

SARS-CoV-2 / COVID-19 Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte - Living Guideline

Leitlinienreport zur S2e-Leitlinie, AWMF-Registernr. 053-054

Schlüsselwörter (Deutsch): SARS-CoV-2, COVID-19, Allgemeinmedizin, ambulante Versorgung

Keywords (English): SARS-CoV-2, COVID-19, general practice, family medicine, outpatient care

1. Geltungsbereich und Zweck

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Seit fast drei Jahren machen wir Erfahrungen mit der SARS-CoV-2-Pandemie. Viele Maßnahmen des Infektionsschutzes und der Diagnostik sind zwar in die Routine der hausärztlichen Praxen eingegangen, verändern sich aber in Abhängigkeit von der Entwicklung der Pandemie weiterhin. Auch bezüglich Impfungen und der Therapie von COVID-19 besteht die Notwendigkeit, der Hausärzteschaft aktuelle Orientierung zu geben.

Diese Orientierung wird mittels dieser Leitlinie zur Verfügung gestellt. Sie wird nach Bedarf aktualisiert. Seit Ersterstellung im Frühjahr 2020 ist dies die 23. Aktualisierung.

Zielorientierung der Leitlinie

- Formulierung von Empfehlungen für unterschiedliche Szenarien/ Behandlungsanlässe in der hausärztlichen Versorgung mit Bezug zur SARS-CoV-2-Pandemie,
- Erstellung von Patientenflyern

Zielpopulation (z.B. Patient*innen, Bevölkerung)

Patienten/Patientinnen mit Verdacht auf SARS-CoV-2-Infektion, Erkrankung an COVID-19, alle Patientinnen und Patienten zwecks Prävention einer COVID-19-Erkrankung

Versorgungsbereich

Ambulant, Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie, primärärztliche Versorgung

Anwenderzielgruppe/Adressat*innen

Hausärztinnen und Hausärzte, zur Information an Mitarbeiter/innen und Patientinnen/Patienten in der Hausarztpraxis

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

- **Repräsentativität der Leitliniengruppe; Berücksichtigung der Ansichten und Präferenzen der Zielpopulation (z.B. Patient*innen/Bevölkerung)**

Die Leitliniengruppe ist repräsentativ für den hausärztlichen bzw. ambulanten Versorgungsbereich, zum einen durch Mitglieder der DEGAM, die entweder in der Niederlassung oder in wissenschaftlichen Einrichtungen tätig sind und zum anderen durch Vertreter:innen der nachfolgend aufgeführten beteiligten Fachgesellschaften.

Für die Einholung der Patientenperspektive wurden zwei Vertreter:innen (Frau Dr. med. C. Escales und Frau K. Bentenrieder), die selbst an COVID-19 erkrankt waren, zur Konsensfindung bei den Empfehlungen eingeladen und nahmen auch an allen online-Terminen teil. Ebenfalls waren sie in die Kommunikationen eingebunden. Die mitfederführende Autorin (HK) der Leitlinie ist Mitglied im Expertenbeirat Pandemische Atemwegserkrankungen des RKI und somit war und ist eine enge Abstimmung mit dem RKI gewährleistet.

Für das Kapitel „Medikamentöse Therapie“ wurden Vertreter:innen weiterer Fachgesellschaften eingeladen, die an der Versorgung der Patientengruppe beteiligt sind. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)	Prof. Dr. med. Hanna Kaduszkiewicz Prof. Dr. med. Michael M. Kochen Dr. med. Hannes Blankenfeld Dr. med. Josef Pömsl Dr. med. Hans-Otto Wagner Prof. Dr. med. Erika Baum Dr. med. Günther Egidi Dr. med. Mario Sofronio Prof. Dr. med. Andy Maun
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e.V. (DGIIN)	Prof. Dr. med. Stefan Kluge
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)	Prof. Dr. med. Bernd Salzberger Dr. med. Jakob Malin PD Dr. med. Christoph Spinner
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	Prof. Dr. med. Christian Karagiannidis
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Dr. med. Marcel Schorrlepp Dr. med. Michael Pfeifer

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)	Prof. Dr. med. Tobias Tenenbaum
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)	Prof. Dr. med. Christof Specker
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	Prof. Dr. med. Tim Niehues Dr. med. Michael Hubmann
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG)	PD Dr. med. Christoph Boesecke
Patientenvertreterinnen	Dr. med. Catharina Escales Katharina Bentenrieder

3. Genauigkeit der Leitlinienentwicklung

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

Die Evidenzaufbereitung erfolgte extern und somit war es für diese Aktualisierung möglich, den Teil der medikamentöse Prophylaxe / Therapie im ambulanten Bereich evidenzbasiert nach den Anforderungen für eine S2e-Leitlinie des AWMF-Regelwerkes 2.0. zu konzipieren. Diese erfordert für die relevanten klinischen Fragestellungen eine formale Evidenzbasierung. Im Rahmen der COVID-19 Pandemie kann diese auch partiell im Rahmen von Aktualisierungen erfolgen.

Unterstütztend arbeiteten hierbei aus Mitteln der Universität bzw. aus privaten Interessen mit:

Evidenzbasierte Onkologie, Abteilung I für Innere Medizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Universität zu Köln	Nicole Skoetz, Caroline Hirsch, Nina Kreuzberger, Ina Monsef, Vanessa Piechotta, Carina Wagner, Marike Andreas, Tina Lischetzki, Claire Iannizzi
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg	Stephanie Weibel, Maria Popp, Stefanie Reis
Institut für Allgemeinmedizin, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf	Maria-Inti Metzendorf
Uniklinik Freiburg Institut für Evidenz in der Medizin	Ingrid Töws, John Nyirenda, Christine Schmucker,
Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland	Aesha Abu-Taha, Andy Maun, Mario Sofroniou
Abteilung für Nephrologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München	Renate Hausinger

Details zu den Fragestellungen, zur Recherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz finden sich im begleitenden Evidenzbericht.

Aktualisierung in 11/2022

Neue RCT sind für die Aktualisierung nicht verfügbar gewesen. In die Empfehlungen zu Sotrovimab, Nirmatrelvir+Ritonavir, Remdesivir und Molnupiravir sind teilweise unter der Omikron-Virusvariante erhobene Daten aus In-vitro- und Kohortenstudien eingeflossen.

○ **Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen, Priorisierung von Endpunkten**

Als Schlüsselfragen für diese Leitlinienaktualisierung wurden wichtige therapeutische Fragestellungen ausgewählt und zu den im Folgenden aufgeführten PICOs (Population-Intervention-Komparator-Endpunkt) evidenzbasiert beantwortet. Die Auswahl erfolgte in Abstimmung mit der Leitliniengruppe (Koordinator, Themenverantwortliche) hinsichtlich klinischer Relevanz und Machbarkeit in kurzer Zeit.

Details finden sich im begleitenden Evidenzbericht.

Die Endpunkte wurden vorab zwischen den Koordinierenden der Leitlinie und dem CEOsys besprochen und festgelegt, z.T. fragestellungsübergreifend, z.T. fragestellungsspezifisch. Eine formale Gewichtung fand nicht statt, die Gewichtung wurde bei den Leitlinienkonferenzen diskutiert.

Die jeweiligen Endpunkte pro Frage finden sich in den „Summary of Findings Tables“ im Evidenzbericht.

Priorisierte Endpunkte für alle PICOs:

1. Gesamtmortalität (28 Tage oder längste verfügbare Nachbeobachtungszeit)
2. Hospitalisierungsrate oder Mortalität (kombinierter Endpunkt, 28 Tage oder längste verfügbare Nachbeobachtungszeit)
3. Schwere unerwünschte Ereignisse
4. Unerwünschte Ereignisse (Grad 1-2 oder 3-4)
5. Lebensqualität

Weitere PICO-spezifische Endpunkte:

1. Zeit bis zur Symptomresolution
2. Virale Clearance (bestätigt durch negativen PCR-Test)
3. Symptomresolution

Spezifische Endpunkte für die Therapie mit Antikoagulantien und Aspirin:

1. Schwere Blutungen
2. Thrombotische Ereignisse (oder Tod)

Spezifische Endpunkte zur Postexpositionsprophylaxe:

1. Infektion mit SARS-CoV-2 (bestätigt durch positiven PCR-Test) innerhalb von 30 Tagen
2. Entwicklung klinischer Symptome (Definition laut Studie) innerhalb von 30 Tagen

Systematische Recherche

Das Autor*innenteam des Evidenzberichtes führten eine systematische Recherche im Cochrane COVID-19 Studienregister (CCSR, verfügbar unter covid19.cochrane.org) durch. Das Register beinhaltet die Datenbanken Medline via PubMed, Embase, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), medRxiv und RetractionWatch. (siehe auch Kapitel 4 und Anhang 9 des begleitenden Evidenzberichts). Rechercheschlussdatum war der 12.01.2022. Für die Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (AWMF-Registernummer 113 – 001)“ wurden im September 2022 aktuelle Recherchen vorgenommen. Die Ergebnisse dieser Recherchen wurden in diese Leitlinie übernommen.

Für die Empfehlungen außerhalb des Kapitels Pharmakologische Therapie wurde durch ein Mitglied der Autorengruppe eine regelmäßige, d.h. tägliche Suche und methodenkritische Sichtung relevanter Arbeiten in Fachzeitschriften vorgenommen. Die wöchentliche Diskussion zu den gefundenen und gescreenten Arbeiten (inkl. Preprints) erfolgte innerhalb der Autoren:innengruppe.

Suchstrategien und Rechercheflowcharts

Die Suchstrategien und Rechercheflowcharts zu den Fragestellungen der medikamentösen Therapie sind im begleitenden Evidenzbericht ausführlich im Anhang (Kapitel 9) zu finden.

o Auswahl der Evidenz

Für die evidenzbasierten Empfehlungen wurden randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, die Patientinnen und Patienten mit leichten bis moderaten COVID-19 Erkrankungen beinhalteten oder Patientinnen nach Exposition von SARS-CoV-2.

Die den Empfehlungen zugrunde gelegte Evidenz wurde systematisch auf Studien- und Metaanalysen-Ebene bewertet. Auf Studienebene wurde zur Bewertung von randomisierten Studien das Cochrane Risk of Bias 2.0 tool herangezogen, für nicht-randomisierte Studien das ROBINS-I tool (Risk of bias tool to assess non-randomized studies of interventions) (Sterne, Hernán et al. 2016, Sterne, Savović et al. 2019). In beiden Tools ist eine Endpunkt-basierte Bewertung des Verzerrungsrisikos vorgesehen. Die Resultate der Bias-Bewertung sind gemeinsam mit den Patientencharakteristika und Ergebnissen der Studien in Evidenztabellen zusammenfassend dargestellt (siehe Kapitel 7) und in die kritische Bewertung der Evidenz auf Metaanalysen-Ebene eingeflossen.

Unter Verwendung des international anerkannten GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) wurde das Vertrauen bzw. die Sicherheit in die Evidenz innerhalb der Leitlinien in dem digitalen Leitlinien-Werkzeug MAGICapp (<http://magicapp.org/>) vorgenommen (Guyatt, Oxman et al. 2008).

Bei dem GRADE-System handelt es sich um einen Ansatz, mit dem die Sicherheit bzw. das Vertrauen in die ermittelten Effektschätzer über die eingeschlossenen Studien zu einer Fragestellung hinweg formalisiert und bezogen auf die ausgewählten Endpunkte bewertet wird (Balshem, Helfand et al. 2011). Die Evidenzgraduierung untergliedert sich in vier Stufen (siehe Tabelle 2). Die GRADE-Bewertung bietet eine Basis zur Nutzen- und Schaden Abwägung zur Formulierung der Empfehlung (s. auch Kapitel 5 des begleitenden Evidenzberichts).

Tabelle 2: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Vertrauen in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohes Vertrauen	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderates Vertrauen	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringes Vertrauen	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringes Vertrauen	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer:	⊕⊖⊖⊖

	Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	
--	--	--

○ **Kritische Bewertung der Evidenz und Erstellung von Evidenzzusammenfassung Verknüpfung von Evidenz und Empfehlung**

Die kritische Bewertung der Evidenz erfolgte für die Fragestellungen mit Hilfe des Evidenzbewertungssystems nach GRADE. Für das Kapitel Pharmakologische Therapie wurden von dem Autor*innenteam des Evidenzberichtes die wissenschaftliche Evidenz nach GRADE in der MAGICapp aufbereitet. Ein ausführlicher begleitender Evidenzbericht liegt vor.

Formulierung und Graduierung von Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

○ **Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenz- und/oder Empfehlungsgraden**

Auf Basis der Evidenz und der Berücksichtigung der methodischen und klinischen Bewertung anhand der Kriterien des Evidence to Decision Frameworks (7 Kriterien) in der MAGICapp wurden handlungsleitende Empfehlungen formuliert. Unter Begleitung einer externen Moderation (Frau Dr. Monika Nothacker, AWMF) wurden die Empfehlungen zur Medikamentösen Therapie (Kapitel 8 in der Leitlinie) in zwei online-Konsensuskonferenzen abgestimmt. Nach Präsentation der Empfehlungen, wurden die Anträge der teilnehmenden Vertreter:innen gesammelt, in der Gruppe diskutiert und Empfehlungen und ggf. Alternativvorschläge abgestimmt.

Bei Empfehlungen, bei denen keine Konsens bzw. starker Konsens erreicht werden konnte, wurde eine Doppelabstimmung durchgeführt, einmal mit allen Beteiligten (max. 21 Stimmen) und einmal mit einer Stimme pro Fachgesellschaft und der Patientenvertretung (10 Stimmen).

Ausser zu der Empfehlung zu Budesonid konnten für alle anderen Empfehlungen im Kapitel 8 Konsens bzw. starker Konsens zwischen allen beteiligten Fachgesellschaften erreicht werden.

Für die Klassifikation S2e ist in der Regel keine formale Konsensfindung erforderlich.

Mit den nachfolgend aufgeführten Vertreter:innen wurden im formalen Konsens die Empfehlungen im Kapitel Medikamentöse Therapie abgestimmt.

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)	Prof. Dr. med. Hanna Kaduszkiewicz Dr. med. Hannes Blankenfeld Dr. med. Hans-Otto Wagner Prof. Dr. med. Erika Baum Dr. med. Günther Egidi Dr. med. Mario Sofroniou Prof. Dr.med. Andy Maun
---	--

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e.V. (DGIIN)	Prof. Dr. med. Stefan Kluge
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)	Prof. Dr. med. Bernd Salzberger Dr. med. Jakob Malin PD Dr. med. Christoph Spinner
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	Prof. Dr. med. Christian Karagiannidis
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Dr. med. Marcel Schorrlepp Dr.med. Michael Pfeifer
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)	Prof. Dr. med. Tobias Tenenbaum
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)	Prof. Dr. med. Christof Specker
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	Dr. med. Tim Niehues Dr. med. Michael Hubmann
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG)	PD Dr. med. Christoph Boesecke
Patientenvertreterinnen	Dr. med. Catharina Escales Katharina Bentenrieder

Aktualisierung in 11/2022

Für die in 11/2022 veröffentlichte 23. Version der DEGAM-Leitlinie wurden die aktualisierten Empfehlungen der „Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (AWMF-Registernummer 113 – 001)“ zu Sotrovimab, Nirmatrelvir/Ritonavir, Remdesivir und Molnupiravir von den o.g. Vertreter/innen bestätigt. Alle, die nicht als Autorinnen und Autoren der Leitlinie stationäre Therapie fungieren, wurden per E-Mail um eine schriftliche Stellungnahme bzw. Zustimmung gebeten. Alle stimmten den aktualisierten medikamentösen Empfehlungen zu.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

- **Externe Begutachtung**

Eine externe Begutachtung erfolgte durch die AWMF Task Force "COVID-19 Leitlinien".

- **Verabschiedung durch den Vorstand der herausgebenden Fachgesellschaft**

Im Vorfeld der Verabschiedung durch das DEGAM Präsidium erfolgte eine Kommentierung der Leitlinieninhalte durch die Leitlinienpaten und die Sektion Leitlinien und Qualitätsförderung (SLQ) der DEGAM. Kommentare und

Änderungswünsche wurden, soweit passend, berücksichtigt. Alle Kommentare und Änderungswünsche wurden in einem separaten Dokument beantwortet.

Das Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin stimmte der Leitlinie, Version 23, am 11.11.2022 zu.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

○ Finanzierung der Leitlinie

Eine direkte Finanzierung der Leitlinie erfolgte über Hausmittel der Universitäten, die Mitarbeiter:innen für die Evidenzaufbereitung zur Verfügung stellten.

○ Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen aller am Prozess Beteiligter, inkl. Patientenvertreterinnen und Autor*innenteam des Evidenzberichtes wurden über das AWMF-online Portal eingeholt. Die Bewertung erfolgte durch Frau Dr. Monika Nothacker und Frau Dr. Cathleen Muche-Borowski.

Als geringer Interessenkonflikt wurden bezahlte Vorträge von Firmen gewertet, die Medikamente für Patient:innen mit COVID-19 Erkrankung herstellen.

Als moderater Interessenkonflikt zählten Beratertätigkeiten zu COVID-19 Medikamenten und Drittmittelforschung.

Zu einem hohen Interessenkonflikt würde der Besitz von Aktien von Pharmaunternehmen zählen, die Medikamente für Patient:innen mit COVID-19 Erkrankung herstellen.

Nach Sichtung und Bewertung der Angaben ergaben sich keine direkten finanziellen Interessenkonflikte der Beteiligten.

Um einer möglichen Verzerrung durch etwaige wissenschaftliche Interessenkonflikte vorzubeugen, wurde eine Konsultation im Sinne einer externen Begutachtung in der AWMF Task Force „COVID-19 Leitlinien“ mit über 40 Fachgesellschaften durchgeführt. Die zusammenfassende Tabelle mit allen Angaben findet sich im Anhang 1.

6. Verbreitung und Implementierung

○ Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitliniendokumente werden auf den Webseiten der DEGAM und AWMF publiziert. Weiterhin wird es einen Beitrag in der Zeitschrift für Allgemeinmedizin geben.

○ Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Neben der Langversion der Leitlinie werden ein Leitlinienreport und ein Evidenzbericht publiziert.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

○ Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die Leitlinie wurde im November 2022 finalisiert und hat eine vorläufige Gültigkeit bis April 2023. Ansprechpartnerin für die Aktualisierung ist Frau Prof. Dr. med. Hanna Kaduskiewicz (hk@allgemeinmedizin.uni-kiel.de).

Aufgrund der Schnelllebigkeit der Evidenzgenerierung wird angestrebt, die Leitlinie anlassbezogen zu aktualisieren.

