

Warum wir mehr ambulante Daten in Covid-19-Registern brauchen

## Jetzt einmalige Chance für Covid-19-Forschung nutzen

Das Management von SARS-CoV-2-Infizierten und der Pandemie wird unser Gesundheitswesen die kommenden Jahre prägen. Eine entscheidende Rolle kommt dabei niedergelassenen Ärzten zu. Sie betreuen schon jetzt rund 80 Prozent aller Covid-19-Patienten. Noch ist die Studienlage über Krankheitsverläufe unter ambulanter Versorgung im Vergleich zum stationären und intensivmedizinischen Bereich zu dünn. Instrumente der Versorgungsforschung sind dabei besonders geeignet, die verschiedenen Dimensionen einer Covid-19-Erkrankung zu erfassen. Derzeit besteht die günstige Gelegenheit, mithilfe von Registern gute Datensätze für künftige Forschungsfragen aufzubauen. Ideal wäre ein übergreifendes nationales Covid-19-Register unter Einbezug der ambulanten Versorgung. Verschiedene Registerstudien sind zwar schon gestartet. Doch mehr Forschungsaktivitäten tun Not.

>> Die Covid-19-Pandemie stellt die medizinischen Versorgungssysteme weltweit vor immense Herausforderungen. Analog zur Fokussierung der Versorgung auf das akute Erkrankungsgeschehen tendiert auch die internationale Forschung dazu, sich auf akute schwerwiegende Verläufe zu konzentrieren. Doch ist den meisten Versorgungssystemen eine gestaffelte Versorgung zu eigen, bei der die erste Anlaufstelle für Patienten mit Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion niedergelassene Ärzte sind. Demgemäß sollten sich Forschungsimpulse zur Verbesserung der Faktenlage über Covid-19 nicht allein auf die stationäre und intensivmedizinische Versorgung konzentrieren, sondern Daten aus der ambulanten Versorgung einbeziehen, um ergänzend zur Beforschung akuter Krankheitsverläufe ein authentisches Bild zu Risiken für schwere Verläufe und der Langzeitentwicklung des Krankheitsgeschehens zu zeichnen.

Eine Reihe von Faktoren behindert jedoch die Durchführung von Covid-19-Studien, insbesondere im ambulanten Sektor:

- Hohe Arbeitsbelastung des medizinischen Personals in den Praxen; freie Valenzen für Forschung fehlen, da die Patientenversorgung im Vordergrund steht;
- Vergleichsweise schwächer ausgebildete Forschungsinfrastruktur als im stationären Bereich, auch wenn starke Forschungsimpulse anzutreffen sind;
- zum Teil eruptionsartiger Anstieg von Fällen, der eine geordnete Rekrutierung erschwert;
- Infektiosität in der akuten Phase, die im ambulanten Bereich Isolation bedeutet und körperliche Untersuchung, Labordiagnostik sowie schriftliche Einverständniserklärung erheblich erschweren;
- Wechsel der Behandler oder der versorgenden Instanz beim Übergang von ambulant nach stationär bedeutet im Studienkontext üblicherweise Drop-out.

Die Covid-19-Erkrankung ist erst seit Ende 2019 bekannt, es ist daher nachvollziehbar, dass Fragestellungen sich noch entwickeln. Umso naheliegender ist es, Patienten mit Covid-19 in Register aufzunehmen, um retrospektive Fragestellungen später auf guter Datengrundlage beantworten zu können. Auch öffnet sich auf diese Weise ein „Window of Opportunity“, historische Vergleichsgruppen für zukünftige Forschungsansätze bereitzustellen zu können.

Trotz der eingangs beschriebenen Hindernisse zeichnet sich eine erhebliche Forschungsaktivität in Deutschland ab, die sich im Aufbau von Registern und im Aufsetzen von Registerstudien niederschlägt. Es lohnt sich, den Blick auf diese Forschungslandschaft zu richten.

Das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS)<sup>1</sup> ist das von der WHO anerkannte Primärregister für Deutschland. Es ist für die Registrierung aller in Deutschland durchgeführten patientenorientierten klinischen Studien zuständig und bietet die Möglichkeit, Informationen zu laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien in Deutschland zu suchen oder über die Registrierung eigene Studien anderen zugänglich zu machen. Das DRKS enthält inzwischen weit mehr als 10.000 Studien. Aktuell kommen jährlich rund 1.500 Studien dazu.

In dieser Studiendatenbank wurde am 25.2.2021 mit dem Suchbegriff „Covid-19“ nach Studien gesucht. Es fanden sich 310 Treffer, auf die die folgenden Filterbedingungen angewendet wurden: Deutschland als Studienort sowie die Forschungsfelder Diagnostik, Therapie, Prognose, Andere. Ausgeschlossen wurden: Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystemforschung, Prävention sowie Screening und Supportive Care.

In Einzelsichtung wurden schließlich Studien herausgefiltert, die sich nicht mit klinischen Aspekten der Covid-19-Erkrankung selbst oder mit deren Versorgung befassen.

Auf diese Weise verblieben 153 Studien in der Treffermenge.

Bei 29 dieser 153 Studien besteht anhand der im DRKS gemachten Angaben hinreichende Gewissheit, dass im Rahmen der Studie ambulante Daten erhoben werden. Bei 44 der 153 Studien ist es zumindest wahrscheinlich, dass auch ambulante Informationen erfasst werden. Dies lässt sich nicht immer eindeutig bestimmen, da aus den Einträgen im DRKS oft nicht hervorgeht, ob z. B. von einer Universitätsklinik auch ambulante Daten gesammelt werden. In Fällen, in denen dies zur Fragestellung der Studie passen würde, wurde unterstellt, dass die Erhebung ambulanter Daten Teil der jeweiligen Studie ist.

Von den gefundenen 153 Studien beanspruchten 12 das Label „Register“ für sich oder haben eine erkennbare Registerstruktur. In zehn der zwölf Registerstudien werden auch ambulante Daten gesammelt (Tab. 1). Vier dieser zehn Registerstudien haben ihren Ausgangspunkt im Krankenhaus und erheben ambulante Daten retrospektiv oder führen ein ambulantes Follow-up durch. Die übrigen sechs Studien weisen unterschiedliche Ausrichtungen auf: jeweils eine hat ihre Provenienz in der Pädiatrie, der Nephrologie oder der Hämatologie-Onkologie. Eine Studie richtet sich spezifisch auf C1-Esterase-Inhibitoren, eine weitere untersucht die Verwendung von Biomarkern in der Prognostik. Eine Studie – die „ABC19 Studie“ – ist ausschließlich auf das ambulante Versorgungssystem gerichtet und wird daher unten exemplarisch genauer vorgestellt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Schwerpunkt der im DRKS gefundenen Registerstudien im stationären Bereich liegt; die Fokussierung auf schwere Verläufe von Covid-19 steht dabei im Vordergrund.

Unter dem Eindruck der Pandemie wurde in kürzester Zeit eine Vielzahl von For-

1: [https://www.drks.de/drks\\_web/](https://www.drks.de/drks_web/)

schungsinitiativen gestartet, mit denen Erkenntnisse über die bedrohlichen und teils neuartigen Entwicklungen im Krankheitsgeschehen rund um die SARS-CoV-2-Infektion zu Tage gefördert werden sollen. Dabei ist nur allzu verständlich, dass sich die Forschungsanstrengungen zunächst einmal auf hospitalisierte Patienten konzentrieren, da die Beherrschung schwerer Verläufe und die Reduzierung der Mortalität in der Akutsituation im Vordergrund des klinischen und öffentlichen Interesses sind. Dies steht allerdings im Widerspruch zu den Gegebenheiten einer Versorgungsrealität, in der rund 80% der Covid-19-Patienten ambulant behandelt werden (Beerheide 2020). Hier bedarf es einer methodischen Ausrichtung, mit der Fragestellungen zur Versorgung und zum Management von SARS-CoV-2-Infizierten im medizinischen Alltag untersucht werden können. Zugleich ist es auch der ambulante Versorgungssektor, der über die Hospitalisierung bestimmter Patienten entscheidet, was in vielerlei Hinsicht von großer Tragweite ist: Die Rechtzeitigkeit der Entscheidung dürfte prognostisch durchaus bedeutsam sein, mit Sicherheit ist es aber die Korrektheit der Entscheidung, die im Hinblick auf Kapazitätsbelange relevant ist, da einerseits Klinikbetten und Beatmungsplätze nicht uneingeschränkt zur Verfügung stehen und andererseits der ambulante Sektor eine Pufferfunktion wahrnimmt, deren Qualität gleichermaßen von der Anzahl vermeidbarer wie auch versäumter Krankenhauseinweisungen abhängt.

Prognostische Faktoren müssen daher so präzise wie möglich evaluiert und beschrieben werden, und es bedarf praxisnaher Strategien, um diese Faktoren zuverlässig und

effizient detektieren zu können. Zudem steht die Wissenschaft derzeit noch am Anfang der Erforschung von Spätfolgen der SARS-CoV-2-Infektion. Die bisher beobachtbaren Erkrankungsverläufe – Stichwort „Long Covid“ – deuten darauf hin, dass solche Spätfolgen vor allem im ambulanten Therapiemanagement und in sehr unterschiedlichen Versorgungskontexten in Erscheinung treten werden (Carfi et al. 2020; Mahase 2020; Tenforde et al. 2020; Wu & McGoogan 2020).

So werden bereits Hinweise auf typische Spätfolgen u. a. aus internistischen, kardiologischen, urologischen und neurologisch-psychiatrischen Fachkreisen berichtet (Covid Symptom Study 2020; Nehme et al. 2020; Townsend et al. 2020). Drei von vier Patienten erholen sich nur langsam von Covid-19, einige könnten dauerhafte gesundheitliche Schäden davontragen (Huang et al. 2021). Auch nach einem milden Verlauf von Covid-19 kann es zu persistierenden Symptomen kommen. In einer Kohortenstudie aus der Schweiz klagte jeder dritte ambulante Patient in den ersten sechs Wochen nach überstandener akuter Erkrankung noch über Symptome; am häufigsten waren Müdigkeit, Atemnot und ein Verlust von Geschmacks- oder Geruchsempfindung (Nehme et al. 2020). Hier kommt der Versorgungsforschung die vordringliche Aufgabe zu, die Daten derartiger Fälle in Repositorien aufzufangen und einer Auswertung zuzuführen. Register sind mit ihrer aktiven, prospektiven, standardisierten Dokumentation von Beobachtungseinheiten zu vorab festgelegten, aber im Zeitverlauf erweiterbaren Fragestellungen grundsätzlich geeignet, dies zu leisten, indem sie das Versorgungsgeschehen und die

relevanten Aspekte der Bevölkerungsgesundheit auf wissenschaftlicher Basis erheben und kritisch analysieren helfen (Maier et al. 2014; Stausberg et al. 2020).

Unter der Bezeichnung „ABC19 Studie – Ambulante Behandlung von Covid-19-Infektionen: Einfluss von Komorbiditäten auf Krankenhauseinweisungen und andere Therapieentscheidungen“ (www.abc19studie.de) hat das IGES Institut in Zusammenarbeit mit der Clinischen Studiengesellschaft (CSG), der Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg (FGW), der Medizinischen Hochschule Brandenburg Theodor Fontane (MHB) und dem Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (Zi) jüngst ein Studienkonzept vorgelegt, das von der zuständigen Ethikkommission positiv beschieden worden ist und unter Beteiligung von spezialisierten Covid-19-Praxen in der Modellregion Berlin einer Machbarkeitsanalyse unterzogen wurde. Es ist geplant, zunächst 1.000 Patienten durch mindestens 15 Praxen in die Studie einzuschließen. Ein Follow-up der Studienteilnehmer soll zudem Spätfolgen und Komplikationen erfassen. Mit den gewonnenen Daten sollen auch Modellierungen ermöglicht werden, etwa zu vermiedenen Krankenhausaufenthalten.

Das Studienkonzept ist so ausgerichtet, dass ein ambulantes Covid-19-Register entsteht, das sich zum Ziel setzt, den Einfluss von Komorbiditäten auf schwere Verläufe zu beschreiben und Praxishilfen für deren Erfassung bereitzustellen. Die Studie orientiert sich an den einschlägigen Vorgaben für die Entwicklung, die Organisation und den Betrieb von Registern, wie sie etwa im „Memorandum Register für die

## Literatur

- Beerheide R (2020): Ambulante Versorgung: Systemvorteil in der Pandemie. *Dtsch Arztebl* 117(41):A-1903/B-1621
- Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group (2020): Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 324:603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.126032.
- Covid Symptom Study Sweden (2020). URL: [https://csss-resultat.shinyapps.io/csss\\_dashboard](https://csss-resultat.shinyapps.io/csss_dashboard). [Zugriff am 01.03.2021]
- Huang C, Huang Y, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B (2021): 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397: 220–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- Mahase E (2020): Covid-19: What do we know about “long covid”. *BMJ* 370:m2815. DOI: 10.1136/bmj.m28154.
- Maier B, Gothe H, Kieschke J (2014): Registerdaten. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D (Hrsg.). *Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage.* S. 234–244. Bern: Verlag Hans Huber, 2014.
- Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, Guessous I, für die COVICARE-Gruppe (2020): COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med.* DOI: 10.7326/M20-5926.
- Stausberg J, Maier B, Bestehorn K, Gothe H, Groene O, Jacke C, Jänicke M, Kostuj T, Mathes T, Niemyer A, Olbrich K, Schmitt J, Neugebauer E (2020): Memorandum Register für die Versorgungsforschung: Update 2019. (Langfassung) *Gesundheitswesen* 82(3):e39–e66. DOI: 10.1055/a-1083-6417.
- Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, Erickson HL, Steingrub JS, Smithline HA, Gong MN, Aboodi MS, Exline MC, Henning DJ, Wilson JG, Khan A, Qadir N, Brown SM, Peltan ID, Rice TW, Hager DN, Ginde AA, Stubblefield WB, Patel MM, Self WH, Feldstein LR; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team (2020): Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March–June 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 69:993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e13.
- Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, O’Connor L, Leavy D, O’Brien K, Dowds J, Sugrue JA, Hopkins D, Martin-Loeches I, Cheal-lagh CN, Nadarajan P, McLaughlin AM, Bourke NM, Bergin C, O’Farrelly C, Bannan C, Conlon N (2020): Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE* 15(11). e0240784. DOI: 10.1371/journal.pone.0240784.
- Wu Z, McGoogan JM (2020): Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323:1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.

## Zitationshinweis

Gothe, H., Kurepkat, M.: „Jetzt einmalige Chance für Covid-19-Forschung nutzen“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (02/21), S. 28-30. <http://doi.org/10.24945/MVF.02.21.1866-0533.2291>

Versorgungsforschung“ des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung (DNVF e.V.) formuliert sind (Stausberg et al. 2020), damit im Erfolgsfall bereits die notwendigen Grundlagen dafür geschaffen werden, ein Covid-19-Register in Betrieb zu nehmen, mit dem Daten aus der ambulanten Versorgung gesammelt und ausgewertet werden können.

Der mit diesem ambulanten Covid-19-Register angestrebte Erkenntnisgewinn soll Hospitalisierungsentscheidungen erleichtern und darüber hinaus die Arbeit der Praxen unterstützen. Hierzu bietet die Registertechnologie Patienten die Möglichkeit, aus der Isolation heraus täglich auf elektronischem Wege klinische Daten und Patient Reported Outcomes Measures (PROM) in die Praxen zu senden. Übersichten in der Registersoftware

weisen die Behandelnden auf kritische klinische Entwicklungen hin. Diese digitale Managementfunktion des Registers ermöglicht den Praxen die Surveillance von isolierten Covid-19-Patienten auch bei großen Fallzahlen.

## Fazit

Der Blick in das Deutsche Register Klinischer Studien belegt die hohe Forschungsintensität, die Covid-19 seit Beginn der Pandemie gewidmet wird. Register sind als Instrument der Versorgungsforschung prädestiniert dafür, das Erkrankungs- und Versorgungsgeschehen in einem Bereich abzubilden, der erst mit der Zeit Konturen annimmt. Einige Register sind bereits anzutreffen, allerdings wird dem ambulanten Sektor nicht

die Aufmerksamkeit zuteil, die ihm gebührt. So ist derzeit kein nationales übergreifendes Register erkennbar, das rein ambulante Fälle einschließen und diese auch prospektiv beobachten würde. Wir brauchen aber dringend mehr ambulante Corona-Forschung, da im Zuge der Pandemie noch einige Herausforderungen auf uns zukommen werden – sowohl an Fällen, als auch an wissenschaftlichen Fragen. <<

von: Dr. Holger Gothe<sup>1</sup> und Dr. Marc Kurepkat<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bereichsleiter Versorgungsforschung, IGES Institut

<sup>2</sup> Geschäftsführer CSG Clinische Studien Gesellschaft mbH

Auswahl an Covid-19-Studien mit Registercharakter in Deutschland (Stand: Februar 2021)				
Studiennr. DRKS	Name des Registers	Akronym	Beschreibung	Sponsor
DRKS00021575	Covid-19-Register hospitalisierter Patienten	COHORT	Krankheitsverlauf bei Patienten in Mitteldeutschland, Epidemiologie, prognostische Biomarker	Universitätsklinikum Halle
DRKS00021225	Covid-19-Register des LMU Klinikums	CORKUM	Krankheitsverlauf, Biomarker für schwere Verläufe, Risikostratifikation	Klinikum der Universität München
DRKS00021772	Covid-19 related Obstetric Anaesthesia Longitudinal Assessment-Registry – Longitudinal Assessment-Registry	COALA	Geburten Covid-19 positiver Patientinnen, postnataler Verlauf des Neugeborenen	Universitätsklinikum Würzburg
DRKS00021206	Covid-19 Register Freiburg	Covid-19-FR	Identifizierung von Faktoren für schweren Verlauf	Universitäts-Herzzentrum Freiburg Bad Krozingen
DRKS00021295	Klinische Charakterisierung von nierenerkrankten Patienten mit Infektion durch Covid-19	Covid-19 Kidney Registry	Krankheitsverlauf, Biomarker und immunologische Parameter für schwere Verläufe bei Nierenkranken	Nierenzentrum Heidelberg e.V.
DRKS00021440	Analyse des C1-Esterase Inhibitors bei Patienten mit Covid-19 als möglicher Biomarker für die Schwere des Krankheitsverlaufes	ACHED-19	Rolle des C1-INH-Mangels bei der Entwicklung schwerer Verläufe	Universitätsklinikum Gießen
DRKS00023012	SARS-CoV-2-Register für onkologische und hämatologische Patienten in Deutschland	CoRe (ADHOK)	Einfluss von Tumortyp, Krebsbehandlung und tumorspez. Faktoren auf Outcome	Arbeitsgemeinschaft der Hämatologen und Onkologen im Krankenhaus e.V.
DRKS00021810	Die Rolle der Immunantwort bei an Covid-19 erkrankten Patienten	Covid-Immun	Immunologische Mechanismen, die den Krankheitsverlauf beeinflussen	Universitätsklinikum Heidelberg
DRKS00021229	Epidemiologische Datenerhebung SARS-CoV2/Covid-19	CoronaKids	Einfluss des Virusgenoms auf Verlauf und Prognose	Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal
DRKS00021612	Covid Register Rechts der Isar Intensivmedizin Trial	CORRECT	Fragestellungen zu Organversagen	Universitätsklinikum rechts der Isar der TU München
DRKS00022277	Covid-Register von THROMBOSE-Komplikationen und Verbindung mit einem Krankenhausaufenthalt	CORE-THROMBOSIS	Rate kardiovaskulärer, einschl. venöser thromboembolischer und arterieller Ereignisse	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität
DRKS00023014	Ambulante Behandlung von Covid-19: Einfluss von Komorbiditäten und anderer Therapieentscheidungen	ABC19 Studie	Einfluss von Komorbiditäten, Risikostratifizierung, Krankheitsverläufe, Spätfolgen	IGES Institut

Tab. 1: Covid-19-Registerstudien in Deutschland (Stand: Februar 2021) Quelle: IGES-Recherche auf Basis des Deutschen Registers Klinischer Studien (DRKS).