

Institut für Allgemeinmedizin  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
– Direktorin: Prof. Dr. med. Hanna Kaduszkiewicz –

# **Können Scores und Streptokokkenschnelltests die diagnostische Unsicherheit von Hausärzten bei Halsschmerzpatienten reduzieren?**

Ergebnisse der HALS-Studie (Halsschmerzen Antibiotika Leitlinien Strategien)

---

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Karolina Agata Malotki**

aus Dirschau

Kiel 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hanna Kaduszkiewicz, Institut für  
Allgemeinmedizin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Petra Ambrosch, Klinik für Hals-,  
Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf-und Halschirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.03.2017

gez.:

Prof. Dr. med. Helmut Fickenscher

## **Inhaltverzeichnis**

1	Einleitung und Fragestellung	5
1.1	Hintergrund der Arbeit	5
1.2	Diagnostische Möglichkeiten	6
1.2.1	Klinische Diagnostik / Scores	6
1.2.2	Rachenabstriche für Kultur und Schnelltest	8
1.3	Aktuelle Leitlinienempfehlungen	8
1.4	Fragestellung und Zielsetzung der Untersuchung	10
2	Material und Methoden	11
2.1	Überblick	11
2.2	Ethikvotum	11
2.3	Fallzahlplanung	11
2.4	Praxisrekrutierung	12
2.5	Randomisierung der Hausarztpraxen	12
2.6	Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen in den Studienarmen	13
2.6	Studienmaterialien und Einweisung der Ärzte in die Studie	14
2.7	Praxisauskunftsbogen	16
2.8	Rekrutierung der Patientinnen und Patienten	16
2.9	Dokumentation der Konsultationen	17
2.10	Studiendauer	18
2.11	Archivierung und Auswertung der Daten	19

3	Ergebnisse	22
	3.1 Soziodemographie der Praxen	22
	3.2 Patientenmerkmale und Dropout	23
	3.3 Diagnostische Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils	24
	3.4 „Adhärenz“ der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte an das Studienprotokoll	27
	3.5 Diagnostische Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils in den per protocol –Subgruppen	30
	3.6 Faktoren, die mit der diagnostischen Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils zusammenhängen	32
	3.7 Testqualität des Centor- und McIsaac-Scores	34
	3.8 Testqualität des Schnelltests	37
4	Diskussion	39
	4.1 Die diagnostische Aussagekraft des hausärztlichen Urteils hinsichtlich des Vorliegens einer GAS-Pharyngitis	39
	4.2 Adhärenz der Ärzte an das Studienprotokoll	40
	4.3 Diagnostische Aussagekraft des Centor- und McIsaac-Scores	41
	4.4 Diagnostische Aussagekraft des Streptokokken-Schnelltests	44
	4.5 Vergleich mit anderen Interventionsstudien	47
	4.6 Unterschiede in Leitlinienempfehlungen	49
	4.7 Stärken und Schwächen der Studie	50
5	Zusammenfassung	52
6	Literaturverzeichnis	53

7	Anhang: Studienmaterialien	59
7.1	Checklisten, Algorithmen und Gebrauchsanweisungen	59
7.2	Informationen und Einwilligungen für die Patienten	68
7.3	Arztfragebogen	78
7.4	Liste der nicht eingeschlossenen Patienten	81
8	Danksagung	82
9	Lebenslauf	83

## **1. Einleitung und Fragestellung**

### **1.1 Hintergrund der Arbeit**

Halsschmerzen infolge einer Racheninfektion sind in der Hausarztpraxis ein häufiger Konsultationsanlass. Sie treten meistens im Rahmen von Infektionen der oberen Atemwege auf und machen etwa 2% der Beratungsanlässe aus (Schach et al. 1989). Akute Tonsillitis bzw. Tonsillopharyngitis, Pharyngitis, Rhinopharyngitis und auch Pharyngolaryngitis sind klinisch oft nicht sicher voneinander abgrenzbar und werden deshalb in der vorliegenden Arbeit in Anlehnung an die DEGAM-Leitlinie „Halsschmerzen“ zusammenfassend als „Pharyngitis“ definiert (DEGAM Leitlinie Halsschmerzen 2009).

Die Mehrzahl der Pharyngitiden beruht auf viralen Infektionen (Bisno 2005). Unter den bakteriellen Erregern stehen seit Jahrzehnten GAS im Fokus [GAS = Gruppe-A-Streptokokken (beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, *Streptokokkus pyogenes*, *S. pyogenes*)] (Reinert 2007 a). Sie lassen sich – mit erheblichen Schwankungen - bei etwa 37 % der kindlichen und 5 bis 10% der erwachsenen Pharyngitispatienten nachweisen (Shaikh et al. 2010, Ebell et al. 2000).

GAS-Pharyngitiden beschäftigen Ärzte und Patienten wegen der früher bei Scharlach häufig schwereren Verläufe und wegen möglicher eitriger Komplikationen und nicht-eitriger Folgeerkrankungen wie Akutes Rheumatisches Fieber (ARF) mit eventueller Rheumatischer Herzerkrankung und Akute Poststreptokokkenglomerulonephritis (Bryant und Stevens 2015, Shulman und Bisno 2015).

In den Pionierstudien in der Mitte des letzten Jahrhunderts in Kasernen in den USA ließ sich mit einer parenteralen Penicillinbehandlung die Rate an ARF-Fällen bei Soldaten mit epidemischer GAS-Pharyngitis von ca. 3,5% auf 0,5% senken (Wannamaker et al. 1951, Spinks et al. 2013). Die Empfehlung, jede GAS-Pharyngitis über 10 Tage mit oralem Penicillin zu behandeln, basiert hauptsächlich auf diesen Studien (DEGAM Leitlinie Halsschmerzen 2009)

Die Pharyngitis selbst klingt bei 80-90% der Patienten innerhalb einer Woche ab und wird durch eine Antibiotikabehandlung allenfalls moderat verkürzt (Spinks et al. 2013). Scharlach beruht auf der Infektion mit einem der GAS-Stämme, die pyrogene Exotoxine bilden.

Schwere Erkrankungen wie septischer oder toxischer Scharlach sind heute selten (Bryant und Stevens 2015). Eitrige Komplikationen wie der Peritonsillarabszess ließen sich in Studien durch Antibiotikabehandlung bei Pharyngitis zwar reduzieren, diese Komplikationen sind aber selten (Spinks et al. 2013). Das ARF ist heute in den westlichen Industrieländern eine extrem seltene Erkrankung (Carapetis 2005 a).

Antibiotikaresistenzen werden andererseits auch im ambulanten Bereich zunehmend zum Problem (Costelloe et al. 2010, ECDC 2014 und 2015). Sie korrelieren mit der Häufigkeit der Verschreibungen. 85% der Antibiotikaverordnungen in der Humanmedizin erfolgen im niedergelassenen Bereich (GERMAP 2012). Die Hauptindikation sind Atemwegsinfekte, zu denen auch die Pharyngitis zählt (Schnur und Exner 1997, Fischer et al. 2008).

Es war bisher nicht bekannt, wie Hausärzte in Deutschland in dieser Situation Halsschmerzpatienten behandeln (Kühlein et al. 2008). In einer epidemiologischen Vorstudie unseres HALS-Projekts haben wir deshalb das diagnostische und therapeutische Vorgehen von 72 Hausärzten in Schleswig-Holstein bei Pharyngitis untersucht (Maaß 2016). 41% der dokumentierten 475 Halsschmerzpatienten erhielten bei der Erstvorstellung ein Antibiotikum. Die Rate ist mindestens doppelt so hoch wie die anzunehmende GAS-Prävalenz bei den überwiegend erwachsenen Patienten. Nur bei 9% der Patienten wurden Rachenabstriche durchgeführt. Die also weitgehend klinisch getroffenen Verdachtsdiagnosen der Studienärzte sind meist unspezifisch und deuten auf große diagnostische Unsicherheit hin.

## **1.2 Diagnostische Möglichkeiten**

### **1.2.1 Klinische Diagnostik / Scores**

Als typische Zeichen einer GAS-Pharyngitis gelten ein akuter Beginn, Halsschmerzen mit Schluckbeschwerden, Rötung von Rachenschleimhaut und Zäpfchen, gerötete, geschwollene und belegte Gaumenmandeln, vergrößerte und druckschmerzhaft Lymphknoten im Kieferwinkel, Fieber, aber Fehlen von Husten und Schnupfen (Bryant und Stevens 2015). Die Symptome sind jedoch alle mehr oder weniger unspezifisch, und in einer Studie

überschätzten auch erfahrene Ärzte die Wahrscheinlichkeit einer GAS-Pharyngitis bei Halsschmerzpatienten um ein Vielfaches (Poses et al. 1985).

Es wurden zahlreiche klinische Vorhersageregeln aufgrund möglichst prägnanter und eindeutig zu erhebender Parameter entwickelt um die Wahrscheinlichkeit einer GAS-Pharyngitis besser einschätzen zu können (Ebell et al. 2000). Durchgesetzt haben sich bisher der Centor-Score für Patienten > 15 Jahre und der McIsaac-Score für Patienten < 3 Jahre (Centor et al. 1981, McIsaac et al. 1998). Beide Scores wurden in mehreren Studien validiert und haben auch Eingang in Leitlinienempfehlungen gefunden (Wigton et al. 1986, McIsaac et al. 2000, Meyer et al. 2002, Aalbers et al. 2011, Fine et al. 2012).

Der Centor-Score besteht aus vier gleichwertigen Parametern:

- Fieber in der Anamnese (> 38°) 1 Punkt
- Fehlen von Husten 1 Punkt
- Geschwollene vordere Halslymphknoten 1 Punkt
- Tonsillenexsudate 1 Punkt

Der McIsaac-Score ist eine Modifikation des Centor-Scores, in der zusätzlich das Patientenalter berücksichtigt wird:

- Fieber in Anamnese oder Temperatur > 38° 1 Punkt
- Fehlen von Husten 1 Punkt
- Schmerzhaft vordere Halslymphknoten 1 Punkt
- Tonsillenschwellung oder -exsudate 1 Punkt
- Alter < 15 Jahre 1 Punkt
- Alter > 45 Jahre - 1 Punkt

Hohe Score-Werte wie 3 – 4 Punkte im Centor-Score oder 3 - 5 Punkte im McIsaac-Score machen zwar eine GAS-Pharyngitis wahrscheinlicher und niedrige Werte wie 0 – 1 Punkte im Centor-Score oder -1 – 1 Punkt im Mc-Isaac-Score reduzieren die Wahrscheinlichkeit, aber die klinische Diagnose bleibt letztlich unsicher. So hat beispielsweise ein Centor-Score 3 in einer Metaanalyse eine Sensitivität von 49% und eine Spezifität von 82% (Aalbers et al. 2011). Daraus ergibt sich bei einer GAS-Pharyngitis-Prävalenz von 5% ein positiver



prädiktiver Wert von etwa 12% und bei einer GAS-Pharyngitis-Prävalenz von 20% ein positiver prädiktiver Wert von etwa 40%. Die Autoren raten daher zu einem vorsichtigen Umgang mit dem Score in einem Setting mit niedriger Prävalenz von GAS-Pharyngitiden wie in Hausarztpraxen.

### **1.2.2 Rachenabstriche für Kultur und Schnelltest**

Referenzstandard für die Diagnose einer GAS-Pharyngitis ist der kulturelle Nachweis von GAS aus einem Rachenabstrich. Er erlaubt allerdings keine Differenzierung zwischen einer GAS-Pharyngitis und einem asymptomatischen GAS-Trägerstatus bei einer Pharyngitis anderer Genese. Das Ergebnis wird beeinflusst von der Güte der Abstrichentnahme, dem Kulturmedium und den Inkubationsbedingungen sowie von der Zeit bis zum Ablesen und von der Interpretation des Ablesers (AWMF S2k-Leitlinie 2015). Für den behandelnden Hausarzt besteht der Hauptnachteil darin, dass das Ergebnis erst nach ein bis zwei Tagen vorliegt.

Streptokokken-Schnelltests (RADT = rapid antigen detection tests) beruhen auf dem Nachweis des Lancefield-Streptokokken-Gruppenantigens A. Das Ergebnis dieser POCTs liegt innerhalb von 15 Minuten in der Praxis vor (POCT = point of care test). Die Spezifität der meisten Schnelltests gegenüber der Kultur liegt bei 95% und mehr. Die Sensitivität ist allerdings mit etwa 70% deutlich niedriger (Gerber und Shulman 2004). Bei uns werden RADTs nur für Patienten bis zum vollendeten 16. Lebensjahr von den Gesetzlichen Krankenkassen bezahlt. Die Kosten pro Test liegen bei etwa 2 – 5 Euro.

### **1.3 Aktuelle Leitlinienempfehlungen**

Die dargestellten Problembereiche spiegeln sich wieder in der Heterogenität aktueller Leitlinienempfehlungen (Chiappini et al. 2011). Tabelle 1 zeigt die Empfehlungen der vier deutschen Leitlinien und exemplarisch von sechs europäischen Leitlinien zum Vorgehen bei Pharyngitispatienten (Maaß 2016, Chiappini et al. 2011).

Tabelle 1: Deutsche und europäische Leitlinien zur Diagnostik und Therapie bei Pharyngitis

<b>Deutschland</b>	<b>Diagnostik empfohlen</b>	<b>Antibiotika empfohlen</b>
DEGAM-Leitlinie“ Halsschmerzen“, 2009 (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin)	Centor und / oder McIsaac Score, mikrobiologische Diagnostik nur bei Entscheidungsrelevanz	Bei stärkeren Beschwerden und hohen Punktzahlen in den Scores 7 Tage Penicillin
Robert Koch Institut, Ratgeber Infektionskrankheiten „Streptokokkus pyogenes“ 2009	Bei Verdacht auf GAS- Pharyngitis mikrobiologische Diagnostik	Bei positivem Befund 10 Tage Penicillin
AVP, Arzneiverordnung in der Praxis „Akute Atemwegsinfektionen“ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 3. Auflage 2013	Bei schwerer Erkrankung oder V.a. Komplikationen Kultur Sonst Centor oder McIsaac Score, bei hohen Werten Schnelltest	Bei GAS-Nachweis 7-10 Tage Penicillin
AWMF Leitlinie „Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis“ 2015 (awmf-Register Nr. 017/024)*	Bei Patienten von 3-14 Jahren McIsaac Score, bei Patienten 15Jahre Centor Score, mikrobiologische Diagnostik jeweils nur bei Entscheidungsrelevanz	Bei GAS-Nachweis oder hochgradigem Verdacht auf GAS-Tonsillitis 7 Tage Penicillin
<b>Land</b>	<b>Diagnostik empfohlen</b>	<b>Antibiotika empfohlen</b>
<i>Niederlande</i>		
Acute sore throat 1999, Dutch College of General Practitioners	Keine mikrobiologische Untersuchung	Nur in schwereren Krankheitsfällen
<i>Großbritannien</i>		
Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care 2008, National Institute for Health and Clinical Excellence	Centor Score, keine mikrobiologische Untersuchung	Nur in schwereren Krankheitsfällen
<i>Finnland</i>		
Sore throat and tonsillitis 2014*, Finnish Medical Society Duodecim	McIsaac Score, bei 2 mikrobiologische Testung auf GAS	bei jedem GAS-Nachweis 10 Tage Penicillin
<i>Schottland</i>		
Management of sore throat and indications for tonsillectomy 2011, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Centor Score, Mikrobiologische Untersuchung nur bei schweren Verläufen	Nur bei hohen Punktzahlen im Centor Score und schweren Verläufen Penicillin über 10 Tage
<i>Frankreich</i>		
Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections 2003, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé	GAS-Schnelltest bei Patienten mit klinischen Zeichen einer Pharyngitis	Beim positiven Schnelltest oder positiver Kultur
<i>Europa</i>		
Guideline for the management of acute sore throat 2012*, European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases	Centor Score, bei hohen Punktwerten GAS-Schnelltest	Kritisches Abwägen (Wirkung/Nebenwirkung) einer Antibiotikatherapie, bei Patienten mit hohen Punktwerten, Penicillin über 10 Tage

\* zum Zeitpunkt der Studie noch nicht publiziert

Die Empfehlungen hinsichtlich der Labordiagnostik reichen von der Empfehlung, keine mikrobiologische Untersuchung zu veranlassen, z.B. in den Niederlanden, bis hin zu der Empfehlung, regelmäßig auf das Vorhandensein von GAS zu testen. Die deutschen Leitlinien nehmen eine Mittelstellung ein, indem sie bei Verdacht auf eine GAS-Pharyngitis zur GAS-Testung raten (RKI und AVP) bzw. eine GAS-Testung empfehlen, wenn die klinische Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit GAS nach Anwendung von klinischen Entscheidungshilfen (McIsaac- und Centor-Score) im mittleren Bereich liegt und das Ergebnis des Tests als entscheidungsrelevant für die Therapie eingeschätzt wird (DEGAM).

#### **1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Untersuchung**

Zentrale Fragestellung des Forschungsprojekts HALS (Halsschmerzen Antibiotika Leitlinien Strategien) ist, ob die aktive Implementierung der DEGAM-Leitlinie „Halsschmerzen“ die hohe Antibiotikaverschreibungsrate von 41% in der Vorstudie senken kann und ob ein zusätzlicher Schnelltest die Verschreibung noch „passgenauer“ macht gegenüber einer Kontrollgruppe („Usual care“).

In der vorliegenden Arbeit wird die diagnostische Aussagekraft dieser drei Strategien zur Erkennung von GAS-Pharyngitiden untersucht:

1. Vorgehen nach Schulung anhand der S3-DEGAM-Leitlinie Halsschmerzen.
2. Vorgehen nach Schulung anhand der S3-DEGAM-Leitlinie Halsschmerzen, ergänzt um einen Routine-Streptokokken-Schnelltest bei 3 Punkten im Centor- oder McIsaac-Score.
3. „Usual care“ - die Hausärztinnen und Hausärzte folgen ihren eigenen Strategien.

Als Sekundärfragestellung werden Subgruppenanalysen durchgeführt:

1. Untersuchung der „Adhärenz“ der Hausärztinnen und Hausärzte an das Vorgehen in den beiden Interventionsarmen.
2. Untersuchung der Testqualität der eingesetzten Instrumente, also der Scores und des Schnelltests.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Überblick**

Diese Untersuchung erfolgte im Rahmen der HALS-Studie (Halsschmerzen Antibiotika Leitlinien Strategien). Aufbauend auf der genannten epidemiologischen Vorstudie (Maaß, 2016) wurde eine dreiarmlige, cluster-randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie (cRCT) durchgeführt, bei der zwei Interventionen mit einem Kontrollarm „Usual care“ verglichen wurden. Primärer Endpunkt des cRCT war die Antibiotikaverordnungsrate. Die hier dargestellten Ergebnisse zur diagnostischen Aussagekraft von drei Strategien zur Erkennung von GAS-Pharyngitiden stellen sekundäre Endpunkte des cRCT dar. Im Weiteren werden diejenigen Aspekte des cRCT dargestellt, die für die Fragestellung dieser Arbeit bedeutsam sind.

### **2.2 Ethikvotum**

Die Durchführung der Studie folgt der Guideline for Good Clinical Practice (GCP ICH E6). Das positive Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität (CAU) zu Kiel liegt vor (Hauptstudie A 152/10 vom 13.08.2010, Eintrag 198 im Studienregister des Zentrums für klinische Studien (<http://intranet.medinfo.uni-kiel.de/studienregister>, DRKS). Die Studie wurde nur aus institutseigenen Mitteln finanziert. Hausärzte und Patienten erhielten keine Aufwandsentschädigung.

Die in der Studie verwendeten Informationsmaterialien und Einverständniserklärungen finden sich im Anhang.

Die Patienteninformationen und die Einwilligungserklärungen waren altersentsprechend (<8 Jahre, 8-18Jahre und >18 Jahre) formuliert worden. Im Alter <8 Jahre reichte die Einwilligung des Erziehungsberechtigten, im Alter von 8-18 Jahren war auch die Einwilligung des jungen Patienten notwendig.

### **2.3 Fallzahlplanung**

Auf Basis der Beobachtungsstudie, die diesem cRCT vorgeschaltet war, konnten wir davon ausgehen, dass etwa 45% der Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen und mäßiger bis stärkerer Beeinträchtigung ein Antibiotikum verordnet bekommen würden (Maaß, 2016).

Unsere Hypothese war, dass durch die Intervention (Befolgen der DEGAM-Leitlinie Halsschmerzen) die Verordnung von Antibiotika auf 25% gesenkt werden könnte.

Ebenso nahmen wir an, dass die Nutzung der DEGAM-Leitlinie ergänzt um einen Streptokokkenschnelltest die Verordnung von Antibiotika weiter senken könnte als die Befolgung der Leitlinie allein.

Um eine Reduktion der Verordnungsrate von 45% auf 25% mit einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 1,7% bei zweiseitiger Testung zu zeigen, wären in einer individuell randomisierten Studie (RCT) 128 Patienten pro Gruppe erforderlich. Bei Annahme eines Intra-Clusterkorrelationskoeffizienten (ICC) von 0,05 und einer Clustergröße von 10 Patienten pro Praxis steigt diese Zahl an auf ca. 190 Patienten bzw. 19 Praxen pro Studienarm.

Aufgrund der Erfahrungen aus der Vorstudie und der hohen Drop-out Rate von Hausärzten von 30% erhöhten wir die Zahl der zu rekrutierenden Praxen auf 84 und die Zahl der einzuschließenden Patienten pro Praxis auf 11. Im Idealfall hätten so 924 Patienten in die Studie eingeschlossen werden können. Bei einem Praxen-Dropout von 30% rechneten wir mit Daten aus 59 Praxen à 11 Patienten = 649 Datensätzen.

## **2.4 Praxisrekrutierung**

Niedergelassene Fachärzte für Allgemeinmedizin und hausärztlich Internisten konnten an der Studie teilnehmen. Bei der Praxisrekrutierung konnten wir auf 58 aktive Praxen der vorangegangenen Beobachtungsstudie zurückgreifen und haben durch erneute Werbung bei den Lehrpraxen und persönliche Kontakte weitere 26 Praxen gewinnen können, so dass insgesamt 84 Praxen in die Studie eingeschlossen werden konnten. Pro Praxis durften maximal zwei Ärzte an der Studie teilnehmen.

## **2.5 Randomisierung der Hausarztpraxen**

Die teilnahmebereiten Praxen wurden in drei Studienarme mit Hilfe des Computerprogramms BiAS von Hanns Ackermann (<http://www.bias-online.de/>) vollständig randomisiert. Die Randomisierung erfolgte im Institut für Medizinische Informatik und Statistik der CAU zu Kiel, d.h. unabhängig vom Studienteam.

## 2.6 Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen in den Studienarmen

Im ersten Arm (LL = Leitlinie) sollten die Patienten nach der Vorgabe der DEGAM-Leitlinie Halsschmerzen behandelt werden. Im zweiten Arm (LLST = Leitlinie und Schnelltest) sollten die Studienärzte auf Studienkosten unter bestimmten Voraussetzungen zusätzlich einen Schnelltest zum Nachweis von  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A zur Erleichterung der Entscheidungsfindung durchführen.

Das Vorgehen in beiden Interventionsarmen war wie folgt definiert:

Zunächst sollten im Gespräch folgende Aspekte erörtert werden:

- Motive für und Erwartungen an den Arztbesuch
- Aufklärung über den zu erwartenden Spontanverlauf
- Hinweis auf Unsicherheit der Diagnostik
- Aufklärung über die allenfalls moderate Wirkung von Antibiotika bei V.a. GAS-Pharyngitis, Nebenwirkungen und Resistenzprobleme

Dann sollte, abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, eingeschätzt werden, ob die Wirkung von Antibiotika relevant wäre. Falls ja, sollte in beiden Interventionsarmen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer GAS-Pharyngitis mit Hilfe des Centor- oder des McIsaac-Scores eingeschätzt werden.

Bei einem Ergebnis von 2 und weniger Punkten sollte in beiden Interventionsarmen keine weitere Diagnostik erfolgen und eine GAS-Pharyngitis als unwahrscheinlich angenommen werden.

Bei 3 und mehr Punkten sollte im LL-Arm eine GAS-Pharyngitis als wahrscheinlich angenommen werden, im LLST-Arm hingegen sollte ein Streptokokkenschnelltest durchgeführt werden und der Verdacht auf das Vorliegen einer GAS-Pharyngitis sollte abhängig von dessen Ergebnis formuliert werden.

Im dritten Arm (UC = Usual care) sollten die Studienärzte die Patienten mit Halsschmerzen nach ihrem individuellen Schema behandeln, wie bisher.

Das für die einzelnen Studienarme vorgegebene diagnostische Vorgehen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Die Checklisten für die drei Studienarme finden sich im Anhang.

Abbildung 1: Vorgegebenes diagnostisches Vorgehen in den Studienarmen

LL Implementierung der DEGAM Leitlinie		LLST Implementierung der DEGAM Leitlinie + Gruppe-A-Streptokokken Antigen Schnelltest		UC Usual care Kontrollarm  keine Intervention	
Abschätzung Schweregrad der Erkrankung: Wird die Wirkung von Antibiotika als relevant eingeschätzt?		Abschätzung Schweregrad der Erkrankung: Wird die Wirkung von Antibiotika als relevant eingeschätzt?			
Ja	Nein	Ja	nein		
Ermittlung des Centor oder McIsaac Scores		Ermittlung des Centor oder McIsaac Scores		keine Score- Ermittlung	
Centor oder McIsaac Score 3 Punkte	Centor oder McIsaac Score < 3 Punkte	Centor oder McIsaac Score 3 Punkte	Centor oder McIsaac Score < 3 Punkte		
		Schnelltest	kein Schnelltest	kein Schnelltest	
		positiv	Negativ		
V.a. GAS- Pharyngitis	Kein V.a. GAS- Pharyngitis	entfällt*	V.a. GAS- Pharyn- gitis	kein V.a. GAS- Pharyn- gitis	Keine Empfehlung
<b>Rachenabstrich zur mikrobiologischen Untersuchung</b> bei allen Patienten nur für Studienzwecke, Ergebnis wird weder dem behandelnden Arzt, noch dem Patienten mitgeteilt.					

V.a. = Verdacht auf; \*hier ist es egal, ob ein GAS-Verdacht gestellt wurde oder nicht, weil die Wirkung von Antibiotika als irrelevant eingeschätzt wurde.

## 2.6 Studienmaterialien und Einweisung der Ärzte in die Studie

Für die Studie wurde für jeden Studienarm ein Ordner mit folgendem Inhalt entwickelt:

- eine Information zum Ablauf der Studie, passend zum Studienarm,
- eine Checkliste mit einer Schritt-für-Schritt-Anleitung für das Praxisteam mit kurzen informativen Zusammenfassungen zu den Themen: Studienablauf, Patienteneinwilligungen, Diagnostik und Therapie entsprechend des Studienarmes, Patientendokumentation, Rachenabstrich und Patientenmappe,
- eine Anleitung zur Durchführung eines Rachenabstrichs für die mikrobiologische Kultur,

- eine Liste für die nicht eingeschlossenen Patienten zur Erhebung der Begründung, warum sie nicht an der Studie teilnahmen,
- 11 Studiensets mit Materialien für jeden eingeschlossenen Patienten mit folgendem Inhalt: einem Arztfragebogen, einem Fragebogen für den Patienten, einem Tagebuch für den Patienten, Informationsbögen für den Patienten für jede Altersstufe (<8 Jahre, 8-18 Jahre, >18 Jahre), einem Aufklärungsbogen für jede Altersstufe und einem Informationsblatt und der Einverständniserklärung für wissenschaftliche Untersuchungen an körpereigenem Material (Rachenabstrich),
- für Ärzte aus dem 2. Studienarm (Leitlinie und Schnelltest) eine Kurzbeschreibung für den Schnelltest.

Bei dem Streptokokken-Schnelltest entschieden wir uns für den Strep-A Test mit OBC TestPack + Plus der Firma Alere GmbH (vormals Inverness Medical) mit Hauptsitz in Waltham Massachusetts, Vereinigte Staaten. Dieser sollte laut Angaben des Herstellers eine Sensitivität von 97,6% und eine Spezifität von 98,4 % haben und hatte sich beim konkreten Ausprobieren mehrerer verschiedener Schnelltests innerhalb des Studienteams als besonders praktikabel gezeigt. Die Firma stellte die Tests für die Studie kostenlos zur Verfügung.

Bei der gesamten Entwicklung dieser Studie wurde immer darauf geachtet, dass der Zeitaufwand für den Studienarzt und sein Team so gering wie möglich ist und die Durchführung selbsterklärend für jeden Beteiligten ist. Es wurde ein Studienordner für jede Studienpraxis entsprechend der Armzugehörigkeit mit den für alle geltenden Informationen und den 11 Studiensets für den Einschluss von 11 Patienten gepackt. Außerdem wurden 11 Rachenabstriche so vorbereitet, dass diese nach Abnahme in die entsprechenden, adressierten Versandschachteln gelegt werden konnten und nur noch zur Post gebracht werden mussten.

Jede Studienpraxis wurde von dem Studienteam nach Terminabsprache mit einem Ordner, den 11 Rachenabstrichen und einem Plakat für das Wartezimmer besucht und in die Studie anhand der Information zum Ablauf der Studie und der Checkliste standardisiert eingewiesen. Die Praxen des ersten Studienarmes (Leitlinie) erhielten zusätzlich die DEGAM-Leitlinie Halsschmerzen und die Praxen des zweiten Studienarmes (Leitlinie und



Schnelltest) erhielten neben der DEGAM Leitlinie Halsschmerzen auch noch die Streptokokkenschnelltests und eine Einweisung in die Handhabung dieser Schnelltests

Die Information zum Ablauf der Studie und die Checkliste sollten es dem Studienarzt und seinem Team aufgrund der Gestaltung in Form eines Algorithmus erleichtern, sich immer wieder schnell, auch nach praxisbedingten Pausen, in die Studie einarbeiten zu können.

## **2.7 Praxisauskunftsbogen**

Für jede an der Studie teilnehmende Praxis wurde ein Praxisauskunftsbogen ausgefüllt. Der Praxisauskunftsbogen beinhaltet geschlossene Fragen zum Alter/Geschlecht der Ärzte, Dauer der Niederlassung, Ausbildung der Ärzte (Facharztausbildung, Schwerpunktbezeichnung(en), Zusatzbezeichnung(en)), Angaben zur Praxis wie Größe der Praxis, Einzelpraxis/Gemeinschaftspraxis, Lage der Praxis (Landpraxis/Stadtpraxis).

## **2.8 Rekrutierung der Patientinnen und Patienten**

Nach der Schulung einer Hausarztpraxis konnte diese sofort mit der Studie beginnen. Hausärztliche Patientinnen und Patienten sollten gemäß folgender Kriterien vom behandelnden Hausarzt während der Konsultation in die Studie eingeschlossen werden:

- Erstkonsultation wegen der Hauptbeschwerde Halsschmerzen,
- Halsschmerzen seit  $\leq$  14 Tagen,
- mäßig bis schwer durch die Halsschmerzen beeinträchtigt,
- älter als zwei Jahre.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit:

- nur leichter Beeinträchtigung durch Halsschmerzen,
- gleichzeitig anderer Erkrankung, die eine Antibiotikatherapie erforderte,
- laufender Antibiotikatherapie,
- mit Verdacht auf einen Peritonsillarabszess oder Scharlach,
- einem akuten rheumatischen Fieber in der Eigen- oder Familienanamnese,
- einer konsumierenden Erkrankung oder unter Immunsuppression,
- nicht ausreichenden Deutschkenntnissen.

Alle Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen, die den Einschlusskriterien entsprachen und keine Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden von dem Hausarzt während der Konsultation über die Studie aufgeklärt. Sie unterschrieben dann die Einverständniserklärung zu der Studie und eine Einverständniserklärung für wissenschaftliche Untersuchungen an körpereigenem Material (Rachenabstrich).

## **2.9 Dokumentation der Konsultationen**

Direkt nach Beendigung der Konsultation mit einem Halsschmerzpatienten sollten die Ärzte den Arztfragebogen ausfüllen und diesen an das Institut für Allgemeinmedizin der CAU Kiel faxen.

Der Arztfragebogen zum Beratungsanlass Halsschmerzen wurde für die drei Arme der Studie modifiziert. Nach den Scores wurde nur im LL- und LLST- Arm gefragt. Es wurde darauf geachtet, dass der Fragebogen einseitig ist und sich schnell im Anschluss an die Patientenkonsultation ausfüllen lässt. Ankreuzfelder waren mit freien Textfeldern kombiniert worden.

In diesem Fragebogen (siehe Anhang 7.3) wurden folgende Daten erfragt:

- Allgemeine Patienten-/Konsultationsdaten:
  - Datum der Konsultation
  - Alter
  - Geschlecht
- Klinische Daten:
  - Dauer der Hals-und/oder Schluckbeschwerden
  - Fieber (>38°C)
  - Beeinträchtigung
  - Centor-Score ermittelt?, ggfs. Score, nur 1.+ 2. Studienarm
  - McIsaac-Score ermittelt?, ggfs. Score, nur 1.+ 2. Studienarm
- Verdachtsdiagnose
  - V.a. GAS-Pharyngitis/ andere Verdachtsdiagnose
- Diagnostik

- Schnelltest auf Streptokokken der Gruppe A, ggf. Ergebnis
- Rachenabstrich für Kultur
- weitere Labordiagnostik, ggf. nähere Bezeichnung
- Therapie
  - Antibiotikum, ggf. welches, Dosierung, Dauer
  - Zeitpunkt der Einnahme: sofort oder bei Verschlechterung
  - Andere Maßnahmen
- Freier Kommentar

Dieser Fragebogen war zwecks Pseudonymisierung vom Studienteam mit einer Fallnummer versehen worden, genau wie der dazugehörige Patientenfragebogen, das dazugehörige Patiententagebuch und der dazugehörige Rachenabstrich. Auf der Rückseite dieses Arztfragebogens wurde von der Studienpraxis die praxisinterne Patientenummer eingetragen, um gegebenenfalls Rückfragen des Studienteams zu diesem Patienten zu ermöglichen. Es sollte ausschließlich die Vorderseite des Fragebogens ans Institut für Allgemeinmedizin gefaxt werden, d.h. die praxisinterne Patientenummer blieb in der Praxis.

Außerdem schickten die Studienärzte von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten einen Rachenabstrich in das Institut für Infektionsmedizin des UKSH, Campus Kiel, wo dieser auf  $\beta$ -hämolysierende Streptokokken der Gruppe A untersucht wurde. Über das Ergebnis dieses Rachenabstrichs wurden die Kollegen erst nach Abschluss der Datenerhebung für die Studie informiert.

Die Patienten füllten noch in der Praxis den zweiseitigen Patientenfragebogen „Fragebogen zum heutigen Arztbesuch“ aus, den sie in einem frankierten Rückumschlag an das Institut für Allgemeinmedizin schickten und erhielten das Patiententagebuch. Die Angaben der Patientinnen und Patienten sind Gegenstand einer anderen Arbeit und werden hier nicht weiter erläutert.

## **2.10 Studiendauer**

Die Studiendauer war ursprünglich auf 4 Monate angelegt gewesen mit Start im Oktober

2010. Der erste Patient wurde am 15.10.2010 in die Studie eingeschlossen, nach vier Monaten waren am 14.02.2011 276 Patienten für die Studie rekrutiert. Zu diesem Zeitpunkt hatten 51 Praxen angefangen, sich aktiv an der Studie zu beteiligen und 10 Praxen waren schon fertig, d.h. sie hatten ihre 11 Patienten rekrutiert. Insgesamt waren es aber noch zu wenig Patienten und auch zu wenige Praxen, so dass der Erhebungszeitraum erweitert wurde. Aus logistischen Gründen musste die Datenerhebung allerdings im März 2012 mit dem Einschluss von 522 Patienten beendet werden.

### **2.11 Archivierung und Auswertung der Daten**

Zur Archivierung und statistischen Auswertung wurden die Daten der beschriebenen Erhebungsinstrumente (Praxisbogen, Arztfragebogen zum Beratungsanlass Halsschmerzen und die Ergebnisse der Rachenabstriche für den Schnelltest und die mikrobiologische Kultur) in SPSS, Version 18 eingegeben. Alle Daten wurden pseudonymisiert nach der im Vorfeld vergebenen Fallnummer in der Datenbank gespeichert. Die Angaben des „Praxis-Auskunftsboogens“ zu der jeweiligen Praxis und dem/den dort tätigen Arzt oder Ärzten wurden jedem einzelnen eingeschlossenen Patienten zugeordnet.

Die Auswertungen erfolgten deskriptiv pro Studienarm mit Angaben von Häufigkeiten und Anteilen in % bei nominal und ordinal skalierten Daten sowie Mittelwerten, Standardabweichungen und Modalwerten bei metrisch skalierten Variablen (Alter der Patienten und Dauer von Halsschmerzen bis zur Konsultation).

Der Vergleich der Studienarme erfolgte bei nominal und ordinal skalierten Daten mit dem Pearson  $\chi^2$ -Test, ersatzweise mit dem Fisher's exact Test, wenn die Verteilung der Daten zu leeren Feldern geführt hatte. Metrisch skalierte Variablen wurden mit dem Kruskal-Wallis Test auf signifikante Unterschiede zwischen den drei Studienarmen untersucht.

Zwecks Untersuchung der Testqualität wurden Sensitivität, Spezifität, der positive und negative prädiktive Wert sowie das positive und negative Likelihood Ratio berechnet. Bei den Analysen der diagnostischen Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils erfolgten alle Analysen mit Hilfe des SPSS-Programms, mit Ausnahme der positiven und negativen Likelihood Ratios. Die Berechnungen der Likelihood Ratios erfolgten mit dem Online-

Rechner unter <http://vassarstats.net/clin1.html> (Letzter Zugriff am 29.2.2016). Die Testqualitäten des Centor- und McIsaac-Scores sowie des Schnelltests wurden der Einfachheit halber vollständig mit Hilfe des Online-Rechners ermittelt. Sensitivität, Spezifität, ppW und npW werden vom SPSS-Programm und dem online-Rechner identisch berechnet. Die 95%-Konfidenzintervalle unterscheiden sich um einige wenige %-Punkte, was auf die zugrundeliegenden unterschiedlichen Annahmen über die Verteilung der Daten in beiden Programmen zurückgeführt werden muss.

Als Goldstandard bei allen Analysen der Testgüte diente der kulturelle Streptokokken-A-Nachweis. Rachenabstriche wurden unter Verwendung von Abstrichtupfern (Transystem® mit Amies-Agar-Gel-Medium, Fa. Copan) gewonnen und per Post an das Institut für Infektionsmedizin der CAU und des UKSH nach Kiel verschickt. Die Primärkultur wurde auf einer Columbia-Blutplatte (Columbia-Blut-Agar mit Schafblut, Fa. Oxoid) angelegt. Nach 24 Stunden Inkubation bei 36°C wurden anhand der gewachsenen Kolonien die Rachenflora und die darin enthaltenen hämolysierenden Streptokokken semiquantifizierend beurteilt (spärlich, reichlich, massenhaft). Aus Subkulturen verdächtiger Kolonien auf Blutagar wurde schließlich mit Latex-Agglutination die Zugehörigkeit zu den Gruppe-A-Streptokokken bestätigt (Prolex® Streptokokken-Latex-Reagens, Fa. Pro-Lab Diagnostics).

Das hausärztliche GAS-Urteil entspricht dem vom Arzt dokumentierten Verdacht bzw. Nicht-Verdacht auf das Vorliegen einer Infektion mit GAS.

Schließlich wurden Faktoren untersucht, die mit der diagnostischen Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils zusammenhängen. Dies erfolgte mit Hilfe logistischer Regressionsanalysen mit random effect (mixed logistic regressions). Outcomevariable war die Übereinstimmung zwischen hausärztlichem GAS-Urteil und dem Kulturergebnis (beides positiv oder beides negativ) bzw. die Nichtübereinstimmung (nur eine der beiden Variablen positiv).

In Modell 1 wurden nur der Studienarm und die Praxis (als Clustereinheit) untersucht.

In Modell 2 wurden zusätzlich zu Modell 1 auch das Arztalter, Alter der Patienten und die Beschwerdedauer bis zur Konsultation eingeschlossen.

Modell 3 beinhaltet die Faktoren aus Modell 2 ergänzt um Arztgeschlecht, Facharztanerkennung, Geschlecht der Patienten, Vorhandensein von Fieber und die Beeinträchtigung des Patienten.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Soziodemographie der Praxen

84 hausärztlich tätige Praxen in Schleswig-Holstein wurden sukzessive in die Studie eingeschlossen und randomisiert. 23 Praxen (27%) rekrutierten keine Patienten, so dass 61 aktiv mitarbeitende Praxen übrigblieben. Zwischen den drei Studienarmen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Arzt- (Alter, Geschlecht, Anteil hausärztlich tätiger Internisten) und Praxismerkmalen (Größe des Praxisstandortes und Größe der Praxis). Der Signifikanztest für die Verteilung der Ärzte auf die Altersgruppen fällt allerdings sehr knapp nicht signifikant aus. Tendenziell zeigen sich in der Usual Care Gruppe eher jüngere Ärztinnen und Ärzte (35-44 Jahre vs. >54 Jahre in den Interventionsgruppen); vgl. Tabelle 2.

Tabelle 2: Arzt- und Praxismerkmale in den drei Studienarmen

**84 Praxen mit Teilnahmeerklärung**

⇓

**Randomisierung**

⇓

	<b>Leitlinie (LL)</b>	<b>Leitlinie + Schnelltest (LLST)</b>	<b>Usual care (UC)</b>	<b>p</b>
Randomisierte Praxen (N=84)	28	29	27	
Dropout Praxen (n=23)	21% (6)	34% (10)	26% (7)	p=0,243*
<b>Praxen mit Patientenrekrutierung (N=61)</b>	<b>22</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	
Anteil Einzelpraxen an rekrutierenden Praxen in % (n)	45,5% (10)	42,1% (8)	30% (6)	p=0,575**
<b>Anzahl rekrutierender Ärzte (N=68)</b>	<b>25</b>	<b>19</b>	<b>24</b>	
Alter Ärzte, Anteile Altersgruppen in % (n)				
• <35 Jahre	12,0% (3)	0% (0)	0% (0)	0,052**
• 35-44 Jahre	20,0% (5)	15,8% (3)	45,8% (11)	
• 45-54 Jahre	28,0% (7)	36,8% (7)	37,5% (9)	
• >54 Jahre	40,0% (10)	47,4% (9)	16,7% (4)	
Anteil Ärztinnen in % (n)	36,0% (9)	26,3% (5)	29,2% (7)	0,801**
Anteil Hausärztlich tätige Internisten in % (n)	16,7% (4)	5,6% (1)	25,0% (6)	0,268**
Größe Praxisstandort, Anteile Praxen in % (n)				
• Ort mit > 50.000 Einwohnern	40,9% (9)	36,8% (7)	45,0% (9)	0,995**
• Ort mit < 50.000 Einwohnern	22,7% (5)	26,3% (5)	20,0% (4)	
• Landpraxis	36,4% (8)	36,8% (7)	35,0% (7)	
Größe Praxis, Anzahl der Scheine in % (n)				
• < 500	9,1% (2)	5,3% (1)	10,0% (2)	0,438**
• ca. 500 - 1.000	54,5% (12)	47,4% (9)	25,0% (5)	
• ca. 1.000 – 1.500	22,7% (5)	21,1% (4)	45,0% (9)	
• ca. 1.500 und mehr	13,6% (3)	26,3% (5)	20,0% (4)	

\*chi<sup>2</sup>-Test Vergleich Dropout LL vs. Dropout LLST; \*\* Fisher's exact Test;

### 3.2 Patientenmerkmale und Dropout

Die 61 aktiven hausärztlichen Praxen rekrutierten insgesamt 522 Patientinnen und Patienten. Zwei Patienten zogen aus persönlichen Gründen ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurück. Somit wurden 520 Patienten in die Analysen eingeschlossen. Aufgrund unvollständiger Unterlagen ergaben sich bei einzelnen Analysen Dropouts (vgl. Tabelle 3). Die Patientinnen im Leitlinienarm waren mit  $34,6 \pm 15,6$  Jahren (MW $\pm$ SD) im Durchschnitt etwas älter als in den beiden anderen Studienarmen (LLST:  $31,7 \pm 16,2$  und UC:  $32,9 \pm 12,8$ ). Auch die Dauer der Halsschmerzen/Schluckbeschwerden bis zur Konsultation unterschied sich statistisch signifikant zwischen den Studienarmen: mit  $3,3 \pm 2,6$  Tagen (MW $\pm$ SD) war sie in der LL-Gruppe am längsten (LLST:  $2,9 \pm 1,9$ ; UC:  $2,7 \pm 2,3$ ). Die Verteilung der anderen Patientenmerkmale (Geschlecht, Fieber und Beeinträchtigung) unterschied sich nicht zwischen den drei Studienarmen (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Dropout und Patientenmerkmale

	Leitlinie (LL)	Leitlinie + Schnelltest (LLST)	Usual care (UC)	p
Praxen mit Patientenrekrutierung (N=61)	22	19	20	
Eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit Einverständniserklärung (N=520)	189	172	159	
Anzahl dokumentierter Nichtteilnehmer (n)	3			
Dropout aus einzelnen Analysen aufgrund ... (n)				
• fehlendem Ergebnis eines Rachenabstrichs (mikrobiologische Untersuchung/Kultur)	5	11	5	
• fehlender Angabe zur Verordnung eines Antibiotikums (AB)	2	0	2	
• fehlender Angabe bezüglich Verdacht auf GAS-Pharyngitis	15	11	5	
Alter Patientinnen und Patienten (MW $\pm$ SD)	$34,6 \pm 15,6$	$31,7 \pm 16,2$	$32,9 \pm 12,8$	<b>0,039<sup>§</sup></b>
Modalwert	19	20	19*	
Anteil Frauen in % (n)	68,3% (129)	64% (110)	59,5% (94)	0,237 <sup>#</sup>
Dauer Halsschmerzen/Schluckbeschwerden in Tagen vor Konsultation (MW $\pm$ SD)	$3,3 \pm 2,6$	$2,9 \pm 1,9$	$2,7 \pm 2,3$	<b>0,010<sup>§</sup></b>
Modalwert	2	2	1	
Fieber $\geq 38,0^\circ\text{C}$ aktuell oder gehabt in % (n)	28,3% (52)	39,5% (68)	34,2% (53)	0,121 <sup>#</sup>
Beeinträchtigung des Patienten (Angabe Arzt):				
• mäßig (in %, n)	49,2% (93)	43% (74)	49,1% (78)	0,444 <sup>#</sup>
• stärker (in %, n)	47,1,3% (89)	52,3% (90)	46,5% (74)	
• keine Angabe (in %, n)	3,7% (7)	4,7% (8)	4,4% (7)	

\*Patienten im Alter von 19 und 20 Jahren sind gleich häufig vertreten. Hier wird der geringere Wert angezeigt.

<sup>§</sup>Kruskal-Wallis Test; <sup>#</sup>Pearson  $\chi^2$ -Test



### 3.3 Diagnostische Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils

Insgesamt wiesen 76 von 499 (15,2%) Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen in der mikrobiologischen Untersuchung ein Wachstum von GAS auf. Innerhalb der Gruppen zeigte sich folgende Verteilung: LL 29/184 (15,8%), LLST 26/161 (16,1%) und UC 21/154 (13,6%). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zeigte sich nicht (Pearson  $\chi^2$ : 0,799).

Der Verdacht auf eine GAS-Infektion wurde von den Hausärztinnen und Hausärzten sehr viel häufiger gestellt: in der Gesamtgruppe bei 213 von 489 (43,6%) Patientinnen und Patienten. Innerhalb der Gruppen zeigte sich folgende Verteilung: LL 77/174 (44,3%), LLST 82/161 (50,9%) und UC 54/154 (35,1%). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant (Pearson  $\chi^2$ : 0,017). Beim direkten Vergleich der Gruppen, war der Unterschied zwischen LL- und UC-Gruppe nicht signifikant (Pearson  $\chi^2$ : 0,089), hingegen deutlich signifikant der Unterschied zwischen LLST- und UC-Gruppe (Pearson  $\chi^2$ : 0,004), d.h. die Ärztinnen und Ärzte im Kontrollarm dokumentierten signifikant seltener den Verdacht auf eine GAS-Pharyngitis als im Interventionsarm LLST.

Die in Tabelle 4 dargestellten Daten zur Verteilung der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse sowie zur Häufigkeit des hausärztlichen Verdachts auf eine GAS-Infektion weichen geringgradig von den oben dargestellten Werten ab, weil zwecks konsistenter Darstellung im Zusammenhang mit den Testgütekriterien in Tabelle 4 alle Angaben auf die 472 Patientinnen und Patienten bezogen wurden, für die sowohl ein mikrobiologisches Ergebnis vorlag, als auch ein dokumentierter Verdacht bzw. Nicht-Verdacht auf eine GAS-Pharyngitis. An den obigen Aussagen (keine Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich des Vorkommens von GAS im Rachenabstrich und seltenerer Verdacht auf GAS-Pharyngitis in der UC-Gruppe verglichen mit der LLST-Gruppe) ändert sich auch beim Zugrundelegen der 472 Patientinnen und Patienten mit vollständigen Angaben zu diesen beiden Variablen nichts.

Die Sensitivität der Hausärztinnen und Hausärzte im Hinblick auf das Erkennen einer GAS-Pharyngitis ist im Interventionsarm LL mit 52% am geringsten, im LLST-Arm beträgt sie 80%, im UC-Arm 75%. Nur der Unterschied zwischen den beiden Interventionsarmen ist

hinsichtlich der Sensitivität signifikant (Pearson  $\chi^2$   $p=0,033$ ). Die Spezifität ist mit 57% (LL) und 52% (LLST) hingegen in beiden Interventionsarmen signifikant geringer als im UC-Arm (70%; vgl. Tabelle 4).

Der positive prädiktive Wert liegt bei 19% (LL), 25% (LLST) und 28% (UC) und unterscheidet sich nicht statistisch signifikant zwischen den drei Studienarmen. Beim negativen prädiktiven Wert (npW) gibt es hingegen einen knappen, statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem LL-Arm (86%) und dem UC-Arm (95%; Pearson  $\chi^2$   $p=0,045$ ). Der npW ist im LLST-Arm mit dem UC-Arm vergleichbar (93%).

Die diagnostische Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils schneidet mit einer positiven Likelihood Ratio LR+ von 2,5 und einer negativen Likelihood Ratio LR- von 0,36 im Usual Care Arm im Vergleich zu den beiden Interventionsarmen am besten ab.

Alle Werte inklusive der Konfidenzintervalle sind in Tabelle 4 detailliert dargestellt.

Tabelle 4: Diagnostische Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils\*, N=472

	Leitlinie (LL)	Leitlinie + Schnelltest (LLST)	Usual care (UC)	Pearson chi <sup>2</sup> P								
Alle Patientinnen und Patienten (Pat.; N=520)	189	172	159									
<b>Anzahl Pat. mit GAS-Urteil durch Hausarzt + Ergebnis Kultur (n=100%)</b>	<b>170</b>	<b>152</b>	<b>150</b>									
GAS positives Kulturergebnis in % (n) 95% CI	15,9% (27) 10,3%-21,4%	16,4% (25) 10,5%-22,4%	13,3% (20) 7,8%-18,8%	0,723**								
pos. GAS-Urteil durch Hausarzt in % (n) 95% CI	44,1% (75) 36,6%-51,7%	53,3% (81) 45,3%-61,3%	36,0% (54) 28,2%-43,8%	<b>0,010**</b>								
				<b>LL vs. LLST</b>	<b>LL vs. UC</b>	<b>LLST vs. UC</b>						
Sensitivität des GAS-Urteils durch Hausarzt in % (95% CI)	51,9% (31,7%-72,0%)	80,0% (63,1%-96,9%)	75,0% (54,2%-95,8%)	<b>0,033</b>	0,105	0,454						
Spezifität des GAS-Urteils durch Hausarzt in % (95% CI)	57,3% (49,1%-65,5%)	52,0% (43,2%-60,8%)	70,0% (62,0%-78,0%)	0,313	<b>0,030</b>	<b>0,003</b>						
ppW GAS-Urteil durch Hausarzt in % (95% CI)	18,7% (9,6%-27,7%)	24,7% (15,1%-34,3%)	27,8% (15,4%-40,1%)	0,304	0,203	0,454						
npW GAS-Urteil durch Hausarzt in % (95% CI)	86,3% (79,3%-93,4%)	93,0% (86,9%-99,1%)	94,8% (90,3%-99,3%)	0,165	<b>0,045</b>	0,433						
Positive Likelihood Ratio LR+ (95% CI)	1,22 (0,81 - 1,83)	1,67 (1,28 - 2,17)	2,5 (1,74 - 3,60)									
Negative Likelihood Ratio LR- (95% CI)	0,84 (0,56 - 1,25)	0,38 (0,17 - 0,85)	0,36 (0,17 - 0,77)									
Vierfeldertafel		<b>Kultu r+</b>	<b>Kultu r-</b>	<b>Ges.</b>		<b>Kultu r+</b>	<b>Kultu r-</b>	<b>Ges.</b>		<b>Kultu r+</b>	<b>Kultu r-</b>	<b>Ges.</b>
	<b>V.a. GAS</b>	14	61	75	<b>V.a. GAS</b>	20	61	81	<b>V.a. GAS</b>	15	39	54
	<b>Kein V.a. GAS</b>	13	82	95	<b>Kein V.a. GAS</b>	5	66	71	<b>Kein V.a. GAS</b>	5	91	96
	<b>Ges.</b>	27	143	170	<b>Ges.</b>	25	127	152	<b>Ges.</b>	20	130	150

\*GAS-Urteil bedeutet Äußerung bzw. Nichtäußerung des Verdachts auf eine GAS-Pharyngitis; \*\*bezogen auf Vergleich der drei Gruppen untereinander.

### 3.4 „Adhärenz“ der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte an das Studienprotokoll

In Subgruppenanalysen haben wir untersucht, in welchem Ausmaß die Ärztinnen und Ärzte in den Interventionsgruppen dem Studienprotokoll gefolgt sind.

Bei insgesamt 327 Patienten wurde der Centor-Score allein (n=178) oder gemeinsam mit dem McIsaac Score ermittelt (n=149), bei fünf weiteren Patienten der McIsaac-Score allein. Da es den Ärztinnen und Ärzten freigestellt war, einen von den beiden Scores zu nutzen, wurde das Berechnen mindestens eines Scores als adhärent im Sinne des Studienprotokolls bewertet. Bei zwei angegebenen Scores und unterschiedlichen Angaben wurde der jeweils höhere Wert für die Analysen genutzt.

In den Interventionsarmen wurde der Centor- und/oder McIsaac-Score nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten berechnet: im LL-Arm bei 168 von 189 Patienten (88,9%) und im LLST-Arm bei 164 von 172 Patienten (95,3%) ( $\chi^2$ ,  $p=0,024$ ). Die Berechnung des Scores war nicht obligat. Wie im Methodikkapitel beschrieben, sollte der Score nur berechnet werden, wenn in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung die Wirkung von Antibiotika als relevant eingeschätzt wurde. Da diese Einschätzung sehr subjektiver Natur ist, kann sie nicht als adhärent oder nicht-adhärenz zum Studienprotokoll beurteilt werden. Daher wird die Adhärenz/Nicht-Adhärenz zum Studienprotokoll nur für die Patienten beurteilt, für die ein Score berechnet worden ist.

Bei nur einem Teil der Patienten mit Score-Berechnung entsprach das weitere Vorgehen der Ärzte dem Studienprotokoll:

- Im LL-Arm wiesen 67 Patienten einen Centor und/oder McIsaac-Score von  $\geq 3$  auf. Bei nur 61 dieser Patienten wurden Angaben zum Verdacht bzw. Nicht-Verdacht auf GAS-Pharyngitis gemacht. Bei 48 dieser 61 Patienten (78,7%) dokumentierten die Ärzte entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie einen Verdacht auf eine GAS-Pharyngitis, bei 13 Patienten äußerten sie keinen Verdacht auf GAS-Pharyngitis (21,3%). Bei 101 Patienten war der Centor und/oder McIsaac-Score  $<3$ , bei 99 dieser Patienten wurden Angaben zum Verdacht bzw. Nicht-Verdacht auf GAS-Pharyngitis gemacht. Gemäß Leitlinie ist hier eine GAS-Pharyngitis unwahrscheinlich, dennoch dokumentierten die Ärzte bei 25 dieser Patienten (25,3%) einen Verdacht auf eine GAS-Pharyngitis, bei 74 Patienten (74,7%) - entsprechend der Leitlinie - keinen Verdacht auf GAS. Insgesamt

gingen die Ärzte im LL-Arm bei 122 von 168 Patienten (72,6%) leitlinien- bzw. protokollkonform bei der Diagnosestellung vor.

- Im LLST-Arm konnten die Ärzte zusätzlich vom Protokoll abweichen, indem sie bei Centor und/oder McIsaac-Scores von  $\geq 3$  keinen Schnelltest machten, obwohl er gemacht werden sollte. Das war bei 15 von 95 Patienten der Fall (15,8%). Andersherum wurde bei 37 von 69 Patienten (53,6%) mit einem Centor und/oder McIsaac-Score von  $<3$  ein Schnelltest gemacht, obwohl bei diesen Scorewerten kein Test gemacht werden sollte. Auch haben die Ärzte dem Schnelltestergebnis häufig nicht vertraut. Besonders deutlich wird das geringe Vertrauen in den Schnelltest in der Gruppe der Patienten mit einem Centor und/oder McIsaac-Score von  $\geq 3$  und einem negativen Schnelltestergebnis (n=50). Bei 40 dieser 50 Patienten (80%) dokumentierten die Ärzte trotzdem den Verdacht auf eine GAS-Pharyngitis. Insgesamt gingen die Ärzte im LLST-Arm bei 60 von 164 Patienten (36,6%) leitlinien- bzw. protokollkonform bei der Diagnosestellung vor.

Detaillierte Angaben zum Vorgehen der Ärzte sind in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Adhärenz der Ärzte an das Studienprotokoll

LL: 189 Patienten			
<b>168 Patienten mit Centor und/ oder McIsaac Score = 88,9%, im Weiteren 100%</b>			
3 Centor oder McIsaac Kriterien 67 Patienten = 39,9% <i>nur bei 61 Patienten (36,3%) im Weiteren Angabe zum V.a. GAS-Pharyngitis vorhanden</i>		< 3 Centor und McIsaac Kriterien 101 Patienten = 60,1% <i>nur bei 99 Patienten (58,9%) im Weiteren Angabe zum V.a. GAS-Pharyngitis vorhanden</i>	
<b>V.a. GAS-Pharyngitis</b> <b>48 Patienten = 28,6%</b>	Kein V.a. GAS-Pharyngitis 13 Patienten = 7,7%	V.a. GAS-Pharyngitis 25 Patienten = 14,9%	<b>Kein V.a. GAS-Pharyngitis</b> <b>74 Patienten = 44,0%</b>
<b>pp* = 72,6%. In 72,6% der Fälle stellten die Ärzte die Verdachtsdiagnose gemäß des Studienprotokolls.</b>			

\*per protocol

LLST: 172 Patienten											
<b>164 Patienten mit Centor und/ oder McIsaac Score = 95,3%, im Weiteren 100%</b>											
3 Centor oder McIsaac Kriterien 95 Patienten = 57,9%						< 3 Centor und McIsaac Kriterien 69 Patienten = 42,1%					
<b>Schnelltest</b> <b>80 Patienten = 48,8%</b>			Kein Schnelltest 15 Patienten = 9,1%			Schnelltest 37 Patienten = 22,6%			<b>Kein Schnelltest</b> <b>32 Patienten = 19,5%</b>		
Schnelltest pos. 26 Patienten = 15,9% <i>nur bei 23 Pat. GAS-Angabe (14,0%)</i>		Schnelltest neg. 54 Patienten = 32,9% <i>nur bei 50 Pat. GAS-Angabe (30,5%)</i>				Schnelltest pos. 2 Patienten = 1,2%		Schnelltest neg. 35 Patienten = 21,3% <i>nur bei 33 Pat. GAS-Angabe (20,1%)</i>		<i>nur bei 31 Pat. GAS-Angabe (18,9%)</i>	
<b>V.a. GAS</b> <b>20 (12,2%)</b>	kein V.a. GAS 3 (1,8%)	V.a. GAS 40 (24,4%)	<b>kein V.a. GAS</b> <b>10 (6,1%)</b>	V.a. GAS 8 (4,9%)	kein V.a. GAS 7 (4,3%)	V.a. GAS 1 (0,6%)	kein V.a. GAS 1 (0,6%)	V.a. GAS 11 (6,7%)	kein V.a. GAS 22 (13,4%)	V.a. GAS 1 (0,6%)	<b>kein V.a. GAS</b> <b>30 (18,3%)</b>
<b>pp* = 36,6%. In 36,6% der Fälle stellten die Ärzte die Verdachtsdiagnose gemäß des Studienprotokolls.</b>											

\*per protocol

### **3.5 Diagnostische Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils in den per protocol-Subgruppen**

Ausgehend von den Fällen, bei denen die Ärztinnen und Ärzte gemäß des Studienprotokolls diagnostizierten, führten wir die Analysen der diagnostischen Aussagekraft des Hausärztlichen GAS-Urteils mit 122 Patientinnen und Patienten der LL-Gruppe und 60 Patientinnen und Patienten der LLST-Gruppe noch einmal durch.

Im Vergleich zu den in Tabelle 4 dargestellten Analysen mit allen Ärztinnen und Ärzten fanden sich folgende Unterschiede:

- Der Anteil von Patientinnen und Patienten, bei denen die Ärzte einen Verdacht auf eine GAS-Pharyngitis stellten, unterscheidet sich in den pp-Analysen nicht mehr zwischen den Studienarmen.
- Die Testgüte im LL-Arm unterscheidet sich beim Vergleich der Gesamtgruppe und der pp-Gruppe praktisch nicht.
- Die Analyse der pp-Gruppe des LLST-Armes zeigt im Vergleich zur Gesamt LLST-Gruppe deutlich andere Ergebnisse: Bei einer höheren GAS-Prävalenz (21,1 % im Vergleich zu 16,4% in der Gesamtgruppe) fallen Sensitivität, Spezifität, ppW und npW deutlich höher aus. Zu bedenken ist hierbei allerdings, dass die pp-Gruppe lediglich 37,5% der Gesamt-LLST-Gruppe ausmacht, hier also eine deutliche Selektion vorliegt.
- In Bezug auf die Sensitivität bleibt der statistisch signifikante Unterschied zwischen dem LL-Arm und dem LLST-Arm erhalten, d.h. auch in der pp-Analyse ist die Sensitivität im LL-Arm mit 50% deutlich geringer als im LLST-Arm mit 91,7% ( $\chi^2$ : 0,016).
- Bei der Spezifität gehen die in den Gesamtgruppenanalysen vorhandenen Unterschiede zwischen den Studienarmen verloren, d.h. die Spezifität im LLpp und LLSTpp-Arm steigt und nähert sich der Spezifität im UC-Arm an.
- Beim positiven prädiktiven Wert schneidet der LLST-Arm mit einem ppW von 55,0% gegenüber den anderen Studienarmen signifikant am besten ab.
- Beim negativen prädiktiven Wert wird der Unterschied zwischen dem LLpp und dem UC-Arm nicht signifikant, was der geringeren Fallzahl geschuldet ist, weil sich an den Werten praktisch nichts ändert.
- Die positive und negative Likelihood Ratio im LLST-Arm verbessern sich gegenüber

dem Usual Care-Arm deutlich (LR+: 4,58; LR-: 0,10).

Tabelle 5 zeigt die genauen Ergebnisse der pp-Analysen.

Tabelle 5: Diagnostische Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils\*, per protocol Analysen (pp) im Vergleich zu Usual Care

	Leitlinie pp (LLpp)	Leitlinie + Schnelltest pp (LLSTpp)	Usual care (UC)	Pearson chi <sup>2</sup> P								
Anzahl Patientinnen und Patienten (Pat.)	122	60	159									
<b>Anzahl Pat. mit GAS-Urteil durch Hausarzt + Ergebnis Kultur (n=100%)</b>	<b>120</b>	<b>57</b>	<b>150</b>									
GAS positives Kulturergebnis in % (n) 95% CI	16,7% (20) 9,9% - 23,4%	21,1% (12) 10,1% - 32,0%	13,3% (20) 7,8%-18,8%	0,382**								
pos. GAS-Urteil durch Hausarzt in % (n) 95% CI	38,3% (46) 29,5% - 47,2%	35,1% (20) 22,3% - 47,9%	36,0% (54) 28,2%-43,8%	0,890**								
				<b>LLpp vs. LLSTpp</b>	<b>LLpp vs. UC</b>	<b>LLSTpp vs. UC</b>						
Sensitivität des GAS-Urteils durch Hausarzt in % (95% CI)	50,0% (26,0% - 74,0%)	91,7% (73,3% - 100%)	75,0% (54,2%-95,8%)	<b>0,016</b>	0,101	0,220						
Spezifität des GAS-Urteils durch Hausarzt in % (95% CI)	64,0% (54,4% - 73,6%)	80,0% (67,8% - 92,2%)	70,0% (62,0%-78,0%)	0,054	0,286	0,183						
ppW GAS-Urteil durch Hausarzt in % (95% CI)	21,7% (9,4% - 34,1%)	55,0% (31,1% - 78,9%)	27,8% (15,4%-40,1%)	<b>0,007</b>	0,375	<b>0,029</b>						
npW GAS-Urteil durch Hausarzt in % (95% CI)	86,5% (78,5% - 94,5%)	97,3% (91,8% - 100%)	94,8% (90,3%-99,3%)	0,072	0,058	0,396						
Positive Likelihood Ratio LR+ (95% CI)	1,39 (0,83 - 2,31)	4,58 (2,49 - 8,42)	2,5 (1,74 - 3,60)									
Negative Likelihood Ratio LR- (95% CI)	0,78 (0,50 - 1,22)	0,10 (0,02 - 0,69)	0,36 (0,17 - 0,77)									
Vierfeldertafel		<b>Kul- tur +</b>	<b>Kul- tur -</b>	<b>Ges.</b>		<b>Kul- tur +</b>	<b>Kul- tur -</b>	<b>Ges.</b>		<b>Kul- tur +</b>	<b>Kul- tur -</b>	<b>Ges.</b>
	<b>V.a. GAS</b>	10	36	46	<b>V.a. GAS</b>	11	9	20	<b>V.a. GAS</b>	15	39	54
	<b>Kein V.a. GAS</b>	10	64	74	<b>Kein V.a. GAS</b>	1	36	37	<b>Kein V.a. GAS</b>	5	91	96
	<b>Ges.</b>	20	100	120	<b>Ges.</b>	12	45	57	<b>Ges.</b>	20	130	150

\*GAS-Urteil bedeutet Äußerung bzw. Nichtäußerung des Verdachts auf eine GAS-Pharyngitis; \*\*bezogen auf Vergleich der drei Gruppen untereinander.



### **3.6 Faktoren, die mit der diagnostischen Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils zusammenhängen**

Die Untersuchung der Faktoren, die mit der diagnostischen Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils zusammenhängen, erfolgte mit Hilfe Logistischer Regressionsanalysen mit random effect (mixed logistic regressions). Outcomevariable war die Übereinstimmung zwischen hausärztlichem GAS-Urteil und dem Kulturergebnis (beides positiv oder beides negativ) bzw. die Nichtübereinstimmung (nur eine der beiden Variablen positiv).

In Modell 1 wurden nur der Studienarm und die Praxis (als Clustereinheit) untersucht.

In Modell 2 wurden zusätzlich zu Modell 1 auch das Arztalter, Alter der Patienten und die Beschwerdedauer bis zur Konsultation eingeschlossen.

Modell 3 beinhaltet die Faktoren aus Modell 2 ergänzt um Arztgeschlecht, Facharztanerkennung, Geschlecht der Patienten, Vorhandensein von Fieber und die Beeinträchtigung des Patienten.

Die Praxis als Cluster hatte einen geringen Einfluss auf die diagnostische Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils. Der ICC (Intraclass correlation coefficient) betrug in Modell 1 0,24 (95%CI: 0,13-0,39), in Modell 2 0,25 (95% CI: 0,14-0,41) und in Modell 3 0,26 (95%CI: 0,14-0,43).

Die Zuordnung zum Studienarm verfehlte knapp einen statistisch signifikanten Einfluss auf das hausärztliche GAS-Urteil ( $p=0,058$  für LL vs. UC und  $0,056$  für LLST vs. UC in Modell 1). Tendenziell wirkte sich die Zuordnung zu einem der beiden Interventionsarme negativ auf die Übereinstimmung zwischen hausärztlichem GAS-Urteil und dem Kulturergebnis aus [OR 0,4 (95% CI: 0,16-1,01) für LL vs. UC und OR 0,57 (95% CI: 0,22-1,47) für LLST vs. UC; Angaben für Modell 1]. Dieses Bild hatte sich bei den Analysen von Sensitivität, Spezifität und den prädiktiven Werten bereits abgezeichnet (vgl. Tabelle 4).

Die in Modell 2 zusätzlich berücksichtigten Faktoren Arztalter, Alter der Patienten und die Beschwerdedauer bis zur Konsultation hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Übereinstimmung zwischen dem hausärztlichen GAS-Urteil und dem Kulturergebnis (Ergebnisse nicht dargestellt). Es fällt auf, dass der in Modell 1 fast signifikante Einfluss der

Zuordnung zu einem der beiden Interventionsarme für den LLST-Arm deutlich abnimmt, d.h. der Unterschied zwischen dem LLST und dem UC-Arm reduziert sich bei Kontrolle für die Variablen Arztalter, Alter der Patienten und Beschwerdedauer bis zur Konsultation [p=0,1; OR 0,46 (95% CI: 0,18-1,14)]. Die Ergebnisse für den Vergleich LL vs. UC sind nahezu identisch mit denen in Modell 1: p=0,059; OR 0,43 (95% CI: 0,18-1,03).

Im umfassendsten Modell 3 zeigte sich die Information, dass kein Fieber vorlag, als einziger signifikanter Einflussfaktor auf eine gute Übereinstimmung zwischen hausärztlichem GAS-Urteil und dem Kulturergebnis [p=0,005, OR 2,25 (95% CI: 1,28-3,95)]. In Tabelle 6 werden die Ergebnisse von Modell 3 dargestellt.

Tabelle 6: Übereinstimmung zwischen dem hausärztlichen GAS-Urteil und dem Kulturergebnis, Untersuchung des Einflusses ausgewählter Faktoren

<b>Faktor</b>	<b>p*</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
<b>Zugehörigkeit zum Studienarm</b>			
Usual-Care Arm	Referenz		
LL-Arm	0,053	0,40	0,16-1,01
LLST-Arm	0,243	0,57	0,22-1,47
<b>Arztalter in Jahren</b>	0,844	0,95	0,58-1,56
<b>Arztgeschlecht</b>			
männlich	Referenz		
weiblich	0,213	0,58	0,24-1,37
<b>Ärztliche Disziplin</b>			
Hausärztlich tätiger Internist	Referenz		
Allgemeinmediziner	0,547	1,38	0,49-3,89
Arzt/Ärztin in Weiterbildung	0,184	4,19	0,51-34,7
<b>Patientenalter in Jahren</b>	0,425	1,01	0,99-1,02
<b>Patientengeschlecht</b>			
männlich	Referenz		
weiblich	0,475	1,19	0,73-1,94
<b>Beschwerdedauer in Tagen</b>	0,373	0,95	0,85-1,06
<b>Fieber</b>			
ja	Referenz		
nein	<b>0,005</b>	<b>2,25</b>	<b>1,28-3,95</b>
nicht bekannt	0,248	1,62	0,71-3,69
<b>Beeinträchtigung</b>			
stärker	Referenz		
mäßige	0,064	1,65	0,97-2,79
<b>Praxiscluster</b>	---	1,14	0,53-2,45

\*Ergebnisse Logistischer Regressionsanalysen mit random effect (mixed logistic regressions);

Übereinstimmung war als 1 codiert, Nicht-Übereinstimmung = 0.

Eine Wiederholung der Regressionsanalysen mit den Subgruppen der per protocol handelnden Ärzte im Vergleich zur Usual Care Gruppe (N=327, Population wie in Tabelle 5) ergab keine neuen statistisch signifikanten Einflussfaktoren auf die Übereinstimmung zwischen hausärztlichem GAS-Urteil und dem Kulturergebnis. Beim Einfluss des Studienarmes auf die Übereinstimmung ist allerdings zu beobachten, dass die Zuordnung zum LLST-Arm sich nun in der Tendenz (ohne statistisch signifikant zu sein) positiv auf die Übereinstimmung auswirkte während die Zuordnung zum LL-Arm gegenüber den Intention to treat Analysen keine Veränderung zeigte [OR 2,02 (95% CI: 0,65-6,28; p=0,223) für LLST vs. UC und OR 0,57 (95% CI: 0,24-1,35; p=0,201) für LL vs. UC; Angaben für Modell 1]. Dieses Bild hatte sich bei den Analysen von Sensitivität, Spezifität und den prädiktiven Werten für die per protocol Subgruppen bereits abgezeichnet (vgl. Tabelle 5).

### **3.7 Testqualität des Centor- und McIsaac-Scores**

In den Gruppen LL und LLST wurde insgesamt 332mal der Centor und/oder McIsaac Score ermittelt, davon lag in 319 Fällen ein Kulturergebnis vor. Die Prävalenz an GAS-Infektionen lag bei diesen 319 Patientinnen und Patienten bei insgesamt n=52 (16,3%). Bezüglich der Anzahl der gemäß den Scores zutreffenden Kriterien und dem GAS-Nachweis ergaben sich die in Tabelle 7 dargestellten Zusammenhänge. Festzuhalten ist, dass bei Scorewerten zwischen 3 und 5, dem Bereich also, der mit einer klinisch hohen Wahrscheinlichkeit einer Streptokokkeninfektion in Zusammenhang gebracht wird, nur 23% der Patienten mit GAS-Nachweis zu finden waren.

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Scorewerten (Centor oder McIsaac) und GAS-Nachweisen (Kultur), GAS-Prävalenz 16,3%

Centor oder McIsaac Score	GAS positive	GAS negativ	Summe
0 Centor oder -1 bis 0 McIsaac	1 (5%)	18 (95%)	19 (100%)
1	6 (8%)	65 (92%)	71 (100%)
2	10 (14%)	64 (86%)	74 (100%)
3	20 (19%)	84 (81%)	104 (100%)
4 Centor oder 4-5 McIsaac	15 (29%)	36 (71%)	51 (100%)
<b>Summe</b>	<b>52 (16%)</b>	<b>267 (84%)</b>	<b>319 (100%)</b>
<b>Scorewerte dichotomisiert:</b>			
(-1)-2	17 (10%)	147 (90%)	164 (100%)
3-5	35 (23%)	120 (77%)	155 (100%)

Die Tabellen 8 und 9 stellen die Ergebnisse für die einzelnen Scores zusammen. Beim Centor-Score lag die Wahrscheinlichkeit für einen GAS-Nachweis bei Scorewerten 3 ebenfalls bei 23%, beim McIsaac Score bei 22%. Die Scores unterschieden sich also nicht hinsichtlich ihres Beitrags zur Trennung zwischen Patienten mit und ohne GAS-Nachweis.

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen Scorewerten des Centor-Score und GAS-Nachweisen (Kultur), GAS-Prävalenz 16,5%

Centor Score	GAS positive	GAS negativ	Summe
0	1 (6%)	17 (94%)	18 (100%)
1	6 (9%)	64 (91%)	70 (100%)
2	13 (14%)	77 (86%)	90 (100%)
3	17 (20%)	70 (80%)	87 (100%)
4	15 (30%)	35 (70%)	50 (100%)
Summe	52	263	315
<b>Scorewerte dichotomisiert:</b>			
0-2	20 (11%)	158 (89%)	178 (100%)
3-4	32 (23%)	105 (77%)	137 (100%)
	52	263	315

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen Scorewerten des McIsaac-Score und GAS-Nachweisen (Kultur), GAS-Prävalenz 18,3%

McIsaac Score	GAS positive	GAS negativ	Summe
0 oder -1	0 (0%)	13 (100%)	13 (100%)
1	1 (8%)	12 (92%)	13 (100%)
2	8 (21%)	30 (79%)	38 (100%)
3	9 (17%)	43 (83%)	52 (100%)
4-5	8 (31%)	18 (69%)	26 (100%)
Summe	26	116	142
<b>Scorewerte dichotomisiert:</b>			
(-1) bis 2	9 (14%)	55 (86%)	64 (100%)
3-5	17 (22%)	61 (78%)	78 (100%)
	26	116	142

In Tabelle 10 werden die Testgütekriterien der Scores gegenübergestellt. Im Vergleich von McIsaac- und Centor-Score fällt die geringere Spezifität des McIsaac-Scores auf (47% vs. 60%;  $\chi^2$ -Test  $p=0,022$ ). Darüber hinaus sind die Testgütekriterien vergleichbar.

Tabelle 10: Testgütekriterien der dichotomisierten Scorewerte (<3 und  $\geq 3$ )

	<b>Centor oder McIsaac-Score</b> (N=319, GAS-Prävalenz 16,3%)	<b>Centor-Score</b> (N=315, GAS-Prävalenz 16,5%)	<b>McIsaac-Score</b> (N=142, GAS-Prävalenz 18,3%)
<b>Sensitivität in % (95%CI)</b>	67% (53%-79%)	62% (47%-74%)	65% (44%-82%)
<b>Spezifität in % (95%CI)</b>	55% (49%-61%)	60% (54%-66%)	47% (38%-57%)
<b>ppW in % (95%CI)</b>	23% (16%-30%)	23% (17%-32%)	22% (14%-33%)
<b>npW in % (95%CI)</b>	90% (84%-94%)	89% (83%-93%)	86% (74%-93%)
<b>LR+ (95%CI)</b>	1,50 (1,19-1,89)	1,54 (1,19-2,00)	1,24 (0,90-1,73)
<b>LR- (95%CI)</b>	0,59 (0,40-0,88)	0,64 (0,45-0,91)	0,73 (0,42-1,26)

### 3.8 Testqualität des Schnelltests

Bei insgesamt 117 Patienten in der LLST Gruppe wurde ein Schnelltest durchgeführt und es lag ein Kulturergebnis vor. Die GAS-Prävalenz lag bei diesen Patienten bei 17,1%. Die Verteilung der Schnelltestergebnisse in Abhängigkeit vom GAS-Kulturergebnis wird in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Streptokokken-Schnelltestergebnisse versus Ergebnisse der mikrobiologischen Kultur.

	<b>GAS-Kultur positive</b>	<b>GAS-Kultur negativ</b>	<b>Summe</b>
<b>ST positive</b>	13	15	28
<b>ST negative</b>	7	82	89
<b>Summe</b>	20	97	117

ST: Schnelltest; GAS-Prävalenz 17,1%.

Es ist bekannt, dass Testergebnisse bei höherer Prävalenz der gesuchten Erkrankung besser ausfallen. Daher war im LLST-Arm vorgesehen, dass die Ärzte zuerst anhand des Centor- oder McIsaac-Scores die Wahrscheinlichkeit einer GAS-Infektion einschätzen sollten, um nur bei Scorewerten  $\geq 3$  einen Streptokokken-Schnelltest zu machen. Bei 79 Patientinnen und Patienten in der Gruppe LLST wurde ein Score von 3 Punkten oder mehr ermittelt und es lag ein Schnelltest- und Kulturergebnis vor. Bei 20,3% dieser Patienten wurde GAS nachgewiesen. Die Verteilung der Schnelltestergebnisse in Abhängigkeit vom GAS-Kulturergebnis dieser 79 Patienten wird in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Streptokokken-Schnelltestergebnisse versus Ergebnisse der mikrobiologischen Kultur, Subgruppe der Patienten mit Centor- oder McIsaac-Score 3.

	<b>GAS positive</b>	<b>GAS negativ</b>	<b>Summe</b>
<b>3-5 Kriterien und ST positive</b>	13	12	25
<b>3-5 Kriterien und ST negative</b>	3	51	54
<b>Summe</b>	16	63	79

ST: Schnelltest; GAS-Prävalenz 20,3%.

Der Vergleich der Testgütekriterien des Schnelltests ohne und mit vorheriger Selektion der Patienten ist in Tabelle 13 dargestellt. Bei der Kombination der klinischen Score-Bestimmung mit dem Schnelltest erhöht sich insbesondere die Sensitivität des Schnelltests. Dieses Ergebnis ist aufgrund der geringen Fallzahlen allerdings nicht statistisch signifikant ( $\chi^2$   $p=0,25$ ).

Tabelle 13: Testgütekriterien des Schnelltests ohne und mit vorheriger Selektion der Patienten mit Hilfe des Centor- oder McIsaac-Scores

	<b>Schnelltest</b> (N=117, GAS-Prävalenz 17,1%)	<b>Schnelltest mit vorausgehendem Centor- oder McIsaac Score 3</b> (N=79, Prävalenz 20,3%)
Sensitivität in % (95%CI)	65% (41%-84%)	81% (54%-95%)
Spezifität in % (95%CI)	85% (75%-91%)	81% (69%-89%)
ppW in % (95%CI)	46% (28%-66%)	52% (32%-72%)
npW in % (95%CI)	92% (84%-97%)	94% (84%-99%)
LR+ (95%CI)	4,20 (2,39-7,40)	4,27 (2,43-7,47)
LR- (95%CI)	0,41 (0,23-0,76)	0,23 (0,08-0,65)

## 4 Diskussion

### 4.1 Die diagnostische Aussagekraft des hausärztlichen Urteils hinsichtlich des Vorliegens einer GAS-Pharyngitis

In der vorliegenden Arbeit wurde die diagnostische Aussagekraft von drei Strategien zur Erkennung von GAS-Pharyngitiden untersucht: 1. das Vorgehen nach Schulung anhand der S3-DEGAM-Leitlinie Halsschmerzen (LL-Arm), 2. das Vorgehen nach Schulung anhand der S3-DEGAM-Leitlinie Halsschmerzen, ergänzt um einen Routine-Streptokokken-Schnelltest bei klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis (LLST-Arm) sowie 3. „Usual Care“ (UC) - das Vorgehen nach den eigenen Strategien der Hausärztinnen und Hausärzte.

Die Hypothesen, dass die diagnostische Aussagekraft des hausärztlichen Urteils beim Vorgehen nach der DEGAM-Leitlinie signifikant höher liegt als bei „Usual Care“ und dass der Einsatz eines Routine-Streptokokken-Schnelltests die diagnostische Aussagekraft weiter signifikant erhöht, konnten nicht bestätigt werden.

Die GAS-Prävalenz unterschied sich nicht signifikant in den 3 Armen (LL 15,9%, LLST 16,4% und UC 13,3%). Die Verdachtsdiagnose GAS-Pharyngitis wurde am häufigsten im LLST-Arm gestellt (53,3%), gefolgt vom LL-Arm (44,1%). Im UC-Arm war die Rate an GAS-Verdachtsdiagnosen am niedrigsten (36%).

Die Hausärzte überschätzten in allen drei Armen die Häufigkeit einer GAS-Pharyngitis um ein Vielfaches. Der Anteil der ärztlichen Verdachtsdiagnose GAS-Pharyngitis war im LL-Arm 2,8-fach, im LLST-Arm 3,2-fach und im UC-Arm 2,7-fach höher als die GAS-Rate im Goldstandard Rachenabstrich. Das beruht vor allem auf der geringen Spezifität des „GAS“-Urteils, die in den Interventionsarmen noch niedriger war als im UC-Arm und die bei der eher niedrigen Prävalenz an GAS-Pharyngitiden zu vielen falsch positiven Urteilen führte (s. auch Vierfeldertafel in Tabelle 4): Der ppW, also der Anteil der Patienten mit der Verdachtsdiagnose GAS-Pharyngitis, bei denen die Diagnose „stimmt“, war in allen drei Armen sehr niedrig (LL 18,7%, LLST 24,7%, UC 27,8%).

Poses et al. (1985) fanden in ihrer Beobachtungsstudie an erfahrenen Ärzten vergleichbare Ergebnisse. Die GAS-Prävalenz lag in ihrer Studie allerdings bei nur 5%. Die GAS-Prävalenz von 15,2% in unserer Studie passt zu den epidemiologischen Angaben in der Literatur (Shaikh et al. 2010, Ebell et al. 2000) und unserem Patientenspektrum. Die GAS-



Pharyngitis ist bei Kindern und Heranwachsenden deutlich häufiger als bei Erwachsenen, Kinder gehen aber bei uns eher zum Kinderarzt. Das Durchschnittsalter unserer Patienten lag in den drei Armen zwischen knapp 32 und knapp 35 Jahren, der Modalwert bei 19 bzw. 20 Jahren (s. auch Tabelle 3 im Ergebnisteil).

Auch die Sensitivität des hausärztlichen GAS-Urteils war eher niedrig (LL 51,9%, LLST 80% und UC 75%) und im LL-Arm signifikant schlechter als im LLST-Arm. Im LL-Arm werden also am ehesten GAS-Pharyngitiden nicht erkannt. Aufgrund der niedrigen GAS-Prävalenz ist der npW, also der Anteil der Patienten, bei denen von den Ärzten zutreffend keine GAS-Pharyngitis vermutet wird, dennoch insgesamt relativ hoch (LL 86,3%, LLST 93,0% und UC 94,8%).

Insgesamt erwies sich die Vorhersagkraft der hausärztlichen Verdachtsdiagnose GAS-Pharyngitis als sehr gering. Im Vergleich der drei Arme schnitt der LL-Arm tendenziell am schlechtesten ab. Die Likelihood Ratio zeigt diese Ergebnisse am besten (LR+: LL 1,22; LLST 1,67; UC 2,5 und LR-: LL 0,84; LLST 0,38; UC 0,36).

Das Ausbleiben einer Verbesserung der Aussagekraft des hausärztlichen Urteils durch die Interventionen kann vielfältige Ursachen haben. Hauptgründe können eine mangelnde Adhärenz der Ärzte an das Studienprotokoll oder eine geringe diagnostische Aussagekraft der eingesetzten Instrumente, also der Scores oder des Schnelltests im Praxisalltag sein. Diese Faktoren werden im Folgenden diskutiert.

#### **4.2 Adhärenz der Ärzte an das Studienprotokoll**

Im LL-Arm stellten die Ärzte nur bei rund zwei Dritteln (72,6%) der Patienten die Verdachtsdiagnose gemäß des Studienprotokolls, im LLST-Arm taten sie es sogar nur bei rund einem Drittel der Patienten (36,6%).

Bei den Sensitivitätsanalysen mit der Subgruppe der Patienten, bei denen die Diagnostik per protocol erfolgt war, stellte sich die Aussagekraft des hausärztlichen Urteils besonders im LLST-Arm durchgehend besser dar, als im UC-Arm, was angesichts der deutlich reduzierten Fallzahlen aber nur im Hinblick auf den ppW statistisch signifikant wurde (LLST 55,0%; UC 27,8%;  $\chi^2$  p=0,029). Im LLST-Arm lag die GAS-Prävalenz in dieser vorselektierten pp-Gruppe allerdings mit 21,3% deutlich höher als in der Gesamtgruppe des LLST-Arms (16,4%).

Alle Werte der Likelihood Ratio in den Interventionsarmen verbesserten sich tendenziell in der pp Analyse gegenüber den Gesamtgruppen. Am ausgeprägtesten war die Änderung im LLST-Arm, in dem sich die LR+ von 1,67 in der Gesamtgruppe auf 4,58 in der pp-Gruppe erhöhte.

Wir wissen nicht, ob die vom Protokoll abweichenden Ärzte den diagnostischen Instrumenten nicht trauten oder ihnen das Procedere im Rahmen der Studie nicht klargeworden war. Besonders auffallend ist, dass die Ärzte im LLST-Arm bei 40 von 50 Patienten mit negativem Schnelltest bei Scores  $\geq 3$  dennoch eine GAS-Pharyngitis vermuteten.

In dieser Studie haben wir versucht, sehr komplexe Interventionen zu implementieren und unseren Studienärzten viel zugemutet (s. Checklisten im Anhang). Zu Beginn der Studie war zwar eine persönliche Schulung und Unterweisung vor Ort in der jeweiligen Praxis erfolgt und es bestand ein enger telefonischer Kontakt zwischen der Studienzentrale und den Praxen. In den Telefonaten ging es aber mehrheitlich um Fragen der Dokumentation, Übermittlung der Materialien und Datenqualitätskontrollen. Angesichts der in der Literatur beschriebenen, notwendigen intensiven und wiederholten Motivierung von Ärzten, Leitlinieninhalte umzusetzen, war die im Rahmen dieser Studie durchgeführte Implementierung der Intervention möglicherweise nicht ausreichend (Arnold und Straus 2005, Leathem et al. 2009, Dormandy et al. 2008).

### **4.3 Diagnostische Aussagekraft des Centor- und McIsaac-Scores**

Als weiteren Grund für das Ausbleiben einer Verbesserung der Aussagekraft des hausärztlichen Urteils durch die Interventionen muss die Aussagekraft des Centor- und McIsaac-Scores diskutiert werden, die in beiden Interventionsarmen eingesetzt werden sollten.

Die diagnostische Aussagekraft der beiden Scores unterschied sich so gut wie nicht. Der McIsaac-Score schnitt tendenziell etwas schlechter ab als der Centor-Score. Das liegt vor allem an der niedrigeren Spezifität von 47% gegenüber 60% im Centor-Score.

In unserer Studie lagen Sensitivität und Spezifität beider Scores für  $\geq 3$  Punkte unter den Werten des Usual Care Arms (Centor oder McIsaac: Sensitivität 67%, Spezifität 55%).

Die Likelihood Ratio (LR) der beiden Scores für Werte  $\geq 3$ , wie sie in den Interventionsarmen

zur Diagnosefindung vorgegeben waren, war mit einer LR+ von 1,50 und einer LR- von 0,59 zwar von der Tendenz her diskret besser als die Werte für die ärztliche GAS-Diagnose im LL-Arm, der die Anwendung der Scores ja vorsah (LR+ 1,22 und LR- 0,84). Die LR erreichte aber nicht die Werte des hausärztlichen GAS-Urteils im UC- Arm (LR+ 2,5 und LR- 0,36).

Der Centor-Score wurde vor über drei Dekaden entwickelt, um die Entscheidung bezüglich einer antibiotischen Therapie bei Patienten mit Halsschmerzen und Verdacht auf GAS-Pharyngitis zu erleichtern. Aufgrund der niedrigen Anzahl an einzuschätzenden Kriterien ist er unkompliziert in der Anwendung und leicht in die allgemeinmedizinische Arbeitsweise zu integrieren. Die Entwicklung des Centor-Scores basierte auf einer Analyse von 234 (286 ursprünglich eingeschlossene Patienten, Drop out 52 Patienten mit inkompletten Unterlagen = 18%) Patienten > 15 Jahre und zeigte bei einer GAS-Prävalenz von 17,1% eine 56%-ige Wahrscheinlichkeit einer positiven Kultur auf GAS bei Patienten mit 4 Scorepunkten, 32% bei 3 Punkten, 15% bei 2 Punkten, 6,5% bei 1 Punkt und 2,5% bei 0 Punkten (Centor et al. 1981). Ähnliche Werte präsentierten McIsaac et al. (1998) für ihren modifizierten Score (McIsaac-Score) bei einer Untersuchung von 503 Erwachsenen und Kindern 1998 (GAS-Prävalenz: 13,8%) und in einer darauffolgenden Studie zwei Jahre später (McIsaac et al 2000: GAS Prävalenz: 17%). Fine et al. (2012) fanden in einer retrospektiven Analyse von 206 870 Patientendaten sogar noch leicht höhere GAS-Wahrscheinlichkeiten im Bereich der hohen Scorewerte: Centor Score 4 Pkt. ~ 57%, 3 Pkt. ~38% und McIsaac Score 4 Pkt. ~55%, 3 Pkt. ~ 37%, was auf die höhere GAS-Prävalenz von 27% zurückzuführen ist. Die Daten stammten aus einem Setting mit sehr stringentem Ablauf in den USA, und die Score-Werte wurden erst nachträglich von den Autoren ermittelt.

In unserer Studie fielen bei einer GAS-Prävalenz von 16,3% die Wahrscheinlichkeiten für einen kulturellen GAS-Nachweis bei den hohen Punktzahlen, d.h. bei 3 und 4 Punkten, fast um die Hälfte geringer aus: 4 Pkt. ~29%, 3 Pkt. ~19%; 2 Pkt. ~14%, 1 Pkt. ~8%, 0 Pkt. ~5%.

Aalbers et al. (2011) erstellten einen systematischen Review mit Metaanalyse zur diagnostischen Aussagekraft des Centor-Scores. 19 der 21 eingeschlossenen Studien mit insgesamt 4839 Patienten wurden in Hausarztpraxen durchgeführt. Die GAS-Prävalenz war sehr variabel und lag zwischen 4,7 und 37,6%. Sie ermittelten für einen Centor- Score 3 eine Sensitivität von 49% und eine Spezifität von 82%. In einer Tabelle stellen sie den ppW

(= post-test probability) für verschiedene GAS-Prävalenzen (= pretest probability) dar:

Tabelle 14: Centor- Score: ppW für GAS-Pharyngitis in Abhängigkeit von der GAS-Prävalenz

(aus Aalbers et al., 2011)

Points	Likelihood ratio	Pretest probability of GABHS pharyngitis (%; in bold) <i>Posttest probability (%; in italic)</i>							
		<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>
1	1.16	<i>6</i>	<i>11</i>	<i>17</i>	<i>22</i>	<i>28</i>	<i>33</i>	<i>38</i>	<i>44</i>
2	1.76	<i>8</i>	<i>16</i>	<i>24</i>	<i>31</i>	<i>37</i>	<i>43</i>	<i>49</i>	<i>54</i>
3	2.68	<i>12</i>	<i>23</i>	<i>32</i>	<i>40</i>	<i>47</i>	<i>53</i>	<i>59</i>	<i>64</i>
4	3.85	<i>17</i>	<i>30</i>	<i>40</i>	<i>49</i>	<i>56</i>	<i>62</i>	<i>67</i>	<i>72</i>

In unserer Studie lag der ppW allerdings nicht bei dem nach Aalbers et al. zu erwartenden Wert von mindestens 30%, sondern lediglich bei 23%. Hauptgrund ist sicher die bei uns niedrigere Spezifität des Centor-Scores von nur 60% gegenüber den 82% des Reviews.

In neueren Studien (Lindbaek et al. 2005, Little et al. 2012) werden die Häufigkeit und die Charakteristika von nicht Gruppe A Streptokokken, d.h. Streptokokken der Gruppen C und G untersucht. In allen drei Studien zeigte sich ein relativ hoher Anteil an nicht Gruppe A Streptokokken, die in vielen Fällen eine ähnliche Symptomatik wie Gruppe A Streptokokken aufwiesen. Dies könnte eventuell auch bei uns die Anzahl an falsch positiven Ergebnissen erhöhen und somit die schlechte Spezifität der Scores erklären.

Zusammenfassend waren in unserer Studie die Scores also in ihrer Aussagekraft vergleichbar mit der Aussagekraft im UC-Arm.

#### 4.4 Diagnostische Aussagekraft des Streptokokken-Schnelltests

Der Einsatz des Streptokokken-Schnelltests sollte zusätzlich zum Einsatz des Centor- bzw. McIsaac-Scores die Aussagekraft des hausärztlichen Urteils im LLST-Arm verbessern. Seit Anfang der 1990er Jahre werden neue Schnelltests zur unmittelbaren Untersuchung auf Streptokokken entwickelt (POCT). Diese haben den großen Vorteil eines sofortigen Ergebnisses ohne die zeitliche Verzögerung wie bei der mikrobiologischen Untersuchung auf Basis einer Kultur. Damit sind die Ergebnisse von Schnelltests in der Konsultationssituation potenziell entscheidungsrelevant. In den meisten Streptokokkenschelltests werden die gruppenspezifischen A-Antigene immunchromatographisch nach dem ELISA (ELISA=enzyme linked immunosorbent assay) extrahiert. Neue Ansätze mit einem molekularbiologischen DNA-Nachweis haben sich bis heute aufgrund eines hohen technischen Aufwandes und einer relativ langen (3-4h) Untersuchungszeit, als POCT nicht etabliert (Stürenburg und Ralf 2009, Reinert 2007 b).

Eine Metaanalyse aus Australien verglich 2014 die Testgüte verschiedener Schnelltests in 48 Studien weltweit (Lean 2014). Die Sensitivität lag durchschnittlich bei 86% und die Spezifität bei 96%. Die auf molekularbiologischen Verfahren basierten Tests wiesen im Vergleich die besten Ergebnisse auf, sind jedoch keine point-of-care Tests.

In unserer Studie benutzten wir den Strep-A Test mit OBC TestPack + Plus der Firma Alere GmbH (vormals Inverness Medical) mit Hauptsitz in Waltham Massachusetts, Vereinigte Staaten. Der von uns gewählte Test basiert auf einem schnellen Immunoassay für die qualitative Erkennung von Streptokokken-Antigen der Gruppe A und ist mit einem internen Kontrollmechanismus (OBC) ausgestattet. Laut Beipackzettel beträgt die Sensitivität 97,6% (95% CI: 93,1%-99,5%) und die Spezifität 98,4% (95% CI: 95,9%-99,6%) bei einer GAS-Prävalenz von 33,9%.

Im Rahmen unserer Studie war die Testgüte des Schnelltests mit einer Sensitivität von 65% (95% CI: 41%-84%) und einer Spezifität von 85% (95% CI: 75%-91%) bei einer GAS-Prävalenz von 17,1% deutlich schlechter. Die Sensitivität des Schnelltests in unserer Studie war etwas höher (und damit knapp unterhalb des vom Hersteller angegebenen Konfidenzintervalls), wenn die GAS-Prävalenz durch Vorschalten des Centor oder McIsaac-

Scores auf 20,3% erhöht wurde. So lag sie in der Subgruppe der Patienten mit einem Centor oder McIsaac-Score  $\geq 3$  bei 81% (95% CI: 54%-95%; n=79).

Die deutlich geringere GAS-Prävalenz in unserer Studie im Vergleich zur Prävalenz, die den Herstellerangaben zugrunde lag, ist sicher ein Grund für die schlechtere Testgüte in unserer Studie. Weitere Gründe für das schlechtere Abschneiden des Schnelltests im Rahmen unserer Studie könnten die Testbedingungen im Routinebetrieb einer hausärztlichen Praxis sein. Mögliche Fehlerquellen im Unterschied zu Untersuchungen im Labor sind eine niedrige Besiedlungsdichte mit GAS-Erregern, eine falsche Abnahmetechnik, Kooperationsprobleme auf Seiten der Patienten und die weiteren in der Mundhöhle vorhandenen Keime. Diese Annahmen werden in der Literatur bestätigt:

- In mehreren Studien wird diskutiert, dass eine niedrige Dichte der Besiedlung mit GAS-Erregern die häufigste Ursache für falsch negative Schnelltestergebnisse ist. Lasseter et al. (2009) untersuchten in vitro den Zusammenhang zwischen der Quantität der Besiedlung mit GAS-Keimen und der Sensitivität von fünf verschiedenen Schnelltests. In jedem Fall stieg die Sensitivität mit zunehmender Dichte der Erreger an.
- Fox et al. (2006 a) zeigten in ihrer Studie einen signifikanten Unterschied in der Sensitivität eines Streptokokken-Schnelltests in Abhängigkeit von der Erfahrung des durchführenden Personals. Die Sensitivität variierte zwischen 56% bei den Nichtlaborerfahrenen und 88% bei dem Fachpersonal. Anschließend absolvierte ein Teil des unerfahrenen Personals ein Training zum Umgang mit Schnelltests. In beiden Gruppen, d.h. sowohl in der Trainingsgruppe, als auch in der Nicht-Trainingsgruppe zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Sensitivität. Die Autoren vermuten, dass die Verbesserung der Gruppe ohne Training sowohl an der sehr häufigen Wiederholung des Tests, als auch an der Kommunikation zwischen dem Personal lag.
- In einer anderen Studie untersuchten Fox et al. (2006 b) den Zusammenhang zwischen einer richtigen Abstrichtechnik und der Höhe der Sensitivität. Es zeigte sich, dass ein falscher Abnahmeort des Abstrichs, sprich Zunge oder Wangenschleimhaut, die Sensitivität sehr stark senkte (Rapid Strep A Test, Abbott Laboratories: Sensitivität nur knapp über 19%).
- Die Fehler bei Abstrichentnahme bzw. Fehler bei der Verarbeitung des Abstrichs würden laut Johnson et al. (2001) eher in einem falsch negativen als in einem falsch positiven

Ergebnis resultieren, d.h. die Spezifität senken.

- In der Studie von Fox et al. (2006 b) wurde zudem der Komfort des pharyngealen und des oralen (Zunge und Wangenschleimhaut) Abstrichs verglichen. Der pharyngeale Abstrich sei mit höherem Diskomfort assoziiert, so dass das medizinische Personal besonders bei der Untersuchung von Kindern mit Schwierigkeiten konfrontiert würde.
- Die Spezifität der GAS-Schnelltests wird in vielen Studien als sehr präzise beschrieben. Eine Arbeit von Johnson et al. (2001) zeigte jedoch eine hohe Rate an falsch positiven Ergebnissen. Es wurden 522 positive Schnelltests bei erwachsenen Patienten mit dem Kulturergebnis verglichen, davon waren 77 falsch positiv (14,8%). Johnson et al. (2001) verglich seine Arbeit mit einer früheren, die unter denselben Bedingungen stattgefunden hatte, jedoch nur Kinder untersuchte. Hier lag der Anteil an falsch positiven Ergebnissen deutlich niedriger bei 4,1%. Eine mögliche Erklärung wäre, dass bei Erwachsenen mehr kreuzreaktive Organismen vorkommen, die das Ergebnis verfälschen. In einem Fall wurde eine Besiedlung mit *Streptokokkus milleri* identifiziert, die das gleiche Polysaccharid wie *Streptokokkus pyogenes* trägt, so dass der Streptokokkus milleri im Schnelltest als falsch positiv erkannt wurde.
- Andererseits können einige S. Pyogenes-Stämme besondere Nährstoffansprüche besitzen oder keine  $\beta$ -Hämolyse aufweisen, so dass wir eine negative Kultur, jedoch einen positiven Schnelltest erhalten (Reinert 2007 b, Johnson et al. 2001). Hier würde das Schnelltestergebnis als falsch positiv interpretiert werden, obwohl eine S. Pyogenes-Besiedlung besteht.
- Die Transportzeit der Kulturen als mögliche Ursache für den Verlust der Lebensfähigkeit der Erreger sei nicht für die hohen Raten an negativen Kulturen verantwortlich (Johnson et al. 2001).

Die Vielfalt der auf dem internationalen Markt zugänglichen GAS-Schnelltests und der durchgeführten Studien macht die Situation sehr unübersichtlich. Steward et al. (2014) versuchten die Sensitivität und Spezifität und deren Variationen für die Schnelltests in einer Metaanalyse aus 59 Studien (24 Studien bei Erwachsenen und 35 Studien bei Kindern) weltweit zu untersuchen. Obwohl die Ergebnisse eine homogen hohe Sensitivität und Spezifität bei den Erwachsenen zeigten, variierten diese in der pädiatrischen Population beträchtlich.

Herstellerangaben bezüglich der Sensitivität und Spezifität von Schnelltests werden von Stürenburg et al. (2009) u.a. diskutiert. Alle „In-vitro-Diagnostika“, zu denen auch die Point-of-Care-Tests gehören, müssen eine CE-Kennzeichnung verfügen. Diese Kennzeichnung drückt allerdings nur die Verkehrsfähigkeit des Produkts auf dem europäischen Markt aus und garantiert die Konformität des Tests mit den europäischen Richtlinien. Für die Erlangung der Zertifizierung ist der Hersteller selbst verantwortlich, eine externe Validierung des Tests ist nicht immer vorausgesetzt (Nübling 2006).

Angesichts der in der Literatur zu findenden Unsicherheit bezüglich der Testqualität von Schnelltests und der Vielfalt der Tests ist die kritische Haltung der Ärzte in unserer Studie insbesondere bezüglich der negativ ausfallenden Ergebnisse des Streptokokkenschnelltests nicht überraschend. Bei einem Centor- oder McIsaac-Score von 3 und einem negativen Schnelltestergebnis stellten die Ärzte bei 40 dieser 50 Patienten (80%) dennoch die Verdachtsdiagnose einer GAS-Pharyngitis. D.h. die Ärzte vertrauten deutlich stärker ihrem klinischen Eindruck, dass eine GAS-Pharyngitis vorliegt. Im Rahmen einer Vorstudie zu der vorliegenden Untersuchung, die ohne jegliche Einflussnahme das diagnostische Vorgehen von Hausärzten bei Patienten mit Halsschmerzen untersuchte (care as usual), zeigte sich, dass nur bei 8 von 475 Patienten (1,7%) ein Streptokokken-Schnelltest eingesetzt wurde (Maaß 2016). Neben der Vermeidung von Kosten wird das geringe Vertrauen der Ärzte in die Ergebnisse dieses Tests eine wichtige Rolle bei der seltenen Anwendung spielen. Insofern gilt es für zukünftige Studien im Rahmen der Implementierung von Schnelltests dezidiert mit den Ärzten die Testgüte zu diskutieren, um ihre Motivation zum Einsatz des Tests und zum Befolgen des Ergebnisses zu steigern. Die finanzielle Barriere war in der vorliegenden Studie dadurch gelöst worden, dass den Ärzten die Tests kostenlos zur Verfügung gestellt worden waren.

#### **4.5 Vergleich mit anderen Interventionsstudien**

Ziel der Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft des hausärztlichen Urteils ist letztlich eine Reduktion von unnötigen Antibiotikaverordnungen bei Halsschmerzen. Es gibt leider keine Arbeiten zu vergleichbaren Interventionen in Deutschland. McIsaac et al. (2004) verglichen die in verschiedenen amerikanischen Leitlinien vorgeschlagenen Strategien



miteinander. Insgesamt waren es fünf Strategien, die bezüglich der Sensitivität und Spezifität mit der Kontrollgruppe verglichen wurden. Als Goldstandard in der Kontrollgruppe diente ein Rachenabstrich.

1. Kontrollgruppe: bei allen Patienten (787) wurden Rachenabstriche abgenommen.
2. Bei allen Kindern wurde ein Streptokokkenschelltest durchgeführt. Im Falle eines positiven Ergebnisses wurde die Diagnose GAS als bestätigt angenommen. Im Falle eines negativen Schnelltests wurde eine Kultur zur Bestätigung angelegt. Bei Erwachsenen wurde nur ein Schnelltest durchgeführt - ohne eine kulturelle Absicherung im Falle eines negativen Schnelltests.
3. Vorgehen bei Kindern wie in 2. Bei Erwachsenen wurde zuerst der Centor Score ermittelt. Bei 2 oder 3 Punkten wurde ein Schnelltest durchgeführt, der entscheidend für die Diagnosestellung war. Bei einem Centor -Score von 4 Punkten wurde die Diagnose GAS angenommen und es wurden keine weiteren Untersuchungen empfohlen.
4. Vorgehen bei Kindern wie in 2. Bei Erwachsenen wurde nur der Centor - Score ermittelt und bei Punkten 3 bis 4 die GAS Diagnose gestellt.
5. Bei allen Patienten wurde der Centor -Score ermittelt. Bei 2 oder 3 Punkten erfolgte ein Abstrich für die Kultur. Bei Scorewerten von 4 wurde die Diagnose GAS angenommen.
6. Bei allen Patienten wurde der Schnelltest durchgeführt und das Ergebnis war entscheidend für die Diagnose.

Bezogen auf die ganze Studienpopulation zeigten fast alle Strategien hohe Sensitivitätsraten von >90%. Nur die sechste Gruppe mit der alleinigen Benutzung des Schnelltests zeigte eine Sensitivität von 82,9%. Darüber hinaus zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse für Erwachsene und Kinder. In den Gruppen 2 und 3 lag die Sensitivität bei den Erwachsenen <80%. Auch in Gruppe 4 zeigte die alleinige Entscheidung nach dem Centor -Score bei Erwachsenen nur eine Sensitivität von 82,9%. In der pädiatrischen Population betrug die Sensitivität in allen Studienarmen 100%. Einzige Ausnahme war der Studienarm 6 mit einer Sensitivität von 85,8%.

Die Spezifität war in der vierten Gruppe bei den Erwachsenen mit 43,8% am schlechtesten.

Sonst betrug sie in allen Fällen >90%.

Gemäß dieser Studie scheint die alleinige Einschätzung des Centor -Scores bei Erwachsenen eine zu häufige GAS-Diagnosestellung und damit verbunden eine Überverordnung von Antibiotika mit sich zu bringen. Eine Kombination aus Score und Schnelltest - und vor allem die Absicherung mit einer Kultur bei Kindern mit einem negativen Schnelltestergebnis - zeigt hingegen sehr hohe Sensitivitäts- und Spezifitätsraten. In der Tendenz gehen die Studien also in Richtung einer Absicherung der Diagnose durch Tests.

Ein Vergleich des Abschneidens der verschiedenen diagnostischen Vorgehensweisen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen ist auf Basis der Daten unserer Studie nicht möglich, da von den 520 eingeschlossenen Patienten nur 55 (10,6%) jünger als 18 Jahre waren. In der Studie von McIsaac et al. (2004) waren 57,7% jünger als 18 Jahre gewesen (454/787).

Worrall et al. (2007) untersuchte die Auswirkung der Anwendung vom Centor –Score und eines Schnelltests auf die Antibiotikaverschreibungsrate bei erwachsenen Patienten mit Halsschmerzen in Kanada. Es zeigte sich, dass nur die Anwendung vom Schnelltest bzw. eine Kombination aus Centor –Score und Schnelltest die Antibiotikaverschreibungsraten signifikant senken konnten (Kontrollgruppe: 58%; Schnelltest 27%; Centor –Score und Schnelltest 38% Antibiotikaverordnungen bei Patienten mit Halsschmerzen). Die Anwendung von nur dem Centor – Score brachte keinen signifikanten Unterschied. Indirekt weisen die Ergebnisse also in dieselbe Richtung wie in unser Studie. Es fehlen aber leider Angaben zur GAS-Prävalenz und zu wichtigen Patientenparametern.

#### **4.6 Unterschiede in Leitlinienempfehlungen**

Chiappini et al. (2011) analysierten internationale Leitlinien bezüglich der Diagnostik bei Halsschmerzen. Es zeigten sich vielfältige Unterschiede zwischen den Ländern bezüglich der Benutzung des Schnelltests oder einer mikrobiologischen Kultur. In den USA, Finnland und Frankreich sei die Durchführung mindestens einer dieser Tests im Verdachtsfall auf GAS-Pharyngitis zwingend notwendig, die Verhinderung der Streptokokkenfolgeerkrankungen würde sehr ernst genommen. In den USA würden in den meisten Fällen Streptokokkenschelltests angewandt. Bei Kindern würden aufgrund der allgemein schlechten Sensitivität der GAS-Schnelltests die negativen Ergebnisse mit einer Kultur abgesichert. Es gibt in den USA mehrere Vorschläge zum Vorgehen beim Verdacht auf GAS.

In Großbritannien, Holland und Schottland wird die akute Pharyngitis eher als eine gutartige, sich selbst limitierende Erkrankung angesehen und die mikrobiologischen Tests werden nicht als Routine empfohlen. Die antibiotische Behandlung hätte nur einen eingeschränkten Effekt auf den klinischen Verlauf und im Wesentlichen würde sie das Vorkommen von eitrigen Komplikationen und Akutem Rheumatischen Fieber nicht beeinflussen.

Hollands und Belgiens Leitlinien bedienen sich keinerlei Scores, in Großbritannien hingegen suggeriert das *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* eine Antibiotikagabe bei  $\geq 3$  Centor-Score Punkten - ohne weitere Untersuchungen.

Die deutschen Empfehlungen werden in der Tabelle 1 genau beschrieben.

#### **4.7 Stärken und Schwächen der Studie**

Stärken der Studie betreffen das Design einer Cluster-randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie mit einem geringen Patienten-Dropout und geringen Analyseeinschränkungen durch fehlende Werte. Die Studie befasst sich mit einem häufigen Krankheitsbild und mit dem praxisrelevanten Problem der Unsicherheit der Diagnosefindung bei Patienten mit Halsschmerzen. Eine weitere Stärke ist die Untersuchung der Wirkung diagnostischer Vorgehensweisen in einem regulären Versorgungssetting (effectiveness). Dabei werden für die Versorgung realistische Ergebnisse erzielt und Ergebnisse aus Laborsettings relativiert.

Eine Limitation der Studie ist die wenig intensive und nicht wiederholte Schulung in den Interventionsarmen so dass die Intervention, wie zu Beginn des Diskussionskapitels bereits erwähnt, nur bei rund 2/3 der Patienten im LL-Arm und bei 1/3 der Patienten im LLST-Arm gemäß Studienprotokoll durchgeführt wurde. Die per protocol Analysen geben zwar Hinweise auf eine Erhöhung der diagnostischen Aussagekraft des hausärztlichen GAS-Urteils im LLST-Arm bei protokollgemäßer Durchführung der Diagnostik, diese Hinweise stellen aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch ausdrücklich Hypothesen dar.

Die Testqualität des Schnelltests im Rahmen der Schulung der Ärzte wurde möglicherweise zu wenig thematisiert, so dass die Ärzte insbesondere negativen Schnelltestergebnissen bei laut Score vorliegendem Verdacht auf eine GAS-Pharyngitis misstrauten.

Die im Vergleich zu den Interventionsarmen gute Aussagekraft des hausärztlichen Urteils im

Usual Care-Arm könnte darauf zurück zu führen sein, dass die Ärzte die Leitlinie, die in den anderen Armen eingesetzt wurde, bereits kannten und anwandten, denn zum Zeitpunkt der Studie war die Leitlinie der DEGAM veröffentlicht.

Auch können wir den Bias, der bei der Rekrutierung der Patientinnen und Patienten entstanden ist, nicht einschätzen. Insgesamt wurden nur bei 3 Patientinnen und Patienten Gründe für die Nichtteilnahme an der Studie dokumentiert.

## 5 Zusammenfassung

In einer dreiarmligen Interventionsstudie haben wir den Einfluss der DEGAM-Leitlinie Halsschmerzen mit Empfehlung des Centor- und McIsaac Scores (LL-Arm) und einer modifizierten Leitlinie mit zusätzlichem Schnelltest bei hohen Score Werten (LLST-Arm) auf die Häufigkeit der Verdachtsdiagnose GAS-Pharyngitis untersucht und mit einer Kontrollgruppe (UC-Arm) verglichen. Weder die Scores noch ein zusätzlicher Streptokokkenschnelltest bei hohen Scores konnten die diagnostische Unsicherheit der Hausärzte bei Halsschmerzpatienten gegenüber der Kontrollgruppe reduzieren. Die Häufigkeit einer GAS-Pharyngitis bei Halsschmerzpatienten in der Hausarztpraxis wurde in allen 3 Armen massiv überschätzt. Allerdings hielt sich im LLST-Arm nur ein Drittel der Ärzte an das empfohlene Procedere. Einem negativen Schnelltest-Ergebnis wurde oft misstraut und das war möglicherweise nicht allein bedingt durch Defizite in der Schulung der Praxen. Nur in der Per Protokoll Analyse besserte die Anwendung des Schnelltests im LLST-Arm die diagnostische Treffsicherheit. Die geringen Fallzahlen erlauben aber keine sichere Aussage.

Die hohe Rate an falsch positiven GAS-Verdachtsdiagnosen beruht wesentlich auf der geringen Spezifität der Scores und der klinischen Diagnostik und der niedrigen GAS-Prävalenz bei den Halsschmerzpatienten in der Hausarztpraxis.

Bei zurzeit bei uns eher günstigen Spontanverläufen von GAS-Pharyngitiden, seltenen eitrigen Komplikationen und extrem seltenen Fällen von Akutem Rheumatischem Fieber, aber zunehmenden Antibiotikaresistenzen sollte eine Besserung der Spezifität der Diagnostik in den Fokus rücken, um die Rate an Überdiagnosen zu reduzieren.

Gründe für die geringe Adhärenz der Studienärzte besonders im LLST-Arm sollten in qualitativen Untersuchungen ermittelt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

Aalbers, J., O'Brien, K.K., Chan, W.S., Falk, G.A., Teljeur, C., Dimitrov, B.D., Fahey, T. (2011): Predicting streptococcal pharyngitis in adults in primary care; a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs in validation of Center score. BMC Med, 9:67.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections 2003. URL: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X%2814%2963223-7/pdf>.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie 017/024: Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis. 08/2015. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-024l\\_S2k\\_Tonsillitis\\_Gaumenmandeln\\_2015-08\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-024l_S2k_Tonsillitis_Gaumenmandeln_2015-08_01.pdf)

Arnold, S.R., Straus, S.E.(2005): Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. Cochrane Database Syst Rev, 19;(4):CD003539

Arzneiverordnung in der Praxis. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Atemwegsinfektionen. 3. Auflage 2013. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Atemwegsinfektionen.pdf>

Bisno, A.L. (2005): Pharyngitis. In: Mandell, G.L., Bennett, J. E., Dolin, R. Mandell, Douglas, and Benenett's Principles and Practice of Infectious Disease. S. 752-758. Elsevier, Philadelphia, Churchill Livingstone.

Bryant, A.E., Stevens, D.L. (2015): Streptococcus pyogenes. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. S. 2285-2299. Elsevier, Philadelphia.

Carapetis, J.R. (2005 a): The current evidence for burden of group A streptococcal diseases. [www.who.int/child-adolescent health/publications/CHILD\\_HEALTH/DP/Topic\\_2/paper\\_1.htm](http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/CHILD_HEALTH/DP/Topic_2/paper_1.htm)

Centor, R.M., Witherspoon, J.M., Dalton, H.P., Brody, C.E., Link, K. (1981): The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*, 3:239-246.

Chiappini, E., Regoli, M., Bonsignori, F., Sollai, S., Parretti, A., Galli, L., de Martino, M. (2011): Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Elsevier HS Journals, Inc.*, 33(1):48-58.

Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovering, A., Mant, D., Hay, A.D. (2010): Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 18, 340:c 2096.

DEGAM Leitlinie Halsschmerzen = Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (2009): DEGAM Leitlinie Nr.14 Halsschmerzen URL: [http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-14\\_Langfassung\\_ZD.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-14_Langfassung_ZD.pdf).

Dormandy, E., Kavalier, F., Logan, J., Harris, H., Ishmael, N., Marteau, T. (2008): Maximising recruitment and retention of general practices in clinical trials: a case study. *Br J Gen Pract*, 58: 759-766.

Dutch College of General Practitioners (NHG) Practice Guideline. NHG Standard 'Acute sore throat'. May 1999. URL: <http://iskra.bfm.hr/upload/acutesorethroat.doc>.

Ebell, M.H., Smith, M.A., Barry, H.C., Ives, K., Carey, M. (2000): The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA*, 284(22), 2912-2918.

ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Stockholm: ECDC; 2015. [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu).

ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2014. [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu).

European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guideline for the Management of Acute Sore Throat. *Clinical Microbiology and Infection*. Volume 18,

supplement 1. April 2012. URL:  
[https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID\\_Library/2Medical\\_Guidelines/ESCMID\\_Guidelines/ESCMID\\_Sore\\_Throat\\_GL\\_CMI\\_Mar2012.pdf](https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/ESCMID_Guidelines/ESCMID_Sore_Throat_GL_CMI_Mar2012.pdf)

Fine, A.M., Nizet, V., Mandl, K.D. (2012): Large-scale validation of the Centor and McIaac Scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*, 172(11): 847-852.

Finnish Medical Society Duodecim. Sore throat and tonsillitis EBM Guidelines. 25 June 2014. URL: [https://www.evidence.nhs.uk/document?ci=http%3a%2f%2fwww.ebm-guidelines.com%2febmg%2ftk.free%3fp\\_artikkeli%3debm00007&returnUrl=Search%3fo%3d\[+%22srn%22%3a\[%22Finnish+Medical+Society+Duodecim%22\]\]%26q%3dsore%2bthroat%2bguidelines&q=sore+throat+guidelines](https://www.evidence.nhs.uk/document?ci=http%3a%2f%2fwww.ebm-guidelines.com%2febmg%2ftk.free%3fp_artikkeli%3debm00007&returnUrl=Search%3fo%3d[+%22srn%22%3a[%22Finnish+Medical+Society+Duodecim%22]]%26q%3dsore%2bthroat%2bguidelines&q=sore+throat+guidelines).

Fischer, T., Fischer, S., Himmel, W., Kochen, M.M., Hummers-Pradier, E. (2008): Family practitioners' diagnostic decision-making processes regarding patients with respiratory tract infections: an observational study. *Med Decis Making*, 28(6):810-8.

Fox, J.W., Cohen, D.M., Marcon, M.J., Cotton, W.H., Bonsu, B.K. (2006 a): Performance of rapid streptococcal antigen testing varies by personnel. *J Clin Microbiol*, 44(11): 3918–3922.

Fox, J.W., Marcon, M.J., Bonsu, B.K. (2006 b): Diagnosis of streptococcal pharyngitis by detection of *Streptococcus pyogenes* in posterior pharyngeal versus oral cavity specimens. *J Clin Microbiol*, 44: 2593–2594.

Gerber, M.A., Shulman, S.T. (2004): Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*, 17(3), 571-580, table of contents.

GERMAP 2012 Antibiotika-Resistenzatlas, einsehbar unter:  
[http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08\\_PresseInfothek/Germap\\_2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PresseInfothek/Germap_2012.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

Johnson, D.R., Kaplan, E.L. (2001): False-positive rapid antigen detection test results: reduced specificity in the absence of group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Infect Dis*, 183:1135-7.



Kühlein, T., Laux, G., Gutscher, A., Szecseniy, J. (2008): Kontinuierliche Morbiditätsregistrierung in der Hausarztpraxis. Vom Beratungsanlass zu Beratungsergebnis. Projekt CONTENT, Urban und Vogel Verlag, Heidelberg.

Lasseter, G.M., McNulty, C.A., Hobbs, F.D., Mant, D., Little, P. (2009): In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections. *Fam Pract*, 26(6), 437-444.

Lean, W.L., Arnup, S., Danchin, M., Steer, A.C. (2014): Rapid diagnostic tests for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 134(4):771-81.

Leathen, C.S., Cupples, M.E., Byrne, M.C., O'Malley, M., Houlihan, A., Murphy, A.W., Smith, S.M. (2009): Identifying strategies to maximize recruitment and retention of practices and patients in a multicenter randomized controlled trial of an intervention to optimise secondary prevention for coronary heart disease in primary care. *BMC Med Res Methodol*, 9:40.

Lindbaek, M., Hoiby, E.A., Lermark, G., Steinsholt, I.M., Hjortdahl, P. (2005): Clinical symptoms and signs in sore throat patients with large colony variant beta-haemolytic streptococci groups C or G versus group A. *Br J Gen Pract*, 55,615-619.

Little, P., Hobbs, F.D., Mant, D., McNulty, C.A., Mullee, M.; PRISM investigators (2012): Incidence and clinical variables associated with streptococcal throat infections: a prospective diagnostic cohort study. *Br J Gen Pract.*, 62(604):e787-94.

Maaß, S. (2016): Diagnostik und Therapie bei Halsschmerzpatienten in der hausärztlichen Praxis: eine epidemiologische Studie. *Med. Diss., Kiel*.

McIsaac, W.J., Goel, V., To, T., Low, D.E. (2000): The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ*, 163(7), 811-815.

McIsaac, W.J., Kellner, J.D., Aufricht, P., Vanjaka, A., Low, D.E. (2004): Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*, 291(13):1587-1595.

McIsaac, W.J., White, D., Tannenbaum, D., Low, D.E. (1998): A clinical score to reduce

unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. CMAJ, 158:75-83.

Meyer, F., Beck, C., Baum, E., Donner-Banzhoff, N. (2001): Die Diagnose der Streptokokkentonsillitis. Kritische Prüfung diagnostischer Entscheidungsregeln. Z Allg Med, (78), 248-253.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing. Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. 23 July 2008. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg69/resources/respiratory-tract-infections-selflimiting-prescribing-antibiotics-975576354757>.

Nübling, M. (2006): CE-Kennzeichnung von Point-of-Care-Testsystemen. J Lab Med, 30: 226-229.

Poses, R.M., Cebul, R.D., Collins, M., Samuel, M. D., Fager, S.(1985): The accuracy of experienced physicians' probability estimates for patients with sore throats. Implications for decision making. JAMA (254), 925-929.

Reinert, R.R. (2007 a): Streptokokken-Infektionen- Aktuelle Aspekte zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie. Unimed Verlag, Bremen, London, Boston.

Reinert, R.R. (2007 b): Rapid streptococcal antigen detection tests. J Lab Med, 31:280-93.

Robert Koch Institut. Streptococcus pyogenes-Infektionen. RKI-Ratgeber für Ärzte. 2009. [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Streptococcus\\_pyogenes.html#doc2374548bodyText9](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Streptococcus_pyogenes.html#doc2374548bodyText9).

Schach, E., Schwartz, F.W., Kerrek-Bodden, H.E. (1989): Die EVaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln.

Schnur, S., Exner, H. (1997): Acute respiratory tract infections in general practice. Z Allgemeinmed, 73:477-9.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline. April 2010. URL:

<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign117.pdf>.

Shaikh, N., Leonard, E., Martin, J.M. (2010): Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 126(3), 557-564.

Shulman, S.T., Bisno, A.L. (2015): Nonsuppurative Poststreptococcal Sequelae: Rheumatic Fever and Glomerulonephritis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. S. 2300-2309. Elsevier, Philadelphia.

Spinks, A., Glasziou, P.P., Del Mar, C. (2013): Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of systematic Reviews*, Issue 4, einsehbar unter: <http://www.thecochranelibrary.com>.

Stewart, E.H., Davis, B., Clemans-Taylor, B.L., Littenberg, B., Estrada, C.A., Centor, R.M. (2014): Rapid antigen group A streptococcus test to diagnose pharyngitis: A systematic review and meta-Analysis. *PloS One*, 9(11):e111727.

Stürenburg, E., Ralf, J. (2009): Patientennahe Diagnostik in der Mikrobiologie. Chancen und Risiken immunchromatographischer Teststreifen. *Dtsch Arztebl Int*, 106(4): 48-54.

Wannamaker, L.W., Rammelkamp, C.H., Denny, G.W. et al. (1951): Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med*, 10, 673-694.

Wigton, R.S., Connor, J.L., Centor, R.M. (1986): Transportability of a decision rule for the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*, 146, 81-83.

Worrall, G., Hutchinson, J., Sherman, G., Griffiths, J. (2007): Diagnosing streptococcal sore throat in adults: randomized controlled trial of in-office aids. *Can Fam Physician*, 53(6):1006.

## 7 Anhang: Studienmaterialien

### 7.1 Checklisten, Algorithmen und Gebrauchsanweisungen

Abbildung 3: Flowchart für den Leitlinienarm (LL)

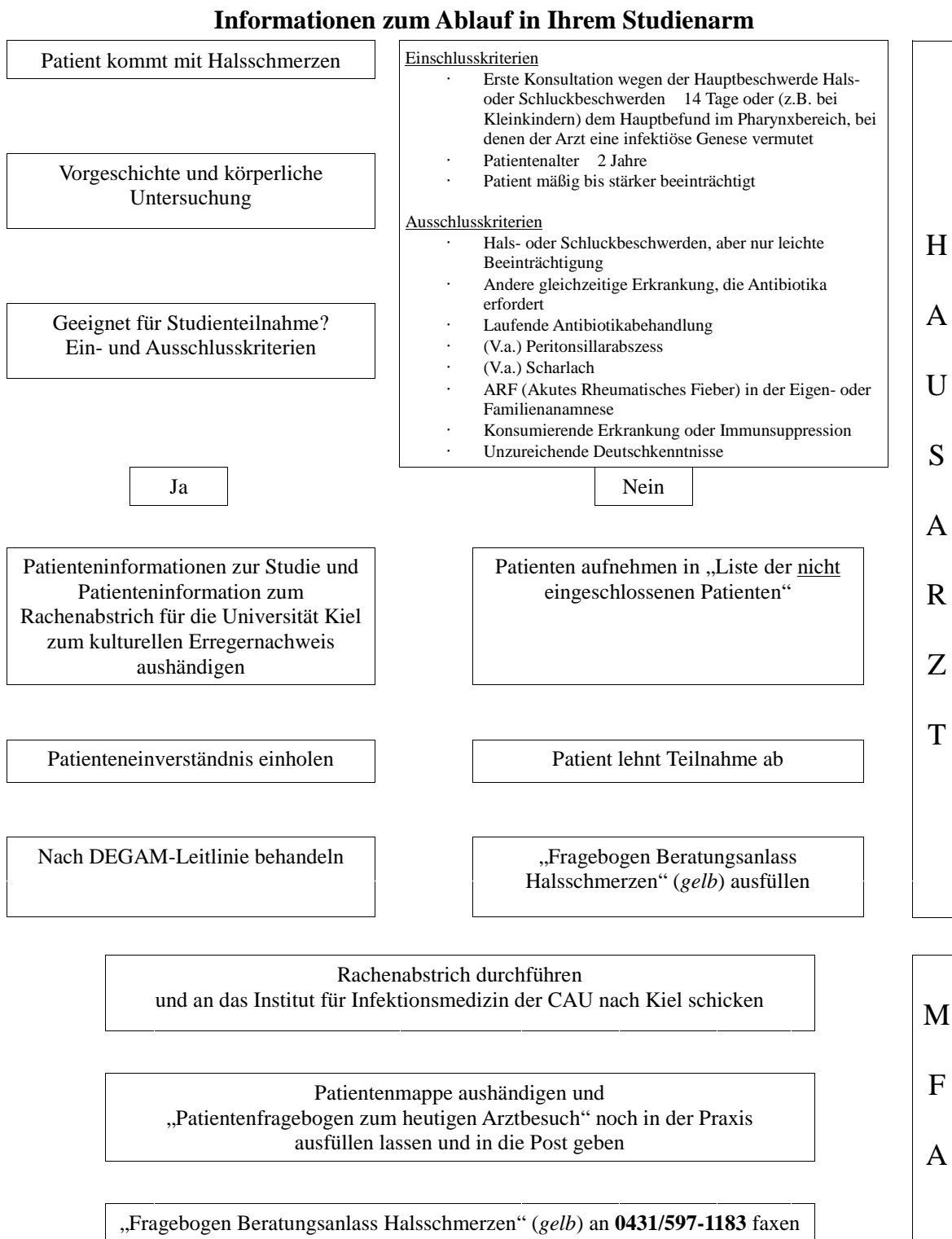


Abbildung 4: Flowchart für den modifizierten Leitlinienarm (LLST)

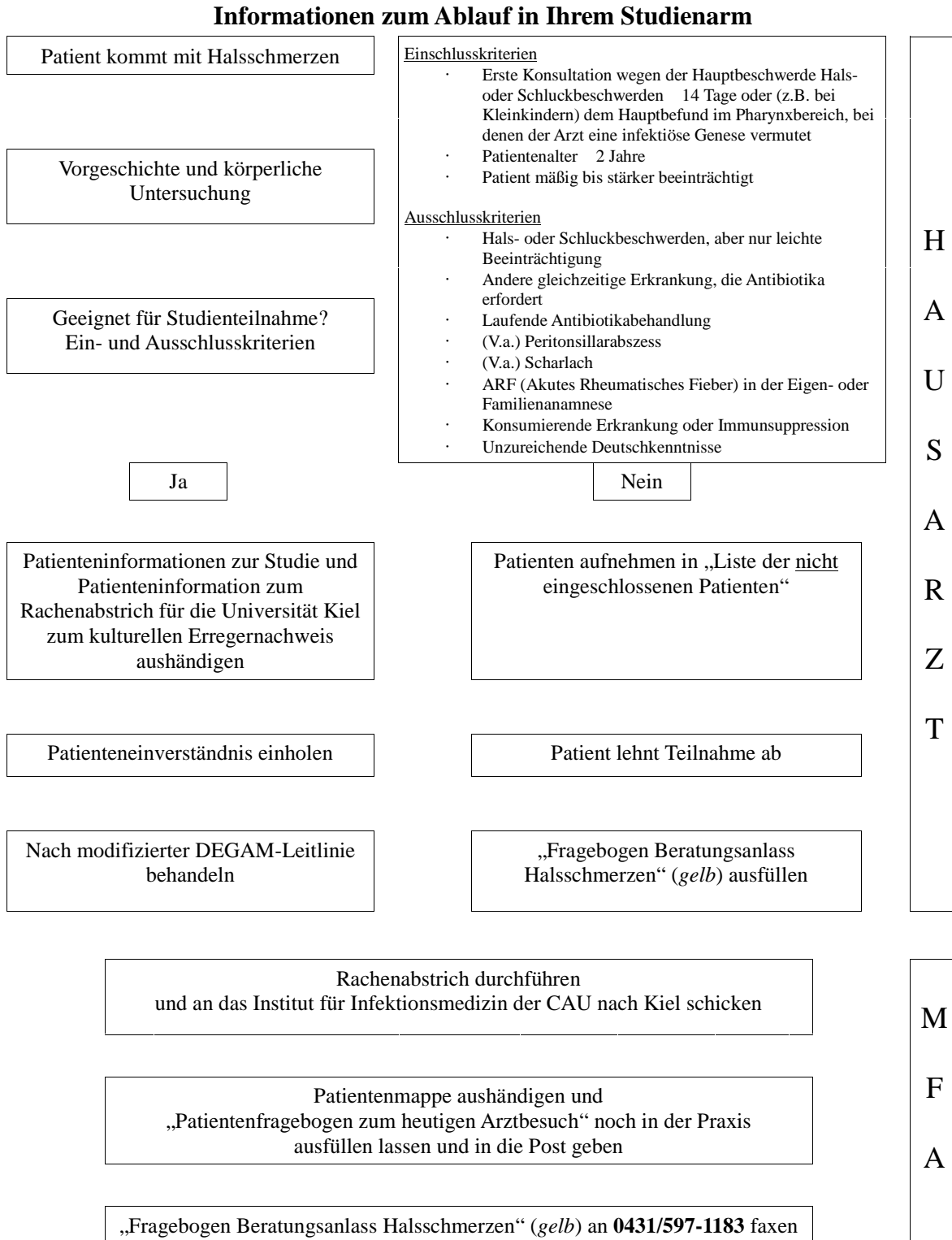
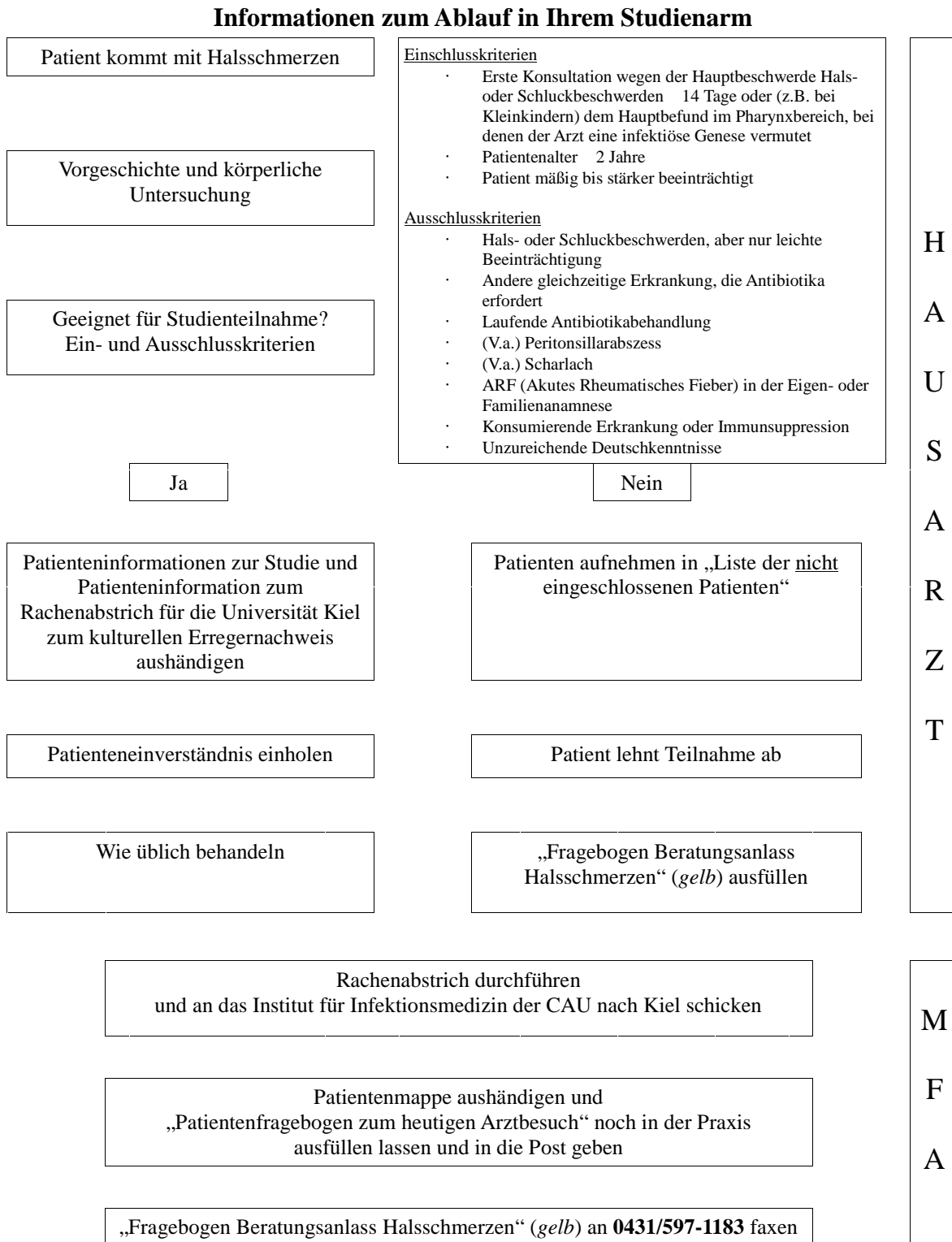


Abbildung 5: Flowchart für den Kontrollarm (UC)



## Checkliste Hauptstudie Halsschmerzen

Fragebögen Beratungsanlass „Halsschmerzen“  
mit Praxisstempel versehen.

### Studienablauf

Bitte jeden Patienten  
2 Jahre mit der Hauptbeschwerde „Halsschmerzen“ 14 Tagen  
und mäßiger bis stärkerer Beeinträchtigung zur Studienteilnahme einladen!

Ein- und Ausschlusskriterien beachten!

### Patienteneinwilligung

Jeder Patient muss vor der Teilnahme einwilligen.  
Dazu bitte den Patienten anhand des entsprechenden **Informationsblattes** aufklären und  
die dazugehörige **Einwilligungserklärung** vollständig ausfüllen.

Für den Rachenabstrich ist gesondert eine spezielle Einwilligung einzuholen.  
Dazu bitte auch den Patienten anhand des entsprechenden **Informationsblattes** aufklären  
und die dazugehörige **Einwilligungserklärung** vollständig ausfüllen.

#### **Zu beachten**

##### Einwilligung:

1. Für Kinder < 8 Jahren müssen die **Eltern/Erziehungsberechtigten** einwilligen und erhalten hierfür das entsprechende Informationsblatt und Einwilligungsformular
2. Bei Kindern/Jugendlichen 8 Jahre müssen die **Eltern/Erziehungsberechtigten** und auch die **Kinder und Jugendlichen** selbst einwilligen und erhalten hierfür entsprechende Kinderinformationsblatt und Einwilligungsformular
3. die Einwilligungserklärungen müssen von den Patienten (Eltern/Erziehungsberechtigten) unterschrieben werden und vom Arzt gegengezeichnet werden.

Jeder Patient erhält eine **Kopie** beider Einwilligungserklärungen.  
Die Originale werden im Ordner abgeheftet.

Nimmt ein Patient nicht an der Studie teil, so ist der jeweilige Grund  
in der **Liste für nicht-teilnehmende Patienten** anzukreuzen.

Abbildung 7: Checkliste und Flowchart für den Leitlinienarm (LL)

## Behandlung nach Leitlinie

### Partizipative Entscheidungsfindung bei Patienten mit Halsschmerzen

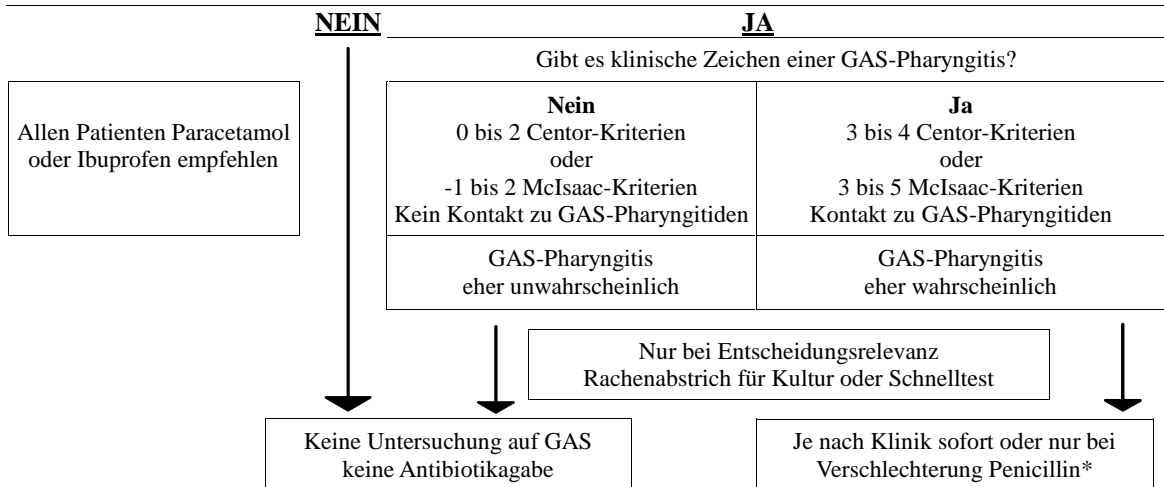
- Ermitteln Sie die Motive für den Arztbesuch und die Erwartungen
- Klären Sie den Patienten/ die Patientin / die Eltern auf über den zu erwartenden Spontanverlauf
- Weisen Sie hin auf die Unsicherheit der Diagnostik
- Klären Sie auf über die allenfalls moderate Wirkung von Antibiotika bei V.a. GAS-Pharyngitis, Nebenwirkungen und Resistenzprobleme
- Versuchen Sie, mit Hilfe der Scores und des Algorithmus gemeinsam mit dem Patienten / der Patientin / den Eltern zu einer Entscheidung zu kommen

Nutzen Sie die Kurzversion der Leitlinie, ggf. auch die Langversion

<b>Centor-Score</b>			<b>McIsaac-Score</b>		
Prädikatoren einer (GAS)-Pharyngitis bei Pat.>15J. (GAS-Prävalenz von 17%)			Prädikatoren einer (GAS)-Pharyngitis bei Pat. 3J. (GAS-Prävalenz von 17%)		
<b>4 Kriterien:</b>			<b>6 Kriterien:</b>		
Fieber in Anamnese (> 38°C)	1		Fieber in Anamnese oder Temp. > 38°C	1	
Fehlen von Husten	1		Fehlen von Husten	1	
Geschwollene vordere Halslymphknoten	1		Schmerzhafte vordere Halslymphknoten	1	
Tonsillenexsudate	1		Tonsillenschwellung oder -exsudate	1	
			Alter < 15 Jahre	1	
			Alter ≥ 45 Jahre	-1	
Zahl der Kriterien	Wahrscheinlichkeit von GAS im Rachenabstrich/Likelihood Ratio		Zahl der Kriterien	Wahrscheinlichkeit von GAS im Rachenabstrich/Likelihood Ratio	
4	~ 50-60%	LR 6,3	4 oder 5	~ 50%	LR 4,9
3	~ 30-35%	LR 2,1	3	~ 35%	LR 2,5
2	~ 15%	LR 0,75	2	~ 17%	LR 0,95
1	~ 6-7%	LR 0,3	1	~ 10%	LR 0,52
0	~ 2,5%	LR 0,16	-1 oder 0	~ 1%	LR 0,05

### Vorgehen bei Patienten mit Halsschmerzen in Zeiten und Zonen ohne GAS-Epidemien oder Hinweise auf ARF

Wird die Wirkung von Antibiotika als relevant eingeschätzt?  
(abhängig vom Schweregrad der Erkrankung)



\*bei Penicillinunverträglichkeit Erythromycin



Abbildung 8: Checkliste und Flowchart für den modifizierten Leitlinienarm

## Behandlung nach modifizierten Leitlinie

### Partizipative Entscheidungsfindung bei Patienten mit Halsschmerzen

- Ermitteln Sie die Motive für den Arztbesuch und die Erwartungen
- Klären Sie den Patienten/ die Patientin / die Eltern auf über den zu erwartenden Spontanverlauf
- Weisen Sie hin auf die Unsicherheit der Diagnostik
- Klären Sie auf über die allenfalls moderate Wirkung von Antibiotika bei V.a. GAS-Pharyngitis, Nebenwirkungen und Resistenzprobleme
- Versuchen Sie, mit Hilfe der Scores und des Algorithmus gemeinsam mit dem Patienten / der Patientin / den Eltern zu einer Entscheidung zu kommen

Nutzen Sie die Kurzversion der Leitlinie, ggf. auch die Langversion

Centor-Score			McIsaac-Score		
Prädiktoren einer (GAS)-Pharyngitis bei Pat.>15J. (GAS-Prävalenz von 17%)			Prädiktoren einer (GAS)-Pharyngitis bei Pat. 3J. (GAS-Prävalenz von 17%)		
<b>4 Kriterien:</b>			<b>6 Kriterien:</b>		
Fieber in Anamnese (> 38°C)	1		Fieber in Anamnese oder Temp. > 38°C	1	
Fehlen von Husten	1		Fehlen von Husten	1	
Geschwollene vordere Halslymphknoten	1		Schmerzhafte vordere Halslymphknoten	1	
Tonsillenexsudate	1		Tonsillenschwellung oder -exsudate	1	
			Alter < 15 Jahre	1	
			Alter ≥ 45 Jahre	-1	
Zahl der Kriterien	Wahrscheinlichkeit von GAS im Rachenabstrich/Likelihood Ratio		Zahl der Kriterien	Wahrscheinlichkeit von GAS im Rachenabstrich/Likelihood Ratio	
4	~ 50-60%	LR 6,3	4 oder 5	~ 50%	LR 4,9
3	~ 30-35%	LR 2,1	3	~ 35%	LR 2,5
2	~ 15%	LR 0,75	2	~ 17%	LR 0,95
1	~ 6-7%	LR 0,3	1	~ 10%	LR 0,52
0	~ 2,5%	LR 0,16	-1 oder 0	~ 1%	LR 0,05

### Vorgehen bei Patienten mit Halsschmerzen in Zeiten und Zonen ohne GAS-Epidemien oder Hinweise auf ARF

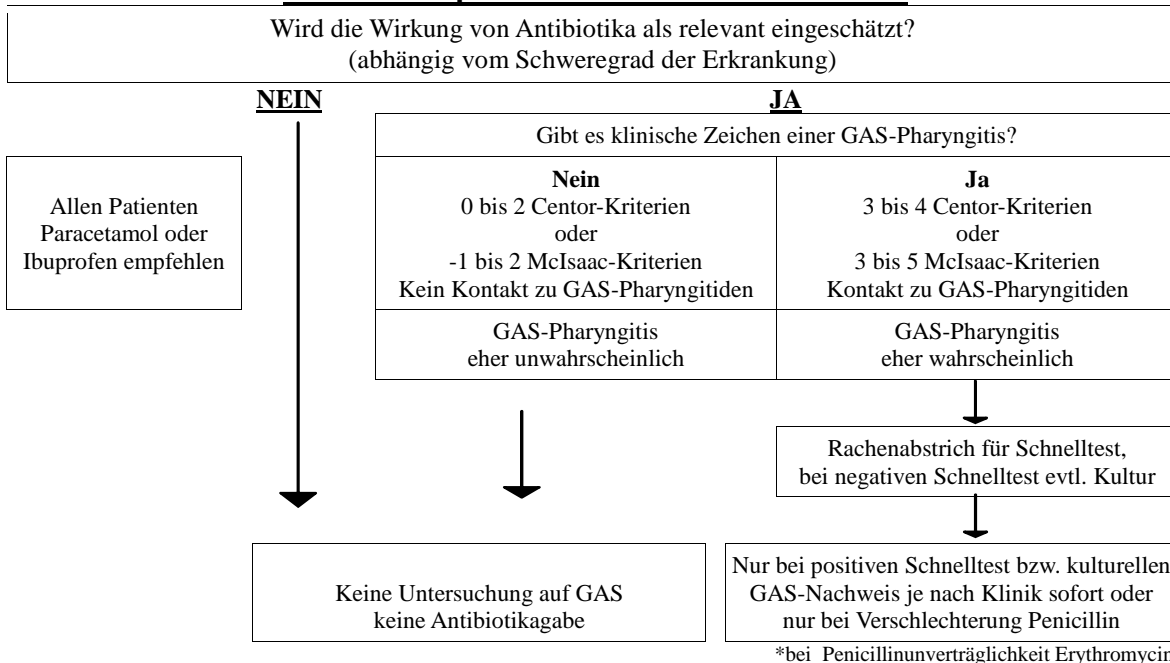


Abbildung 9: Informationen für die Ärzte

## Patientendokumentation

Ausfüllen eines Fragebogens für *jeden* Patienten  
**2 Jahre mit Hauptbeschwerde Halsschmerzen 14 Tagen**

### zu beachten

#### Fußnoten im Fragebogen

1. **Die Art der Temperaturmessung ist egal**
2. **Das Ergebnis des Studienabstrichs für Kiel kann den Praxen nicht mitgeteilt werden, daher nehmen Sie bitte bei Relevanz für die Behandlung einen gesonderten Rachenabstrich ab.**
3. **Bei Komplikationen, ungewöhnlichen Krankheitsbildern oder Besonderheiten gerne den Kommentarteil nutzen**

Einfügen der jeweiligen praxisinternen **Patientennummer**  
auf der Rückseite jedes Fragebogens.

Fragebogen-Vorderseite **zeitnah** nach vorliegender Einwilligung an  
**0431/ 597 – 1183** faxen,  
Fragebogen unter „ausgefüllte Formulare“ abheften.

## Rachenabstrich

Bei **jedem** in die Studie eingeschlossenen Patienten Rachenabstrich durchführen.  
**Studieninterne Patientennummer** auf das Röhrchen und das Begleitschreiben kleben  
(*Aufkleber in Patientenmappe*) und **Entnahmedatum** auf Begleitschreiben eintragen.  
**Rachenabstrich** und **Begleitschreiben** in der adressierten, frankierten **Faltschachtel**  
an das Institut für Infektionsmedizin der CAU in Kiel senden.

## Patientenmappe

Jedem Patienten ist eine Patientenmappe mit einem „**Fragebogen zum heutigen Arztbesuch**“ und einem **Patiententagebuch** mit Rückumschlägen auszuhändigen.

### zu beachten

Bei Abnahme des Rachenabstrichs und beim Aushändigen der Patientenmappe  
bitte die **studieninterne Patientennummer**  
abgleichen: diese muss mit der **laufenden Nummer** auf dem  
Fragebogen Beratungsanlass „Halsschmerzen“ übereinstimmen

Abbildung 10: Anleitung und Begleitschreiben für den Rachenabstrich

**ANLEITUNG ZUR RICHTIGEN DURCHFÜHRUNG  
EINES RACHENABSTRICHES  
(AMERICAN HEART ASSOCIATION)**

→ DIEREKTE SICHT UND GUTE BELEUCHTUNG

→ WATTETRÄGER ROLLEND-REIBEND ÜBER DIE HINTERE RACHENWAND FÜHREN

→ BERÜHRUNG DER ZUNGE UND WANGENSCHLEIMHAUT VERMEIDEN

Ansprechpartner: Fr.B.Blunck Feldstr. 10-12;Kiel;Schleswig-Holstein;24105  
E-mail [office@allgemeinmedizin.uni-kiel.de](mailto:office@allgemeinmedizin.uni-kiel.de) Tel: 0431 597-2226 Fax 0431 597-1

**Begleitschreiben zur mikrobiologischen Begutachtung**

**Untersuchung auf Gruppe-A-Streptokokken  
Projekt „H A L S“  
Institut für Allgemeinmedizin  
Schwanenweg 20, 24105 Kiel  
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. Stefan Schreiber  
Projektleiterin: Dr. Hannelore Wächtler**

Prof. Dr. med. H. Fickenschner  
Institut für Infektionsmedizin im UK S-H  
Bakteriologische Diagnostik  
Brunswiker Str.4,24105 Kiel

**Eingangsdatum:** \_\_\_\_\_  
**Laboruntersuchungs-Nr.:**  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Anschrift der Arztpraxis:**

**Studieninterne Patientenummer:**  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

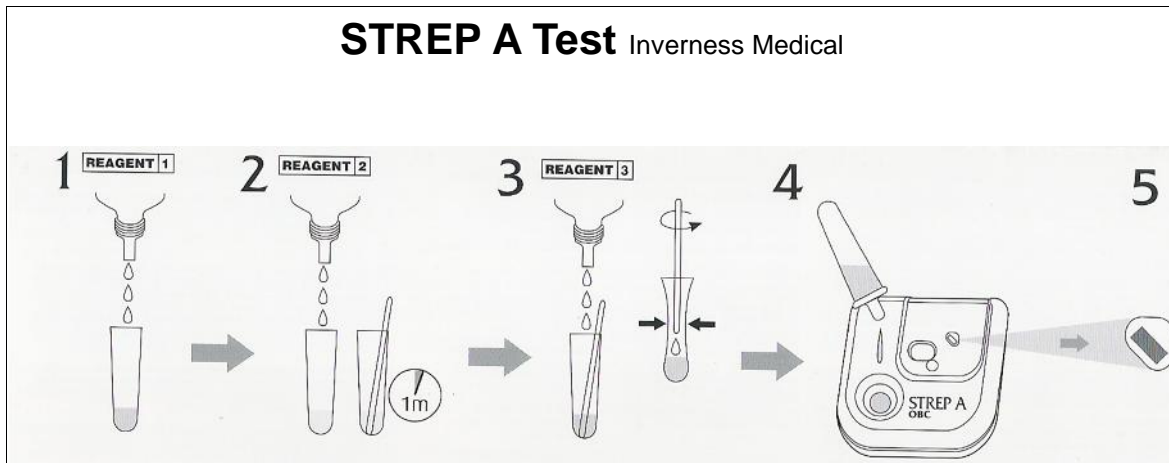


.....  
Datum

.....  
Unterschrift des einsendenden Arztes

Ansprechpartner: Fr.B.Blunck Feldstr. 10-12;Kiel;Schleswig-Holstein;24105  
E-mail [office@allgemeinmedizin.uni-kiel.de](mailto:office@allgemeinmedizin.uni-kiel.de) Tel: 0431 597-2226 Fax 0431 597-1

Abbildung 11: Anleitung für den Schnelltest



1.) 3 Tropfen Reagenz 1 rosa

2.) 3 Tropfen Reagenz 2 → gelb

Tupfer mit Abstrichmaterial in das Röhrchen einführen  
schnell hin- und herdrehen, gründlich mischen, min. 1min, max. 30min

3.) 3 Tropfen Reagenz 3

Tupfer schnell hin- und herdrehen, gründlich mischen → rosa

Flüssigkeit gründlich aus dem Tupfer auspressen, indem der Rand des  
Extraktionsröhrchens zwischen Daumen und Zeigefinger  
zusammengedrückt

und der Tupfer vorsichtig unter Drehen aus dem Röhrchen herausgezogen  
wird

4.) Tropfkappe auf das Extraktionsröhrchen setzen

Den gesamten Inhalt des Extraktionsröhrchens tröpfchenweise in die  
Probenwanne der Reaktionsplatte geben.

5.) Testergebnis erst ablesen, wenn sich Testende - Fenster nach ca. 5min  
rosa bzw. rot verfärbt hat, spätestens nach 10min

**TESTERGEBNIS IM GROSSEN FENSTER IN DER MITTE ABLESEN**

**+ POSITIV**

**- NEGATIV**

Quelle: Produktbeschreibung „Strep A Test“ der Firma inverness medical

## 7.2 Informationen und Einwilligungen für die Patienten

Abbildung 12: Patienteninformation und Einwilligungserklärungen, Kinder < 8 Jahre

Institut für Allgemeinmedizin  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Medizinische Fakultät

### **HALS Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien**

#### **Patienteninformation**

Liebe Eltern, sehr geehrte/r Erziehungsberechtigte/r,

Ihre Tochter/ Ihr Sohn wird heute von Ihrem Hausarzt wegen Halsschmerzen behandelt. Die Praxis Ihres/er Hausarztes/ärztin nimmt an der wissenschaftlichen Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ des Instituts für Allgemeinmedizin der Christian-Albrechts-Universität in Kiel teil. Wir bitten Sie deshalb ganz herzlich darum, Ihr Kind an der Studie teilnehmen zu lassen.

In dieser Studie soll untersucht werden, ob und wie zwei verschiedene neue Leitlinien zum Thema „Halsschmerzen“ das Vorgehen der Hausärzte und besonders die Antibiotikaverordnungen beeinflussen gegenüber dem üblichen ärztlichen Vorgehen. Die Leitlinien sind Handlungsempfehlungen, die wissenschaftlich gut begründet sind und die sich nur in der Empfehlung zu einem bestimmten Schnelltest unterscheiden. Es entstehen für Ihr Kind durch die Studie keine Vor- oder Nachteile oder Risiken.

An der Studie nehmen etwa 75 Hausarztpraxen in Schleswig-Holstein teil. Um die beiden Leitlinien-Strategien und die übliche Behandlung vergleichen zu können, sind diese Praxen nach dem Zufallsprinzip auf drei Studienarme aufgeteilt. Ihre Hausarztpraxis gehört zu einem der Arme, in dem für die Behandlung eine Leitlinie angewandt wird/gehört zum Arm mit der üblichen Behandlung. Das heißt, Ihre Behandlung erfolgt wie sonst auch.

Ihr/e Hausarzt/ärztin wird einen Fragebogen über die heutige Behandlung Ihres Kindes ausfüllen. Der Fragebogen ist mit einer Code-Nummer versehen und besteht aus zwei Seiten. Die Vorderseite mit medizinischen Angaben zur heutigen Behandlung wird von der Praxis an uns gefaxt. Der Name Ihres Kindes oder andere persönliche Daten wie Adresse oder Telefonnummer sind nicht verzeichnet. Damit Ihre Hausarztpraxis aber eventuelle Rückfragen von uns beantworten kann, wird auf der Rückseite des Fragebogens die praxisinterne Patientenummer Ihres Kindes vermerkt. Diese Rückseite mit der Patientenummer bleibt jedoch in der Praxis und wird nicht an uns weitergegeben.

Zusätzlich wird bei Ihrem Kind ein Rachenabstrich durchgeführt und das gewonnene Material mikrobiologisch für die Studie untersucht. Dafür gibt es das andere Informations- und Einwilligungsblatt.

Anschließend erhalten Sie für Ihr Kind einen Fragebogen zum heutigen Arztbesuch, den Sie bitte noch in der Praxis ausfüllen und in einem vorbereiteten Umschlag verschlossen für die Post in der Praxis abgeben oder selbst in den Briefkasten werfen. Zusätzlich erhält Ihr Kind ein Tagebuch zum Verlauf seiner Erkrankung, das Sie gemeinsam für die Dauer von 10 Tagen jeden Abend zu Hause ausfüllen müssen. Dabei nimmt das Ausfüllen nur ca. 2-5 Minuten täglich in Anspruch. Nach Ende der zehn Tage schicken Sie das Tagebuch in einem beiliegenden frankierten Umschlag an die Studienzentrale. Ein/e Mitarbeiter/in der Studie wird Sie möglicherweise anrufen wollen wegen Rückfragen oder um Sie an das Abschicken der Daten zu erinnern. Wir bitten Sie daher ganz herzlich, auf dem Fragebogen zum heutigen Arztbesuch Ihre telefonische Erreichbarkeit anzugeben. Sofort nach Abschluss der Datenerhebung werden wir die Telefonnummer unkenntlich machen und sie auch auf keinen Fall in irgendeiner anderen Form weiter behalten.

Die Studie soll 8 bis 12 Wochen dauern. Wir wollen die Behandlung von insgesamt 600 Halsschmerzpatienten erfassen.

Die erhobenen Daten werden nach Abschluss der Studie für einen Zeitraum von 10 Jahren gespeichert und vom Studienteam ausgewertet. Danach werden alle Daten vernichtet.

Durch Ihre Zustimmung helfen Sie mit, die Behandlung von Halsschmerzen in der Hausarztpraxis zu erfassen.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile abgebrochen werden.

**Vielen Dank für Ihr Interesse**

**HALS**  
**Halsschmerzen und Antibiotika**  
**Leitlinien Strategien**

**Einverständniserklärung Patient/in, Eltern/Erziehungsberechtigte/r**

Wir, \_\_\_\_\_, wurden heute von unserer Ärztin / unserem Arzt, Frau/Herrn \_\_\_\_\_ vollständig über Wesen und Bedeutung der wissenschaftlichen Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ aufgeklärt. Wir haben die Patienteninformation hierzu gelesen.

Wir hatten die Möglichkeit, Fragen zu stellen und haben die Antworten verstanden.

Wir hatten ausreichend Zeit, uns für oder gegen die Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden, und wissen, dass die Teilnahme freiwillig ist.

Die Zustimmung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig für den/ die Patienten/in auswirkt.

Wir erklären uns damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei der Christian-Albrechts-Universität in Kiel für einen Zeitraum von 10 Jahren gespeichert und vom Team der Studie ausgewertet werden.

Wir erklären hiermit unser Einverständnis, dass \_\_\_\_\_ an der Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ teilnimmt, und haben eine Kopie dieser Einverständniserklärung erhalten.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum                                  Name, Vorname                                  Unterschrift (Elternteil/Erziehungsberechtigte/r)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum                                  Name, Vorname                                  Unterschrift (Elternteil/Erziehungsberechtigte/r)

Bei Erreichbarkeit nur eines Erziehungsberechtigten:

Der nicht-anwesende zweite Erziehungsberechtigte ist ebenfalls mit der Teilnahme einverstanden:

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum                                  Name, Vorname                                  Unterschrift (Elternteil/Erziehungsberechtigte/r)

Ich bestätige, dass ich die Eltern/ Erziehungsberechtigten des oben genannten Patienten und auch den Patienten selbst (sofern er mindestens acht Jahre alt ist), die ihr Einverständnis für die Teilnahme gegeben haben, bezüglich Zweck, Nutzen und Art der Studie aufgeklärt habe.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum    Unterschrift (Arzt/Ärztin)

Institut für Allgemeinmedizin  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Medizinische Fakultät

**HALS**  
**Halsschmerzen und Antibiotika**  
**Leitlinien Strategien**

Name des Kindes: \_\_\_\_\_  
Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

**Informationsblatt und Einverständniserklärung für wissenschaftliche  
Untersuchungen an körpereigenem Material**

Sehr geehrte Eltern, sehr geehrte/r Erziehungsberechtigte/r,  
nach Artikel 1 und 2 des Grundgesetzes haben Sie ein sogenanntes *Informationelles Selbstbestimmungsrecht*. Das bedeutet für die Medizin, dass wir wissenschaftliche Untersuchungen an körpereigenem Material Ihres Kindes nur durchführen dürfen, wenn Sie damit einverstanden sind und wenn wir Sie vorher darüber aufgeklärt haben. Diese Untersuchungen dienen der Erforschung von Krankheiten und der Entwicklung neuer Behandlungen und werden zum Nutzen von Patienten durchgeführt, auch wenn Ihr Kind im Einzelfall persönlich keinen Vorteil davon hat. Die Praxis Ihres/er Hausarztes/ärztin nimmt an der Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ des Instituts für Allgemeinmedizin der Universität Kiel zum Thema Halsschmerzen teil. Dazu wird auch ein Rachenabstrich durchgeführt und mikrobiologisch ausgewertet. Der Rachenabstrich wird mit derselben Code-Nummer wie die anderen zur Erkrankung Ihres Kindes erhobenen Daten verschlüsselt.  
Alle Untersuchungen unterliegen streng dem Datenschutz und der ärztlichen Schweigepflicht, sind also für Unbefugte nicht zugänglich. Behörden, Versicherungen und „interessierte Institutionen“ bekommen keine Auskunft. Aus der Teilnahme Ihres Kindes an dem Forschungsprojekt können Sie keine finanziellen Ansprüche ableiten. Die Proben werden vernichtet, die erhobenen Ergebnisse 10 Jahre aufbewahrt und anschließend ebenfalls vernichtet.

Ich/ Wir wurde/n über das Vorhaben von meiner Ärztin meinem Arzt umfassend informiert und aufgeklärt und gebe/n mein/ unser Einverständnis freiwillig. Wenn ich/ wir nicht zustimme/n, hat unsere Tochter/ unser Sohn keine Nachteile. Die Zustimmung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. In diesem Fall werden noch nicht anonymisierte Proben und Daten vernichtet.

Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift Ärztin/Arzt

Unterschrift Eltern/Erziehungsberechtigte

Bei Erreichbarkeit nur eines Erziehungsberechtigten:

Der nicht-anwesende zweite Erziehungsberechtigte ist ebenfalls mit der Teilnahme einverstanden:

Name, Vorname

Unterschrift des anwesenden Elternteils oder Erziehungsberechtigten

## Abbildung 13: Patienteninformation und Einwilligungserklärungen, Kinder 8 – 18 Jahre

Institut für Allgemeinmedizin  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Medizinische Fakultät

### **HALS Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien**

#### **Patienteninformation für Kinder und Jugendliche**

Liebe Patientin, lieber Patient,

Du bist heute zu Deinem/er Hausarzt/ärztin gekommen, weil Du Halsschmerzen hast.

Das Institut für Allgemeinmedizin der Universität in Kiel führt gerade eine Untersuchung über Halsschmerzen durch, und die Praxis Deines/er Hausarztes/ärztin macht auch mit. Die Untersuchung heißt „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“. Wir gehören zum Studienteam des Instituts und bitten Dich herzlich, auch bei dieser Untersuchung mitzumachen.

Wir wollen untersuchen, wie Dich Dein/e Hausarzt/ärztin behandelt, damit die Halsschmerzen wieder besser werden. Insgesamt wollen wir in 75 Hausarztpraxen in Schleswig-Holstein die Behandlung von etwa 600 jungen und älteren Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen erfassen.

Deine/e Hausarzt/ärztin wird Dich nach einer Leitlinie, sozusagen einem „Kochrezept“ der Medizin untersuchen und behandeln. Zusätzlich wird er / sie einen Rachenabstrich durchführen. Diese Untersuchung ist nicht schmerzhaft und dauert nur einige Sekunden. Damit untersuchen wir, ob bestimmte Krankheitserreger in deiner Mundhöhle leben. Dann wird Dein Arzt / Deine Ärztin einen Fragebogen über die Behandlung ausfüllen und an uns schicken. Danach bekommst Du selbst auch einen Fragebogen zu Deinem Arztbesuch heute, den Du bitte noch in der Praxis mit Deinen Eltern ausfüllen sollst und in einem vorbereiteten Umschlag verschlossen für die Post in der Praxis abgeben oder selbst in den nächsten Briefkasten werfen kannst. Außerdem bekommst Du ein Tagebuch, in dem Du mit Deinen Eltern die nächsten 10 Tage jeden Abend zu Hause ankreuzen sollst, wie es Dir geht. Das dauert nur ca. 2-5 Minuten am Tag. Nach Ende der zehn Tage schickst Du das Tagebuch an uns. Einen Umschlag mit der Adresse bekommst Du dazu.

Nur unsere Mitarbeiter dürfen sich die Unterlagen ansehen. Dein Name und Deine Adresse stehen nicht drauf. Sie werden in Deiner Hausarztpraxis geheim gehalten.

Die Angaben auf dem Fragebogen werden 10 Jahre lang aufgehoben und in dieser Zeit von uns ausgewertet. Danach werden sie vernichtet.

Ein/e Mitarbeiter/in der Studie wird möglicherweise bei Euch anrufen wollen wegen Rückfragen oder um an das Abschicken des Tagebuchs zu erinnern. Wir bitten Dich daher ganz herzlich, auf dem Fragebogen zum heutigen Arztbesuch Eure telefonische Erreichbarkeit anzugeben. Sofort nach Abschluss der Datenerhebung werden wir die Telefonnummer unkenntlich machen und sie auch auf keinen Fall in irgendeiner anderen Form weiter behalten.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Du bei unserer Studie mitmachst!

Natürlich darfst Du zu allen Dingen Fragen stellen und auch NEIN sagen, wenn Du nicht teilnehmen möchtest.

**Herzlichen Dank**



**HALS**  
**Halsschmerzen und Antibiotika**  
**Leitlinien Strategien**

**Einverständniserklärung Patient/in, Eltern/Erziehungsberechtigte/r**

Wir, \_\_\_\_\_, wurden heute von unserer Ärztin /unserem Arzt, Frau/Herrn \_\_\_\_\_ vollständig über Wesen und Bedeutung der wissenschaftlichen Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ aufgeklärt. Wir haben die Patienteninformation hierzu gelesen.

Wir hatten die Möglichkeit, Fragen zu stellen und haben die Antworten verstanden.

Wir hatten ausreichend Zeit, uns für oder gegen die Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden, und wissen, dass die Teilnahme freiwillig ist.

Die Zustimmung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig für den/ die Patienten/in auswirkt.

Wir erklären uns damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei der Christian-Albrechts-Universität in Kiel für einen Zeitraum von 10 Jahren gespeichert und vom Team der Studie ausgewertet werden.

Wir erklären hiermit unser Einverständnis, dass \_\_\_\_\_ an der Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ teilnimmt, und haben eine Kopie dieser Einverständniserklärung erhalten.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum                      Name, Vorname      Unterschrift (Patientin/Patient)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum                      Name, Vorname      Unterschrift (Elternteil/Erziehungsberechtigte/r)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum                      Name, Vorname      Unterschrift (Elternteil/Erziehungsberechtigte/r)

Bei Erreichbarkeit nur eines Erziehungsberechtigten:

Der nicht-anwesende zweite Erziehungsberechtigte ist ebenfalls mit der Teilnahme einverstanden:

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum                      Name, Vorname      Unterschrift (Elternteil/Erziehungsberechtigte/r)

Ich bestätige, dass ich die Eltern/ Erziehungsberechtigten des oben genannten Patienten und auch den Patienten selbst (sofern er mindestens acht Jahre alt ist), die ihr Einverständnis für die Teilnahme gegeben haben, bezüglich Zweck, Nutzen und Art der Studie aufgeklärt habe.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum    Unterschrift (Arzt/Ärztin)

**HALS  
Halsschmerzen und Antibiotika  
Leitlinien Strategien**

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

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

**Informationsblatt und Einverständniserklärung für wissenschaftliche  
Untersuchungen an körpereigenem Material**

Liebe Patientin, lieber Patient,  
wir möchten für die Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ bei Dir einen Rachenabstrich durchführen. Dafür brauchen wir Dein Einverständnis. Diese Untersuchung dient der Erforschung von Halsentzündungen und der Entwicklung neuer Behandlungen. Sie ist nicht schmerzhaft und dauert nur einige Sekunden. Nur das Studienteam darf sich die Ergebnisse dieser Untersuchung ansehen.  
Die Proben werden vernichtet, die erhobenen Ergebnisse 10 Jahre aufbewahrt und anschließend ebenfalls vernichtet. Wir würden uns sehr freuen, wenn Du mit dieser Untersuchung einverstanden bist.  
Natürlich darfst Du zu allen Dingen Fragen stellen und auch NEIN sagen, wenn Du diese Untersuchung nicht machen lassen möchtest.

Sehr geehrte Eltern, sehr geehrte/r Erziehungsberechtigte/r,  
nach Artikel 1 und 2 des Grundgesetzes haben Sie ein sogenanntes *Informationelles Selbstbestimmungsrecht*. Das bedeutet für die Medizin, dass wir wissenschaftliche Untersuchungen an körpereigenem Material Ihres Kindes nur durchführen dürfen, wenn Sie damit einverstanden sind und wenn wir Sie vorher darüber aufgeklärt haben.  
Diese Untersuchungen dienen der Erforschung von Krankheiten und der Entwicklung neuer Behandlungen und werden zum Nutzen von Patienten durchgeführt, auch wenn Ihr Kind im Einzelfall persönlich keinen Vorteil davon hat. Die Praxis Ihres/er Hausarztes/ärztin nimmt an der Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ des Instituts für Allgemeinmedizin der Universität Kiel zum Thema Halsschmerzen teil. Dazu wird auch ein Rachenabstrich durchgeführt und mikrobiologisch ausgewertet. Der Rachenabstrich wird mit derselben Code-Nummer wie die anderen zur Erkrankung Ihres Kindes erhobenen Daten verschlüsselt.  
Alle Untersuchungen unterliegen streng dem Datenschutz und der ärztlichen Schweigepflicht, sind also für Unbefugte nicht zugänglich. Behörden, Versicherungen und „interessierte Institutionen“ bekommen keine Auskunft. Aus der Teilnahme Ihres Kindes an dem Forschungsprojekt können Sie keine finanziellen Ansprüche ableiten. Die Proben werden vernichtet, die erhobenen Ergebnisse 10 Jahre aufbewahrt und anschließend ebenfalls vernichtet.

Ich/ Wir wurde/n über das Vorhaben von meiner Ärztin meinem Arzt umfassend informiert und aufgeklärt und gebe/n mein/ unser Einverständnis freiwillig. Wenn ich/ wir nicht zustimme/n, hat unsere Tochter/ unser Sohn keine Nachteile. Die Zustimmung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. In diesem Fall werden noch nicht anonymisierte Proben und Daten vernichtet.

Datum \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Patientin/Patient

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Ärztin/Arzt

**HALS**  
**Halsschmerzen und Antibiotika**  
**Leitlinien Strategien**

Name des Kindes: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

**Informationsblatt und Einverständniserklärung für wissenschaftliche  
Untersuchungen an körpereigenem Material**

Sehr geehrte Eltern, sehr geehrte/r Erziehungsberechtigte/r,  
nach Artikel 1 und 2 des Grundgesetzes haben Sie ein sogenanntes *Informationelles Selbstbestimmungsrecht*. Das bedeutet für die Medizin, dass wir wissenschaftliche Untersuchungen an körpereigenem Material Ihres Kindes nur durchführen dürfen, wenn Sie damit einverstanden sind und wenn wir Sie vorher darüber aufgeklärt haben. Diese Untersuchungen dienen der Erforschung von Krankheiten und der Entwicklung neuer Behandlungen und werden zum Nutzen von Patienten durchgeführt, auch wenn Ihr Kind im Einzelfall persönlich keinen Vorteil davon hat. Die Praxis Ihres/er Hausarztes/ärztin nimmt an der Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ des Instituts für Allgemeinmedizin der Universität Kiel zum Thema Halsschmerzen teil. Dazu wird auch ein Rachenabstrich durchgeführt und mikrobiologisch ausgewertet. Der Rachenabstrich wird mit derselben Code-Nummer wie die anderen zur Erkrankung Ihres Kindes erhobenen Daten verschlüsselt. Alle Untersuchungen unterliegen streng dem Datenschutz und der ärztlichen Schweigepflicht, sind also für Unbefugte nicht zugänglich. Behörden, Versicherungen und „interessierte Institutionen“ bekommen keine Auskunft. Aus der Teilnahme Ihres Kindes an dem Forschungsprojekt können Sie keine finanziellen Ansprüche ableiten. Die Proben werden vernichtet, die erhobenen Ergebnisse 10 Jahre aufbewahrt und anschließend ebenfalls vernichtet.

Ich/ Wir wurde/n über das Vorhaben von meiner Ärztin meinem Arzt umfassend informiert und aufgeklärt und gebe/n mein/ unser Einverständnis freiwillig. Wenn ich/ wir nicht zustimme/n, hat unsere Tochter/ unser Sohn keine Nachteile. Die Zustimmung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. In diesem Fall werden noch nicht anonymisierte Proben und Daten vernichtet.

Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift Ärztin/Arzt

Unterschrift Eltern/Erziehungsberechtigte

Bei Erreichbarkeit nur eines Erziehungsberechtigten:

Der nicht-anwesende zweite Erziehungsberechtigte ist ebenfalls mit der Teilnahme einverstanden:

Name, Vorname

Unterschrift des anwesenden Elternteils oder Erziehungsberechtigten

## Abbildung 14: Patienteninformation und Einwilligungserklärungen, Erwachsene

Institut für Allgemeinmedizin  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Medizinische Fakultät

### **HALS Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien**

#### **Patienteninformation**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben heute Ihren/e Hausarzt/ärztin wegen Halsschmerzen aufgesucht. Die Praxis Ihres/er Hausarztes/ärztin nimmt an der wissenschaftlichen Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ des Instituts für Allgemeinmedizin der Christian-Albrechts-Universität in Kiel teil. Wir möchten Sie deshalb ganz herzlich zur Teilnahme einladen.

In dieser Studie soll untersucht werden, ob und wie zwei verschiedene neue Leitlinien zum Thema „Halsschmerzen“ das Vorgehen der Hausärzte und besonders die Antibiotikaverordnungen beeinflussen gegenüber dem üblichen ärztlichen Vorgehen. Die Leitlinien sind Handlungsempfehlungen, die wissenschaftlich gut begründet sind und die sich nur in der Empfehlung zu einem bestimmten Schnelltest unterscheiden. Es entstehen für Sie als Patienten durch die Studie keine Vor- oder Nachteile oder Risiken.

An der Studie nehmen etwa 75 Hausarztpraxen in Schleswig-Holstein teil. Um die beiden Leitlinien-Strategien und die übliche Behandlung vergleichen zu können, sind diese Praxen nach dem Zufallsprinzip auf drei Studienarme aufgeteilt. Ihre Hausarztpraxis gehört zu einem der Arme, in dem für die Behandlung eine Leitlinie angewandt wird/gehört zum Arm mit der üblichen Behandlung. Das heißt, Ihre Behandlung erfolgt wie sonst auch.

Ihr/e Hausarzt/ärztin wird einen Fragebogen über die heutige Behandlung ausfüllen. Der Fragebogen ist mit einer Code-Nummer versehen und besteht aus zwei Seiten. Die Vorderseite mit medizinischen Angaben zur heutigen Behandlung wird von der Praxis an uns gefaxt. Ihr Name oder andere persönliche Daten wie Adresse oder Telefonnummer sind nicht verzeichnet. Damit Ihre Hausarztpraxis aber eventuelle Rückfragen von uns beantworten kann, wird auf der Rückseite des Fragebogens Ihre praxisinterne Patientennummer vermerkt. Diese Rückseite mit der Patientennummer bleibt jedoch in der Praxis und wird nicht an uns weitergegeben.

Zusätzlich wird bei Ihnen ein Rachenabstrich durchgeführt und das gewonnene Material mikrobiologisch für die Studie untersucht. Dafür gibt es das andere Informations- und Einwilligungsblatt.

Anschließend erhalten Sie einen Fragebogen zum heutigen Arztbesuch, den Sie bitte noch in der Praxis ausfüllen und in einem vorbereiteten Umschlag verschlossen für die Post in der Praxis abgeben oder selbst in den Briefkasten werfen. Zusätzlich erhalten Sie ein Tagebuch zum Verlauf Ihrer Erkrankung, das Sie für die Dauer von 10 Tagen jeden Abend zu Hause ausfüllen müssen. Dabei nimmt das Ausfüllen nur ca. 2-5 Minuten täglich in Anspruch. Nach Ende der zehn Tage schicken Sie das Tagebuch in einem beiliegenden frankierten Umschlag an die Studienzentrale. Ein/e Mitarbeiter/in der Studie wird Sie möglicherweise anrufen wollen wegen Rückfragen oder um Sie an das Abschieken der Daten zu erinnern. Wir bitten Sie daher ganz herzlich, auf dem Fragebogen zum heutigen Arztbesuch Ihre telefonische Erreichbarkeit anzugeben. Sofort nach Abschluss der Datenerhebung werden wir die Telefonnummer unkenntlich machen und sie auch auf keinen Fall in irgendeiner anderen Form weiter behalten.

Die Studie soll 8 bis 12 Wochen dauern. Wir wollen die Behandlung von insgesamt 600 Halsschmerzpatienten erfassen.

Die erhobenen Daten werden nach Abschluss der Studie für einen Zeitraum von 10 Jahren gespeichert und vom Studienteam ausgewertet. Danach werden alle Daten vernichtet.

Durch Ihre Zustimmung helfen Sie mit, die Behandlung von Halsschmerzen in der Hausarztpraxis zu erfassen.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile abgebrochen werden.

**Vielen Dank für Ihr Interesse**

**HALS  
Halsschmerzen und Antibiotika  
Leitlinien Strategien**

**Einverständniserklärung Patientin / Patient**

Ich, \_\_\_\_\_, wurde heute von meiner Ärztin / meinem Arzt, Frau/Herrn \_\_\_\_\_ vollständig über Wesen und Bedeutung der wissenschaftlichen Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ aufgeklärt. Ich habe die Patienteninformation hierzu gelesen.

Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen und habe die Antworten verstanden.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden, und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist.

Meine Zustimmung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig für mich auswirkt.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei der Christian-Albrechts-Universität in Kiel für einen Zeitraum von 10 Jahren gespeichert und vom Team der Studie ausgewertet werden.

Ich erkläre mich hiermit bereit, an der Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ teilzunehmen, und habe eine Kopie dieser Einverständniserklärung erhalten.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum                      Name, Vorname      Unterschrift (Patientin/Patient)

Ich bestätige, dass ich oben genannte/en Patientin/en, der sein Einverständnis für die Teilnahme gegeben hat, bezüglich Zweck, Nutzen und Art der Studie aufgeklärt habe.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum    Unterschrift (Arzt/Ärztin)

**HALS**  
**Halsschmerzen und Antibiotika**  
**Leitlinien Strategien**

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

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

**Informationsblatt und Einverständniserklärung für wissenschaftliche  
Untersuchungen an körpereigenem Material**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,  
nach Artikel 1 und 2 des Grundgesetzes haben Sie ein sogenanntes *Informationelles Selbstbestimmungsrecht*. Das bedeutet für die Medizin, dass wir wissenschaftliche Untersuchungen an körpereigenem Material nur durchführen dürfen, wenn Sie damit einverstanden sind und wenn wir Sie vorher darüber aufgeklärt haben.  
Diese Untersuchungen dienen der Erforschung von Krankheiten und der Entwicklung neuer Behandlungen und werden zum Nutzen von Patienten durchgeführt, auch wenn Sie im Einzelfall persönlich keinen Vorteil davon haben.  
Die Praxis Ihres/er Hausarztes/ärztin nimmt an der Studie „HALS – Halsschmerzen und Antibiotika Leitlinien Strategien“ des Instituts für Allgemeinmedizin der Universität Kiel zum Thema Halsschmerzen teil. Dazu wird auch ein Rachenabstrich durchgeführt und mikrobiologisch ausgewertet. Der Rachenabstrich wird mit derselben Code-Nummer wie die anderen zu Ihrer Person und Ihrer Erkrankung erhobenen Daten verschlüsselt.  
Alle Untersuchungen unterliegen streng dem Datenschutz und der ärztlichen Schweigepflicht, sind also für Unbefugte nicht zugänglich. Behörden, Versicherungen und „interessierte Institutionen“ bekommen keine Auskunft. Aus der Teilnahme an dem Forschungsprojekt können Sie keine finanziellen Ansprüche ableiten. Die Proben werden vernichtet, die erhobenen Ergebnisse 10 Jahre aufbewahrt und anschließend ebenfalls vernichtet.

Ich wurde über das Vorhaben von meiner Ärztin/ meinem Arzt umfassend informiert und aufgeklärt und gebe mein Einverständnis freiwillig. Wenn ich nicht zustimme, habe ich keine Nachteile. Ich kann ohne Angabe von Gründen meine Zustimmung widerrufen. In diesem Fall werden noch nicht anonymisierte Proben und Daten zu meiner Person vernichtet.

Datum \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Patientin/Patient

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Ärztin/Arzt

### 7.3 Arztfragebogen

Abbildung 15: Arztfragebogen für den Leitlinienarm (LL) und den modifizierten Leitlinienarm (LLST)

Praxisstempel:			
Bitte <u>nur diese Seite</u> zeitnah faxen an: Institut für Allgemeinmedizin UK SH Campus Kiel <b>Fax-Nr. 0431 597-1183</b>			
<b>Fragebogen Beratungsanlass „Halsschmerzen“</b>			
Bitte bei der Rekrutierung der Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien beachten! siehe Tabelle und Erläuterungen auf der Rückseite			
Laufende Nummer:	Alter: _____ Jahre	weiblich <input type="checkbox"/>	männlich <input type="checkbox"/>
Datum der Konsultation: _____ . _____ . _____			
Halsschmerzen/Schluckbeschwerden seit _____ Tagen			
heute:                      leicht <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stärker <input type="checkbox"/>			
Hat oder hatte der Patient Fieber ( $38^{\circ}\text{C}$ )? <sup>1</sup> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/>			
Beeinträchtigung des Patienten:                      mäßig <input type="checkbox"/> stärker <input type="checkbox"/>			
Centor - Score ermittelt?                      ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>			
Wenn ja, Zahl der Kriterien                      0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>			
Mclsaac – Score ermittelt                      ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>			
Wenn ja, Zahl der Kriterien                      -1 oder 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 oder 5 <input type="checkbox"/>			
Verdacht auf GAS- Pharyngitis?                      ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>			
Andere (Verdachts-)Diagnose: _____			
Schnelltest auf Gruppe - A- Streptokokken?    ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>			
Ergebnis Schnelltest?                      Test positiv <input type="checkbox"/> Test negativ <input type="checkbox"/>			
Rachenabstrich für Kultur? <sup>2</sup> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>			
andere Labordiagnostik?                      ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>			
wenn ja, welche? _____			
Antibiotikum verordnet?    ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (auch die Mitgabe eines Ärztemusters gilt als Verordnung)			
wenn ja, welches? _____			
Dosierung/Therapiedauer: _____			
→ zur sofortigen Anwendung <input type="checkbox"/> zur Einnahme bei Verschlechterung <input type="checkbox"/>			
Wurden andere Maßnahmen empfohlen oder verordnet? Welche, ggf. Dosierung: _____			
Kommentare oder Zusatzangaben zu diesem Fall: <sup>3</sup> _____			
Name des Arztes in Druckschrift: _____			

Abbildung 16: Arztfragebogen für den Kontrollarm (UC)

Praxisstempel:

**Bitte nur diese Seite zeitnah faxen an: Institut für Allgemeinmedizin UK SH Campus Kiel  
Fax-Nr. 0431 597-1183**

---

**Fragebogen Beratungsanlass „Halsschmerzen“**

---

**Bitte bei der Rekrutierung der Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien beachten!  
siehe Tabelle und Erläuterungen auf der Rückseite**

Laufende Nummer: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_ Jahre weiblich  männlich

Datum der Konsultation: \_\_\_\_\_

Halsschmerzen/Schluckbeschwerden seit \_\_\_\_\_ Tagen

heute: leicht  mäßig  stärker

Hat oder hatte der Patient Fieber 38°C)?<sup>1</sup> ja  nein  nicht bekannt

Beeinträchtigung des Patienten: mäßig  stärker

Verdacht auf GAS- Pharyngitis? ja  nein

Andere (Verdachts-)Diagnose: \_\_\_\_\_

---

Schnelltest auf Gruppe - A- Streptokokken ? ja  nein

Ergebnis Schnelltest? Test positiv  Test negativ

Rachenabstrich für Kultur? <sup>2</sup> ja  nein

andere Labordiagnostik? ja  nein

wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

---

Antibiotikum verordnet? ja  nein  (auch die Mitgabe eines Ärztemusters gilt als Verordnung)

wenn ja, welches? \_\_\_\_\_

Dosierung/Therapiedauer: \_\_\_\_\_

---

→ zur sofortigen Anwendung  zur Einnahme bei Verschlechterung

Wurden andere Maßnahmen empfohlen oder verordnet? Welche, ggf. Dosierung: \_\_\_\_\_

---

Kommentare oder Zusatzangaben zu diesem Fall: <sup>3</sup> \_\_\_\_\_

Name des Arztes in Druckschrift: \_\_\_\_\_



Abbildung 17: Rückseite des Arztfragebogens (LL, LLST und UC)

<b>Laufende Nummer:</b>	<b>praxisinterne Patientenummer 4:</b>
<p>Tragen Sie die praxisinterne Patientenummer aus Ihrer EDV aus Datenschutzgründen nur auf dieser Seite des Fragebogens ein und heften Sie den Fragebogen nach dem Faxen im Studienordner ab.</p>	
<b>Ein – und Ausschlusskriterien</b>	
<u>Einschlusskriterien</u>	
Erste Konsultation wegen Hauptbeschwerde Hals- oder Schluckbeschwerden $\leq 14$ Tage oder (z.B. bei Kleinkindern) dem Hauptbefund im Pharynxbereich, bei denen der Arzt eine infektiöse Genese vermutet	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Patientenalter <math>\geq 2</math> Jahre</li><li>• Patient mäßig bis stärker beeinträchtigt</li></ul>	
<u>Ausschlusskriterien</u>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hals- oder Schluckbeschwerden, aber nur leichte Beeinträchtigung</li><li>• Andere gleichzeitige Erkrankung, die Antibiotika erfordert</li><li>• Laufende Antibiotikabehandlung</li><li>• (V.a.) Peritonsillarabszess</li><li>• (V.a.) Scharlach</li><li>• ARF (Akutes Rheumatisches Fieber) in der Eigen- oder Familienanamnese</li><li>• Konsumierende Erkrankung oder Immunsuppression</li><li>• Unzureichende Deutschkenntnisse</li></ul>	
<u>Erläuterungen zum Fragebogen:</u>	
1 -	die Art der Temperaturmessung ist egal
2 -	Das Ergebnis des Studienabstrichs für das Institut für Infektionsmedizin in Kiel kann den Praxen nicht mitgeteilt werden, daher führen Sie bitte bei Relevanz für die Behandlung einen gesonderten Rachenabstrich durch.
3 -	bei Komplikationen, ungewöhnlichen Krankheitsbildern oder Besonderheiten gerne den Kommentarteil nutzen
4 -	zur Patientenidentifikation in der Praxis

## 7.4 Liste der nicht eingeschlossenen Patienten

Abbildung 18: Liste der nicht eingeschlossenen Patienten

Liste der nicht eingeschlossenen Patienten	
Datum	Gründe für die Nichtteilnahme
TT MM JJ	<p>Zeitmangel Patient lehnt Teilnahme ab</p> <p><u>Folgende Ausschlusskriterien erfüllt:</u>  Hals- oder Schluckbeschwerden, aber nur leichte Beeinträchtigung  Andere gleichzeitige Erkrankung, die Antibiotika erfordert  Laufende Antibiotikabehandlung  (V.a.) Peritonsillarabszess  (V.a.) Scharlach  ARF (Akutes Rheumatisches Fieber) in der Eigen- oder Familienanamnese  Konsumierende Erkrankung oder Immunsuppression  Unzureichende Deutschkenntnisse</p>
TT MM JJ	<p>Zeitmangel Patient lehnt Teilnahme ab</p> <p><u>Folgende Ausschlusskriterien erfüllt:</u>  Hals- oder Schluckbeschwerden, aber nur leichte Beeinträchtigung  Andere gleichzeitige Erkrankung, die Antibiotika erfordert  Laufende Antibiotikabehandlung  (V.a.) Peritonsillarabszess  (V.a.) Scharlach  ARF (Akutes Rheumatisches Fieber) in der Eigen- oder Familienanamnese  Konsumierende Erkrankung oder Immunsuppression  Unzureichende Deutschkenntnisse</p>
TT MM JJ	<p>Zeitmangel Patient lehnt Teilnahme ab</p> <p><u>Folgende Ausschlusskriterien erfüllt:</u>  Hals- oder Schluckbeschwerden, aber nur leichte Beeinträchtigung  Andere gleichzeitige Erkrankung, die Antibiotika erfordert  Laufende Antibiotikabehandlung  (V.a.) Peritonsillarabszess  (V.a.) Scharlach  ARF (Akutes Rheumatisches Fieber) in der Eigen- oder Familienanamnese  Konsumierende Erkrankung oder Immunsuppression  Unzureichende Deutschkenntnisse</p>
TT MM JJ	<p>Zeitmangel Patient lehnt Teilnahme ab</p> <p><u>Folgende Ausschlusskriterien erfüllt:</u>  Hals- oder Schluckbeschwerden, aber nur leichte Beeinträchtigung  Andere gleichzeitige Erkrankung, die Antibiotika erfordert  Laufende Antibiotikabehandlung  (V.a.) Peritonsillarabszess  (V.a.) Scharlach  ARF (Akutes Rheumatisches Fieber) in der Eigen- oder Familienanamnese  Konsumierende Erkrankung oder Immunsuppression  Unzureichende Deutschkenntnisse</p>

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich einen großen Dank an meine beiden betreuenden Doktormütter Frau Prof. Dr. med. Hanna Kaduszkiewicz und Frau Dr. med. Hannelore Wächtler richten.

Frau Dr. med. Hannelore Wächtler war die Initiatorin der HALS Studie, führte sie gemeinsam mit uns durch und gab mir die Möglichkeit, an dem interessanten Projekt teilzunehmen. Frau Prof. Dr. med. Hanna Kaduszkiewicz stand uns als überaus freundliche, kompetente und geduldige Betreuerin mit Rat und Tat zu Seite.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Frau Birgit Blunck. Durch die Unterstützung unserer Gruppe in Organisationsangelegenheiten und ihre Nachsichtigkeit konnte dieses Projekt erst realisiert werden.

Bedanken möchte ich mich zudem beim Herrn Dipl. Inform. Jürgen Hedderich und Frau Dipl.-Math. Birgitt Wiese für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen.

Ich danke dem Institut für Infektionsmedizin der CAU und des UKSH Kiel für die gute Zusammenarbeit.

Ebenfalls gilt mein großer Dank allen teilnehmenden Arztpraxen und allen teilnehmenden Patienten für die aufwändige Kooperation.

Schließlich bedanke ich mich herzlich bei meinen Studienkollegen Frau Sonja Maaß, Frau Julia Hansmann-Wiest und Herrn Oskar Kuhnert für die wunderbare Zusammenarbeit und die gegenseitige Unterstützung.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

<b>Name</b>	Karolina Agata Malottki
<b>Wohnort</b>	Kiel
<b>Geb.</b>	1979 in Dirschau

---

### Berufliche Laufbahn

---

<b>Oktober 2013 – heute</b>	Assistenzärztin in Weiterbildung Anästhesiologie und Intensivmedizin imland Klinik Rendsburg Zusatzbezeichnung Notfallmedizin, September 2016
<b>März 2011 – September 2013</b>	Assistenzärztin in Weiterbildung Unfallchirurgie und Orthopädie imland Klinik Rendsburg ATLS Zertifikat, August 2013

---

### Studium

---

<b>14. September 2010</b>	Erteilung der Approbation als Ärztin
<b>Oktober 2005 – Mai 2010</b>	Studium der Medizin, klinischer Abschnitt Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Abschluss: 2. Staatsexamen, 18. Mai 2010
<b>Oktober 2003 – September 2005</b>	Studium der Medizin, vorklinischer Abschnitt Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Abschluss: 1. Staatsexamen, 19. August 2005
<b>Oktober 2002 – April 2003</b>	Studium der Psychologie Universität Bremen

---

## **Praktisches Jahr**

---

<b>23 Februar 2009 – 14 Juni 2009</b>	Chirurgie, Hospital Universitario de Canarias, San Cristobal de La Laguna, Teneriffa, Spanien
<b>15 Juni 2009 – 4 Oktober 2009</b>	Dermatologie, Universitätsklinikum Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
<b>5 Oktober 2009 – 24 Januar 2010</b>	Innere Medizin Städtisches Krankenhaus Kiel, 3. Medizinische Klinik

---

## **Dissertation**

---

<b>Oktober 2010 – März 2016</b>	HALS-Studie (Halsschmerzen Antibiotika Leitlinien Strategien) „Können Scores und Streptokokkenschnelltests die diagnostische Unsicherheit von Hausärzten bei Halsschmerzpatienten reduzieren?“ Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Direktorin: Prof. Dr. med. Hanna Kaduszkiewicz
---------------------------------	--

---

## **Wissenschaftliche Tätigkeit**

---

<b>Oktober 2006 – Juli 2009</b>	Hilfswissenschaftlerin, Praktikum der Physiologie für Mediziner, CAU
<b>Oktober 2006 – Juli 2009</b>	Tutorin, Einführung in die klinische Medizin in Neurologie, Orthopädie, Augenheilkunde, HNO, Chirurgie, CAU
<b>Oktober 2007 – Juli 2009</b>	Tutorin, KiMed Skills Lab, Trainingszentrum für ärztliche Fähigkeiten, CAU

---

## **Kenntnisse und Fähigkeiten**

---

<b>Sprachen</b>	Deutsch und Polnisch als Muttersprache Englisch und Spanisch verhandlungssicher
<b>PC-Kenntnisse</b>	Microsoft Office, SPSS
<b>Interessen</b>	Wassersportarten, Reisen, Lesen, Theater

---