik, die Häufigkeit von antibiotischer und antiviraler Therapie sowie die Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme (EDLOS) und die Zeit von der Patientenaufnahme bis zur Verfügbarkeit eines Testergebnisses beziehungsweise darauffolgender Therapieinitiierung als sekundäre Endpunkte untersucht. Ferner wurde die Disposition und Liegedauer von hospitalisierten Patient\*innen (LOS) verglichen. Um die Implementierung des POC-PCR-Tests zu evaluieren, wurde das Pflegepersonal befragt.

Ergebnisse: Von 828 Patient\*innen waren 375 in der Interventions- und 453 in der Kontrollgruppe. Alle Patient\*innen der Interventionsgruppe wurden mittels POC-PCR-Test auf Influenza getestet. In der Kontrollgruppe wurden 53,9% der Patient\*innen im Rahmen des klinischen Routinevorgehens auf Influenza getestet. In der Interventionsgruppe waren bestätigte Infektionen häufiger (27,5% vs. 18,1%,  $p < 0,001$ ). Die Krankheitstage des Personals waren signifikant reduziert (457 vs. 697,  $p = 0,023$ ). Neuraminidaseinhibitoren (NAI) wurden häufiger verabreicht (7,2% vs. 3,8%,  $p = 0,028$ ) und getestete Patient\*innen erhielten häufiger eine antibiotische Therapie (40,0% vs. 31,6%,  $p = 0,033$ ). Patient\*innen wurden ähnlich häufig stationär aufgenommen, die der Interventionsgruppe jedoch häufiger auch in externe Krankenhäuser (5,6% vs. 1,3%,  $p = 0,010$ ).

Fazit: Insbesondere bei hohem Fallaufkommen von Patient\*innen mit respiratorischen Symptomen ist eine Influenza POC-PCR-Testung in der Notaufnahme geeignet, um Abläufe zu verbessern und das Personal vor Infektionen zu schützen.

## 4.2 Englisch

**Background:** Influenza waves lead to high number of patients in emergency departments. Many patients present with non-specific respiratory symptoms. Targeted isolation and treatment are not always possible, leading to emergency department utilization and infections of staff and other patients.

**Methods:** To investigate whether procedures can be improved and emergency department staff can be protected from influenza infections, the Roche cobas® Liat® Influenza A/B POC PCR test was compared with current clinical routine of selective PCR testing in the central laboratory, predominantly for inpatient cases, using a cross-over design. Patients were included during the 2019/2020 influenza season at two sites and had to be 18 years of age. In addition, fever and respiratory symptoms had to be present. Prevalence of influenza infection and staff sick days were set as primary endpoints. Secondary endpoints included diagnostic procedures, frequency of antibiotic and antiviral treatment and emergency department length of stay and time from patient admission to availability of a test result or subsequent initiation of therapy. Furthermore, the disposition and length of stay of hospitalized patients were compared. To evaluate the implementation of the POC PCR test nurses were surveyed.

**Results:** Of 828 patients, 375 were in the intervention group and 453 were in the control group. All patients of the intervention group were tested for influenza by POC PCR test. In the control group, 53.9% of patients were tested for influenza as part of routine clinical practice. In the intervention group, confirmed infections were more frequent (27.5% vs. 18.1%,  $p < 0.001$ ). Staff sick days were significantly reduced (457 vs. 697,  $p = 0.023$ ). Neuraminidase inhibitors (NAI) were administered more frequently (7.2% vs. 3.8%,  $p = 0.028$ ) and patients tested received antibiotic therapy more frequently (40.0% vs. 31.6%,  $p = 0.033$ ). Patients were similarly frequently admitted as inpatients, but those in the intervention group were more frequently admitted to external hospitals (5.6% vs. 1.3%,  $p = 0.010$ ).

**Conclusion:** Influenza POC PCR testing in the emergency department is particularly useful to improve procedures and to protect staff from infections when there is a high case load of patients with respiratory symptoms.



## 5 Manteltext

### 5.1 Einleitung

#### 5.1.1 Epidemiologie

Die saisonale Influenza ist eine Erkrankung der Atemwege, die typischerweise in sich jährlich wiederholenden Wellen auftritt (2-4). Laut dem Robert-Koch-Institut werden erste Influenzainfektionen zu Beginn der Wintermonate gemeldet und es kommt meist nach dem Jahreswechsel zu einem starken Anstieg der Fallzahlen. Je nach Jahr schwanken sowohl die Dauer der Influenzawelle als auch die gemeldeten Infektionen. Während in der Influenzasaison 2017/2018 334.000 Infektionen und 1.674 Todesfälle nach Infektionsschutzgesetz gemeldet wurden, waren es in der Saison 2018/2019 182.000 Infektionen und 954 gemeldete Todesfälle, die im Zusammenhang mit der saisonalen Influenza standen (3, 5). Üblicherweise dauert die jährliche Influenzawelle 13-15 Wochen, in der Saison 2019/2020 war sie mit 11 Wochen allerdings deutlich kürzer als in den fünf Saisons davor (4). Ursächlich hierfür sind laut RKI wahrscheinlich die SARS-CoV-2-Schutzmaßnahmen, wie das Tragen von Masken, die in Deutschland seit dem Frühjahr 2020 gelten (4, 6).

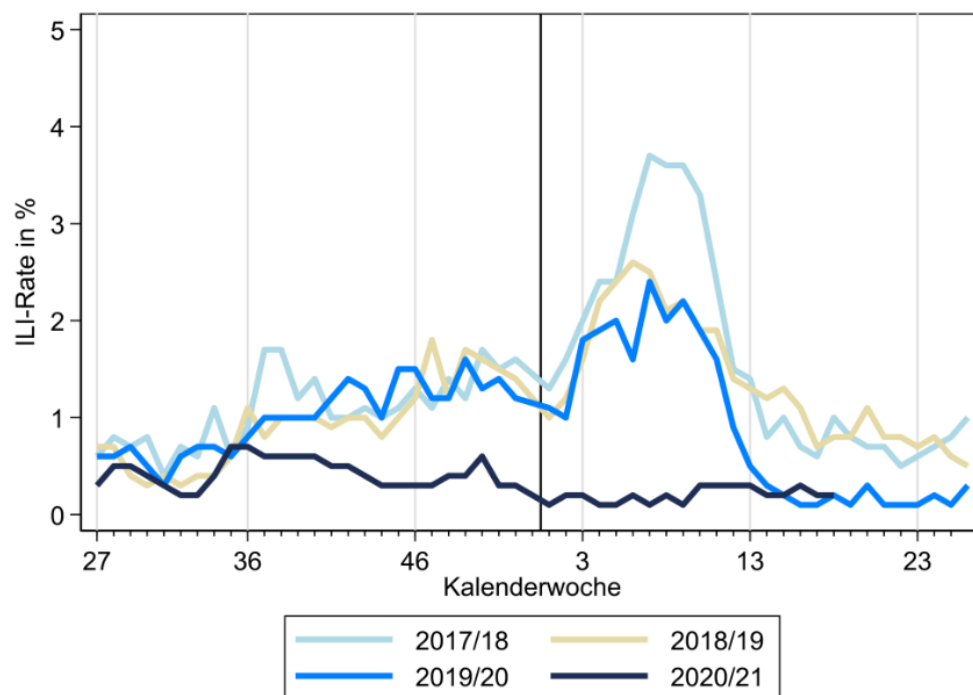


Abbildung 1: Vergleich der für die Bevölkerung in Deutschland geschätzten ILI-Raten [Anm: Influenza-Like-Illness] in den Saisons 2017/18 bis 2020/21 in %, aus <https://grippeweb.rki.de/>, abgerufen am 18.05.2021, mit freundlicher Genehmigung vom Robert-Koch-Institut

Die jährlichen Influenzawellen stellen für das Gesundheitssystem mit 40.000 Hospitalisierungen und 3,8 Millionen Influenza-bedingten Arztbesuchen, wie während der Saison 2018/2019, eine hohe personelle Herausforderung dar (3). Die Kosten für Diagnostik und Therapie der Influenza beliefen sich 2015 auf mindestens 145 Mio. Euro (7).

#### 5.1.2 Erreger der saisonalen Influenza

Auslöser der saisonalen Influenza sind RNA Orthomyxoviren, von denen Influenza A- und Influenza B-Viren für den Menschen von Bedeutung sind. In der Saison 2018/2019 handelte es sich bei 98,5% der Infektionen um das Influenza-A-Virus (2, 3). Typisch für Influenzaviren sind die Oberflächenproteine Hämagglutinin, welches für die Initiierung der Immunantwort von Bedeutung ist, sowie Neuraminidase (NA), die für die Freisetzung von Viren aus infizierten Zellen relevant ist (2). Gleichzeitig ist die NA Ansatzpunkt für die Therapie mit Oseltamivir, einem Neuraminidaseinhibitor, der eine typische Therapieoption bei der Influenza darstellt (8, 9). Am dritten Oberflächenprotein (Matrixprotein, M2-Protein) wirkt das Medikament Amantadin, das aber aufgrund abnehmender Wirksamkeit in der Praxis kaum noch verwendet wird (2).

Die Verbreitung findet vor allem über direkte Tröpfcheninfektionen beim Husten oder Niesen statt, aber auch indirekte Infektionen über kontaminierte Flächen oder Hände auf Schleimhäute sind möglich (2, 3). Nach einer Inkubationszeit von 1-2 Tagen entwickeln zwei Drittel der Patient\*innen Symptome wobei die Ausscheidungsdauer bei 3-5 Tagen nach Symptombeginn liegt und bei immunsupprimierten oder schwer vorerkrankten Patient\*innen auch länger sein kann (2, 3).

#### 5.1.3 Symptome und Verlauf

Grundsätzlich geht man davon aus, dass etwa ein Drittel der Patient\*innen asymptomatisch bleibt und ein Drittel milde Symptome ohne Fieber entwickelt. Ein weiteres Drittel zeigt Symptome, die unter dem Begriff ILI zusammengefasst werden. Diese gehen von unspezifischen Symptomen, wie allgemeinem Krankheitsgefühl, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, über seltene gastrointestinale Symptome, wie Diarrhoen, Emesis und Nausea bis hin zu typischen respiratorischen Symptomen, wie trockenem Husten und Halsschmerzen (2, 3, 6, 10). Zudem sind besonders Patient\*innen >60 Jahre, Schwangere und Patient\*innen mit Vorerkrankungen (chronische Herzerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Immundefekte, neurologische beziehungsweise neuromuskuläre Erkrankungen, Adipositas) gefährdet, schwere Verläufe und Komplikationen zu entwickeln, die eine stationäre Behandlung notwendig machen (2, 3, 11, 12). Lebensbedrohliche Komplikationen einer Influenzainfektion sind primäre Influenza-Pneumonien, sekundäre bakterielle Superinfektionen und vor allem die Schädigung weiterer Organe durch die respiratorische Insuffizienz (2).

Die Symptome und der Verlauf einer Influenzainfektion sind demnach sehr variabel und insbesondere bei Risikopatient\*innen und Komplikationen ist eine schnelle und zuverlässige Diagnostik nötig, um die spezifische Therapie und eine notwendige Isolation zeitnah initiieren zu können.

#### 5.1.4 Diagnostik

Grundsätzlich bedarf es bei unkomplizierten Atemwegsinfekten, insbesondere bei hohem Fallaufkommen, keiner spezifischen Diagnostik, sondern es erfolgt die klinische Diagnosestellung und eine symptomatische Therapie (2).

Bei der saisonalen Influenza stellen jedoch sowohl die Komplikationen, vor allem bei Risikopatient\*innen, und die hohe Infektiosität eine Gefahr für andere Patient\*innen, aber auch das medizinische Personal dar. Deshalb ist eine schnellere Klärung des Infektionsstatus im Verdachtsfall sinnvoll. Ferner sollte bei einem Risiko für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten 48h eine Therapie initiiert werden, weshalb die schnelle Differenzierung der Influenza von anderen Atemwegserkrankungen, insbesondere bakteriellen Pneumonien und mittlerweile SARS-CoV-2, von Bedeutung ist (2, 8). Diagnostischer Goldstandard ist der Nachweis von genetischem Material des Virus mittels Polymerase-Chain-Reaction, die in einem Zentrallabor durchgeführt wird (2). Gerade bei Krankenhäusern ohne Zentrallabor wird durch den Transport ins Labor die Turn-Around-Time (TAT), die Zeit von Probenentnahme bis zum Vorliegen eines Testergebnisses, stark verlängert. Aber auch die Tageszeit und Wochenenden können die TAT zum Teil über 24h verlängern. Dies führt sowohl zur Verzögerung der Therapie, wenn diese nicht kalkuliert durchgeführt wird, als auch zur längeren Belegung eines Isolationszimmers beziehungsweise zu einer höheren Ansteckungsgefahr für das Personal. Alternativ sind zudem Antigenschnelltests verfügbar, deren Sensitivität laut RKI aber, stark abhängig vom Influenzotyp, lediglich gut bis mäßig sei (2).

#### 5.1.5 Therapie

Patient\*innen ohne Risikofaktoren oder schwere Symptome werden im Allgemeinen nur symptomatisch behandelt und angewiesen, grundlegende Hygienemaßnahmen einzuhalten (2). Dazu zählen vor allem die Kontaktreduktion, das Waschen der Hände und auch das Tragen einfacher medizinischer Masken (2, 13, 14).

Sollte der Verdacht auf einen schweren Verlauf bestehen, oder Patient\*innen unter Vorerkrankungen leiden, die einen schweren Verlauf wahrscheinlich machen, wird die Therapie mit dem Neuraminidaseinhibitor Oseltamivir empfohlen (2, 8, 9, 11). 75 Milligramm Oseltamivir sollen zwei Mal täglich oral appliziert werden. Durch die Blockierung der Neuraminidase verhindert Oseltamivir, dass weitere Zellen infiziert werden und reduziert dadurch die Symptome der Infektion und vermeidet

lebensbedrohliche Komplikationen (15-17). Die Bildung von Antikörpern wird dabei nicht beeinflusst (18). Die Wirksamkeit von Oseltamivir ist am höchsten, wenn die Therapie innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn initiiert wird, grundsätzlich ist aber ein Therapiebeginn danach bis zum fünften Tag nach dem Symptombeginn mit eventueller Dosisanpassung möglich (2, 8, 19-21).

#### 5.1.6 Stand der Forschung und aktueller Studien

Aufgrund der Eigenschaften der saisonalen Influenza, aber auch von Oseltamivir wird deutlich, wie wichtig eine schnelle Diagnosestellung sein kann. Sowohl schwere Verläufe, als auch weitere Infektionen können so verhindert werden.

Bisherige Studien zeigen, dass eine Real-Time-PCR, im besten Fall direkt in der Notaufnahme, eine deutliche Reduktion der TAT ermöglicht und zudem in der Sensitivität und Spezifität den Antigen-schnelltests überlegen ist (22-26). Außerdem konnte aufgrund der kürzeren TAT die Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme (EDLOS) häufig reduziert werden und es wurde deutlich, dass die Therapieentscheidungen beeinflusst wurden (26-29). Hierbei ist allerdings auffällig, dass die Studien keine klare Tendenz zeigen, was die Häufigkeit der Verabreichung von Antibiotika und Neuraminidaseinhibitoren betrifft. Einzelne Studien zeigen zudem, dass die LOS bei hospitalisierten Patient\*innen ebenfalls reduziert werden konnte (26, 28, 29).

#### 5.1.7 Notwendigkeit der EPICS14-Studie

Insgesamt zeigten bisherige Studien deutliche positive Effekte auf die Abläufe in der Notaufnahme und die Behandlung der Patient\*innen. Vor allem die Reduktion in der EDLOS und der TAT sind bei einem Maximalversorger von Bedeutung, um möglichst viele Kapazitäten freizuhalten. Allerdings unterscheiden sich die Patient\*innenpopulationen der Notaufnahme zwischen verschiedenen Ländern. Gleiches gilt für die Funktion der Notaufnahme im Gesundheitssystem insgesamt, weshalb es notwendig war, eine Studie an einem universitären Maximalversorger in Deutschland durchzuführen. Besonders im Fokus stand dabei, ob das Personal mit schnellerer und zuverlässigerer Testung besser vor Infektionen geschützt werden kann, da dies bisher von keiner anderen Studie untersucht wurde. Zudem sollte ermittelt werden, inwieweit Patient\*innen nach Hause entlassen beziehungsweise in externe Krankenhäuser verlegt werden können, sobald deren Infektionsstatus geklärt wurde, da dies in der Vergangenheit ein häufiges Hindernis darstellte.

### 5.1.8 Ziele der Studie

Ziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses der POC-PCR-Testung auf Influenza A/B für Patient\*innen mit respiratorischen Symptomen und einer Körpertemperatur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  in der Notaufnahme auf die primären Endpunkte „Krankheitstage des Personals“ und „Prävalenz von Influenzainfektionen“. Sekundäre Endpunkte waren neben der bildgebenden Diagnostik in der Notaufnahme, die Häufigkeit antiviraler und antibiotischer Therapie beziehungsweise die Dauer bis zur Initiierung dieser, die Disposition der Patient\*innen, der stationäre Verlauf (Aufenthalte auf Intensivstation, Beatmung, LOS) und die Mortalität der hospitalisierten Patient\*innen.

## 5.2 Methodik

### 5.2.1 Studiendesign

Um den Roche cobas® Liat® Influenza-PCR-Schnelltest mit der etablierten klinischen Praxis vergleichen zu können, wurde ein Cross-Over-Design gewählt. Mit diesem Studiendesign war es möglich, den Roche cobas® Liat® an zwei verschiedenen Standorten zu testen und gleichzeitig den ungleichen Einfluss von Bias auf Interventions- und Kontrollgruppe zu reduzieren, da über den gesamten Studienzeitraum Patient\*innen für beide Studiengruppe rekrutiert wurden. In der ersten Testperiode wurde der Roche cobas® Liat® vom 16.12.2019-09.02.2020 für acht Wochen in der Notaufnahme des Virchow-Klinikums der Charité Berlin in die klinische Routine implementiert. Zeitgleich diente die Notaufnahme des Charité Campus Mitte als Kontrollgruppe, in der die gängige Testung auf Influenza bei klinischem Verdacht im Zentrallabor durchgeführt wurde. Während der zweiten 10-wöchigen Testperiode vom 10.02.2020-25.04.2020 wurde der Roche cobas® Liat® im Charité Campus Mitte verwendet und das Virchow-Klinikum diente als Kontrollgruppe.

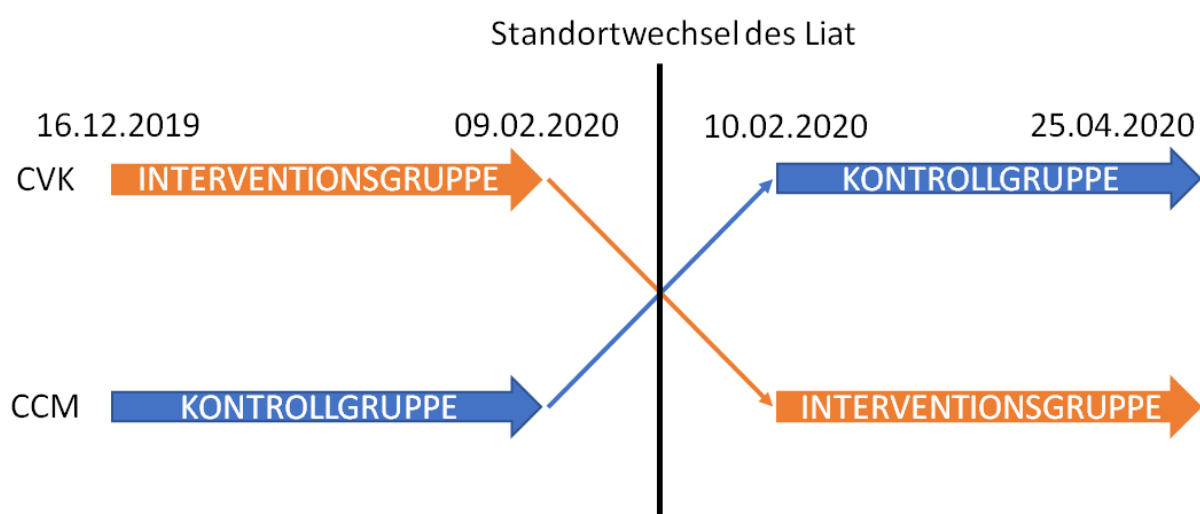


Abbildung 2: EPICS-14-Studiendesign: Cross-Over-Design, Standortwechsel am 09.02.2020

### 5.2.2 Studienpopulation

Im Zeitraum vom 16.12.2019-25.04.2020 wurden alle erwachsenen Patient\*innen eingeschlossen, die sich mit einer Körpertemperatur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  und respiratorischen Symptomen in einer der beiden Notaufnahmen vorstellten. Die Körpertemperatur konnte dabei entweder anamnestisch in den letzten 24 Stunden oder in der Notaufnahme gemessen worden sein. Zudem mussten die Patient\*innen mindestens ein Symptom einer Influenzainfektion vorweisen. Zu diesen wurden gezählt:

1. Husten (produktiv oder trocken)
2. Hämoptysen
3. Rhinitis
4. Heiserkeit/Halsschmerzen
5. Abgeschlagenheit
6. Kopf-, Muskel-, Gliederschmerzen
7. Schüttelfrost

Gastrointestinale Symptome wurden ebenfalls erhoben, aber nicht als Einschlusskriterium festgelegt. Nach abgeschlossener Rekrutierung und Beendigung des Testzeitraums, wurde erneut die Eignung zur Studienteilnahme durch die Sichtung der Routinedaten im Krankenhausinformationssystem (KIS), überprüft. Nach Ausschluss aller nicht geeigneten Patient\*innen wurden Daten zum Notaufnahmehaufenthalt beziehungsweise zum Krankenhausaufenthalt, sowie zu den Patient\*innen selbst aus dem KIS in einen elektronischen Fragebogen in RedCap übertragen.

### 5.2.3 Influenza-Testung beider Studiengruppen

Bei Patient\*innen der Interventionsgruppe wurde mit dem Roche cobas<sup>®</sup> Liat<sup>®</sup> eine rt-PCR durchgeführt, dessen Ergebnis laut Hersteller innerhalb von 20 Minuten vorliegt (25, 30). Bei dem Ergebnis wurde zwischen Influenza A und B differenziert. Zum Zeitpunkt der Studie wurde das Ergebnis direkt auf dem Gerät angezeigt, eine Implementierung in das KIS erfolgte nicht. Die Testung wurde direkt in der Notaufnahme vom Pflegepersonal nach ärztlicher Absprache, teilweise auch in Eigeninitiative durchgeführt. Hierfür wurden die Patient\*innen nasopharyngeal abgestrichen. Als Abstrichstäbchen wurde das BD universal viral transport, 3mL, Flock Flex Mini genutzt, das danach direkt analysiert wurde. Die Geräte wurden an beiden Standorten in einem separaten Arbeitsraum aufgestellt.

Bei Patient\*innen der Kontrollgruppe wurde nach klinischer Indikation und ärztlicher Anordnung ein nasopharyngealer Abstrich durchgeführt, der aber an das Labor geschickt und erst dort analysiert wurde. Die Influenzatestung erfolgte durch das Cepheid Xpert<sup>®</sup> Xpress Flu/RSV Kit, ebenfalls mittels einer rt-PCR, wobei die TAT für negative Ergebnisse 30 Minuten und für positive Ergebnisse 20 Minuten

beträgt (31). Allerdings wurden nicht alle Patient\*innen im Rahmen der etablierten Praxis getestet, sodass die Kontrollgruppe aus Patient\*innen besteht, die zwar alle die Einschlusskriterien erfüllen, jedoch nicht zwingend getestet wurden. Die Ergebnismitteilung erfolgte über das Laborinformationssystem (LIS) an das KIS.

#### 5.2.4 Mitarbeiterbefragung zum Umgang mit dem Roche cobas® Liat®

Nach Ende des Studienzeitraums wurden am Charité Campus-Mitte vom 04.06.2020-15.06.2020 Pflegekräfte zum Umgang mit dem Roche cobas® Liat® befragt. Ziel der Befragung mittels eines Papierfragebogens war es, herauszufinden, wie gut sich der Roche cobas® Liat® in die Abläufe der Notaufnahme integrieren ließ. Um die Erfahrung einschätzen zu können, wurde initial die Anzahl der durchgeführten Messungen erfragt. Zudem waren die Zufriedenheit mit der Handhabung der Proben, die Integration in die Abläufe und die Ergebnisanzeige beziehungsweise die Bedienbarkeit des Roche cobas® Liat® wichtige Bestandteile des Fragebogens. Zur Beurteilung gab es fünf Antwortmöglichkeiten, von „sehr zufrieden“ über „weder zufrieden noch unzufrieden“ bis „sehr unzufrieden“. Zudem sollte die Zustimmung zu mehreren Aussagen mittels fünf Antwortmöglichkeiten von „stimme voll und ganz zu“ über „unentschieden“ bis zu „stimme nicht zu“ angegeben werden. Die Aussagen waren:

1. Die Testung von Patient\*innen auf eine Influenza-Infektion lässt sich gut in die Notaufnahmeversorgung integrieren.
2. Die Testung von Patient\*innen auf eine Influenza-Infektion sollte bei jeder stationären Aufnahme in ein Krankenhaus erfolgen.
3. Die Kenntnis des Influenza-Testergebnisses beeinflusst meinen Umgang mit Patient\*innen.
4. Das Thema Infektionserkrankungen sollte insgesamt mehr Beachtung finden.

Des Weiteren bestand ein Freitextfeld für persönliche Anmerkungen.

#### 5.2.5 Krankheitstage des Personals

Die Erfassung der Krankheitstage erfolgte anonymisiert für jeden Standort einzeln, wurde aber zur Auswertung abhängig vom der Studienperiode zusammengefasst. Hierbei wurden sowohl die wöchentlichen Krankheitstage der Pflegekräfte, als auch der Ärzt\*innen zwischen den Studienperioden verglichen.

#### 5.2.6 Statistische Auswertung

Nachdem die medizinischen Daten der Patient\*innen im elektronischen Fragebogen mittels RedCap gesammelt wurden, erfolgte die Analyse und Verarbeitung mittels IBM SPSS Statistics Version 27 für

Microsoft Windows. Die Normalverteilung wurde graphisch geprüft. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurden bei quantitativen Daten der Median und die Interquartilsabstände (IQR) zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe verglichen. Die Testung der Signifikanz erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Kategoriale Variablen wurden anhand absoluter und relativer Häufigkeiten verglichen. Hierfür wurden Kreuztabellen und der Chi-Quadrat-Test genutzt. Entsprechend der guten wissenschaftlichen Praxis wurde ein p-Wert von  $p < 0,05$  als signifikant gewertet.

#### 5.2.7 Ethikantrag

Dem Antrag zur Durchführung stimmte das Ethikkomitee der Charité ohne Vorbehalte zu (EA2/204/19). Zudem wurde die EPICS14-Studie im Deutschen Register Klinischer Studien unter der DRKS-ID DRKS00019207 registriert. Da es sich um eine anonymisierte Analyse von Routinedaten aus den Notaufnahmen handelt, war eine Einwilligung der Patient\*innen nicht notwendig.



## 5.3 Ergebnisse

### 5.3.1 Deskription und Häufigkeiten von Infektionen

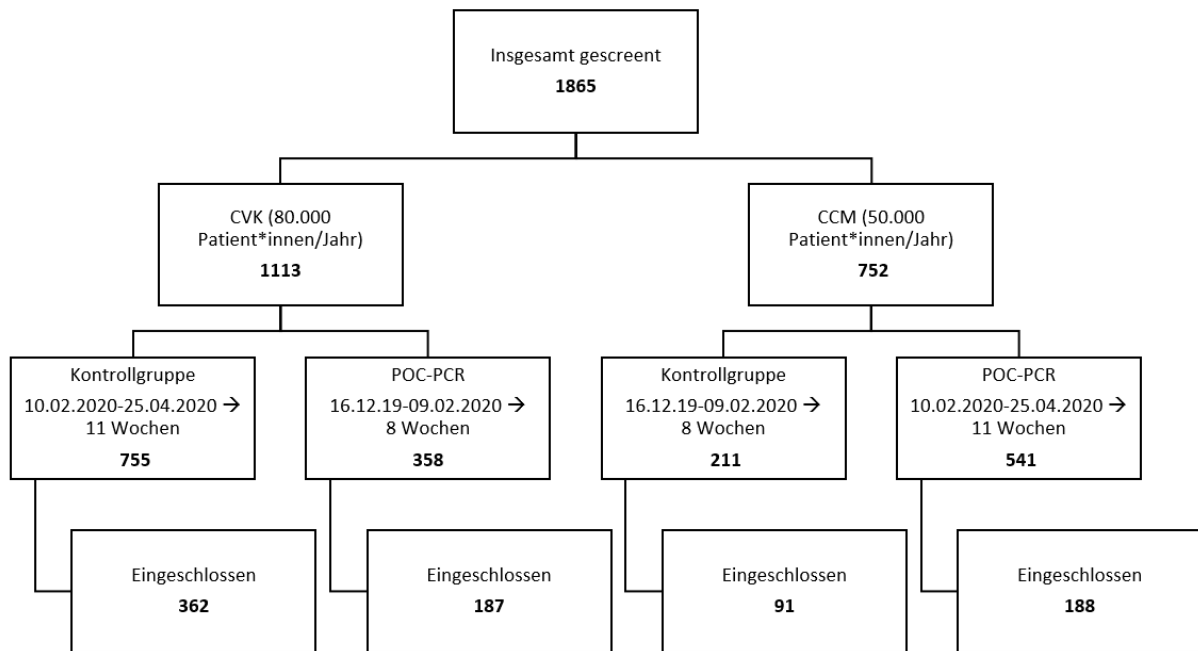


Abbildung 3: Ablauf der Patientenrekrutierung, detailliert nach Standort und Studiengruppe, übersetzt aus Abb. 1, Perlitz et al., 2021(1), aus <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12857>, abgerufen am 18.05.2021.

In der Zeit vom 16.12.2019-25.04.2020 wurden 1865 Patient\*innen gescreent, von denen 828 alle Kriterien erfüllten, um weiter in der Studie betrachtet zu werden. Davon wurden 549 Patient\*innen im Virchow-Klinikum (80.000 Patient\*innen/Jahr in der Notaufnahme) rekrutiert und 279 am Campus Mitte (50.000 Patient\*innen/Jahr in der Notaufnahme). Von diesen 828 Patient\*innen gehörten 375 zur Interventionsgruppe und 453 zur Kontrollgruppe. In Hinblick auf Geschlecht und Alter gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Auch beim Nikotin- und Alkoholkonsum war kein statistisch relevanter Unterschied feststellbar. Auffällig war, dass Patient\*innen der Interventionsgruppe einen signifikant höheren Charlson-Komorbiditätsindex hatten als Patient\*innen der Kontrollgruppe (1 vs. 0,  $p=0,032$ ). Besonders Diabetes mellitus (13,3% vs. 10,4%,  $p=0,009$ ), Organtransplantationen (4,0% vs. 2,4%,  $p=0,002$ ) und Nierenerkrankungen (14,1% vs. 9,3%,  $p=0,001$ ) waren bei Patient\*innen der Interventionsgruppe signifikant häufiger vorhanden. Bei den in der Notaufnahme erhobenen Vitalparametern gab es nur bei der Körpertemperatur (38,8°C vs. 38,6°C,  $p=0,001$ ) einen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 1: Baseline Charakteristika der Studienpopulation, differenziert nach Studiengruppen

Baseline-Charakteristika	Gesamtpopulation	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Fallzahlen (n)</b>	828	375	453	
<b>Alter</b>	42 (IQR 29-64)	43 (IQR 29-64)	42 (IQR 29-62)	0,898
<b>Geschlecht</b>				0,349
Weiblich	399 (48,2%)	174 (46,4%)	225 (49,7%)	
Männlich	429 (51,8%)	201 (53,6%)	228 (50,3%)	
<b>Risikofaktor: Rauchen</b>	158 (18,1%)	86 (22,9%)	72 (15,9%)	0,063
<b>Risikofaktor: Alkohol</b>	71 (8,6%)	27 (7,2%)	44 (9,7%)	0,47
<b>Vitalparameter</b>				
Blutdruck				
Systolisch	128 (IQR 118-140)	127 (IQR 115-140)	130 (IQR 119-141)	0,055
Diastolisch	78 (IQR 69-87)	77 (IQR 69-87)	78 (IQR 69-86)	0,557
Herzfrequenz	102 (IQR 89-115)	102 (IQR 90-117)	102 (IQR 89-115)	0,596
Körpertemperatur	38,7 (IQR 38,2-39,1)	38,8 (IQR 38,3-39,2)	38,6 (IQR 38,1-39,1)	0,001
Atemfrequenz	16 (IQR 15-20)	16 (IQR 15-20)	16 (IQR 15-20)	0,879
Sauerstoffsättigung	98 (IQR 96-100)	98 (IQR 95-100)	98 (IQR 96-100)	0,23
<b>Symptome</b>				
Fieber	828 (100%)	375 (100%)	453 (100%)	
Schüttelfrost	150 (24,8%)	68 (18,9%)	82 (33,3%)	<0,001
Husten	496 (66,0%)	223 (60,9%)	273 (70,9%)	0,004
Trockener Husten	282 (36,5%)	111 (30,5%)	171 (41,8%)	0,001
Produktiver Husten	216 (29,3%)	112 (30,8%)	104 (27,9%)	0,390
Heiserkeit/	180 (26,4%)	74 (20,4%)	106 (33,2%)	<0,001
Halsschmerzen				
Rhinitis	66 (10,3%)	32 (8,9%)	34 (12,3%)	0,161
Kopf-, Muskel-,	377 (52,7%)	176 (48,5%)	201(57,1%)	0,021
Gliederschmerzen				
Dyspnoe	186 (25,8%)	96 (26,2%)	90 (25,4%)	0,805
Abgeschlagenheit	345 (51,0%)	144 (39,8%)	201 (64,0%)	<0,001
<b>Symptombeginn</b>				0,559
0-48h	408 (55,7%)	193 (55,9%)	215 (55,4%)	
49-120h	193 (26,3%)	95 (27,5%)	98 (25,3%)	
>120h	132 (18%)	57 (16,5%)	75 (19,3%)	

Baseline-Charakteristika	Gesamtpopulation	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Charlson-Komorbiditätsindex</b>	1 (1IQR 0-2)	1 (1IQR 0-2)	0 (IQR 0-2)	0,032
Immunsuppression	133 (16,1%)	59 (15,7%)	74 (16,3%)	0,234
Diabetes mellitus	97 (11,7%)	50 (13,3%)	47 (10,4%)	0,009
Organtransplantation	26 (3,1%)	15 (4,0%)	11 (2,4%)	0,002
Onkologische Erkrankung	137 (16,5%)	59 (15,7%)	78 (17,2%)	0,343
Kardiovaskuläre Erkrankung	273 (33,0%)	128 (34,1%)	145 (32,0%)	0,155
Pulmonale Erkrankung	154 (18,6%)	75 (20,0%)	79 (17,4%)	0,067
Renale Erkrankung	95 (11,5%)	53 (14,1%)	42 (9,3%)	0,001
Hepatische Erkrankung	61 (7,4%)	31 (8,3%)	30 (6,6%)	0,022
Schwangerschaft (Nur Frauen)*	11 (2,8%)	6 (3,4%)	5 (2,2%)	0,010

#### Laborwerte

pH	7,413 (IQR 7,386-7,442)	7,413 (IQR 7,386-7,446)	7,413 (IQR 7,385-7,439)	0,542
Natrium	138 (IQR 135-140)	138 (IQR 135-140)	138 (IQR 135-140)	0,806
Kalium	4,0 (IQR 3,7-4,3)	4,0 (IQR 3,7-4,3)	3,9 (IQR 3,7-4,3)	0,395
Glukose	118 (IQR 106-135)	118 (IQR 105-137)	118 (IQR 106-132)	0,876
Hämoglobin	13,5 (IQR 12,2-14,8)	13,5 (IQR 12,0-15,0)	13,6 (IQR 12,3-14,7)	0,560
Lactat	13 (IQR 10-18)	13 (IQR 9-18)	13 (IQR 10-18)	0,981
D-Dimere	0,81 (IQR 0,46-1,31)	0,67 (IQR 0,40-7,62)	0,85 (IQR 0,56-1,31)	0,563
Leukozyten	9,2 (IQR 6,0-13,3)	9,3 (IQR 6,3-13,4)	8,8 (IQR 5,8-13,2)	0,333
Lymphozyten	0,91 (IQR 0,57-1,39)	0,82 (IQR 0,53-1,33)	0,95 (IQR 0,60-1,40)	0,440
CRP	43,0 (IQR 15,3-96,1)	44,4 (IQR 14,5-92,1)	39,7 (IQR 15,5-104,0)	0,610
LDH	268 (IQR 225-339)	300 (IQR 227-348)	260 (IQR 223-332)	0,122

Baseline-Charakteristika	Gesamtpopulation	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
PCT	0,14 (IQR 0,07-0,47)	0,14 (IQR 0,07-0,64)	0,13 (IQR 0,06-0,43)	0,770
<b>Diagnostik</b>				
Sonographie	125 (15,1%)	61 (16,3%)	64 (14,1%)	0,392
CT	92 (11,1%)	48 (12,8%)	44 (9,7%)	0,160
Röntgen	439 (53,0%)	203 (54,1%)	236 (52,1%)	0,559

Es wurden gültige Werte genutzt, nur bei Parametern, die mit „\*“ markiert sind, wurden alle Werte genutzt, um Verzerrungen zu vermeiden. Einheiten: Alter in Jahren; Blutdruck, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> in mmHg; Herz-, Atemfrequenz pro Minute; Sauerstoffsättigung in %; Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium in mmol/L; Glukose, Hämoglobin, Laktat in mg/dL; Leukozyten, Lymphozyten pro ml; D-Dimere, CRP in mg/L; LDH in U/L; PCT in µg/L, übersetzt aus Tab. 1, Perlitz et al., 2021(1), aus <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12857>, abgerufen am 18.05.2021.

Beim Zeitpunkt des Symptombeginns gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen. 55,7% der Patient\*innen stellten sich innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn in der Notaufnahme vor (55,9% vs. 55,4%, p=0,559). Dennoch gab es große Unterschiede bei den Symptomen zwischen den Gruppen. Schüttelfrost (18,9% vs. 33,3% p<0,001), Husten (70,9% vs. 60,9%, p=0,004), Halsschmerzen (20,4% vs. 33,2%, p<0,001) und Abgeschlagenheit (39,8% vs. 64,0%, p<0,001) waren in der Kontrollgruppe häufiger als in der Interventionsgruppe.

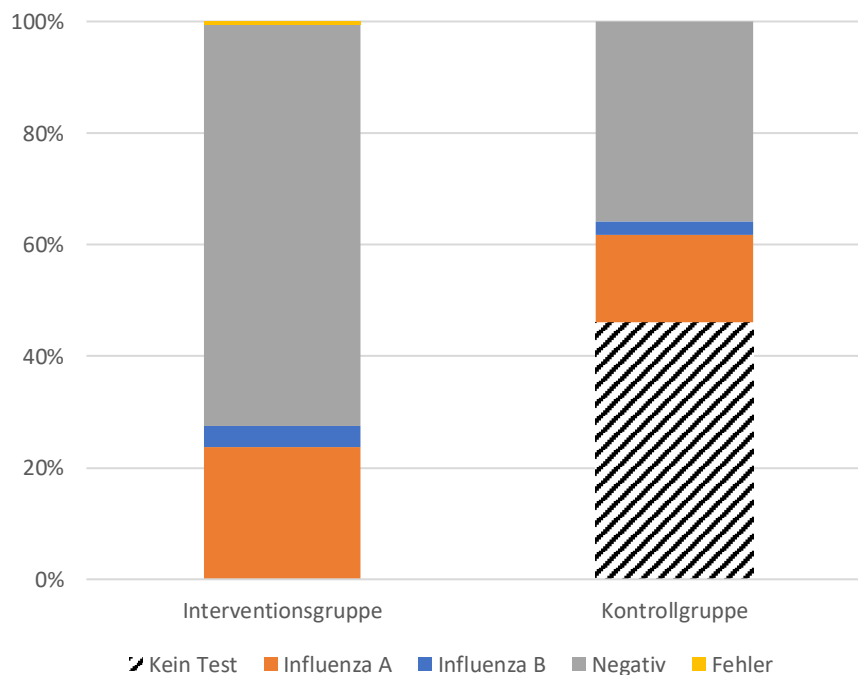


Abbildung 4: Influenzatestung beider Studiengruppen, differenziert nach Resultat bzw. fehlender Testung

In der Interventionsgruppe wurden alle 375 Patient\*innen (100%) auf Influenza getestet. Die Kontrollgruppe ist zweigeteilt. Von 453 Patient\*innen wurden 244 (53,9%) im Zentrallabor auf Influenza

getestet, 209 Patient\*innen (46,1%) erhielten keinen Test, weshalb deren Infektionsstatus trotz entsprechender Symptomatik und Fieber ungeklärt blieb. Somit wurden insgesamt 619 der 828 Patient\*innen (74,8%) auf das Virus getestet. Bei 185 fiel das Ergebnis positiv aus (Influenza A: n=160, 25,8%; Influenza B: n= 25, 4.0%). 432 Patient\*innen (69,8%) wurden negativ getestet. Bei zwei Patient\*innen kam es zu einem Fehler des Roche cobas® Liat®, weshalb deren Infektionsstatus trotz Testung ungeklärt blieb. Bei den Messungen im Zentrallabor wurden fehlerhafte Messungen wiederholt, dies aber nicht im LIS vermerkt.

In der Interventionsgruppe wurden bei 27,5% eine Influenzainfektion nachgewiesen, in der Kontrollgruppe bei 18,1% ( $p < 0,001$ ). Beim Vergleich der getesteten Subgruppe der Kontrollgruppe (53,9%) mit der vollständig getesteten Interventionsgruppe fällt jedoch auf, dass mit 33,6% das Testergebnis häufiger positiv war als in der Interventionsgruppe (28,0%,  $p = 0,259$ ). In der Interventionsgruppe handelte es sich bei einem positiven Resultat in 89% der Fälle um Influenza A, in der Kontrollgruppe in 86%.

Auffällig ist außerdem, dass Patient\*innen mit positivem Testergebnis häufiger Husten (83,0% vs. 59,6%,  $p < 0,001$ ), insbesondere trockenen Husten (47,3% vs. 26,9%,  $p < 0,001$ ), Kopf- beziehungsweise Gliederschmerzen (60,5% vs. 50,5%,  $p = 0,030$ ) oder Symptome einer Rhinitis (15,1% vs. 8,7%,  $p = 0,029$ ) angaben als Patient\*innen mit negativem Resultat. Negativ getestete Patient\*innen gaben dagegen häufiger Dyspnoe (15,7% vs. 30,5%,  $p < 0,001$ ), Durchfall (5,4% vs. 11,3%,  $p = 0,030$ ) und Bauchschmerzen (9,4% vs. 4,3%,  $p = 0,047$ ) an.

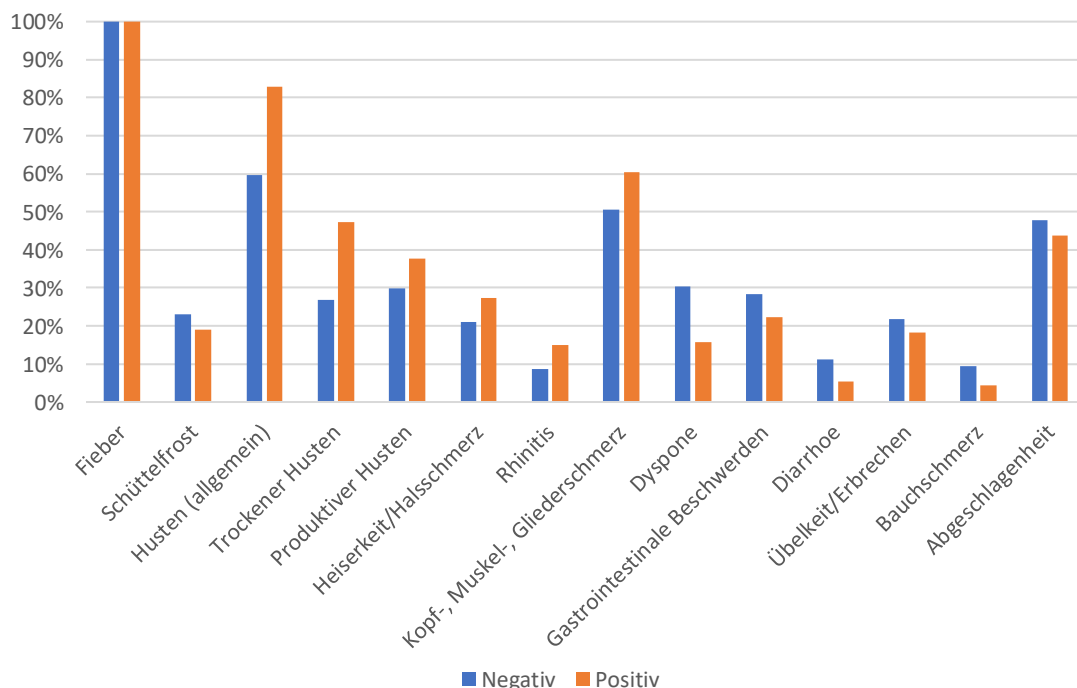


Abbildung 5: Symptome der Patient\*innen, differenziert nach Testergebnis

In der Interventionsgruppe wurde die Zeit von der Aufnahme der Patient\*innen bis zum Vorliegen eines Influenza-Testergebnisses verkürzt. Während diese Zeit in der Kontrollgruppe bei 67 Minuten lag, konnte sie um 15 Minuten (22%) auf 52 Minuten reduziert werden ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 2: Influenza-POC-PCR-Testung, differenziert nach Studiengruppen

Influenzatestung	Gesamtpopulation	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Zeitabstand (Minuten):	58	52	67	<0,001
Aufnahme- Testergebnis	(IQR 41-108)	(IQR 37-84)	(IQR 48-155)	
Getestet	619 (74,8%)	375 (100%)	244 (53,9%)	<0,001
Ergebnis				0,259
Negativ	432 (69,8%)	270 (72,0%)	162 (66,4%)	
Influenza A positiv	160 (25,8%)	89 (23,7%)	71 (29,1%)	
Influenza B positiv	25 (4,0%)	14 (3,7%)	11 (4,5%)	
Messfehler	2 (0,3%)	2 (1,0%)	0 (0%)	

Übersetzt aus Tab. 1, Perlitz et al., 2021(1), aus <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12857>, abgerufen am 18.05.2021.

### 5.3.2 Krankheitstage des Personals

Die Krankheitstage im Interventionszeitraum wurden signifikant reduziert. Im kumulierten Kontrollzeitraum gab es insgesamt 697 Krankheitstage, von denen 606 auf das pflegerische Personal und 91 auf die ärztlichen Mitarbeiter\*innen zurückgingen. Mit 457 Krankheitstagen während der Intervention lagen diese zusammengefasst im Vergleich um 34,4% niedriger. Zwar gab es bei den Krankheitstagen des ärztlichen Personals einen leichten Anstieg auf 103 Krankheitstage (+13,2%,  $p=0,506$ ), jedoch wurden die Krankheitstage des pflegerischen Personals mit 354 signifikant um 41,6% reduziert ( $p=0,005$ ).

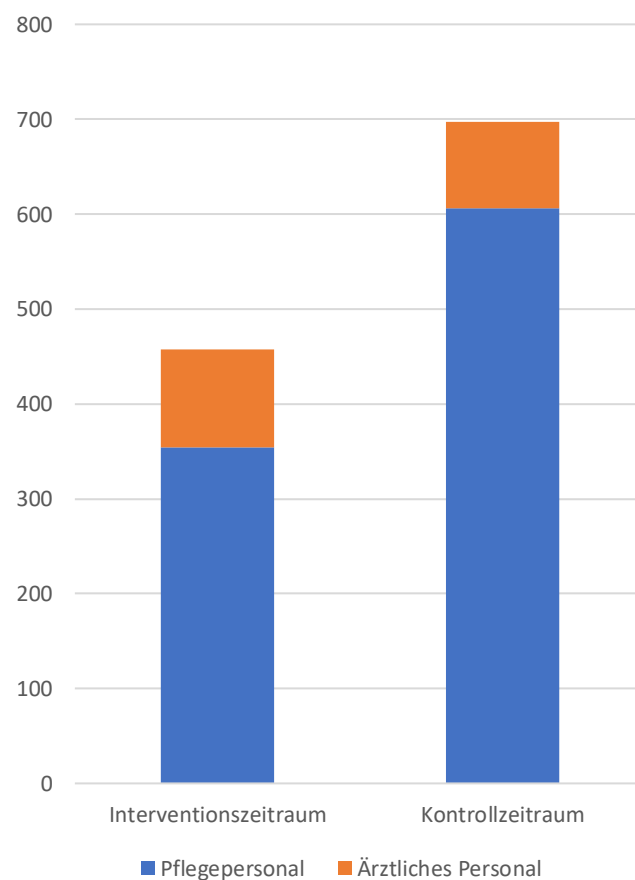


Abbildung 6: Akkumulierte Krankheitstage des Notaufnahmepersonals, differenziert nach Pflegepersonal und ärztlichem Personal in Tagen, übersetzt aus Abb. 2, Perlitz et al., 2021(1), aus <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12857>, abgerufen am 18.05.2021.

### 5.3.3 Bildgebende Diagnostik in der Notaufnahme

In der bildgebenden Diagnostik zeigten sich zwischen den Studiengruppen keine relevanten Unterschiede. Bei 54,1% der Patient\*innen der Interventionsgruppe wurde ein Röntgenbild angefertigt, ähnlich häufig wie bei Patient\*innen der Kontrollgruppe (52,1%,  $p=0,559$ ). Auch bei der Bildgebung mittels CT (12,8% vs. 9,7%,  $p=0,16$ ) oder Ultraschall (16,3% vs. 14,1%,  $p=0,392$ ) gab es keinen signifikanten Unterschied.

#### 5.3.4 Therapie in der Notaufnahme und Disposition der Patient\*innen

Insgesamt wurden 312 Patient\*innen (37,7%) in der Notaufnahme entweder oral oder intravenös mit Antibiotika behandelt. Zwischen den beiden Studiengruppen konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (40,0% vs. 35,8%,  $p=0,211$ ). Im Vergleich mit der getesteten Subgruppe der Kontrollgruppe, erhielten Patient\*innen der Interventionsgruppe jedoch deutlich häufiger eine antibiotische Therapie (40,0% vs. 31,6%,  $p=0,033$ ).

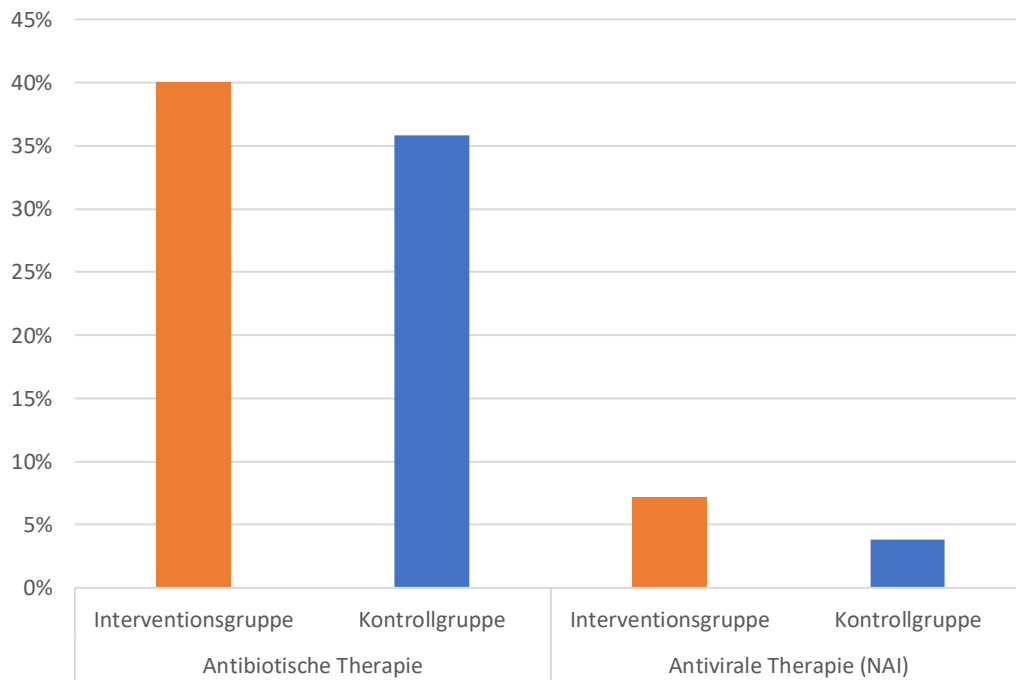


Abbildung 7: Therapie in der Notaufnahme, differenziert nach Studiengruppe und Therapieform (NAI, Antibiose) in %, in Anlehnung an Abb. 3, Perlitz et al., 2021(1), aus <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12857>, abgerufen am 18.05.2021.

Noch deutlicher ist dies beim Vergleich der negativ getesteten Subgruppen (48,5% vs. 39,5%,  $p=0,069$ ). Anzumerken ist allerdings, dass dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist. Patient\*innen mit positivem Influenza-Test, unabhängig vom Testverfahren, erhielten deutlich seltener eine antibiotische Therapie als Patient\*innen mit negativem Resultat (17,3% vs. 45,1%,  $p<0,001$ ). Im Vergleich beider Studiengruppen konnte die Zeit von der Aufnahme in der Notaufnahme bis zur Gabe der Antibiotika nicht signifikant reduziert werden (169 vs. 175 Minuten,  $p=0,09$ ). Allerdings wurde ein Unterschied zwischen Interventionsgruppe (169 Minuten) und getesteter Subgruppe der Kontrollgruppe (218 Minuten) deutlich und die Zeit konnte somit um 49 Minuten ( $p=0,004$ ) reduziert werden. In der Charité wurde ausschließlich Oseltamivir als Neuraminidase-Inhibitor verwendet und bei 44 Patient\*innen (5,3%) oral verabreicht, die alle positiv auf Influenza getestet wurden. In der Interventionsgruppe wurde Oseltamivir deutlich häufiger genutzt (7,2% vs. 3,8%,  $p=0,028$ ), im



Vergleich mit der getesteten Subgruppe gab es allerdings kaum einen Unterschied mehr (7,2% vs. 7,0%,  $p=0,912$ ). Zudem wurden keine Patient\*innen mit negativem oder nicht vorliegendem Testresultat mit NAI therapiert. Dabei wurde die NAI-Therapie (162 vs. 243 Minuten,  $p=0,023$ ) in der Interventionsgruppe deutlich eher initiiert und die Zeit von der Aufnahme bis zur Gabe der NAI konnte somit um 33% reduziert werden. Zudem wurde deutlich, dass mit länger zurückliegendem Symptombeginn auch der Anteil der Patient\*innen zurückging, die mit NAI behandelt wurden ( $p=0,014$ ). Von Patient\*innen, bei denen der Symptombeginn nicht länger als 48 Stunden zurücklag, erhielten 29,5% beziehungsweise 29,8% eine NAI-Therapie. Bei 49-120 Stunden zurückliegendem Symptombeginn nur noch 18,2% beziehungsweise 8,0%.

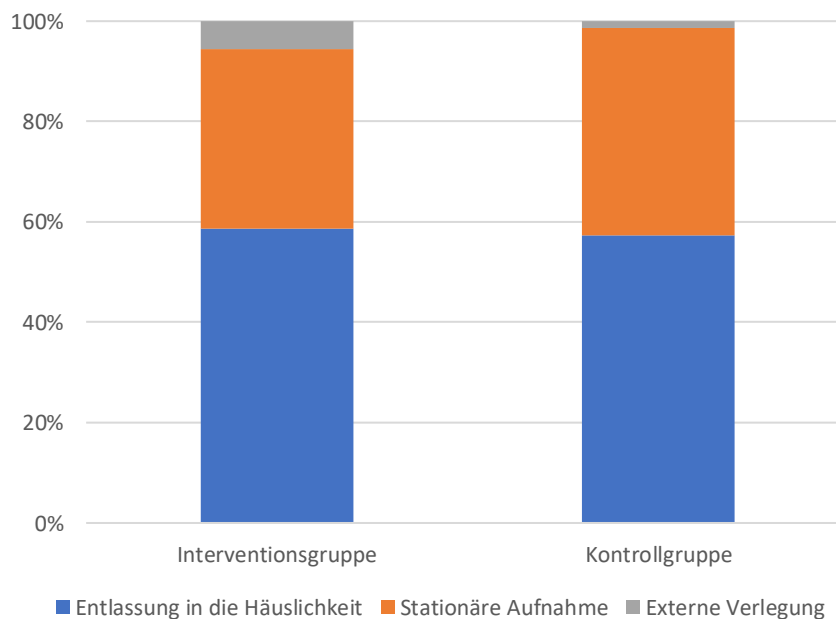


Abbildung 8: Disposition der Patient\*innen, differenziert nach interner und externer Aufnahme und Entlassung in die Häuslichkeit in %, übersetzt aus Abb. 4, Perlitz et al., 2021(1), aus <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12857>, abgerufen am 18.05.2021.

Zur Disposition ist zu sagen, dass in der Interventionsgruppe geringfügig mehr Patient\*innen wieder nach Hause entlassen wurden (58,7% vs. 57,4%,  $p=0,010$ ). Deutlich ist dies vor allem bei der Gruppe der positiv getesteten Patient\*innen, von denen in der Interventionsgruppe 79,6% wieder entlassen wurden, in der Kontrollgruppe nur 68,3% ( $p=0,005$ ). Bei den negativ getesteten Patient\*innen gab es keinen relevanten Unterschied (50,7% vs. 53,7%  $p=0,300$ ). Insgesamt wurden somit geringfügig mehr Patient\*innen der Kontrollgruppe stationär aufgenommen (41,3% vs. 42,6%,  $p=0,010$ ). Diese verteilten sich jedoch unterschiedlich. Während in der Interventionsgruppe 35,7% der Patient\*innen direkt in die Charité aufgenommen wurden und 5,6% in externe Häuser verlegt wurden, waren es in der Kontrollgruppe 41,3%, die in die Charité aufgenommen wurden und nur 1,3% wurden aus der Notaufnahme in andere externe Krankenhäuser verlegt ( $p=0,010$ ).

Von den 321 in domo aufgenommenen Patient\*innen wurden 52 (16,2%) direkt aus der Notaufnahme auf eine Intensivstation der Charité verlegt. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (16,4% vs. 16,0%,  $p=0,928$ ). Von den 43 Patient\*innen, die mit einer bestätigten Influenzainfektion aufgenommen wurden sind in der Interventionsgruppe zwar anteilig mehr direkt auf die ITS verlegt worden, dies ist jedoch statistisch nicht relevant (29,4% vs. 15,4%,  $p=0,275$ ). Bei den Patient\*innen der Interventionsgruppe waren zudem Verlegungen in externe Krankenhäuser unabhängig vom Infektionsstatus häufiger. Sowohl negativ (6,3% vs. 1,9%,  $p=0,300$ ), als auch positiv getestete Patient\*innen (3,9% vs. 0,0%,  $p=0,005$ ) wurden häufiger verlegt.

Die LOS zwischen beiden Studiengruppen war dabei nicht signifikant unterschiedlich (254 vs. 250 Minuten,  $p=0,342$ ). Jedoch ist es auch bei der LOS so, dass es deutliche Unterschiede der Interventionsgruppe zur getesteten Subgruppe der Kontrollgruppe gab und die LOS hier kürzer war (254 vs. 276 Minuten,  $p=0,09$ ). Besonders deutlich konnte die LOS aber bei positiv getesteten Patient\*innen reduziert werden (225 vs. 264 Minuten,  $p=0,002$ ).

Tabelle 3: Therapie in der Notaufnahme und Entlassungsart der Patient\*innen, differenziert nach Studiengruppe und in der zweiten Spalte genannten Subgruppe

	(Sub-) Gruppe	Gesamtpopulation	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Antibiotische Therapie</b>	Gesamt	312 (37,7%)	150 (40,0%)	162 (35,8%)	0,211
	Getestet	227 (36,7%)	150 (40,0%)	77 (31,6%)	0,033
	Positiv	32 (17,3%)	19 (18,4%)	13 (15,9%)	0,644
	Negativ	195 (45,1%)	131 (48,5%)	64 (39,5%)	0,069
<b>Zeitabstand: Aufnahme- Therapiebeginn</b>	Gesamt	171 (IQR 107-260)	169 (IQR 96-255)	175 (IQR 122-287)	0,090
	Getestet	176 (IQR 108-267)	169 (IQR 96-255)	218 (IQR 139-302)	0,004
<b>Antivirale Therapie (NAI)</b>	Gesamt	44 (5,3%)	27 (7,2%)	17 (3,8%)	0,028
	Getestet	44 (7,1%)	27 (7,2%)	17 (7,0%)	0,912
	Positiv	44 (23,8%)	27 (26,2%)	17 (20,7%)	0,386
	Negativ	0	0	0	
<b>Zeitabstand: Aufnahme- Therapiebeginn</b>	Gesamt	211 (IQR 145-268)	162 (IQR 111-258)	243 (IQR 197-293)	0,023
	Getestet	209 (IQR 143-271)	162 (IQR 111-258)	244 (IQR 190-298)	0,024

	(Sub-) Gruppe	Gesamtpopulation	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Therapie (NAI) nach Symptombeginn</b>	Gesamt				0,014
0-48h		32 (29,6%)	18 (29,5%)	14 (29,8%)	
49-120h		6 (12,8%)	4 (18,2%)	2 (8,0%)	
>120h		2 (12,5%)	2 (20,0%)	0 (0,0%)	
<b>Disposition</b>					
Entlassung nach Hause	Gesamt	480 (58,0%)	220 (58,7%)	260 (57,4%)	0,010
	Getestet	363 (58,6%)	220 (58,7%)	143 (58,6%)	0,051
	Positiv	138 (74,6%)	82 (79,6%)	56 (68,3%)	0,005
	Negativ	224 (51,9%)	137 (50,7%)	87 (53,7%)	0,300
Interne Aufnahme	Gesamt	321 (38,8%)	134 (35,7%)	187 (41,3%)	0,010
	Getestet	232 (37,5%)	134 (35,7%)	98 (40,2%)	0,051
	Positiv	43 (23,2%)	17 (16,5%)	26 (31,7%)	0,005
	Negativ	188 (43,5%)	116 (43,0%)	72 (44,4%)	0,300
Externe Aufnahme	Gesamt	27 (3,3%)	21 (5,6%)	6 (1,3%)	0,010
	Getestet	24 (3,9%)	21 (5,6%)	3 (1,2%)	0,051
	Positiv	4 (2,2%)	4 (3,9%)	0 (0,0%)	0,005
	Negativ	20 (4,6%)	17 (6,3%)	3 (1,9%)	0,300
<b>LOS (Minuten)</b>	Gesamt	251 (IQR 156-364)	254 (IQR 159-368)	250 (IQR 149-363)	0,342
	Getestet	262 (IQR 176-385)	254 (IQR 159-368)	276 (IQR 199-403)	0,090
	Positiv	249 (IQR 182-356)	225 (IQR 138-338)	264 (IQR 182-356)	0,002
	Negativ	273 (IQR 166-405)	261 (IQR 166-388)	282 (IQR 165-417)	0,812

Die Prozentangaben beziehen sich auf die in Spalte zwei genannte Subgruppe, übersetzt aus Tabelle 2, Perlitz et al., 2021(1), aus <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12857>, abgerufen am 18.05.2021.

## Stationärer Aufenthalt und Therapie

321 Patient\*innen wurden stationär in der Charité behandelt. Patient\*innen der Kontrollgruppe wurden häufiger aufgenommen (35,7% vs. 41,3%,  $p=0,01$ ). Die stationäre LOS war bei Patient\*innen der Interventionsgruppe höher (9 vs. 7 Tage,  $p=0,025$ ), insbesondere im Vergleich mit der getesteten Subgruppe der Kontrollgruppe (9 vs. 6 Tage,  $p=0,003$ ). Die LOS Influenza-positiver Patient\*innen war zwischen den Gruppen gleich (6 Tage,  $p=0,161$ ), wohingegen Influenza-negative Patient\*innen der Interventionsgruppe länger stationär behandelt wurden (9 vs. 7 Tage,  $p=0,026$ ). Patient\*innen beider Gruppen wurden ähnlich häufig im Rahmen des Aufenthalts auf der ITS behandelt (23,1% vs. 23,0%,  $p=0,977$ ), wobei die der Interventionsgruppe dort durchschnittlich länger therapiert wurden. Dennoch ist der Unterschied nicht signifikant (10 vs. 8 Tage,  $p=0,535$ ). Auch bei der Therapie selbst gab es keine signifikanten Unterschiede. Antibiotika wurden ähnlich häufig verabreicht (86,6% vs. 80,2%,  $p=0,137$ ), egal ob Patient\*innen positiv (64,7% vs. 57,7%,  $p=0,649$ ) oder negativ (90,5% vs. 87,5%,  $p=0,515$ ) getestet wurden. Für die Therapie mit NAI zeigen die Daten Ähnliches. In der Interventionsgruppe wurden 8,2% mit NAI behandelt, in der Kontrollgruppe 8,6% ( $p=0,912$ ). Dabei erhielten keine negativ getesteten Patient\*innen diese Therapieform, sondern lediglich Patient\*innen mit positivem Testergebnis (64,7% vs. 61,5%,  $p=0,836$ ). Zu erwähnen ist, dass bei Influenza-positiven Patient\*innen der Interventionsgruppe deutlich häufiger eine Intubation beziehungsweise nicht-invasive Beatmung notwendig war (35,3% vs. 7,7%,  $p=0,025$ ) und ebenfalls die Mortalität in der Interventionsgruppe insgesamt (6,7% vs. 4,8%,  $p=0,465$ ) aber auch der an Influenza Erkrankten (11,8% vs. 0,0%,  $p=0,077$ ) numerisch höher war.

Tabelle 4: Stationäre Therapie in der Charité, differenziert nach Studiengruppen und in der zweiten Spalte genannten Subgruppe

	(Sub-) Gruppe	Gesamtpopulation	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Antibiotische Therapie</b>	Gesamt	266 (82,9%)	116 (86,6%)	150 (80,2%)	0,137
	Getestet	194 (83,6%)	116 (86,6%)	78 (79,6%)	0,157
	Positiv	26 (60,5%)	11 (64,7%)	15 (57,7%)	0,649
	Negativ	168 (89,4%)	105 (90,5%)	63 (87,5%)	0,515
<b>Antivirale Therapie (NAI)</b>	Gesamt	28 (8,4%)	11 (8,2%)	16 (8,6%)	0,912
	Getestet	27 (11,6%)	11 (8,2%)	16 (16,3%)	0,057
	Positiv	27 (62,8%)	11 (64,7%)	16 (61,5%)	0,836
	Negativ	0	0	0	0
<b>Intubation</b>	Gesamt	52 (16,2%)	27 (20,1%)	25 (13,4%)	0,105
	Getestet	39 (16,8%)	27 (20,1%)	12 (12,2%)	0,113
	Positiv	8 (18,6%)	6 (35,3%)	2 (7,7%)	0,025
	Negativ	31 (16,5%)	21 (18,1%)	10 (13,9%)	0,450
<b>Aufenthaltsdauer (Tage)</b>	Gesamt	8 (IQR 5-12)	9 (IQR 5-14)	7 (IQR 4-11)	0,026
	Getestet	7 (IQR 5-11)	9 (IQR 5-14)	6 (IQR 4-9)	0,003
	Positiv	6 (IQR 4-8)	6 (IQR 5-10)	6 (IQR 4-7)	0,161
	Negativ	5 (IQR 5-13)	9 (IQR 5-16)	7 (IQR 4-11)	0,026
<b>ITS-Behandlung</b>	Gesamt	74 (23,1%)	31 (23,1%)	43 (23,0%)	0,977
	Dauer (Tage)	9 (IQR 4-17)	10 (IQR 4-15)	8 (IQR 4-24)	0,535
<b>Tod</b>	Gesamt	18 (5,6%)	9 (6,7%)	9 (4,8%)	0,465
	Getestet	16 (6,9%)	9 (6,7%)	7 (7,1%)	0,899
	Positiv	2 (4,7%)	2 (11,8%)	0 (0%)	0,077
	Negativ	14 (7,4%)	7 (6,0%)	7 (9,7%)	0,350

Die Prozentangaben beziehen sich auf die Subgruppe, die in der zweiten Spalte genannt wird.

### 5.3.5 Mitarbeiter\*innenbefragung zum Umgang mit dem Roche cobas® Liat®

Insgesamt wurde der Fragebogen an 40 Pflegekräfte verteilt, von denen 25 diesen beantwortet haben. Die meisten der befragten Mitarbeiter\*innen (60%) hatten mehr als 25 Messungen mit dem Roche cobas® Liat® durchgeführt. Dabei gaben 52% aller Befragten an, dass sie mit der Handhabung der Proben „zufrieden“ waren und 36% gaben an, „weder zufrieden noch unzufrieden“ mit dieser zu sein. 60% der Befragten war mit der Integration der Messungen mit dem Schnelltestgerät in der Notaufnahme „zufrieden“ beziehungsweise „sehr zufrieden“ und 76% stimmen der Aussage „Die Testung von Patient\*innen auf eine Influenza-Infektion lässt sich gut in die Notaufnahmeversorgung integrieren.“ „eher zu“ oder „voll und ganz zu“.

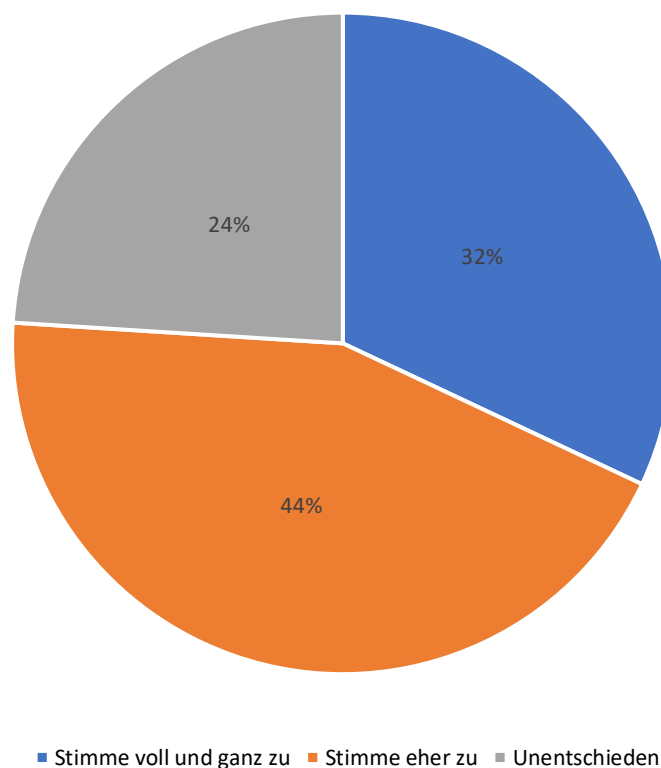


Abbildung 9: Auszug aus dem Mitarbeiterfragebogen: Die Testung von Patient\*innen auf eine Influenza-Infektion lässt sich gut in die Notaufnahmeversorgung integrieren.

Ferner gaben 56% an, dass das Ergebnis des Schnelltests ihren Umgang mit Patient\*innen beeinflusste, dennoch waren die Befragten mit 52% mehrheitlich der Meinung, dass nicht jede\*r Patient\*in, der/die stationär aufgenommen werden soll, auf das Influenzavirus getestet werden sollte. Mit der Bedienbarkeit des Roche cobas® Liat® waren 40% „zufrieden“ beziehungsweise weitere 56% „weder zufrieden noch unzufrieden“. Mit der Ergebnisanzeige war das Pflegepersonal auch mehrheitlich mindestens „zufrieden“ (64%). Kritisiert wurde vor allem, dass das Ergebnis weder gedruckt werden

konnte, noch direkt in das KIS eingespeist wurde, sondern nur auf dem Gerät angezeigt wurde. Ein weiterer mehrfach genannter Kritikpunkt war, dass der Umgang mit dem Probenmaterial umständlich gewesen sei und z.T. als unhygienisch empfunden wurde. Insgesamt 92% der Befragten gaben außerdem abschließend an, dass das Thema Infektionskrankheiten insgesamt mehr Beachtung finden sollte.

#### 5.4 Diskussion

Anhand der Ergebnisse der EPICS-14-Studie wird deutlich, dass ein Influenza-POC-PCR-Test in der Notaufnahme ein sinnvolles diagnostisches Instrument, aber auch eine gute Infektionsschutzmaßnahme darstellt.

Da die Rate der positiven Tests in der Interventionsgruppe deutlich geringer war als in der Kontrollgruppe, ist davon auszugehen, dass durch die schnelle Verfügbarkeit eines POC-PCR-Tests dieser häufiger beziehungsweise niedrig-schwelliger genutzt wird. Die hohe Sensitivität und Spezifität der rt-PCR-POC-Tests wurde bisher bereits von verschiedenen Studien belegt (22-25). Somit wurden die POC-PCR-Tests als gutes und verlässliches Instrument genutzt, um einerseits bei Patient\*innen mit Atemwegsinfektionen differentialdiagnostisch vorzugehen und die entsprechende Therapieentscheidung zu treffen, und andererseits auch, um Infektionen zu detektieren, die im Rahmen der aufwändigeren klinischen Routine möglicherweise nicht entdeckt worden wären. Diese Schlussfolgerung ist insbesondere relevant, wenn berücksichtigt wird, dass Husten beziehungsweise Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen, wie bereits von anderen Studien gezeigt, signifikant häufiger bei einem positiven Testergebnis vorlagen und Hansen et al. zeigten, dass die Sensitivität der klinischen Diagnose der saisonalen Influenza bei nur 36% liegt (10, 25, 32). Viele Patient\*innen mit diesen Symptomen in der Kontrollgruppe wurden allerdings nicht getestet, weshalb einige davon eine potenzielle Infektionsquelle für das private Umfeld, aber auch für Personal und andere Patient\*innen der Notaufnahme darstellen konnten (33). Diese wurden hingegen in der Interventionsgruppe entdeckt. Durch die gezielte Isolierung konnte das Personal vor Infektionen geschützt werden, was in der Reduktion der Krankheitstage deutlich wird. Dabei wurde auch durch diese Studie erneut bestätigt, wie sinnvoll die Durchführung direkt in der Notaufnahme ist, denn nicht nur die Zeit von der Patientenaufnahme bis zum Vorliegen eines Ergebnisses konnte reduziert werden. Dadurch, dass das Ergebnis direkt vorliegt, wird die „Time to Brain“ beziehungsweise die „time to actionable result“ ebenfalls noch einmal deutlich reduziert (1, 34). Dadurch werden einerseits Diagnostik und Therapie beschleunigt und andererseits ist dies für das Personal wichtig, da der Infektionsstatus von Patient\*innen schnell geklärt ist. Somit werden sowohl Infektionen des Personals verhindert, als auch unnötige ressourcenintensive

Isolationen von Patient\*innen vermieden (35-37). Zudem ist nach Youngs et al. davon auszugehen, dass nosokomiale Influenzainfektionen reduziert werden (38). Interessant ist zudem, dass in dieser Studie die TAT der Kontrollgruppe unter der in anderen Studien berichteten lag und dennoch eine relevante Verkürzung und andere positive Effekte festgestellt werden konnten (26, 27). Ursache für die niedrige TAT in der Kontrollgruppe ist, dass diese bereits in der Vergangenheit optimiert wurde, da im Zentrallabor individuelle PCR-Schnelltest statt der Bearbeitung im Batch erfolgten, die noch deutlich länger dauerte.

Zu diesen positiven Effekten zählt vor allem, dass sowohl die antibiotische als auch die antivirale Therapie schneller initiiert wurden. Die Gabe von Antibiotika konnte allerdings nicht, wie von Lankelma et al. und O'Connell et al. gezeigt, reduziert werden, was daran liegen kann, dass das Testergebnis in der Kontrollgruppe, wenn getestet wurde, meistens auch in der Frühphase der Diagnostik verfügbar war. Allerdings wird deutlich, dass sobald eine Influenzainfektion detektiert wurde, Patient\*innen ähnlich oft mit Neuraminidaseinhibitoren behandelt wurden. Dies hebt erneut hervor, wie wichtig eine schnelle Verfügbarkeit eines Influenzatests ist, um die korrekte Therapieoption zu wählen und so Komplikationen zu verhindern. Von Bedeutung ist dies vor allem, da bei der Therapie mit Oseltamivir, von der vor allem Patient\*innen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf profitieren, die frühe Gabe innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn entscheidend ist. Es zeigte sich, dass viele Patient\*innen sich zwar in diesem Zeitfenster vorstellten, jedoch die Infektion in der Interventionsgruppe häufiger in diesem Zeitfenster detektiert wurde, da die Patient\*innen häufiger getestet wurden.

Im Zuge der frühen Therapieinitiation zeigten verschiedene Studien eine Reduktion der Mortalität, die in dieser Studie nicht bestätigt werden konnte. Dies hat vermutlich verschiedene Gründe. Zum einen waren die Patient\*innen der Interventionsgruppe stärker mit relevanten Risikofaktoren belastet, weshalb der Charlson-Komorbiditätsindex höher war. Zum anderen aber ist die Disposition der Patient\*innen von Bedeutung. Zwar wurden in beiden Gruppen ähnlich viele Patient\*innen stationär aufgenommen, allerdings wurden deutlich mehr Patient\*innen der Interventionsgruppe in externe, meist kleinere Krankenhäuser verlegt. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei den Verlegungen um transportfähige Patient\*innen gehandelt hat, um so die Kapazitäten eines Maximalversorgers für schwere Verläufe freizuhalten oder auch kurzfristige Engpässe zu überbrücken. Interessant ist dabei, dass diese Verlegungen unabhängig vom Infektionsstatus häufiger waren, solange dieser geklärt wurde. Das bedeutet, dass die externen Krankenhäuser grundsätzlich auch infektiöse Patient\*innen aufnehmen können, jedoch der Infektionsstatus vor der Verlegung geklärt sein muss. Dies wird durch einen verlässlichen POC-PCR-Test wie den Roche cobas® Liat® ermöglicht. Diese Erkenntnis ist vor allem vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie relevant. Es scheint so, als wäre es durch gezielte



Testung symptomatischer Patient\*innen möglich, Behandlungskapazitäten besser zu steuern beziehungsweise den Patient\*innen zukommen zu lassen, die diese benötigen. Zudem führen kürzere Aufenthaltszeiten von infektiösen Patient\*innen zu einer Reduktion der Transmissionswahrscheinlichkeit und damit auch der Krankheitstage des Personals, das ebenfalls eine wichtige Ressource in der Notfallversorgung darstellt. Diese Reduktion der EDLOS von Patient\*innen der Interventionsgruppe wurde ebenfalls von Lankelma et al., Trabattoni et al. und Schechter-Perkins et al. festgestellt, weshalb klar wird, dass dies auch unabhängig von den individuellen Prozessen in der Notaufnahme gilt und sich auf andere Notaufnahmen übertragen lässt. Dies ist eine wichtige Erkenntnis für die Zukunft (26, 27, 39). Aufgrund der Patientendisposition ist wahrscheinlich auch die LOS der stationär aufgenommenen Patient\*innen nicht wie in anderen Studien verringert worden. Es gibt keinen plausiblen Zusammenhang, der sonst erklären würde, weshalb Patient\*innen der Interventionsgruppe länger behandelt wurden. Der höhere Anteil an Patient\*innen die beatmet werden mussten, unterstützt diese Vermutung, dass vor allem schwer erkrankte Patient\*innen in der Charité behandelt und nicht nach extern verlegt wurden, was zu einem Selektionsbias hinsichtlich schwerer erkrankter Fälle führen würde. Generell ist bei dieser Studie der Effekt auf die stationäre Therapie aber eher gering. Dies liegt vermutlich daran, dass die TAT bei Patient\*innen der Kontrollgruppe deutlich geringer war, als in anderen Studien wie von Lankelma et al. in der die LOS deutlich reduziert wurde (26), da auch die zentrale Testung bereits optimiert worden war.

Es konnte gezeigt werden, dass der Roche cobas® Liat® POC-PCR-Test eine gute diagnostische Methode in der Notaufnahme ist. Voraussetzung hierfür ist neben den gezeigten Effekten allerdings auch, dass die Einbindung in den klinischen Alltag gut funktioniert, weshalb der Personalbefragung besondere Bedeutung gewidmet werden sollte. Diese zeigt, dass die Einbindung in diagnostische Abläufe gut möglich ist. Zudem wird auch klar, dass die schnelle Kenntnis über den Infektionsstatus der Patient\*innen den Umgang des Personals mit diesen stark beeinflusst. So sind effektive Schutzmaßnahmen möglich, die schlussendlich die Gesundheit schützen und Krankheitstage reduzieren und ebenfalls dafür sorgen, dass Patient\*innen adäquat versorgt werden können. Dennoch war vor allem die Ergebnisanzeige ein Problem. Nach einem Softwareupdate ist mittlerweile aber der Ausdruck der Ergebnisse möglich sowie die Einbindung in das KIS erfolgt. Dennoch sollte die Testung nicht bei allen Patient\*innen erfolgen. Die Auswertung der Symptome bei positivem Testresultat und die Ergebnisse von Ambrosch et al. beziehungsweise Mohammad et al. legen nahe, dass Fieber in Kombination mit Husten oder Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen eine gute Testindikation wären (10, 32). Hierfür bedarf es aber weiterer Studien.

#### 5.4.1 Stärken und Schwächen der EPICS-14-Studie

Die größte Stärke der Studie ist die unselektierte und große Population von Patient\*innen die sich in jeder Notaufnahme vorstellen könnten. Zudem war aufgrund der Studienstruktur eine Zustimmung der Patient\*innen nicht notwendig, wodurch Selektionsbias reduziert wurden. Zwar gab es aufgrund der retrospektiven Datenanalyse einige fehlende Daten, die jedoch aufgrund der Menge an Patient\*innen zu vernachlässigen sind. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass trotz der großen Population wenige Patient\*innen mit NAI behandelt wurden. Zudem war es aus Datenschutzgründen einerseits nicht möglich, die klinischen Verläufe von verlegten Patient\*innen zu verfolgen und vor allem die Ursachen für die Krankheitstage des Personals zu erfassen. Auffällig war hierbei, dass es eine große Häufung von Krankheitstagen des Personals in einem kurzen Zeitraum gab, die aber nicht näher untersucht werden konnte. Dennoch scheint der Einfluss von Schutzmaßnahmen und POC-PCR-Testung auf die Krankheitstage plausibel und zudem ist dies die einzige Studie, die das bisher in diesem Maße untersucht hat. Weitere gezielte Studien zu diesem Thema sind aber empfehlenswert. Erwähnt werden muss auch, dass im Zeitraum der Studie die SARS-CoV-2-Pandemie Deutschland erreichte. Dies hatte zwei konkrete Auswirkungen. Zum einen stellten sich dadurch im zweiten Zeitraum der Studie deutlich mehr Patient\*innen mit Fieber und respiratorischen Symptomen in der Notaufnahme vor, weshalb im Laufe des Februar 2020 der Influenzatest mit dem SARS-CoV-2-Test im Zentrallabor gekoppelt wurden. Im Rahmen dieser Kopplung erfolgte der erste SARS-CoV-2-Nachweis in Berlin am 1. März 2020. Zum anderen wurden vor allem im zweiten Studienzeitraum Hygienemaßnahmen, wie das Tragen von medizinischen Masken, in beiden Notaufnahmen sowohl vom Personal aber auch von Patient\*innen umgesetzt. Dennoch sind diese Einflüsse für die Erkenntnisse dieser Studie zu vernachlässigen beziehungsweise unterstreichen ihre Bedeutung umso mehr, denn aufgrund des Cross-Over-Designs wirkten sich diese Einflüsse auf Interventions- und Kontrollgruppe gleichermaßen aus, wodurch eine Verzerrung der Erkenntnisse unwahrscheinlich erscheint.

## 5.5 Schlussfolgerung

Abschließend ist zu sagen, dass eine Implementierung eines POC-PCR-Influenza-Tests wie dem Roche cobas® Liat® in der Notaufnahme sowohl gut möglich als auch sehr empfehlenswert ist. Durch ein Gerät mit leichter Bedienbarkeit und schneller TAT ist es möglich, den Infektionsstatus von Patient\*innen schnell zu klären und somit entsprechende Infektionsschutzmaßnahmen, aber auch Therapiemaßnahmen anzuordnen oder zu beenden. Besonders von Bedeutung ist, dass durch die schnelle Verfügbarkeit und das unkomplizierte Handling auch Infektionen detektiert werden, die sonst nicht entdeckt worden wären und mindestens eine Infektionsquelle darstellen würden, wenn nicht sogar im Verlaufe auch eine Hospitation notwendig machen könnten. Durch dieses Vorgehen ist es möglich, die Prozesse in der Notaufnahme zu verbessern und das Personal vor Infektionen zu schützen. Ferner konnte gezeigt werden, dass eine konkrete Koordination von Hospitalisierungen besser möglich ist, sodass Patient\*innen entsprechend ihrem Zustand in einem externen kleineren Haus oder einem Maximalversorger therapiert werden können. Diese Erkenntnis ist vor allem vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie relevant, die Krankenhäuser und das Personal ebenfalls in Wellen vor große Herausforderungen stellt und viele Ressourcen bindet. Zudem stellt COVID-19 gerade zur Influenza-Saison eine wichtige Differentialdiagnose dar, weshalb auch hier ein POC-PCR-Test sinnvoll sein kann. Um dies zu erforschen, wurde an der Charité eine entsprechende Studie initiiert.

Somit wird der Einsatz von POC-PCR-Testung bei Atemwegsinfektionen in der Notaufnahme nach den Erkenntnissen dieser Studie deutlich empfohlen und ist besonders von Bedeutung, wenn die Notaufnahmen von vielen Patient\*innen mit respiratorischen Symptomen frequentiert werden.

## 5.6 Anhang

### 5.6.1 Fragebogen zum Umgang mit dem Roche cobas® Liat®

#### Wie viele Influenza-PCR-Messungen haben Sie mit dem cobasLIAT durchgeführt?

1 – 10       11 – 25       25 – 50       >50

#### Wie zufrieden sind Sie mit folgenden Punkten der PCR-Messungen mit dem cobasLIAT?

		Sehr zufrieden	Zufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Unzufrieden	Sehr unzufrieden
a.	Handhabung der Proben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.	Integration der Messung in Routineablauf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.	Anzeige der Ergebnisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d.	Bedienbarkeit des cobasLIAT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Welche Kritikpunkte oder Verbesserungsvorschläge haben Sie zu den Messungen?

-----

-----

-----

#### Wie sehr stimmen Sie folgenden Aussagen zu?

		Stimme voll und ganz zu	Stimme eher zu	Unentschieden	Stimme eher nicht zu	Stimme nicht zu
a.	Die Testung von Patient*innen auf eine Influenza-Infektion lässt sich gut in die Notaufnahmeversorgung integrieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.	Die Testung von Patient*innen auf eine Influenza-Infektion sollte bei jeder stationären Aufnahme in ein Krankenhaus erfolgen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.	Die Kenntnis des Influenza-Testergebnisses beeinflusst meinen Umgang mit Patient*innen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d.	Das Thema Infektionserkrankungen sollte insgesamt mehr Beachtung finden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 5.6.2 Literaturverzeichnis

1. Perlitz B, Slagman A, Hitzek J, Riedlinger D, Möckel M. Point-of-care testing for influenza in a university emergency department: A prospective study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(5):608-17.
2. Robert Koch-Institut. Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren-RKI-Ratgeber. 2019. Aufrufbar: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Influenza\\_saisonal.html;jsessionid=A2B90A875F7427FBB48B549CF4C0AEAC.internet091?nn=2370434](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html;jsessionid=A2B90A875F7427FBB48B549CF4C0AEAC.internet091?nn=2370434). Zuletzt aktualisiert: 19.01.2018. Zitiert: 08.05.2021.
3. Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2018/19 2019. Aufrufbar: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2018.pdf>. Aufgerufen: 17.11.2020.
4. Goerlitz L DR, an der Heiden M, Buchholz U,, Preuß U PK, Buda S. Erste Ergebnisse zum Verlauf der Grippewelle in der Saison 2019/20: Mit 11 Wochen vergleichsweise kürzere Dauer und eine moderate Anzahl an Influenza-bedingten Arztbesuchen. *Epid Bull* 2020;16:3–6. 2020.
5. Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2017/18 2018. Aufrufbar: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2017.pdf>. Aufgerufen: 17.11.2020.
6. Buchholz U BS, Prahm K. Abrupter Rückgang der Raten an Atemwegserkrankungen in der deutschen Bevölkerung. *Epid Bull* 2020;16:7–9. 2020.
7. GBE-Bund. Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10. 2017. Aufrufbar: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=15216631&nummer=63&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=26568491](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=15216631&nummer=63&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=26568491). Zuletzt aktualisiert: 23.11.2020. Zitiert: 23.11.2020.
8. Lehnert R PM, Reuss A, Schaberg T. Antiviral medications in seasonal and pandemic influenza—a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 799–807. 2016.
9. Mertens T. Influenza – Prophylaxe und Therapie: Für Neuraminidasehemmer gibt es noch keinen Ersatz. *Dtsch Arztebl* 2015; 112(11): A-464 / B-394 / C-386. 2015.

10. Mohammad S, Korn K, Schellhaas B, Neurath MF, Goertz RS. Clinical Characteristics of Influenza in Season 2017/2018 in a German Emergency Department: A Retrospective Analysis. *Microbiol Insights*. 2019;12:1178636119890302.
11. Buchholz U BS, Goldmann A, Weber-Carstens S. Monitoring schwerer Lungenerkrankungen durch Influenza-Infektionen in den Saisons 2012/2013 bis 2014/2015 – Bericht vom ARDS-Netzwerk. *Epid Bull* 2017;8:75 – 80. 2017.
12. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, Carlino LO, Owen R, Paterson B, Pelletier L, Vachon J, Gonzalez C, Hongjie Y, Zijian F, Chuang SK, Au A, Buda S, Krause G, Haas W, Bonmarin I, Taniguichi K, Nakajima K, Shobayashi T, Takayama Y, Sunagawa T, Heraud JM, Orelle A, Palacios E, van der Sande MA, Wielders CC, Hunt D, Cutter J, Lee VJ, Thomas J, Santa-Olalla P, Sierra-Moros MJ, Hanshaoworakul W, Ungchusak K, Pebody R, Jain S, Mounts AW. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001053.
13. Alt K. Erfahrungen mit dem Management von Influenza-Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen. *Epid Bull* 2014;28:241-246. 2014.
14. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. TRBA 250 Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege. März 2014. Aufrufbar: [https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-250.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-250.pdf?__blob=publicationFile&v=4). Zuletzt aktualisiert: 02.05.2018. Zitiert: 08.05.2021.
15. Liu C, Eichelberger MC, Compans RW, Air GM. Influenza type A virus neuraminidase does not play a role in viral entry, replication, assembly, or budding. *J Virol*. 1995;69(2):1099-106.
16. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1363-73.
17. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, Kinnersley N, Mills RG, Ward P, Straus SE. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *Jama*. 1999;282(13):1240-6.
18. Smith J, Dutkowski R, Ward P. Antivirals for influenza in healthy adults. *Lancet*. 2006;367(9522):1571; author reply 3.

19. Semret M, Schiller I, Jardin BA, Frenette C, Loo VG, Papenburg J, McNeil SA, Dendukuri N. Multiplex Respiratory Virus Testing for Antimicrobial Stewardship: A Prospective Assessment of Antimicrobial Use and Clinical Outcomes Among Hospitalized Adults. *J Infect Dis.* 2017;216(8):936-44.
20. Katzen J, Kohn R, Houk JL, Ison MG. Early Oseltamivir After Hospital Admission Is Associated With Shortened Hospitalization: A 5-Year Analysis of Oseltamivir Timing and Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2019;69(1):52-8.
21. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, Riera M, López-Medrano F, Payeras A, Fariñas MC, Moreno A, Rodríguez-Baño J, Oteo JA, Ortega L, Torre-Cisneros J, Segura F, Carratalà J. Timing of oseltamivir administration and outcomes in hospitalized adults with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *Chest.* 2011;140(4):1025-32.
22. Verbakel JY, Matheussen V, Loens K, Kuijstermans M, Goossens H, Ieven M, Butler CC. Performance and ease of use of a molecular point-of-care test for influenza A/B and RSV in patients presenting to primary care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(8):1453-60.
23. Gibson J, Schechter-Perkins EM, Mitchell P, Mace S, Tian Y, Williams K, Luo R, Yen-Lieberman B. Multi-center evaluation of the cobas(®) Liat(®) Influenza A/B & RSV assay for rapid point of care diagnosis. *J Clin Virol.* 2017;95:5-9.
24. Maignan M, Viglino D, Hablot M, Termoz Masson N, Lebeugle A, Collomb Muret R, Mabilia Makele P, Guglielmetti V, Morand P, Lupo J, Forget V, Landelle C, Larrat S. Diagnostic accuracy of a rapid RT-PCR assay for point-of-care detection of influenza A/B virus at emergency department admission: A prospective evaluation during the 2017/2018 influenza season. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216308.
25. Hansen GT, Moore J, Herding E, Gooch T, Hirigoyen D, Hanson K, Deike M. Clinical decision making in the emergency department setting using rapid PCR: Results of the CLADE study group. *J Clin Virol.* 2018;102:42-9.
26. Lankelma JM, Hermans MHA, Hazenberg E, Macken T, Dautzenberg PLJ, Koeijvoets K, Jaspers JWH, van Gageldonk-Lafeber AB, Lutgens SPM. Implementation of point-of-care testing and a temporary influenza ward in a Dutch hospital. *Neth J Med.* 2019;77(3):109-15.

27. Schechter-Perkins EM, Mitchell PM, Nelson KP, Liu JH, Shannon A, Ahern J, Orr B, Miller NS. Point-of-care influenza testing does not significantly shorten time to disposition among patients with an influenza-like illness. *Am J Emerg Med.* 2019;37(5):873-8.
28. Brendish NJ, Malachira AK, Armstrong L, Houghton R, Aitken S, Nyimbili E, Ewings S, Lillie PJ, Clark TW. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):401-11.
29. O'Connell S, Conlan C, Reidy M, Stack C, Mulgrew A, Baruah J. The impact of point-of-care testing for influenza A and B on patient flow and management in a medical assessment unit of a general hospital. *BMC Res Notes.* 2020;13(1):143.
30. <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-influenza-a-b-and-rsvassay.html> Zuletzt aktualisiert: 22.11.2021, 20:35h.
31. [https://www.cepheidlegacy.com/administrator/components/com\\_productcatalog/library-files/e8de012ca0a538651f4796340466396d-Xpert-Xpress-FluRSV-DATASHEET-CEIVD-3078-03.pdf](https://www.cepheidlegacy.com/administrator/components/com_productcatalog/library-files/e8de012ca0a538651f4796340466396d-Xpert-Xpress-FluRSV-DATASHEET-CEIVD-3078-03.pdf) Zuletzt aktualisiert: 22.11.2021, 20:35h.
32. Ambrosch A, Rockmann F. Effect of two-step hygiene management on the prevention of nosocomial influenza in a season with high influenza activity. *J Hosp Infect.* 2016;94(2):143-9.
33. Pedersen CJ, Rogan DT, Yang S, Quinn JV. Using a novel rapid viral test to improve triage of emergency department patients with acute respiratory illness during flu season. *J Clin Virol.* 2018;108:72-6.
34. Allen AJ, Gonzalez-Ciscar A, Lendrem C, Suklan J, Allen K, Bell A, Baxter F, Crulley S, Fairlie L, Hardy D, Johnston L, McKenna J, Richards N, Shovlin G, Simmister C, Waugh S, Woodsford P, Graziadio S, Power M, Simpson AJ, Kumar P, Eastham K, Brodlie M. Diagnostic and economic evaluation of a point-of-care test for respiratory syncytial virus. *ERJ Open Res.* 2020;6(3).
35. Garvey MI, Wilkinson MAC, Bradley CW, Biggs M, Reddy-Kolanu V, Osman H, Carmalt S, Holden E. Impact of a PCR point of care test for influenza A/B on an acute medical unit in a large UK teaching hospital: results of an observational, pre and post intervention study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:120.



36. Brooke-Pearce F, Demertzi E. Introduction of Cobas Liat Influenza A/B for rapid point-of-care diagnosis of influenza infection in an acute trust. *J Infect Prev.* 2019;20(6):297-300.
37. Beysard N, Yersin B, Meylan P, Hugli O, Carron PN. Impact of the 2014-2015 influenza season on the activity of an academic emergency department. *Intern Emerg Med.* 2018;13(2):251-6.
38. Youngs J, Marshall B, Farragher M, Whitney L, Glass S, Pope C, Planche T, Riley P, Carrington D. Implementation of influenza point-of-care testing and patient cohorting during a high-incidence season: a retrospective analysis of impact on infection prevention and control and clinical outcomes. *J Hosp Infect.* 2019;101(3):276-84.
39. Trabattoni E, Le V, Pilmis B, Pean de Ponfilly G, Caisso C, Couzigou C, Vidal B, Mizrahi A, Ganansia O, Le Monnier A, Lina B, Nguyen Van JC. Implementation of Alere i Influenza A & B point of care test for the diagnosis of influenza in an ED. *Am J Emerg Med.* 2018;36(6):916-21.

## 6 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Benjamin Perlitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Influenza-Point-Of-Care-Testung auf die Behandlung und Entlassung von Patient\*innen sowie die Abläufe in der zentralen Notaufnahme“ (Englisch: Point-of-care testing for influenza in a university emergency department: A prospective study) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 7 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Die EPICS-14 Studie wurde unter der Leitung von Prof. Dr. med. Martin Möckel und Prof. Dr. rer. medic. Anna Slagman durchgeführt, die ebenfalls das Studiendesign entwickelten. Unterstützt wurden sie dabei vom Forschungsteam des Arbeitsbereichs der Notfall- und Akutmedizin der zentralen Notaufnahmen des Campus Charité Mitte beziehungsweise des Campus Virchow-Klinikum und von Dorothee Riedlinger. Der verwendete elektronische Fragebogen wurde ebenfalls von Prof. Dr. rer. medic. Anna Slagman und Prof. Dr. med. Martin Möckel mit dem Forschungsteam entworfen und von Jennifer Hitzek in RedCap implementiert. Das Forschungsteam beider Standorte sammelte die Patient\*innen-Identifikationsnummern aller initial geeigneten Patient\*innen und befragte die Pflegekräfte zum Umgang mit dem Roche cobas® Liat®. Die Auswertung der Befragung erfolgte durch Dorothee Riedlinger und Benjamin Perlitz. Nach der Sammlung der Patient\*innen-Identifikationsnummern sichtete Herr Perlitz die dazu zugehörigen Routinedaten im KIS und übertrug die für die Studie relevanten Daten in den elektronischen Fragebogen. Zur Darstellung des Arbeitsprozesses entwickelte er Abbildung 1. Ferner erhob er durch eine Literaturrecherche den Stand der aktuellen Forschung zum in dieser Arbeit behandelten Thema. Nach dem Export der Daten mit Unterstützung durch Jennifer Hitzek wurde die Aufbereitung und Analyse des Datensatzes von Benjamin Perlitz durchgeführt. Die statistische Beratung erfolgte durch Frau Mareen Pigorsch vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Zur Abbildung der Charakteristika der Studienpopulation, entwickelte Herr Perlitz die Tabelle 1. Für die exemplarische Illustrierung der Ergebnisse, entwarf er die Grafiken 3 und 4 und die Tabelle 2. Um die Ergebnisse der Erhebung der Krankheitstage zu visualisieren, entwickelte er des Weiteren die Grafik 2. Der erste Entwurf des Manuskripts, inklusive der Abbildungen und Tabellen, für die Publikation entwarf Benjamin Perlitz und entwickelte ihn mit den genannten Co-Autor\*innen bis zur Finalisierung stetig weiter. Die Einreichung und die Überarbeitung der Anmerkungen des Journals übernahm Herr Perlitz selbstständig. Aufgrund der von Herrn Perlitz geleisteten Anteile, ist er der Erstautor der Publikation. Prof. Dr. rer. medic. Anna Slagman betreute Herrn Perlitz während des gesamten Arbeitsprozesses.

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

## 8 Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"INFECTIOUS DISEASES"** Selected Category  
 Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 93 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET INFECTIOUS DISEASES	25,163	24.446	0.077510
2	Lancet HIV	3,301	14.813	0.018090
3	CLINICAL INFECTIOUS DISEASES	66,656	8.313	0.123760
4	CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION	19,393	7.117	0.038010
5	JOURNAL OF TRAVEL MEDICINE	2,659	7.089	0.006360
6	Eurosurveillance	8,874	6.454	0.024950
7	EMERGING INFECTIOUS DISEASES	30,705	6.259	0.055920
8	Journal of the International AIDS Society	4,956	5.553	0.018220
9	Virulence	4,334	5.542	0.009420
10	JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY	32,470	5.439	0.048840
11	JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	45,480	5.022	0.074340
12	JOURNAL OF INFECTION	7,320	4.842	0.013990
13	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYGIENE AND ENVIRONMENTAL HEALTH	5,502	4.801	0.008380
14	One Health	351	4.694	0.001310
15	INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS	12,403	4.621	0.017890
16	ACS Infectious Diseases	2,184	4.614	0.007710
17	Travel Medicine and Infectious Disease	1,783	4.589	0.004330
18	CURRENT OPINION IN INFECTIOUS DISEASES	3,831	4.577	0.006550

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
19	AIDS	18,786	4.511	0.036940
20	Current HIV/AIDS Reports	1,751	4.348	0.005020
21	Infectious Diseases and Therapy	690	4.307	0.002950
22	Transboundary and Emerging Diseases	4,477	4.188	0.009860
23	Antibiotics-Basel	1,357	3.893	0.003490
24	Current Infectious Disease Reports	1,482	3.828	0.003220
25	Expert Review of Anti-Infective Therapy	4,096	3.767	0.007000
26	AIDS PATIENT CARE AND STDS	3,533	3.764	0.005860
27	Current Opinion in HIV and AIDS	2,646	3.722	0.008170
28	Open Forum Infectious Diseases	4,138	3.656	0.020410
29	INFECTIOUS DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA	3,054	3.655	0.005920
30	Antimicrobial Resistance and Infection Control	2,032	3.594	0.006500
31	JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS	4,742	3.561	0.009940
32	HIV MEDICINE	2,586	3.556	0.006090
33	JOURNAL OF MICROBIOLOGY IMMUNOLOGY AND INFECTION	2,732	3.493	0.004490
34	JAIDS-JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES	13,970	3.475	0.031850
35	SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS	4,701	3.396	0.008510
36	Influenza and Other Respiratory Viruses	2,062	3.288	0.005380
37	JOURNAL OF HOSPITAL INFECTION	8,432	3.271	0.010690
38	INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	8,228	3.202	0.017810

## 9 Publikation: Point-of-care testing for influenza in a university emergency department: A prospective study



Received: 3 March 2021 | Accepted: 14 March 2021

DOI: 10.1111/irv.12857

### ORIGINAL ARTICLE

## Point-of-care testing for influenza in a university emergency department: A prospective study

Benjamin Perlitz | Anna Slagman | Jennifer Hitzek | Dorothee Riedlinger | Martin Möckel

Emergency and Acute Medicine, Campus Virchow Klinikum and Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

#### Correspondence

Anna Slagman, Emergency and Acute Medicine, Campus Virchow Klinikum and Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.  
Email: anna.slagman@charite.de

#### Abstract

**Background:** Seasonal influenza is a burden for emergency departments (ED).

**Objectives:** The aim of this study was to investigate whether point-of-care (POC) PCR testing can be used to reduce staff sick days and improve diagnostic and therapeutic procedures.

**Methods:** Using a cross-over design, the cobas® Liat® Influenza A/B POC PCR test (Liat) was compared with standard clinical practice during the 2019/2020 influenza season. All adult patients (aged  $\geq 18$  years) with fever ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) and respiratory symptoms were included. Primary end points were the prevalence of influenza infections in the ED and staff sick days. Secondary end points were frequency of antiviral and antibacterial therapy, time between admission and test result or treatment initiation, patient disposition, ED length of stay (LOS), and for inpatients mortality and LOS. Nurses were interviewed about handling and integration of POC testing. The occurrence of SARS-CoV-2 infections coincided with the second half of the study.

**Results:** A total of 828 patients were enrolled in the study. All 375 patients of the intervention group were tested with Liat, and 103 patients of them (27.6%) tested positive. During the intervention period, staff sick days were reduced by 34.4% ( $P = .023$ ). Significantly, more patients in the intervention group received antiviral therapy with neuraminidase inhibitors (7.2% vs 3.8%,  $P = .028$ ) and tested patients received antibiotics more frequently (40.0% vs 31.6%,  $P = .033$ ). Patients with POC test were transferred to external hospitals significantly more often (5.6% vs 1.3%,  $P = .01$ ).

**Conclusion:** We conclude that POC testing for influenza is useful in the ED, especially if it is heavily frequented by patients with respiratory symptoms.

#### KEYWORDS

emergency department, influenza, point-of-care testing, polymerase chain reaction, staff protection

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2021 The Authors. *Influenza and Other Respiratory Viruses* Published by John Wiley & Sons Ltd.

## 1 | INTRODUCTION

Influenza virus infections are caused by RNA orthomyxoviruses and occur in seasonal epidemics with onset in the winter months and a strong increase in infection numbers after the turn of the year.<sup>1-3</sup> During the 2018/2019 epidemic in Germany, an estimated 5%-20% of the population was infected, resulting in an estimated 3.8 million influenza-associated physician consultations, 40 000 hospitalizations and 5000-25 000 deaths.<sup>1,3</sup> Thus, influenza represents a resource-intensive burden for the healthcare system, the associated costs approximate 145 million euros.<sup>4,5</sup> In the current COVID-19 pandemic, public measures like social distancing and wearing face masks may also influence the incidence of influenza, at least in upcoming seasons when these respiratory viruses may be co-circulating.<sup>2</sup>

Typical influenza symptoms are fever, cough, sore throat, rhinitis, muscle or limb pain, headache, and fatigue. However, only one-third of patients present with these symptoms.<sup>1,3,6,7</sup> The course of the disease varies from mild respiratory symptoms to severe and lethal pneumonia. As the symptoms are not specific, it is difficult to clinically distinguish influenza infections from other respiratory tract infections. Testing is necessary to confirm the diagnosis. Patients are infectious for 4-5 days from the onset of symptoms and transmit the virus mainly by droplet infection and through aerosols. Rapid isolation of suspected cases is, therefore, necessary to protect other patients and medical staff.<sup>1,8</sup> Elderly patients, pregnant women, and patients with comorbidities (chronic heart or lung disease, metabolic diseases, immunodeficiencies, neurological or neuromuscular diseases, and obesity) are at higher risk for a severe course of the disease, so that their protection is particularly important.<sup>1</sup> Neuraminidase inhibitors (NAI) are a class of antivirals used to treat influenza when there is a risk of severe complications such as pneumonia, bacterial superinfections, or damage to other organs.<sup>1,9-11</sup> Antiviral therapy should at best be initiated within 48 hours, but no later than 5 days after the onset of symptoms and is only partially effective.<sup>1,10,12-14</sup>

Diagnostic gold standard for influenza is a polymerase chain reaction (PCR) test, which is usually performed in a central laboratory.<sup>1,15</sup> The turnaround time (TAT) depends on several factors including transport, time of the day, and speed of communication of results. Especially after hours and at weekends, the TAT often exceeds 24 hours with centralized analysis. For the emergency department (ED) setting, a long TAT is associated with a prolonged stay of potentially infectious patients and thus an increased risk of infection for other patients and staff, as well as a possibly delayed start of therapy. According to current studies, a POC test performing a RT-PCR is a promising method with high sensitivity and specificity to enable a faster availability of test results directly in the ED.<sup>16-19</sup> Previous studies mainly focused on TAT and have shown strong effects on the length of stay (LOS).<sup>20-23</sup> The effects on frequency of antibiotic or antiviral therapy with NAI varied from study to study.<sup>13,19-22</sup> However, the effects and the patient population depend on the role of the ED in the respective healthcare system

and the established test procedure, a direct comparison with other countries is not easily possible. This study investigates the effects of an influenza point-of-care (POC) PCR test at a tertiary care facility in Germany, for the first time. Primary end points were the prevalence of influenza infections among ED patients presenting with respiratory symptoms and the duration of sick days of ED staff. Secondary end points studied were the frequency of antiviral and antibacterial therapy, as well as the time from patient admission to test results and initiation of therapy, the disposition of patients, and the LOS in the ED. In addition, mortality, LOS in-hospital, and intensive care unit stays (ICU) of inpatients were investigated.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Study design

In a cross-over design, the Liat POC test was compared with the established clinical practice of selective, clinically driven central laboratory influenza testing. For this purpose, POC testing was implemented into clinical routine in two ED sites: From 16/12/2019 to 09/02/2020, Liat testing was performed in the ED of Charité Virchow-Klinikum (CVK), while the control group was recruited at the ED of Charité Campus-Mitte (CCM). After the eight-week intervention at CVK, the Liat POC test was used from 10/02/2020 to 25/04/2020 in the ED of CCM and the control group was recruited at CVK.

### 2.2 | Participants

In the study, all adult patients (aged  $\geq 18$  years) were included, in whom a body temperature  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  was measured in the ED or reported within 24 hours prior to ED consultation. Additionally, at least one of the following symptoms had to be present: cough, rhinitis, hoarseness/sore throat, fatigue, headache, muscle pain, aching limbs, or chills. Data of all matching patients were collected in an electronic case report form. Central elements of data collection were, besides a thorough patient characterization, data on the stay at the ED and, in the case of admitted patients, on inpatient therapy.

### 2.3 | Influenza-testing

Roche cobas® Liat® System is a real-time PCR (RT-PCR) analyzer that provides a differentiated result for Influenza A and Influenza B within 20 minutes.<sup>19</sup> Sample material is an oro-nasopharyngeal swab (BD universal viral transport, 3mL, Flock Flex Mini), which was taken by the nursing staff. The POC PCR device was placed on site in the ED and was operated by the nurses. As part of standard clinical practice, patient samples, from the control group for whom an influenza test was ordered, were tested in the central laboratory. In the central laboratory, the Cepheid Xpert® Xpress Flu/RSV Kit was

used to performing a RT-PCR with a TAT of 20 minutes for positive and 30 minutes for negative results.<sup>15</sup>

In order to determine how well the POC PCR device was implementable into clinical routine, nursing staff of one site was interviewed about the device by means of a questionnaire. They were asked about their satisfaction with sample handling, the integration into clinical routine, the display of results, and the usability of the results.

## 2.4 | Outcomes

ED staff sick days were recorded on an anonymized aggregated weekly basis and compared between POC intervention and control periods.

## 2.5 | Statistical methods

Data analysis was performed using IBM SPSS version 27 for Microsoft Windows. The distribution of quantitative data was checked and, due to a lack of symmetry, median and interquartile ranges (IQR) were compared. Due to the unfulfilled normal distribution assumption, statistical significance for quantitative characteristics was calculated using the Mann-Whitney *U* test. For categorical variables, absolute and relative frequencies were compared using Chi-Square test. A *P*-value of  $<.05$  was considered statistically significant.

## 2.6 | Ethics

The Charité ethics committee had no reservations about the conduct of the study and approved it (EA2/204/19). The study was registered in the German Clinical Trials Registry (DRKS00019207).

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Description

In total, 1865 patients were screened (CVK: 1113, CCM: 752), of which 828 (CVK: 549, CCM: 279) fit the inclusion criteria (Figure 1). All 375 patients of the POC intervention group were tested with Liat. 453 patients were in the control group, of which 244 (53.9%) were tested on a clinical routine basis in the central laboratory. Two hundred and nine patients (46.1%) in the control group did not have clinician-ordered influenza tests despite fulfilling the inclusion criteria; hence, the control group consists of patients with and without influenza-testing.

Of 619 patients tested, 185 (29.8%) tested positive for influenza (Influenza A:  $n = 160$ , 25.8%; Influenza B:  $n = 25$ , 4.0%). In only two cases (0.3%), an influenza infection could not be excluded due to invalid results on the POC PCR device, so that a total of 432 (69.8%) patients were definitively tested negative. The positive rate in the control group was lower than in the intervention group (18.1% vs 27.5%;  $P < .001$ ). Patients who tested positive for influenza were more likely to present with cough ( $P < .001$ ), headache or limb/

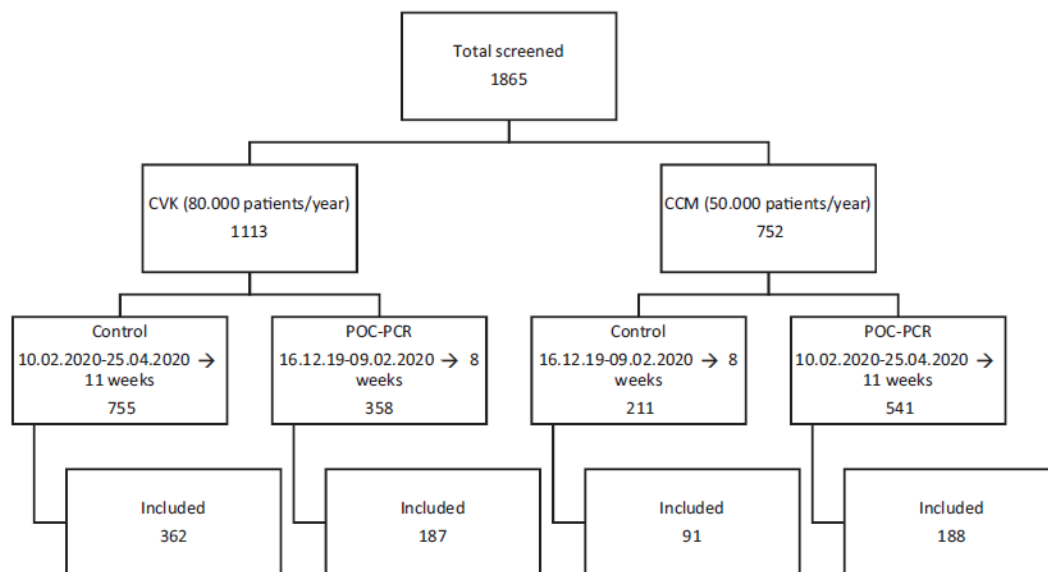


FIGURE 1 Patient recruitment. Patients were screened for fitting the criteria at two Charité sites (CVK, CCM). All included patients had to be over 18 years of age and presented with fever ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) and respiratory symptoms



muscle pain ( $P = .030$ ) or rhinitis ( $P = .029$ ), and less likely with dyspnea ( $P < .001$ ) compared to those who tested negative (Table 1). The time from admission to test result was significantly reduced by 15 minutes in the POC intervention group (52 vs 67 minutes,  $P < .001$ ).

### 3.2 | Sick days of ED staff

The amount of sick days of ED nurses was significantly reduced in the POC intervention period: In the control period, there was a total of 697 sick days, of which 91 were recorded among physicians and 606 among nursing staff (Figure 2). During the intervention period, there was an overall 34.4% reduction to 457 sick days ( $P = .023$ ); although there was a slight increase in sick days for physicians to 103 (+13.2%,  $P = .506$ ), there was a significant reduction in sick days for nurses to 354 (-41.6%,  $P = .005$ ).

### 3.3 | ED therapy

312 patients (37.7%) received antibiotics in the ED (Figure 3). The proportion of patients receiving antibiotic treatment is higher in the intervention group as compared to the control group (40.0% vs 35.8%,  $P = .211$ ), especially compared with the tested subgroup in the control group (40.0% vs 31.6%,  $P = .033$ ; Table 2). Differences in antibiotic prescribing are particularly evident in the patients tested negative for influenza (48.5% vs 39.5%,  $P = .069$ ). In addition, if the influenza test was performed in the ED instead of the central laboratory, antibiotic therapy was initiated 49 minutes earlier (218 vs 169 minutes,  $P = .004$ ). 5.3% of the study population was treated with NAI in the ED as influenza-specific treatment. In the intervention group, proportionately more patients were treated with NAI than in the control group (7.2% vs 3.8%,  $P = .028$ ), but there were no significant differences in treatment when compared within the subgroups where influenza infection was confirmed by a test (26.2% vs 20.7%,  $P = .912$ ). No patient without a test result or with a negative test result was treated with NAI. Regardless of the study group, the longer the symptom onset, the less NAI was administered (0-48 hours 29.6%, 49-120 hours 12.8%, >120 hours 12.5%,  $P = .021$ ). In the POC intervention group, NAI therapy was initiated 82 minutes faster (244 vs 162 minutes,  $P = .024$ ).

### 3.4 | Inpatient admission and ED disposition

312 patients (38.8%) were admitted from the ED to the Charité hospital as inpatients. Further 27 patients (3.3%) were transferred to external hospitals and 480 patients (58%) were discharged home (Figure 4). Although there were no relevant differences between the study groups regarding discharged home and admission to hospital in general, differences in disposition between the groups were

observed. Patients of the POC intervention group were more often transferred to external hospitals than patients of the control group (5.6% vs 1.3%,  $P = .010$ ). This difference between both groups could also be observed in patients tested positive (3.9% vs 0.0%,  $P = .005$ ). The LOS in the ED of the intervention group was 39 minutes shorter in influenza-positive tested patients (264 [IQR 182-356] vs 225 minutes [IQR 138-338,  $P = .002$ ]).

### 3.5 | In-Hospital therapy and mortality

Compared with ED treatment, no differences between the study groups were shown in frequency of inpatient antiviral or antibiotic therapy. However, median LOS was 2 days longer in the intervention group (9 vs 7 days,  $P = .026$ ). This difference is even more pronounced when compared to the tested subgroup (9 vs 6 days,  $P = .003$ ). 23.1% of the hospitalized patients were in the ICU, with no significant difference between the study groups. Nevertheless, more patients in the intervention group were ventilated ( $n = 52$ , 20.1%, vs 13.4%,  $P = .105$ ) and the mortality of inpatients was slightly higher than in the control group (6.7% vs 4.8%,  $P = .465$ ).

### 3.6 | Employee satisfaction survey

The questionnaire was distributed to 40 nurses; 25 of whom replied. Most respondents (60%) had performed more than 25 POC tests. 52% of all respondents said they were "satisfied" with the handling of the samples and 36% said they were "neither satisfied nor dissatisfied" with it. 60% of respondents were at least "satisfied" with the integration of POC testing in clinical routine and 76% said it could be easily integrated into ED care. In addition, 56% said that the POC influenza results influenced their patient management. The main reason for dissatisfaction was that results could neither be printed nor be fed directly into the hospital or laboratory information system (HIS/LIS). Another point of criticism was that the sample handling was considered cumbersome and sometimes even unhygienic. A total of 92% of those surveyed stated that the topic of infectious diseases should gain more attention overall.

## 4 | DISCUSSION

These results show that influenza POC testing in the ED is a useful diagnostic tool, especially during an influenza wave.

Short test duration and direct availability of POC results made it possible to detect more influenza infections and initiate therapy significantly earlier although the time to obtain a test result for ED patients by central laboratory testing in this study was lower than in other studies.<sup>20,21</sup> Since the sensitivity (98.8%) and specificity (98.5%) of POC PCR using Liat is very high and invalid results are rare, a reliable result that influenced the adoption of isolation measures and initiation of therapy was available very quickly.<sup>16-19</sup>

TABLE 1 Baseline characteristics

Baseline characteristics	Total	Intervention group	Control group	P-value
Case numbers	828	375	453	
Age	42 (IQR 29-64)	43 (IQR 29-64)	42 (IQR 29-62)	.898
Sex				
Female	399 (48.2%)	174 (46.4%)	225 (49.7%)	.349
Male	429 (51.8%)	201 (53.6%)	228 (50.3%)	
Risk factor: smoking*	158 (18.1%)	86 (22.9%)	72 (15.9%)	.063
Risk factor: alcohol*	71 (8.6%)	27 (7.2%)	44 (9.7%)	.47
Vital parameters				
Blood pressure				
Systolic	128 (IQR 118-140)	127 (IQR 115-140)	130 (IQR 119-141)	.055
Diastolic	78 (IQR 69-87)	77 (IQR 69-87)	78 (IQR 69-86.25)	.557
Heart rate	102 (IQR 89-115)	102 (IQR 90-117)	102 (IQR 89-115)	.596
Body temperature	38.7 (IQR 38.2-39.1)	38.8 (IQR 38.3-39.2)	38.6 (IQR 38.1-39.1)	.001
Respiratory rate	16 (IQR 15-20)	16 (IQR 15-20)	16 (IQR 15-20)	.879
Oxygen saturation	98 (IQR 96-100)	98 (IQR 95-100)	98 (IQR 96-100)	.23
Symptoms				
Fever	828 (100%)	375 (100%)	453 (100%)	
Chills	150 (24.8%)	68 (18.9%)	82 (33.3%)	<.001
Cough	496 (66.0%)	223 (60.9%)	273 (70.9%)	.004
Dry cough	282 (36.5%)	111 (30.5%)	171 (41.8%)	.001
Productive cough	216 (29.3%)	112 (30.8%)	104 (27.9%)	.39
Sore throat/Hoarseness	180 (26.4%)	74 (20.4%)	106 (33.2%)	<.001
Rhinitis	66 (10.3%)	32 (8.9%)	34 (12.3%)	.161
Headache, aching limbs, muscle pain	377 (52.7%)	176 (48.5%)	201 (57.1%)	.021
Dyspnea	186 (25.8%)	96 (26.2%)	90 (25.4%)	.805
Fatigue	345 (51.0%)	144 (39.8%)	201 (64.0%)	<.001
Symptom onset				
0-48 h	408 (55.7%)	193 (55.9%)	215 (55.4%)	.559
49-120 h	193 (26.3%)	95 (27.5%)	98 (25.3%)	
>120 h	132 (18%)	57 (16.5%)	75 (19.3%)	
Charlson comorbidity score	1 (IQR 0-2)	1 (IQR 0-2)	0 (IQR 0-2)	.032
Immune suppression	133 (16.1%)	59 (15.7%)	74 (16.3%)	.234
Diabetes mellitus	97 (11.7%)	50 (13.3%)	47 (10.4%)	.009
Organ transplantation	26 (3.1%)	15 (4.0%)	11 (2.4%)	.002
Oncological disease	137 (16.5%)	59 (15.7%)	78 (17.2%)	.343
Cardiovascular diseases	273 (33.0%)	128 (34.1%)	145 (32.0%)	.155
Respiratory diseases	154 (18.6%)	75 (20.0%)	79 (17.4%)	.067
Kidney diseases	95 (11.5%)	53 (14.1%)	42 (9.3%)	.001
Liver diseases	61 (7.4%)	31 (8.3%)	30 (6.6%)	.02
Pregnancy (women only)*	11 (2.8%)	6 (3.4%)	5 (2.2%)	.01
Laboratory values				
pH	7.413 (IQR 7.386-7.442)	7.413 (IQR 7.386-7.446)	7.413 (IQR 7.385-7.439)	.542
Sodium	138 (IQR 135-140)	138 (IQR 135-140)	138 (IQR 135-140)	.806
Potassium	4.0 (IQR 3.7-4.3)	4.0 (IQR 3.7-4.3)	3.9 (IQR 3.7-4.3)	.395

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Baseline characteristics	Total	Intervention group	Control group	P-value
Glucose	118 (IQR 106-135)	118 (IQR 105-137)	118 (IQR 106-132)	.876
Hemoglobin	13.5 (IQR 12.2-14.8)	13.5 (IQR 12.0-15.0)	13.6 (IQR 12.3-14.7)	.56
Lactate	13 (IQR 10-18)	13 (IQR 9-18)	13 (IQR 10-18)	.981
D-dimers	0.81 (IQR 0.46-1.31)	0.67 (IQR 0.40-7.62)	0.85 (IQR 0.56-1.31)	.563
Leukocytes	9.2 (IQR 6.0-13.3)	9.3 (IQR 6.3-13.4)	8.8 (IQR 5.8-13.2)	.333
Lymphocytes	0.91 (IQR 0.57-1.39)	0.82 (IQR 0.53-1.33)	0.95 (IQR 0.60-1.40)	.44
CRP	43.0 (IQR 15.3-96.1)	44.4 (IQR 14.5-92.1)	39.7 (IQR 15.5-104.0)	.61
LDH	268 (IQR 225-339)	300 (IQR 227-348)	260 (IQR 223-332)	.122
PCT	0.14 (IQR 0.07-0.47)	0.14 (IQR 0.07-0.64)	0.13 (IQR 0.06-0.4)3	.77
<b>Diagnostics</b>				
Sonography	125 (15.1%)	61 (16.3%)	64 (14.1%)	.392
CT	92 (11.1%)	48 (12.8%)	44 (9.7%)	.16
X-ray	439 (53.0%)	203 (54.1%)	236 (52.1%)	.559
<b>Influenza testing</b>				
Time interval admission-test result	58 (IQR 41-108)	52 (IQR 37-84)	67 (IQR 48-155)	<.001
Tested	619 (74.8%)	375 (100%)	244 (53.9%)	<.001
Result				
Negative	432 (69.8%)	270 (72.0%)	162 (66.4%)	.259
Influenza A positive	160 (25.8%)	89 (23.7%)	71 (29.1%)	
Influenza B positive	25 (4.0%)	14 (3.7%)	11 (4.5%)	
Invalid	2 (0.3%)	2 (1.0%)	0 (0%)	

Note: Units: age years; time minutes; blood pressure, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> mm Hg; heart/respiratory rate /min; oxygen saturation %, sodium, potassium, chloride, calcium mmol/L; glucose, hemoglobin, lactate mg/dL; leukocytes, lymphocytes/mL; D-dimers, CRP mg/L; LDH U/L; PCT µg/L. Baseline characteristics of the study population distinguished between both study groups. Valid values were used, only for parameters marked with "\*" all data were used because the valid data are distorted.

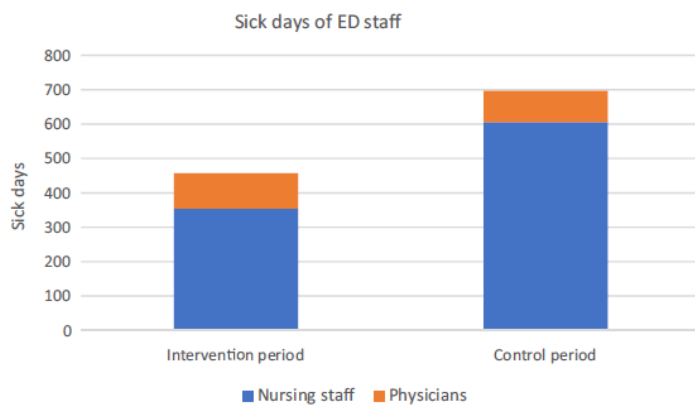


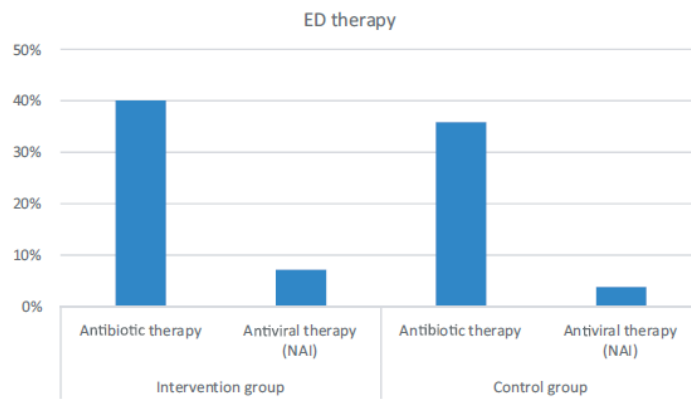
FIGURE 2 Sick days of emergency department (ED) staff by study period and function. ED staff sick days distinguished between nurses and physicians during both study periods were aggregated and compared with each other

Feedback from nursing staff shows that it could be implemented into clinical routine easily.

Of particular importance is that the unlimited availability of a POC test resulted in more patients tested for influenza in the ED, and thus, infections not initially suspected have been detected. It can be assumed that due to the existing symptoms (49.1% cough, 49.1%

headache, muscle pain, or aching limbs), many patients in the untested part of the control group should have been isolated, as these symptoms were significantly more frequent in influenza-positive patients. Patients with an undetected influenza infection represent a source of infection for others, especially for the staff. The reduction in sick days during the intervention phase may be explained by the shorter LOS of

**FIGURE 3** Emergency department therapy. Antibiotic therapy and therapy with antivirals (neuraminidase inhibitors) were compared between both study groups



patients with detected influenza in the ED. The reduced LOS in the ED was also observed in other studies, but there are currently no other studies on staff sick days reduction.<sup>20,21,24,25</sup> Furthermore, the POC test result was used for early identification of influenza-positive patients during the early phase of the COVID-19 pandemic and a combination of influenza POC testing with SARS-CoV-2 PCR in the ED could further improve infection control early in ED processes. The frequency of antibiotic therapy was not reduced in patients who received a POC test, especially not in those who tested positive, although this was shown in other studies.<sup>21,23</sup> The reasons for this finding could be that in these studies the TAT of central laboratory testing was significantly higher than in this study and that patients of the intervention group had more comorbidities than patients of the control group, and therefore, antibiotics were more likely to be prescribed to prevent coinfections. In standard clinical practice, the influenza test result is entered into the HIS by the central laboratory, but the medical staff is not informed of an existing result. It is, therefore, obvious that the attending physician only learned of the result during a later review. This "time to brain" or time to "actionable result" is additionally shortened by POC testing.<sup>26</sup> Furthermore, the Liat can now be implemented in the LIS and HIS and it is possible to connect a printer, which has improved key points of criticism. Other studies showed that the POC test influences the decision to treat with NAI.<sup>22,27</sup> This could not be confirmed, as the proportion of influenza-positive patients treated with NAI was comparable between both groups, though significantly more patients overall were treated with NAI in the POC intervention group than in the control group. It can be assumed that therapy was not started until a test result was available, since no patient was empirically treated with NAI. Nevertheless, due to the easy availability of a POC test in the ED, more symptomatic patients were tested, and thus, more patients infected with influenza were identified. In particular, faster treatment with NAI led to lower mortality and LOS in several studies.<sup>13,21-23,27</sup> This could not be confirmed. However, this is probably not related to faster testing, but more likely related to the disposition of patients and characteristics of the study groups. Although the number of inpatients was comparable between both groups, significantly more patients in the intervention group were transferred to external facilities. It can

be assumed that mainly severely ill patients were treated at the study sites and that the intervention group had more comorbidities, which is a risk factor for severe disease progression.<sup>1</sup> It is, therefore, likely that mostly less severe ill patients were transferred. This finding is particularly relevant during severe waves of influenza, but also in view of the COVID-19 pandemic. It seems that it is well possible to optimize in-hospital flow by transferring infectious patients with mild courses to peripheral hospitals as soon as the infection has been confirmed by a test. Available POC testing could make it possible to reserve capacities of maximum care providers for severely ill patients. In addition, the same applies to confirmed negative patients who could also be transferred more easily.

#### 4.1 | Strengths and limitations

Although this is a prospective study, a large part of the patient data was extracted retrospectively from the HIS. The advantage was a large, unselected study population because informed consent was not required but resulted in some missing data. Despite a large study population, only a small portion of patients were treated with NAI. Furthermore, it should be noted that it was not possible to follow up the clinical course of the externally transferred patients. Nevertheless, it seems plausible that patients with severe courses were further treated at Charité. For reasons of data protection law, it was not possible to directly correlate sick days of the staff with identified influenza infections and the difference in sick days may be attributed to a high frequency of sick days during a short time of one control period. Nevertheless, this is the only study to date that has investigated the association between influenza POC testing in the ED and staff sick days. It should also be noted that during the study period, the COVID-19 pandemic reached Germany, and thus, general hygiene measures such as the permanent wearing of masks, were also implemented in the ED since the end of March. Since mid-February, SARS-CoV-2 and influenza testing had been linked, so more patients were recruited in the second part of the study period, but this affects both control and intervention groups equally. In addition, due to the data structure, it cannot be said with certainty that

TABLE 2 ED therapy and disposition

ED therapy and disposition	(sub-) group	Total	Intervention group	Control group	P-value
Antibiotics	All	312 (37.7%)	150 (40.0%)	162 (35.8%)	.211
	Tested	227 (36.7%)	150 (40.0%)	77 (31.6%)	.033
	Positive	32 (17.3%)	19 (18.4%)	13 (15.9%)	.644
	Negative	195 (45.1%)	131 (48.5%)	64 (39.5%)	.069
Time interval admission-antibiotics (min)	All	171 (IQR 107-260)	169 (IQR 96-255)	175 (IQR 122-287)	.09
	Tested	176 (IQR 108-267)	169 (IQR 96-255)	218 (IQR 139-302)	.004
Antiviral therapy (NAI)	All	44 (5.3%)	27 (7.2%)	17 (3.8%)	.028
	Tested	44 (7.1%)	27 (7.2%)	17 (7.0%)	.912
	Positive	44 (23.8%)	27 (26.2%)	17 (20.7%)	.386
	Negative	0	0	0	
Antiviral therapy (NAI) by symptom onset	All				.014
0-48 h		32 (29.6%)	18 (29.5%)	14 (29.8%)	
49-120 h		6 (12.8%)	4 (18.2%)	2 (8.0%)	
>120 h		2 (12.5%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	
Time interval admissions-antiviral therapy (NAI) (min)	All	211 (IQR 145-268)	162 (IQR 111-258)	243 (IQR 197-293)	.023
	Tested	209 (IQR 143-271)	162 (IQR 111-258)	244 (IQR 190-298)	.024
Disposition					
Discharged home	All	480 (58.0%)	220 (58.7%)	260 (57.4%)	.010
	Tested	363 (58.6%)	220 (58.7%)	143 (58.6%)	.051
	Positive	138 (74.6%)	82 (79.6%)	56 (68.3%)	.005
	Negative	224 (51.9%)	137 (50.7%)	87 (53.7%)	.3
Internal admission	All	321 (38.8%)	134 (35.7%)	187 (41.3%)	.010
	Tested	232 (37.5%)	134 (35.7%)	98 (40.2%)	.051
	Positive	43 (23.2%)	17 (16.5%)	26 (31.7%)	.005
	Negative	188 (43.5%)	116 (43.0%)	72 (44.4%)	.3
External admission	All	27 (3.3%)	21 (5.6%)	6 (1.3%)	.010
	Tested	24 (3.9%)	21 (5.6%)	3 (1.2%)	.051
	Positive	4 (2.2%)	4 (3.9%)	0 (0.0%)	.005
	Negative	20 (4.6%)	17 (6.3%)	3 (1.9%)	.3
LOS (min)	All	251 (IQR 156-364)	254 (IQR 159-368)	250 (IQR 149-363)	.342
	Tested	262 (IQR 176-385)	254 (IQR 159-368)	276 (IQR 199-403)	.09
	Positive	249 (IQR 182-356)	225 (IQR 138-338)	264 (IQR 182-356)	.002
	Negative	273 (IQR 166-405)	261 (IQR 166-388)	282 (IQR 165-417)	.812

Note: ED therapy and disposition is shown for both study groups in general and for the distinguished subgroups named in the second column. The percentages refer to the subgroup named in the second column.

these are unconnected samples because patients may have presented more than once during the study period.

## 5 | CONCLUSION

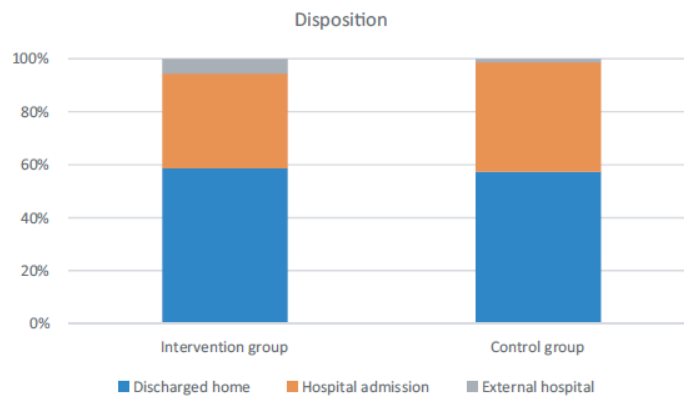
POC influenza PCR testing significantly reduced the sick days of staff in the ED. The POC testing was easily integrated in routine procedures and run by ED nurses. The indication for treatment with NAI (in positive cases) and antibiotics (in negative cases) was more precise. The transfer to external hospitals was enhanced by the early availability of the influenza status. We conclude that POC testing for

influenza is useful in the ED, especially if it is heavily frequented by patients with respiratory symptoms.

## CONFLICT OF INTEREST

Mr Perlitz, Ms Riedlinger, and Ms Hitzek have no conflicts of interest. Prof. Slagman reports grants from Deutsche Forschungsgemeinschaft, grants from Bundesministerium für Bildung und Forschung, grants from Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung and grants from Thermo Fisher Scientific outside the submitted work, and grants from Roche Diagnostics related to the submitted work. Prof. Möckel declares research funding from Roche Diagnostics and speaker and advisory board fees from Roche Diagnostics.

**FIGURE 4** Disposition by study groups. Disposition from the emergency department is shown for both study groups



#### AUTHOR CONTRIBUTION

Benjamin Perlitz: Data curation (lead); Formal analysis (lead); Investigation (equal); Methodology (equal); Validation (lead); Visualization (lead); Writing - original draft (lead); Writing - review and editing (lead). Anna Slagman: Conceptualization (equal); Formal analysis (equal); Funding acquisition (equal); Investigation (equal); Methodology (equal); Project administration (equal); Supervision (equal); Writing - review and editing (equal). Jennifer Hitzek: Data curation (equal); Methodology (equal); Software (lead); Writing - review and editing (supporting). Dorothee Riedlinger: Conceptualization (supporting); Methodology (equal); Writing - review and editing (supporting). Martin Möckel: Conceptualization (equal); Funding acquisition (lead); Methodology (equal); Project administration (lead); Supervision (equal); Validation (equal); Writing - review and editing (supporting).

#### PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1111/irv.12857>.

#### DATA AVAILABILITY STATEMENT

Research data are not shared.

#### ORCID

Benjamin Perlitz  <https://orcid.org/0000-0001-8119-3251>

#### REFERENCES

- Robert Koch-Institut. Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren-RKI-Ratgeber. 2019.
- Goerlitz LDR, an der Heiden M, Buchholz U, Preuß UPK, Buda S. Erste ergebnisse zum verlauf der grippewelle in der saison 2019/20: mit 11 wochen vergleichsweise kürzere dauer und eine moderate anzahl an influenza-bedingten arztbesuchen. *Epid Bull.* 2020;16:3-6.
- Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison. 2018/19 2019.
- Beysard N, Yersin B, Meylan P, Hugli O, Carron PN. Impact of the 2014-2015 influenza season on the activity of an academic emergency department. *Intern Emerg Med.* 2018;13(2):251-256.
- GBE-Bund. Krankheitskosten in mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: jahre, alter, geschlecht. ICD10. In: 2017
- Buchholz UBS, Prahm K. Abrupter rückgang der raten an atemwegserkrankungen in der Deutschen bevölkerung. *Epid Bull.* 2020;16:7-9.
- Mohammad S, Korn K, Schellhaas B, Neurath MF, Goertz RS. Clinical characteristics of influenza in season 2017/2018 in a German emergency department: a retrospective analysis. *Microbiol Insights.* 2019;12:1178636119890302.
- Alt K. Erfahrungen mit dem management von influenza-ausbrüchen in alten- und pflegeheimen. *Epid Bull.* 2014;28:241-246.
- Buchholz UBS, Goldmann A, Weber-Carstens S. Monitoring schwerer lungenerkrankungen durch influenza-infektionen in den saisonen 2012/2013 bis 2014/2015 - mericht vom ARDS-netzwerk. *Epid Bull.* 2017;8:75-80.
- Lehnert RPM, Reuss A, Schaberg T. Antiviral medications in seasonal and pandemic influenza—a systematic review. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113:799-807.
- Mertens T. Influenza - Prophylaxe und Therapie: Für Neuraminidasehemmer gibt es noch keinen ersatz. *Dtsch Arztebl* 2015;112(11):A-464 / B-394 / C-386.
- Semret M, Schiller I, Jardin BA, et al. Multiplex respiratory virus testing for antimicrobial stewardship: a prospective assessment of antimicrobial use and clinical outcomes among hospitalized adults. *J Infect Dis.* 2017;216(8):936-944.
- Katzen J, Kohn R, Houk JL, Ison MG. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: a 5-year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes. *Clin Infect Dis.* 2019;69(1):52-58.
- Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, et al. Timing of oseltamivir administration and outcomes in hospitalized adults with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *Chest.* 2011;140(4):1025-1032.
- Cepheid-Inc. Xpert® Xpress Flu/RSV -Datashet. In.
- Verbakel JY, Matheeuessen V, Loens K, et al. Performance and ease of use of a molecular point-of-care test for influenza A/B and RSV in patients presenting to primary care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(8):1453-1460.
- Gibson J, Schechter-Perkins EM, Mitchell P, et al. Multi-center evaluation of the cobas(®) Liat(®) influenza A/B & RSV assay for rapid point of care diagnosis. *J Clin Virol.* 2017;95:5-9.
- Maignan M, Viglino D, Hablot M, et al. Diagnostic accuracy of a rapid RT-PCR assay for point-of-care detection of influenza A/B virus at emergency department admission: a prospective evaluation during the 2017/2018 influenza season. *PLoS ONE.* 2019;14(5):e0216308.

19. Hansen GT, Moore J, Herding E, et al. Clinical decision making in the emergency department setting using rapid PCR: results of the CLADE study group. *J Clin Virol*. 2018;102:42-49.
20. Schechter-Perkins EM, Mitchell PM, Nelson KP, et al. Point-of-care influenza testing does not significantly shorten time to disposition among patients with an influenza-like illness. *Am J Emerg Med*. 2019;37(5):873-878.
21. Lankelma JM, Hermans MHA, Hazenberg E, et al. Implementation of point-of-care testing and a temporary influenza ward in a Dutch hospital. *Neth J Med*. 2019;77(3):109-115.
22. Brendish NJ, Malachira AK, Armstrong L, et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):401-411.
23. O'Connell S, Conlan C, Reidy M, Stack C, Mulgrew A, Baruah J. The impact of point-of-care testing for influenza A and B on patient flow and management in a medical assessment unit of a general hospital. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):143.
24. Trabattoni E, Le V, Pilmis B, et al. Implementation of Alere i Influenza A & B point of care test for the diagnosis of influenza in an ED. *Am J Emerg Med*. 2018;36(6):916-921.
25. Pedersen CJ, Rogan DT, Yang S, Quinn JV. Using a novel rapid viral test to improve triage of emergency department patients with acute respiratory illness during flu season. *J Clin Virol*. 2018;108:72-76.
26. Allen AJ, Gonzalez-Ciscar A, Lendrem C, et al. Diagnostic and economic evaluation of a point-of-care test for respiratory syncytial virus. *ERJ Open Res*. 2020;6(3):1-10.
27. Youngs J, Marshall B, Farragher M, et al. Implementation of influenza point-of-care testing and patient cohorting during a high-incidence season: a retrospective analysis of impact on infection prevention and control and clinical outcomes. *J Hosp Infect*. 2019;101(3):276-284.

How to cite this article: Perlitz B, Slagman A, Hitzek J, Riedlinger D, Möckel M. Point-of-care testing for influenza in a university emergency department: A prospective study. *Influenza Other Respi Viruses*. 2021;15: 608–617. <https://doi.org/10.1111/irv.12857>

## 10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf (Seiten 56-57) wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## 11 Publikationsliste

Perlitz B, Slagman A, Hitzek J, Riedlinger D, Möckel M. Point-of-care testing for influenza in a university emergency department: A prospective study. *Influenza Other Respi Viruses*. 2021;15: 608–617 (Impact Factor: 3,288)

## 12 Danksagungen

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Möckel herzlich für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete und sehr hilfsbereite Betreuung danken. Die regelmäßigen Forschungsbesprechungen haben einerseits die Bearbeitung maßgeblich vorangebracht als auch immer wieder interessante Einblicke in andere Projekte ermöglicht.

Weiterhin möchte ich meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. rer. medic. Anna Slagman meinen Dank für die hervorragende Unterstützung und die wertvollen Anregungen aussprechen. Es war immer möglich, offene Fragen schnell und zielführend zu klären, was die Arbeit stets erleichtert hat. Zudem bedanke ich mich bei Frau Mareen Pigorsch, die mich bei der statistischen Auswertung der Daten unterstützt hat und auch danach meine Rückfragen immer sehr hilfsbereit beantwortet hat.

Ferner bedanke ich mich bei den Mitautor\*innen, die mich beim Schreiben der Publikation unterstützt und von deren Denkanstößen ich sehr profitiert habe. Insbesondere Frau Jennifer Hitzek möchte ich zudem meinen Dank aussprechen, die mir während der gesamten Bearbeitung viele Hilfestellungen beim Umgang mit den verschiedenen Softwareanwendungen geben konnte. Außerdem möchte ich den Mitarbeitenden des Studienteams der Notaufnahmen beider Zentren danken, die mit ihrer Arbeit maßgeblich zur Durchführung der Studie beigetragen haben.

Auch möchte ich mich bei meiner Freundin, meinen Freunden und meiner Familie bedanken, die mich während der Bearbeitung der Dissertation immer unterstützt haben und immer ein offenes Ohr und gute Ratschläge für mich hatten. Abschließend gilt mein besonderer Dank meinen Großeltern, die mich in meinem Leben sehr geprägt und immer unterstützt haben und so maßgeblich dazu beigetragen haben, dass ich meine Dissertation abschließen konnte.