

Seit > 1 Jahr nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet



# **Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen**

Autoren: Marie von Lilienfeld-Toal, Nicola Giesen, Hildegard Greinix, Alexander Hein, Hans H. Hirsch, Florian Langer, Il-Kang Na, Michael Sandherr, Urs Schanz, Jörg Janne Vehreschild, Bernhard Wörmann

Stand: Februar 2022

## 1. Zusammenfassung

Das Risiko einer Ansteckung mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 und einer Erkrankung an COVID-19 ist eine weltweite Gefahr. Die Infektion verläuft in Wellen mit unterschiedlicher Ausprägung in den verschiedenen Regionen und Staaten. Sich rasch verbreitende SARS-CoV-2-Varianten haben eine höhere Übertragbarkeit.

Patient\*innen mit aktiven, malignen hämatologischen Erkrankungen oder fortgeschrittenen soliden Tumoren sowie immunsupprimierte Patient\*innen haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 und eine erhöhte Mortalität.

Die Empfehlungen sind:

- Besondere Achtsamkeit im Umfeld, Selbstisolation und Beachtung aller empfohlenen Hygienemaßnahmen der Gesundheitsbehörden.
- Schutzimpfung einschl. der Auffrischimpfung (Booster); bei Patient\*innen unter immunsuppressiver Therapie kann die Wirksamkeit der derzeit zugelassenen Impfstoffe reduziert sein und/oder die existierende Impfantwort schneller nachlassen. Das Risiko einer reduzierten Immunantwort aufgrund einer Immundefizienz ist keine Kontraindikation gegen eine Schutzimpfung, sondern die Indikation zur intensivierten Impfung ggf. einschl. laborchemischer Überwachung von Immunparametern. Von besonderer Bedeutung ist zudem ein vollständig geimpftes Umfeld einschl. Auffrischimpfung (Booster).
- Bei Patient\*innen mit fehlender Impfantwort auf die Schutzimpfung besteht die prinzipielle Möglichkeit der Präexpositionsprophylaxe mit monoklonalen Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern. Allerdings sind die bisher zugelassenen und aktuell verfügbaren Antikörper nicht oder nur gering wirksam gegen die Omikron-Variante, so dass diese Option bei vorliegender Omikron-Dominanz momentan nur sehr eingeschränkt einsetzbar ist. Die Verfügbarkeit wirksamer Antikörper, auch mit längerer Halbwertszeit, ist jedoch in Deutschland und in der EU in Vorbereitung.
- Bei infektiöser Exposition im Umfeld ohne nachgewiesene Infektion besteht bei vulnerablen Personen die Möglichkeit einer Postexpositionsprophylaxe mit monoklonalen Antikörpern, allerdings sind auch in dieser Situation die derzeit verfügbaren Antikörper nicht ausreichend gegen die Omikron-Variante wirksam.
- In der Frühphase einer nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion und leichtem Verlauf bestehen bei Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 mehrere, gezielte Therapieoptionen:
  - o Monoklonale Antikörper, sobald wirksame Antikörper gegen die Omikron-Variante zur Verfügung stehen;
  - o Virostatika
    - Nirmatrelvir/Ritonavir p.o.
    - Remdesivir i.v.
    - oder (bei Nichtverfügbarkeit oder Kontraindikationen)
    - Molnupiravir p.o.
- Die Angst vor einer Infektion mit dem Coronavirus darf nicht die Bekämpfung einer bereits existierenden, lebensgefährlichen Erkrankung wie Krebs beeinträchtigen. Bei Patient\*innen mit fieberhaften Infekten soll frühzeitig eine gezielte Diagnostik einschl. PCR-Testung auf SARS-CoV-2, bei Symptomen einer Infektion der unteren Luftwege die bildgebende Diagnostik mittels CT Thorax eingeleitet und bei Verdacht auf COVID-19 die Isolation durchgeführt werden.

Alle COVID-19-Erkrankungen sollen in krankheitsspezifischen oder COVID-19-Registern, z. B. <https://leoss.net>, gemeldet werden, bzw. als SAE-Meldungen im Rahmen von Studien erfolgen. Für Empfehlungen außerhalb der Hämatologie und Onkologie verweisen wir auf die von der AWMF publizierten Leitlinien [14] und internationale Guidelines [222]

## 2. Grundlagen

### 2. 1. Definition

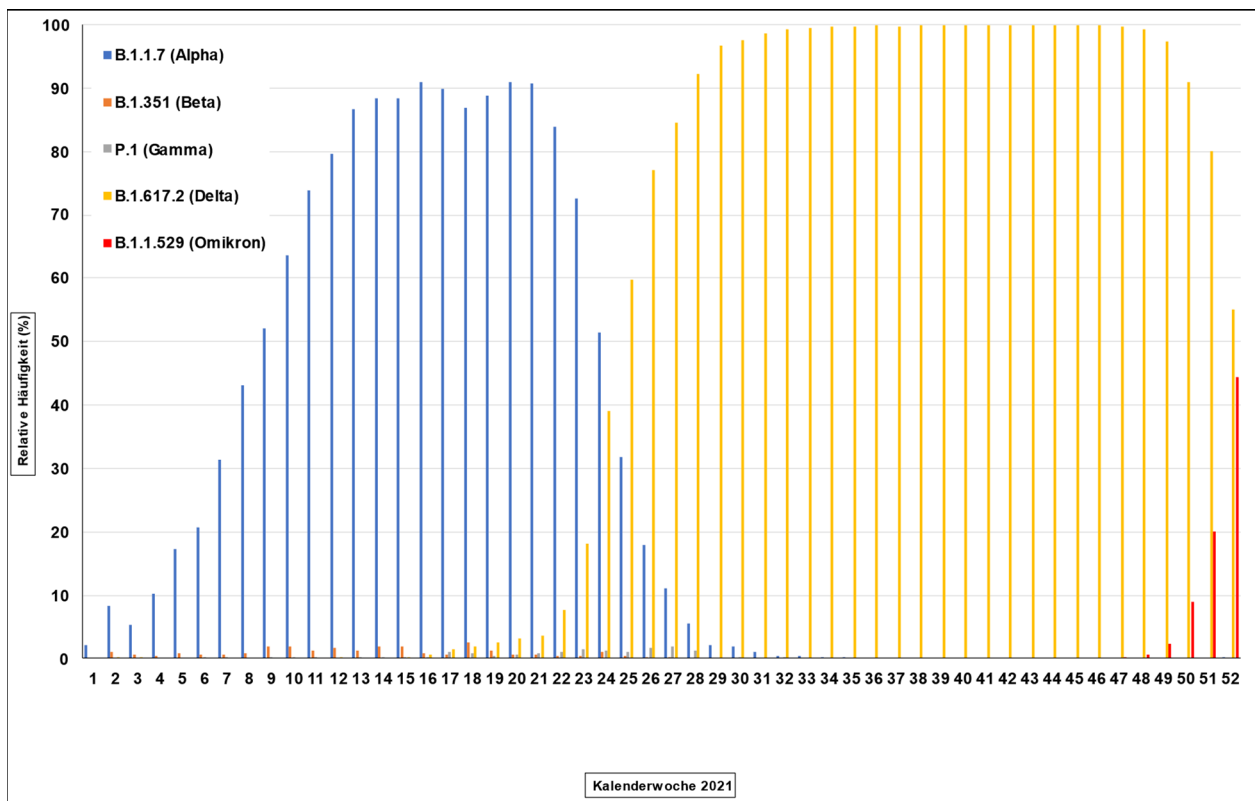
SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen RNA-Viren (Community Acquired Respiratory Viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. SARS-CoV-2 ist ein 2019 neu beschriebenes RNA-Betacoronavirus, das Ähnlichkeit mit dem SARS-Erreger von 2003 besitzt und seit Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 entdeckt wurde. Die große Mehrzahl der infizierten Personen ist a- oder oligosymptomatisch, was besonders für die jüngere Altersgruppe in der Allgemeinbevölkerung zutrifft.

Im Laufe der Pandemie wurden rasch zunehmend zahlreiche Varianten von SARS-CoV-2 identifiziert. Diese können das Risiko einer erhöhten Übertragbarkeit, einer anderen Verbreitung im Organismus, einer Veränderung des Krankheitsbildes, einer erhöhten Sterblichkeit oder einer verminderten Wirkung von Schutzimpfungen tragen [165, 223]. Die WHO unterscheidet

- Variants of Interest (VOI)
- Variants of Concern (VOC).

Neue Varianten mit höherer Infektiosität haben sich auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz schnell verbreitet [5, 165, 199], siehe Abbildung 1 zur Inzidenz in Deutschland [167].

**Abbildung 1: Inzidenz von SARS-CoV-2-Varianten in Deutschland [167]**



Stand: Stand 6. Januar 2022 [167]; die Daten können auch rückwirkend übermittelt werden, dadurch kann es zu Veränderungen in bereits berichteten Zeiträumen kommen.

Zu Beginn 2021 dominierte die Variante B.1.1.7 (Alpha), die im Mai 2021 von der Variante B.1.617.2 (Delta) verdrängt wurde. Ab Ende 2021 dominierte dann die Variante B.1.1.529 (Omikron) [7, 165, 199].

Atemwegsinfektionen durch CARV werden in obere und untere Atemwegsinfektionen unterteilt. Eine Infektionskrankheit der oberen Atemwege (Upper Respiratory Tract Infectious Disease = URTID) wird angenommen, wenn neu aufgetretene typische Symptome und Zeichen einer Erkältung wie Husten, Halsschmerzen, Schnupfen begrenzt sind, aber mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Myalgien, Fiebergefühl und Fieber verbunden sein können, und dieser Symptomkomplex als infektionsbedingt eingeschätzt wird, und eine relevante Virusinfektion nachgewiesen werden kann.

Für COVID-19 typisch sind Fieber und trockener Husten, aber auch atypische Symptome wie Myalgien oder Geschmacksstörungen werden relativ häufig berichtet.

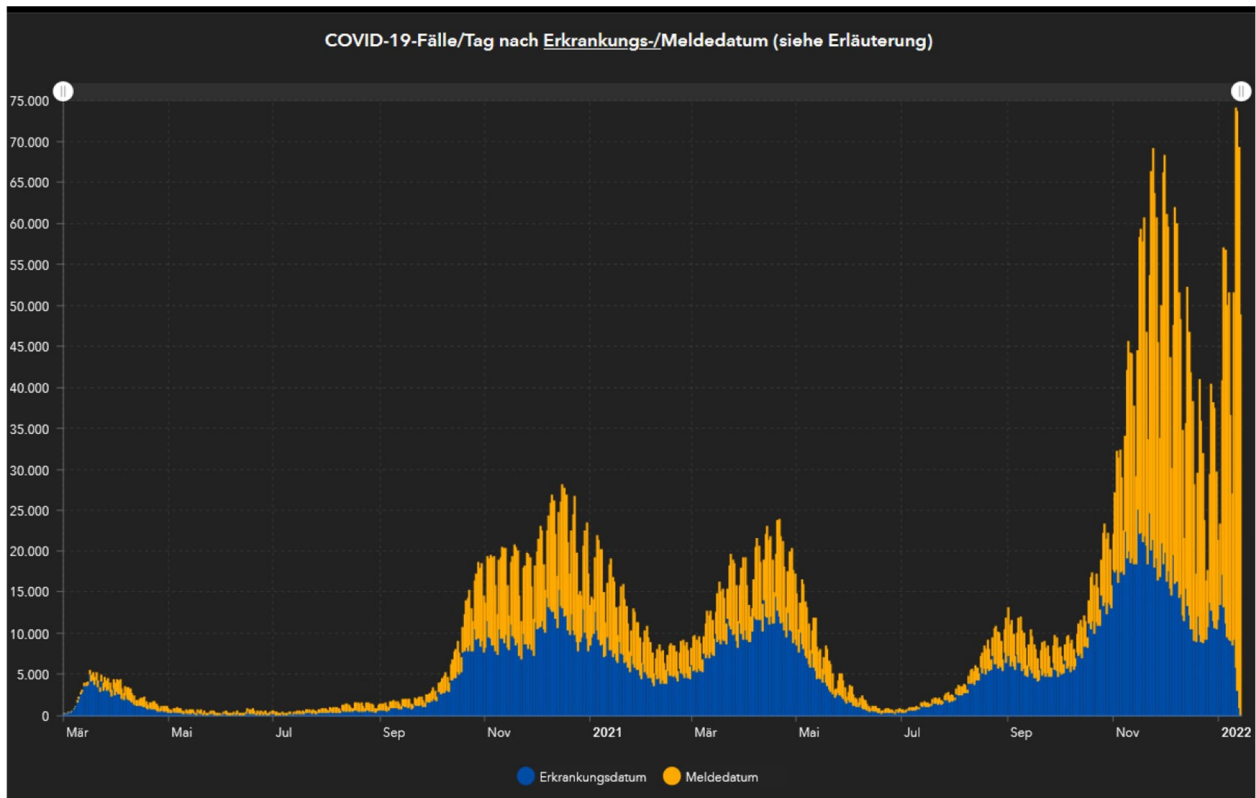
CARV-Infektionen können bereits initial die unteren Atemwege befallen und mit zunehmender Lungenbeteiligung zu lebensgefährlichen Störungen des Gasaustausches führen. Diese virale Pneumonie kann objektiviert werden, wenn zusätzlich zu den genannten Symptomen eine fortschreitende Abnahme der Sauerstoffsättigung bei Raumluft bzw. 6 Liter O<sub>2</sub>-Zufuhr zusammen mit radiologischen Infiltraten auftritt, die sich früh meist nur mittels Computertomographie darstellen lassen. Zwar gehen bestimmte CARVs häufiger mit bestimmten Symptomen einher, der Symptomkomplex ist aber nicht spezifisch, da alle CARV dieselben Symptome auslösen können. Eine Lungenbeteiligung bei CARV Infektionen wird bei Krebspatient\*innen überproportional häufig beobachtet und der geschwächten Mobilisierung der Immunantwort zugeordnet. Auch die Mortalität ist höher als in der gesunden Bevölkerung [64, 103, 108, 59, 211, 212].

Erste indirekte Vergleiche der Krankheitsverläufe zeigen für Omikron eine grundsätzlich identische Symptomatik, allerdings mit Tendenz zu geringerer Schwere der Krankheitsverläufe mit niedrigeren Pneumonie-, Hospitalisierungs- und Sterberaten [1].

## **2. 2. Infektion (Epidemiologie)**

SARS-CoV-2 wird vor allem durch Tröpfcheninfektion übertragen [104]. Einen aktuellen Überblick über die Rate an Neuerkrankungen geben die Weltgesundheitsorganisation [223] und für Deutschland das RKI [166], siehe [Abbildung 2](#).

**Abbildung 2: Neuerkrankungen in Deutschland, Stand 3. Januar 2022 [166]**



Quelle: Robert-Koch-Institut, 15. Januar 2022 [166]

Die altersabhängigen Infektionsraten sind in Deutschland unterschiedlich, siehe [Abbildung 3](#) [166]. Der Altersgipfel hat sich nach der ersten Welle mit besonders schweren Verläufen bei den alten Patient\*innen inzwischen bei den darauf folgenden Erkrankungswellen zu den jüngeren Patient\*innen verschoben.

**Abbildung 3: COVID-19 Infektionen in Deutschland nach Alter und Geschlecht, Stand 3. Januar 2022 [166]**



Quelle: Robert-Koch-Institut, 15. Januar 2022, <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4>

Inzwischen sind weltweit Infektionen bei über 310.000.000 Personen dokumentiert, über 5.500.000 Patient\*innen sind verstorben [223]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch Instituts zeigen, dass in Deutschland über 7.500.000 Patient\*innen an COVID-19 erkrankt und inzwischen über 115.000 verstorben sind [166].

### 2. 2. 1. Risikofaktoren für eine Ansteckung

Der wichtigste Risikofaktor für eine Ansteckung ist die Exposition, wobei auch weitere Faktoren wie die Viruslast und die Expositionsduer relevant sein können [60, 149]. Für Menschen ohne vorangegangene Impfung/Infektion ist prinzipiell das Ansteckungsrisiko bei exogenen Infektionen unabhängig von den Begleiterkrankungen (z.B. Krebs). Vom Ansteckungsrisiko zu trennen ist das Risiko eines symptomatischen oder schweren Erkrankungsverlaufs. Generell ist das Risiko für Krebspatient\*innen, durch eine Infektion mit respiratorischen Viren eine Lungenentzündung zu erleiden, deutlich höher als für Gesunde [211, 212] und dies bestätigt sich auch für die SARS-CoV-2 Infektion [101].

Patient\*innen mit Krebserkrankungen machen einen relevanten Anteil der Patient\*innen mit COVID-19 aus [169, 173]. Vor der Verfügbarkeit von Schutzimpfungen machten Patient\*innen mit einer Krebserkrankung im International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium (ISARIC)-4C etwa 10,5% der Patient\*innen in der Datenbank aus [150]. Die Behandlung dieser häufig komorbiden Patient\*innen ist komplex.

Bei Krebspatient\*innen ist das Ansteckungsrisiko vom Risiko eines schweren Erkrankungsverlaufs zu trennen. Generell ist das Risiko für Krebspatient\*innen, durch eine Infektion mit respiratorischen Viren eine Lungenentzündung zu erleiden, deutlich höher als für Gesunde [211, 212].

## 2. 2. 2. Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

### 2. 2. 2. 1. Häufigkeit

Schon frühzeitig in der Pandemie wurden Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf beschrieben. Hierzu gehören u. a. höheres Alter, männliches Geschlecht, reduzierter Allgemeinzustand und Komorbidität [59, 169, 221]. Eine der Prognose-relevanten Komorbiditäten ist Krebs, insbesondere bei aktiver Erkrankung [54, 116, 217]. In zahlreichen, internationalen Registeranalysen wurde eine signifikant höhere Mortalität bei Krebspatient\*innen im Vergleich zu Patient\*innen ohne Krebserkrankungen beschrieben, allerdings mit großen Schwankungsbreiten [41, 94, 116, 150, 151, 218]. Inzwischen liegen Daten von Metaanalysen und vergleichende Daten vor, siehe [Tabelle 1](#).

**Tabelle 1: Mortalität von Krebspatient\*innen mit COVID-19 (vor Beginn der Schutzimpfung)**

Studie	Region	alle <sup>1</sup>	kein Krebs <sup>1</sup>	Krebs <sup>1</sup> (Anzahl)	Mortalität <sup>2</sup> (%)
Saini, 2020 [181]	Metaanalyse			18.650	25,6 <sup>3,4</sup>
CCC-19, 2021 [43]	Metaanalyse			40.136	22,1 <sup>3,4</sup>
Venkatesulu, 2020 [210]	Metaanalyse <sup>5</sup>	181.323	157.587	23.736	5,4 vs 16,6 <sup>4,6</sup> 2,54 <sup>7</sup> p = 0,00009
ISARIC, 2020 [150]	Großbritannien	86.967	66.055	7.663	28,7 vs 43,3 <sup>8</sup> 1,66 p < 0,001
LEOSS [177]	Deutschland	4002	3.488	514	12,1 vs 20,5 <sup>8</sup> p < 0,001

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> Rate in %; <sup>3</sup> Ergebnis für Krebspatient\*innen; <sup>4</sup> Gesamtsterblichkeit; <sup>5</sup> hoher Anteil von Patient\*innen aus China; <sup>6</sup> Ergebnis für Nicht-Krebspatient\*innen (1. Zahl) vs Krebspatient\*innen (2. Zahl); <sup>7</sup> Odds Ratio; <sup>8</sup> 30-Tage Sterblichkeit;

Auch für Deutschland zeigten die Daten aus dem LEOSS-Register eine signifikant erhöhte Sterblichkeit sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Gruppe der intensivpflichtigen Patient\*innen [DGHO 54, Rütthrich 177].

### 2. 2. 2. 2. Aktive Krebserkrankung

Entscheidend bei Krebspatient\*innen sind der Status und die Aktivität der Erkrankung. Eine Analyse des CCC-19-Registers aus den USA mit Daten von fast 30.000 Patient\*innen ([Tabelle 2](#)) bestätigte die ungünstige Prognose bei aktiver Krebserkrankung [43, 94, 116]. Die Sterblichkeit war mit 24,7% am höchsten bei Patient\*innen mit aktiver, progredienter Krebserkrankung, während Patient\*innen in Remission eine Sterblichkeitsrate von 11,6% aufwiesen.

Inzwischen liegen Berichte für viele einzelne Tumorentitäten vor. Dabei zeigt sich eine Tendenz, dass insbesondere Patient\*innen mit hämatologischen und pulmonalen Neoplasien eine ungünstige Prognose aufweisen [49, 133, 151, 200, 217]. Allerdings sind diese Patientengruppen in Bezug auf die Diagnose, das Erkrankungsstadium, die Biologie, die Therapie und die Komorbiditäten sehr heterogen, z. B. bei Patient\*innen mit Lungenkarzinom und pulmonaler Vorerkrankung.

Krebspatient\*innen mit Erkrankung in der frühen Phase der Pandemie (Januar – April 2020) hatten eine schlechtere Prognose als Patient\*innen mit späterer Erkrankung (September – November 2020) [94]. Das bestätigen auch die aktuellen Daten der OnCOVID Study Group [147].

Risikofaktoren sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst [86, 87].

**Tabelle 2: Risikofaktoren für einen schweren Verlauf oder eine erhöhte Sterblichkeit von COVID-19 bei Krebspatient\*innen [86, 87]**

Allgemein
Höheres Alter
Männliches Geschlecht
Höherer ECOG Status
Komorbidität
Rauchen
Maligne Erkrankung
Hämatologische Neoplasien
Lungenkarzinom
Aktive Krebserkrankung
Metastasierte Krebserkrankung (Stadium IV)

Auch Patient\*innen mit hereditären Immundefekten sind als Risikopersonen einzustufen.

### 2. 2. 2. 3. **Komorbidität**

Zahlreiche Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und Tod wurden in den letzten 2 Jahren identifiziert. Dazu gehören insbesondere (alphabetische Reihenfolge):

- Adipositas: in der Mehrzahl der Therapiestudien wurde ein BMI >30 kg/m<sup>2</sup> als Einschlusskriterium gewählt
- Alter: das Alter ist einer der dominierenden Risikofaktoren bei COVID-19. Hierbei handelt es sich um eine kontinuierliche Variable. Als höheres Alter beim Einschluss in Studien zu Impfstoffen und Arzneimitteln bei COVID-19 wurde 60 bzw. 65 Jahre festgelegt.
- Diabetes mellitus: Typ 1 oder 2
- Immunsuppression: hereditär oder erworben



- Krebserkrankung: aktiv, einschl. antineoplastische Therapie
- kardiovaskuläre Erkrankung: schwerer Verlauf
- Lungenerkrankung: chronisch
- Nierenerkrankung: chronisch einschl. Dialyse

Die Analysen der Register zeigen, dass eine aktive Krebserkrankung ein unabhängiger Risikofaktor für eine gesteigerte Mortalität ist [50]. Allerdings wirkt sich das Vorliegen mehrerer Risikofaktoren besonders ungünstig auf die Prognose aus. Frühe Daten aus Großbritannien zeigten, dass sich der zusätzliche Risikofaktor Krebs insbesondere in den jüngeren Altersgruppen negativ auf die Prognose auswirkte. Die Hazard Ratio zugunsten der Krebspatient\*innen war am höchsten in der Gruppe der Patient\*innen unter 50 Jahren, in der die Nicht-Krebspatient\*innen eine sehr gute Überlebenschance bei einer COVID-19-Erkrankung haben [150].

#### **2. 2. 2. 4. Genetische Faktoren**

Neben den erworbenen Risikofaktoren gibt es Hinweise auf genetische Risikofaktoren, die zur individuellen Empfindlichkeit für eine Ansteckung mit SARS-CoV-2 und zur Antwort auf einen Virusinfekt, d. h. zur Schwere der Erkrankung, beitragen [187]. Dazu u. a. gehören Polymorphismen im SARS-CoV-2-Rezeptor ACE2, sowie Determinanten im HLA-Klasse-II- und im ABO-Blutgruppensystem. In einer internationalen Kollaboration wurden kürzlich 13 Genom-Loci identifiziert, die einen Einfluss auf Infektiosität oder Krankheitsverlauf haben [44]

Genetische Faktoren haben derzeit keinen Einfluss auf Präventions- oder Therapiemaßnahmen.

#### **2. 3. Re-Infektion (Durchbruchinfektion)**

Erneute Infektionen mit SARS-CoV-2 sind möglich. Für diese Re-Infektionen wurde häufig der Terminus „Durchbruchinfektionen“ (Breakthrough) verwendet. Da dies verschiedene Ursachen haben kann, verwenden wir deshalb den deskriptiven Begriff der Re-Infektion.

Eine Analyse aus Dänemark hatte den Schutz einer ersten vor einer zweiten Infektion mit etwa 80,5% berechnet [98]. Sehr ähnliche Daten ergab eine große retrospektive Analyse aus Großbritannien [25]. Darin wurde die Wahrscheinlichkeit einer zweiten COVID-19-Infektion mit 0,9% berechnet, während sie bei 4,3% für Personen ohne vorherige Infektion lag, entsprechend einer Risikoreduktion um 79,1% [25]. Dieser Effekt war unabhängig vom Nachweis neutralisierender Antikörper. Bei Patient\*innen im Alter >65 Jahre lag der Schutz bei 47,1% [98]. Allerdings wurden diese Daten vor Auftauchen der Omikron-Variante erhoben. Entsprechend führen Virus-Varianten wie Omicron zu einer Abnahme des Schutzes durch immunologisch relevante Veränderungen des Spike-Proteins an der Virusoberfläche [48, 79, 105].

##### **2. 3. 1. Allgemeine Risikofaktoren für Re-Infektionen**

Re-Infektionen treten besonders häufig und mit schweren Verläufen bei Patient\*innen mit multiplen Komorbiditäten auf [28]. Dazu gehören Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, Demenz, Krebs und Immunsuppression.

##### **2. 3. 2. Re-Infektionen bei Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen**

Vollständige Daten aus Deutschland zum Auftreten von COVID-19-Infektionen bei Patient\*innen mit

hämatologischen und onkologischen Grundkrankheiten trotz vollständiger SARS-CoV-2-Schutzimpfung fehlen. In einer im November 2021 an Universitätsklinika, kommunalen Krankenhäusern und Praxen durchgeführten Online-Umfrage wurden 100 Patient\*innen dokumentiert, die fast alle doppelt geimpft waren und dennoch an COVID-19 erkrankten [56]. Bezogen auf die Alterskohorten waren besonders die 70- bis 79-Jährigen betroffen, gefolgt von Patient\*innen im Alter von 50-69 sowie von 40-49-Jahren. Mit Blick auf die dokumentierten Diagnosen zeigte sich ein heterogenes Bild. Es waren Patient\*innen mit lymphatischen und myeloischen Leukämien, indolenten und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen verschiedener Art, myelodysplastischen Syndromen, myeloproliferativen Neoplasien und Plasmazell-Neoplasien betroffen. Darüber hinaus erkrankte auch eine relevante Anzahl an Patient\*innen mit soliden Tumoren an COVID-19. Bezogen auf die Vortherapie dokumentierten die teilnehmenden Institutionen in der Online-Umfrage konventionelle Chemotherapien, Therapien mit Anti-CD-20-Antikörpern, Therapien mit Anti-CD-38-Antikörpern, autologe Stammzelltransplantation, allogene Stammzelltransplantationen sowie „andere Therapien“.

Die COVID-19-Krankheitsverläufe wurden als überwiegend „leicht (mild)“ eingestuft. Bei 20% der Patient\*innen war der Verlauf schwer mit Sauerstoffbedarf, 10% wurden auf der Intensivstation behandelt.

In einer aktuellen Analyse des COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) wurden ähnliche Daten erhoben. Im Gesamtkollektiv von 1.787 Krebspatient\*innen mit COVID-19 waren 54 vollständig geimpft. Das mediane Alter lag bei 65 Jahren. 35% hatten eine hämatologische Grundkrankheit, 31% hatten einen Charlson Comorbidity Score  $\geq 2$ . Aus dieser Kohorte von vollständig geimpften Krebspatient\*innen wurden 65% hospitalisiert, 13% verstarben [185].

### **3. Prävention durch Hygienemaßnahmen und Schutzimpfungen**

Die Aufarbeitung und Bewertung der bisher vorliegenden Evidenz wurde durch die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) vorgenommen [86, 87], aktuell zur Schutzimpfung im Rahmen eines internationalen Reviews [78].

Empfehlungen für weitere Maßnahmen zur Sicherung der Versorgung der Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen finden sich in [Kapitel 6.1.3](#).

#### **3. 1. Händedesinfektion und freiwillige Isolation**

Die wichtigsten Maßnahmen sind hygienische Händedesinfektion, Einhalten von Abstand (1,50 m) zu anderen Personen und Eingrenzung der sozialen Kontakte (freiwillige Isolation). Eine weitere, wichtige Maßnahme ist das Tragen von Mund- und Nasenmasken. Chirurgische Mund-Nasen-Masken reduzieren Coronavirus-RNA in Aerosolen. Die in der EU zugelassenen FFP2-Masken haben einen engeren Sitz und ein feineres Netz [14, 20, 86, 87]. Aktuelle Hinweise hierzu finden sich unter [www.rki.de](http://www.rki.de) [170]. Patient\*innen, die aktuell unter einer aktiven Krebserkrankung leider bzw. eine immunsuppressive Therapie erhalten, sollten besonders vorsichtig sein.

Patient\*innen und ihre Angehörigen müssen für Symptome einer Coronavirus-Infektion sensibilisiert werden, z. B. Fieber, Husten, Schnupfen, Geruchsverlust, Kopfschmerzen, mit der Maßgabe einer sofortigen Kontaktaufnahme mit den behandelnden Ärzt\*innen und dem Ziel der Durchführung von SARS-CoV-2-Tests und ggf. einer frühen Einleitung von Therapiemaßnahmen.

#### **3. 2. Schutzimpfung**

##### **3. 2. 1. Grundlagen und Immunantwort**

Die für die Europäische Union (EU) zugelassenen und in Deutschland auf dem Markt befindlichen Impfstoffe richten sich gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2. Das Spike-Protein bindet an den zellulären Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)-Rezeptor auf der Wirtszelle, ermöglicht damit die Infektion und die Replikation des Virus. Ziel der Schutzimpfung ist die rasche Produktion neutralisierender Antikörper und die Induktion einer langfristigen Immunität mittels spezifischer T-Zellen [95, 139, 180].

### 3. 2. 2. Impfstoffe und ihre Wirksamkeit in der Allgemeinbevölkerung

Die bisher in Deutschland verwendeten Impfstoffe basierten auf mRNA- oder viraler Vektor-Technologie. Neu zugelassen ist ein, mit einem Adjuvanz versehener Protein-Impfstoff.

Die Daten dieser Zulassungsstudien sind publiziert und/oder in den Zulassungsunterlagen hinterlegt [19, 67, 61, 99, 109, 161, 189, 213]. Charakteristika der Impfstoffe und Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

**Tabelle 3: COVID-19 Vakzine – publizierte Daten zur Wirksamkeit**

#### A – in der EU zugelassen

Hersteller / Studie / Impfstoff	Typ	Impfschema Applikation	Kontrolle	Impfstoff	N <sup>1</sup>	COVID-19	
						Häufigkeit Wirksamkeit <sup>2</sup>	schwerer Verlauf <sup>3</sup>
Comirnaty® BioNTech Pfizer [161]	mRNA + LNP <sup>4</sup>	Tag 0, 21 i.m. <sup>5</sup>	Placebo	BNT162b2	43.548 (1:1) <sup>10</sup>	162 vs 8 <sup>6,7</sup> 95,0 <sup>8,9</sup>	9 vs 1 <sup>7</sup>
Spikevax® Moderna [19]	mRNA + LNP	Tag 0, 28 i.m.	Placebo	mRNA-1273	30.420 (1:1)	185 vs 11 94,1 <sup>8,9</sup>	30 vs 0
Vaxzevria® AstraZeneca [213]	viraler Vektor (replikations-defizient)	Tag 0, 28 i.m.	Placebo	AZD1222	11.636 (1:1)	101 vs 30 70,4 <sup>8,9</sup>	10 vs 0
Vaxzevria® AstraZeneca [73]	viraler Vektor (replikations-defizient)	Tag 0, 28 i.m.	Placebo	AZD1222	26.212 (2:1)	130 vs 73 74,0 <sup>8,9</sup>	8 vs 0
COVID19 Vaccine Janssen® COV3001 [67, 179] <sup>11</sup>	viraler Vektor (replikations-defizient)	Tag 0 i.m.	Placebo	Ad.26.COV2.S	39.321 (1:1)	348 vs 116 <sup>13</sup> 66,9	34 vs 5
Nuvaxovid® Novavax [61, 99]	rekombinantes Protein	Tag 0, 21 i.m.	Placebo	NVX-CoV2373	15.187 (1:1)	96 vs 10 <sup>13</sup> 89,7	5 vs 0
					29.949 (2:1)	63 vs 14 <sup>14</sup> 90,4	4 vs 0

#### B – nicht in der EU zugelassen

Hersteller / Studie / Impfstoff	Typ	Impfschema Applikation	Kontrolle	Impfstoff	N <sup>1</sup>	COVID-19	
						Häufigkeit <sup>2</sup>	schwerer Verlauf <sup>3</sup>
Gam-COVID-Vac (Sputnik V) [126] <sup>12,13</sup>	viraler Vektor (replikations-defizient)	Tag 0, 21 i.m.	Placebo	Gam-COVID-Vac	21.997 (3:1) <sup>10</sup>	62 vs 16 91,6 <sup>8,9</sup>	20 vs 0
CoronaVac [203]	inaktiviertes Virion	Tag 0, 14 i.m.	Placebo		10.214 (2:1) <sup>10</sup>	33 vs 9 <sup>9</sup> 83,5	6 vs 0

<sup>1</sup> N - Anzahl Probanden; <sup>2</sup> Häufigkeit – Anzahl infizierter Personen mit Symptomen; <sup>3</sup> schwerer Verlauf – Anzahl Patient\*innen mit schwerer Verlaufsform von COVID-19, Anzahl hospitalisierter Patient\*innen ; <sup>4</sup> Typ: mRNA – Messenger RNA; LNP – Lipid Nanopartikel; <sup>5</sup> i.m. – intramuskulär; <sup>6</sup> Anzahl infizierter Personen; <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>8</sup> **Wirksamkeit für Neue Therapie**; <sup>9</sup> Wirksamkeit in %; <sup>10</sup> Verhältnis der Randomisierung in den Verum- bzw. Placebo-Arm; <sup>11</sup> Daten nicht in Peer-Review-Journal publiziert; <sup>12</sup> Endpunkt moderate bis schwere COVID-19 Erkrankung; <sup>13</sup> ab 28 Tage nach Impfung; <sup>14</sup> ab 7 Tage nach 2. Impfung;

### 3. 2. 2. 1. BioNTech/Pfizer – Comirnaty®

Als erster Impfstoff erhielt Comirnaty® (BNT162b2, Tozinameran) am 21. Dezember 2020 eine Conditional Marketing Authorisation der EMA und wurde unmittelbar danach in Deutschland auf den Markt gebracht [65]. Die Wirksamkeit von BNT162b2 liegt bei 95%, gemessen ab dem Zeitpunkt 7 Tage nach der zweiten Impfung bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten. In die Zulassungsstudie wurden Erwachsene  $\geq 16$  Jahre eingeschlossen. Patient\*innen mit einer Vorgeschichte von COVID-19, mit einer immunsuppressiven Erkrankung oder unter einer immunsuppressiven Behandlung waren ausgeschlossen [161]. 3% der eingeschlossenen Personen hatte eine maligne Erkrankung in der Vorgeschichte. Häufigste Nebenwirkung war eine Lokalreaktion an der Injektionsstelle. Schmerzen wurden von 83% der Patient\*innen  $< 55$  Jahre nach der ersten Injektion und von 78% nach der zweiten Injektion angegeben. Die Rate war niedriger bei älteren Patient\*innen (71 bzw. 66%). Häufigste systemische Reaktionen waren Fatigue (59%) und Kopfschmerzen (51%). Fieber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) trat bei 16% der jüngeren und bei 11% der älteren Patient\*innen auf. Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3 waren Fatigue (3,8%) und Kopfschmerzen (2,0%). Beim Einsatz von BNT162b2 in der Versorgung wurden einzelne, schwere anaphylaktische Reaktionen berichtet. Diese traten bei der Mehrheit der Betroffenen innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion auf. Deshalb wurden Vorsichtsmaßnahmen für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion getroffen. Nach der Verabreichung des Impfstoffs sollte immer eine angemessene medizinische Versorgung und Überwachung bereitstehen. Nach der Impfung wird eine engmaschige Beobachtung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Eine zweite Dosis des Impfstoffs sollte nicht an Personen verabreicht werden, bei denen eine Anaphylaxie nach der ersten Dosis von Comirnaty® aufgetreten ist.

Eine seltene Nebenwirkung ist das Auftreten einer Myokarditis/Perikarditis, statistisch gehäuft bei jungen Männern [69, 117, 138, 172, 188].

### 3. 2. 2. 2. Moderna – Spikevax®

Der mRNA-basierte Impfstoff mRNA-1273 von Moderna erhielt am 6. Januar 2021 eine Conditional Marketing Authorisation der EMA [66]. Die Wirksamkeit von mRNA-1273 beträgt 94,1%, gemessen ab dem Zeitpunkt 14 Tage nach der zweiten Injektion bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten. In die Zulassungsstudie wurden Erwachsene  $\geq 18$  Jahre eingeschlossen. Patient\*innen mit einer Vorgeschichte von COVID-19 waren ausgeschlossen [19]. 27,2% der Studienteilnehmer hatten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (chronische Lungenerkrankung, kardiale

Erkrankung, Adipositas, Diabetes, Lebererkrankung, HIV-Infektion). Häufigste Nebenwirkung war eine Lokalreaktion an der Injektionsstelle. Schmerzen wurden von 87% der Patient\*innen <65 Jahre nach der ersten Injektion und von 90% nach der zweiten Injektion angegeben. Die Rate war niedriger bei älteren Patient\*innen (74 bzw. 83%). Häufigste systemische Reaktionen waren Fatigue (37%) und Kopfschmerzen (33%). Fieber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) trat bei 0,9% der jüngeren und bei 0,3% der älteren Patient\*innen auf. Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3 traten bei 1,5% in der Verum- und bei 1,3% in der Placebo-Gruppe auf. Auch beim Einsatz der Moderna Vakzine wurden in der Versorgung einzelne, schwere anaphylaktische Reaktionen berichtet. Auch diese traten bei der Mehrheit der Betroffenen innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion auf. Deshalb wurden Vorsichtsmaßnahmen für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion getroffen. Nach der Verabreichung des Impfstoffs sollte immer eine angemessene medizinische Versorgung und Überwachung bereitstehen. Nach der Impfung wird eine engmaschige Beobachtung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Eine zweite Dosis des Impfstoffs sollte nicht an Personen verabreicht werden, bei denen eine Anaphylaxie nach der ersten Dosis aufgetreten ist.

Eine seltene Nebenwirkung ist das Auftreten einer Myokarditis/Perikarditis, statistisch gehäuft bei jungen Männern [69, 188]. In den meisten Berichten lag die Rate unter Spikevax® höher als unter Comirnaty®.

### 3. 2. 2. 3. AstraZeneca – Vaxzevria®

Der Impfstoff ChAdOx1 nCoV-19 wurde an der Oxford University entwickelt und wird von AstraZeneca vermarktet. Er basiert auf einem replikationsdefizienten, adenoviralen Vektor von Schimpansen (ChAdOx1) und enthält das Gen für das Spike-Protein. Die AstraZeneca Vakzine erhielt am 12. Januar 2021 eine Conditional Marketing Authorisation der EMA. Die Zulassung beruht auf den Ergebnissen von zwei randomisierten Studien (COV002 in Großbritannien, COV003 in Brasilien [213]. Die Wirksamkeit ist mit 70% ab dem Zeitpunkt 14 Tage nach der zweiten Dosis und medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 2,5 Monaten etwas geringer als bei den mRNA-basierten Impfstoffen. Eingeschlossen wurden Erwachsene  $\geq 18$  Jahre mit einem hohen Expositionsrisiko für SARS-CoV-2, vor allem aus der Gesundheitsversorgung und der Sozialarbeit. Nur 12,2% der Studienteilnehmer waren älter als 55 Jahre. 24,7% der Studienteilnehmer hatten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (Lungenerkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes). Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse (SUE) war in den beiden Studienarmen gleich. Bei 3 SUE wurde ein möglicher Zusammenhang mit der Vakzine gesehen: hämolytische Anämie, transverse Myelitis, Fieber  $>40^{\circ}\text{C}$ .

Im zeitlichen Zusammenhang mit der Applikation der AstraZeneca Vakzine zur COVID-19-Schutzimpfung sind Sinus- und Hirnvenenthrombosen (CVST) mit systemischen Gerinnungsstörungen und z. T. schweren klinischen, auch tödlichen Verläufen beobachtet worden [68, 152]. Die Erkrankung wird jetzt als Thrombosis with Thrombocytopenia-Syndrome (TTS) oder als Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) bezeichnet [10]. Diese schweren Gerinnungsstörungen sind sehr selten, die genaue Häufigkeit ist unklar. Die Inzidenz wird jetzt mit 20,3/1.000.000 Impfdosen bei Personen zwischen 18 und 49 Jahren, und mit 10,9/1.000.000 Impfdosen bei Personen  $\geq 50$  Jahre geschätzt. Frauen <55 Jahren sind häufiger betroffen [206]. Es gibt bisher keine Hinweise, dass Patient\*innen mit vorbestehenden, hereditären oder erworbenen Gerinnungsstörungen ein erhöhtes Risiko für diese Komplikationen haben. Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und andere Fachgesellschaften haben Empfehlungen zur Diagnostik bei vorliegendem Verdacht und für den Umgang mit diesen Gerinnungsstörungen publiziert [55, 82]. Gerinnungsstörungen in der Vorgeschichte einschl. Thrombosen sind keine Kontraindikation gegen eine Impfung mit der AstraZeneca Vakzine.

#### 3. 2. 2. 4. **Johnson & Johnson/Janssen - COVID-19 Vaccine Janssen®**

Der Impfstoff von Johnson & Johnson wird in Europa von Janssen-Cilag unter COVID-19 Vaccine Janssen vermarktet. Er besteht aus einem rekombinanten, replikationsinkompetenten humanen Adenovirus Typ26-basierten Vektor, der für ein SARS-CoV-2 Spike(S)-Glykoprotein in voller Länge kodiert. Nach der Injektion wird das Spikeprotein transient exprimiert. COVID-19 Vaccine Janssen erhielt am 11. März 2021 eine Conditional Marketing Authorisation der EMA. Die folgenden Ausführungen sind den Unterlagen der Publikation der Fachinformation entnommen [67, 179]. Die Zulassungsstudie wurde in Nordamerika (46,8% der Probanden), Lateinamerika (40,6%) und Südafrika (12,6%) durchgeführt. In die Zulassungsstudie wurden Erwachsene  $\geq 18$  Jahre eingeschlossen. Personen mit abnormaler Funktion des Immunsystems aufgrund eines klinischen Zustands oder Personen mit immunsuppressiver Therapie innerhalb der letzten 6 Monate waren ausgeschlossen. Teilnehmer mit stabiler HIV-Infektion unter Behandlung wurden nicht ausgeschlossen, auch nicht Personen mit SARS-CoV-2-Positivität (9,8%). Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 52 Jahren. 39,9% der Teilnehmer hatten zu Beginn der Studie mindestens eine vorbestehende Komorbidität, die mit einem erhöhten Risiko für eine Progression zu einer schweren COVID-19-Erkrankung assoziiert war: Adipositas definiert als BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (27,5%), Bluthochdruck (10,3%), Typ-2-Diabetes (7,2%), stabile/gut kontrollierte HIV-Infektion (2,5%), schwere Herzerkrankungen (2,4 %) und Asthma (1,3%). Die Wirksamkeit 14 Tage nach der Impfung wurde mit 66,9%, 28 Tage nach der Impfung mit 66,1% berechnet. Der Schutz vor einem schweren Verlauf von COVID-19 wurde mit 76,7% (14 Tage nach der Impfung) bzw. 85,4% (28 Tage nach der Impfung) berechnet. Häufigste Nebenwirkung waren lokale Schmerzen an der Injektionsstelle (48,6%), gefolgt von Kopfschmerzen (38,9%), Fatigue (38,2 %), Myalgie (33,2 %) und Übelkeit (14,2 %). Fieber (definiert als Körpertemperatur  $\geq 38,0$  °C) wurde bei 9% der Teilnehmer beobachtet. Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb von 1-2 Tagen nach der Impfung auf und waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und von kurzer Dauer (1-2 Tage). Bei Erwachsenen  $\geq 65$  Jahre war die Nebenwirkungsrate niedriger.

Auch bei der Janssen Vakzine wurden einzelne Fälle von Sinus- und Hirnvenenthrombosen (TTS, VITT) mit systemischen Gerinnungsstörungen beschrieben. Diese schweren Gerinnungsstörungen sind sehr selten, die genaue Häufigkeit ist unklar. Die Inzidenz wird jetzt mit 2/1.000.000 geimpfter Personen angegeben [10]. Es gibt bisher keine Hinweise, dass Patient\*innen mit vorbestehenden, hereditären oder erworbenen Gerinnungsstörungen ein erhöhtes Risiko für diese Komplikationen haben. Das Bild ähnelt den bei der AstraZeneca Vakzine beschriebenen Komplikationen und legt nahe, dass der verwendete Vektor eine entscheidende Rolle spielt. Für das Management gelten dieselben Empfehlungen wie bei der AstraZeneca Vakzine [55, 82, 92], siehe [Kapitel 3.2.2.3](#).

Die Janssen Vakzine wird nur einmal intramuskulär injiziert, eine zweite Impfung wurde in der Zulassungsstudie nicht durchgeführt, und ist nicht Inhalt der Zulassung.

#### 3. 2. 2. 5. **Novavax – Nuvaxovid®**

Im Dezember 2021 wurde der Impfstoff von Novavax für die EU zugelassen. Er besteht aus dem rekombinanten Spike (S)-Protein auf der Basis der Wuhan-Hu1-Sequenz, stabilisiert mit Saponin-basierter Matrix-M als Adjuvanz. Nuvaxovid® erhielt am 20. März 2021 eine Conditional Marketing Authorisation der EMA. Die Zulassungsstudie 2019nCoV-301 wurde in den USA und Mexiko, die Zulassungsstudie 2019nCoV-302 in Großbritannien durchgeführt. Die Daten sind publiziert [61, 99]. Die Daten in der Fachinformation stimmen nicht vollständig mit den Daten der Publikationen überein. In die Zulassungsstudie 2019nCoV-301 wurden Erwachsene  $\geq 18$  Jahre eingeschlossen. Personen mit bekannter Immunsuppression waren ausgeschlossen. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 47 Jahren. 47,3% der Teilnehmer hatten zu Beginn der Studie mindestens eine vorbestehende



Komorbidität, die mit einem erhöhten Risiko für eine Progression zu einer schweren COVID-19-Erkrankung assoziiert war: Adipositas definiert als BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (37,2%), chronische Lungenerkrankung (14,4%), Typ-2-Diabetes (7,8%), kardiovaskuläre Erkrankung (1,1%) und chronische Nierenerkrankung (0,6%). Die Wirksamkeit ab 7 Tage nach der zweiten Impfung und über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monate wurde mit 90,4% berechnet. Schwere Verläufe traten insgesamt selten auf, bei keinem der Probanden im Verum-Arm. Nebenwirkungen traten deutlich häufiger nach der 2. Impfung auf. Häufigste Nebenwirkung waren lokale Schmerzen an der Injektionsstelle (78,9% nach der 2. Impfung). Die häufigsten systemischen Nebenwirkungen waren (jeweils nach der 2. Injektion) Fatigue (49,5%), Myalgie (48,1%), Kopfschmerzen (44,5%), Fatigue (38,2 %), Malaise (38,9 %), Gelenkschmerzen (22,2%) und Übelkeit (11,3 %). Fieber wurde bei 7% der Teilnehmer beobachtet.

In die Zulassungsstudie 2019nCoV-302 wurden Erwachsene  $\geq 18$  Jahre eingeschlossen. Personen mit bekannter Immundefizienz und unter immunsuppressiver Therapie waren ausgeschlossen. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 56 Jahren. 44,6% der Teilnehmer hatten zu Beginn der Studie mindestens eine vorbestehende Komorbidität, die mit einem erhöhten Risiko für eine Progression zu einer schweren COVID-19-Erkrankung assoziiert war. Am häufigsten war Adipositas definiert als BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (25,4%). Die Wirksamkeit ab 7 Tage nach der zweiten Impfung und über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monate wurde mit 89,7% berechnet. Schwere Verläufe traten insgesamt selten auf, bei keinem der Probanden im Verum-Arm. Die Sicherheit wurde in einer Kohorte von 2.310 Studienteilnehmern separat abgefragt. Nebenwirkungen traten mit 64% versus 45,7% deutlich häufiger nach der zweiten als nach der ersten Impfung auf. Häufigste Nebenwirkung waren lokale Schmerzen an der Injektionsstelle (76,4% nach der 2. Impfung). Die häufigsten systemischen Nebenwirkungen waren (jeweils nach der 2. Injektion) Fatigue (40,3%), Myalgie (40,3%) und Kopfschmerzen (40,0%). Fieber wurde bei 2,0% nach der ersten und bei 4,8% nach der zweiten Impfung berichtet.

### **3. 2. 2. 6. Weitere Impfstoffe**

Weltweit gibt es eine Reihe weiterer Impfstoffe, die in verschiedenen Ländern zugelassen sind und eingesetzt werden. Dazu gehören u. a. der vektor-basierte Impfstoff Gam-COVID-Vac (Sputnik V) [126] und der auf einem inaktivierten Virion basierte Impfstoff CoronaVac [109, 203]. Diese Impfstoffe sind bisher nicht für die EU zugelassen.

### **3. 2. 2. 7. Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2-Varianten (Variants of Concern)**

Aktuell werden fünf Varianten von SARS-CoV-2 als ‚Variants of Concern‘ bezeichnet: Alpha, Beta, Gamma, Delta und Omikron. Alpha, Beta und Gamma tragen die N501Y-Mutation, die zu höherer Infektiosität führt [215]. Die in Beta und Gamma identifizierte Mutation E484K ist mit Immune Escape assoziiert [42], auch Mutationen in Delta vermitteln Immune Escape [136]. Die im Frühjahr/Sommer 2021 für die EU zugelassenen Impfstoffe boten auch gegenüber der Variante B.1.1.7. (Alpha) einen wirksamen Schutz [62, 140, 189].

Die sich seit November 2021 weltweit und seit Ende Dezember 2021 auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz rasch verbreitende Omikron-Variante ist durch zahlreiche Mutationen charakterisiert, die zu einem Austausch von Aminosäuren im Spike-Protein und zu Immune Escape führen [34]. Darunter sind 15 Veränderungen in der Proteinstruktur der Receptor Binding Domain (RBD), wodurch die Wirksamkeit verfügbarer Impfstoffe und monoklonaler Antikörper erheblich beeinträchtigt wird [40, 105, 124, 144, 174], aber die T-Zell-Antwort nicht im selben Maße beeinträchtigen [81].

Retrospektive klinische Daten und *in vitro* Analysen zeigen allerdings übereinstimmend, dass die Wirksamkeit von Schutzimpfungen gegen die Omikron-Variante durch eine dritte Impfdosis gesteigert

wird [11, 22, 79, 84, 144, 160, 186], siehe [Kapitel 3.2.2.8](#).

### **3. 2. 2. 8.      Auffrischimpfung (Booster)**

Bei allen Impfstoffen nimmt die Wirksamkeit über die Zeit ab [27, 120, 127, 205]. Nach 5-6 Monaten beträgt die klinische Wirksamkeit (Vaccine Efficacy, VE) nur noch etwa die Hälfte des Wertes, der 2-4 Wochen nach einer zweiten Impfung gemessen wird. Ursachen sind das Nachlassen der Immunantwort und das Aufkommen neuer Varianten. Die Abnahme der klinischen Wirksamkeit ist individuell unterschiedlich, stärker bei Personen  $\geq 65$  Jahre als bei Jüngeren, und am stärksten bei den Patient\*innen mit dem höchsten Erkrankungsrisiko wie immunsupprimierte Patient\*innen und Patient\*innen mit chronischer Lungenerkrankung [12].

Auf der Basis der Daten zur Abnahme der Immunantwort und der Beobachtung von COVID-19-Erkrankungen bei Genesenen und bei Geimpften wurde das Konzept der Booster-Schutzimpfung eingeführt. Eine Auffrischimpfung führte zur Verbesserung der Anti-SARS-CoV-2-Immunantwort und senkt die Rate von COVID-19-Erkrankungen [13, 21, 97, 125, 141, 170, 178, 197]. Alle zugelassenen Impfstoffe sind für die Auffrischimpfung geeignet, allerdings führen RNA-basierte Impfstoffe möglicherweise zu höheren Antikörpertitern [141].

Die Auffrischimpfung wird allen 2xGeimpften sowie allen Genesenen mit nachfolgend einmaliger Schutzimpfung und damit auch allen Patient\*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen empfohlen. Als Frist wurde initial ein Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach der vorherigen Schutzimpfung für Personen ohne weitere Risikofaktoren empfohlen. Mittlerweile wird auch vor dem Hintergrund der zunehmenden Verbreitung der Omikron-Variante seitens der STIKO ein verkürzter Abstand von mindestens 3 Monaten empfohlen [196]. Die Wahl des Impfstoffs richtet sich nach der Verfügbarkeit, individuellen Risikofaktoren und der Verträglichkeit vorheriger Impfungen.

Sobald Impfstoffe für die Auffrischimpfungen zur Verfügung stehen, die an die neuen Varianten angepasst sind, sollten diese präferenziell eingesetzt werden.

### **3. 2. 3.      Wirksamkeit und Sicherheit von Schutzimpfungen bei Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen**

Die Schutzimpfung ist ein zentrales Element zum Schutz der besonders vulnerablen Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen und ermöglicht bei vielen Patient\*innen die Einleitung und Fortsetzung wirksamer Therapie gegen die Grundkrankheit. Trotz verminderter/ fehlender Antikörpertiter werden bei Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen zelluläre Immunantworten nach Schutzimpfung induziert [122], die von besonderer Bedeutung sein können, um milde Verläufe der COVID-19-Erkrankung zu begünstigen.

Die Schutzimpfung ist ein zentrales Element zum Schutz der besonders vulnerablen Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen und ermöglicht bei vielen Patient\*innen die Einleitung und Fortsetzung wirksamer Therapie gegen die Grundkrankheit.

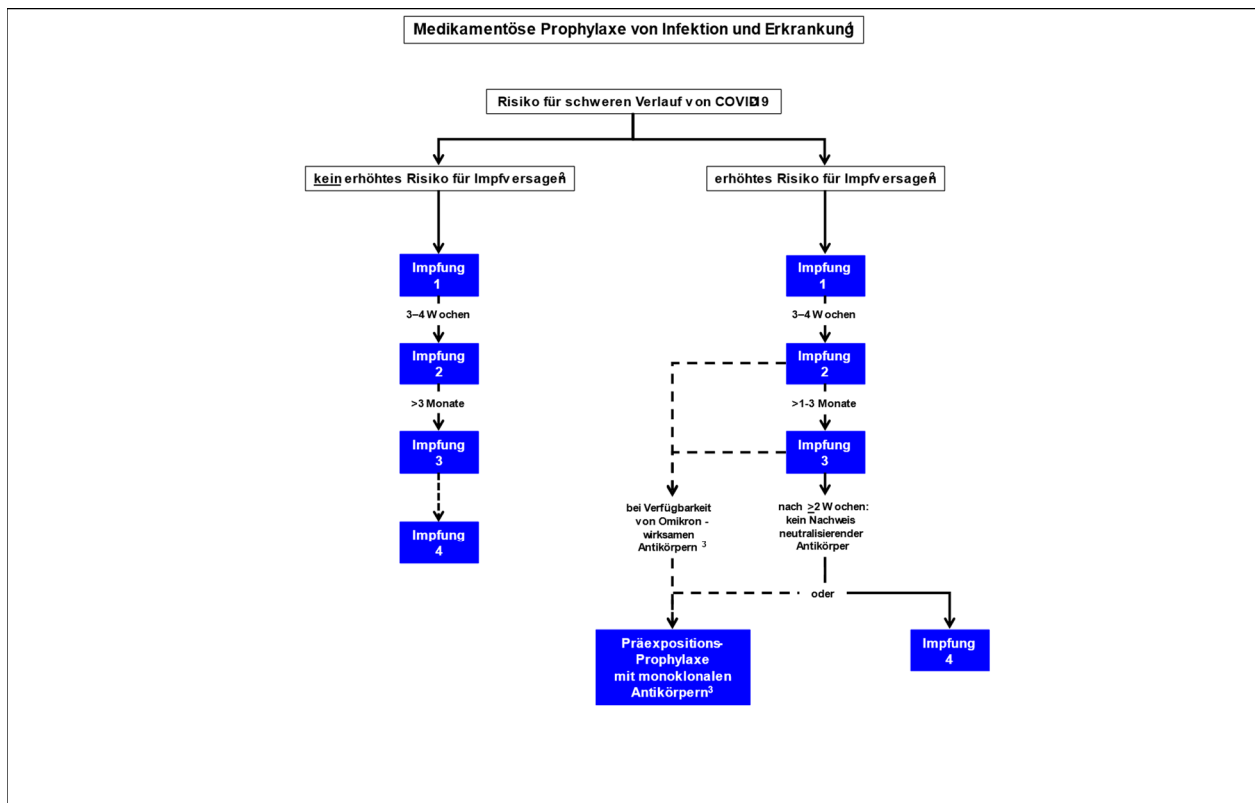
Empfehlungen zur Schutzimpfung, zur medikamentösen Prophylaxe und zur Therapie bei Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen sind in [Abbildung 4](#) graphisch dargestellt.

Dabei differenzieren wir zwischen „Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf ohne erhöhtes Risiko für ein Impfversagen“ und „Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf und erhöhtem Risiko für ein Impfversagen“.

**Abbildung 4: Maßnahmen der medikamentösen Prophylaxe bei Patient\*innen mit erhöhtem**



## Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19



<sup>1</sup> in Ergänzung zur besonders sorgfältigen Beachtung der empfohlenen Hygienemaßnahmen sowie der behördlichen Anordnungen [31]

<sup>2</sup> Zu den Faktoren für ein erhöhtes Risiko für ein Impfversagen aufgrund einer Immundefizienz gehören: Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern, BTK-Inhibitoren, Anti-CD38-Antikörpern, Anti-BCMA-Drug-Konjugaten, CAR-T-Zellen, hochdosierten Steroiden u. a., Z. n. allogener Stammzelltransplantation, hereditäre Immundefekte

<sup>3</sup> Die seit November 2021 zugelassene Antikörperkombination Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) zeigt kaum Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante.

Die Differenzierung zwischen Patient\*innen mit oder ohne erhöhtem Risiko für ein Impfversagen ist nur dann relevant, wenn sich die Therapie unterscheidet, d. h. wenn monoklonale Antikörper mit Wirksamkeit gegen das verursachende Virus zur Verfügung stehen. Die aktuell verfügbaren Antikörper sind nicht oder gering effektiv in Bezug auf die Omikron-Variante [174].

### 3. 2. 3. 1. Indikation

Für alle Patient\*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen besteht – einschl. der Angehörigen – die Indikation für eine vollständige Schutzimpfung.

In der ersten Phase der Schutzimpfungen wurden Patient\*innen mit behandlungsbedürftigen Krebserkrankungen oder mit anderen Erkrankungen, die im „Einzelfall ein sehr hohes oder hohes Risiko für einen schweren oder tödlichen Krankheitsverlauf einer Infektion mit Coronavirus SARS-CoV-2 haben ...“ mit hoher Priorität geimpft [32]. Inzwischen stehen Impfstoffe in ausreichendem Maße zur Verfügung.

Bei der patientenindividuellen Entscheidungsfindung über die Durchführung einer COVID-19-Impfung gelten die Grundsätze des Shared Decision Making zwischen Arzt und Patient unter besonderer Berücksichtigung der individuellen Risikosituation.

Wenn immer möglich, sollten Schutzimpfungen einschl. Auffrischimpfungen vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie oder anderer invasiver Maßnahmen erfolgen.

### **3. 2. 3. 2.      Wirksamkeit und Sicherheit**

Daten prospektiver Daten bei Krebspatient\*innen ergeben bisher keine Hinweise auf eine erhöhte Nebenwirkungsrate der Schutzimpfungen oder auf ein anderes Nebenwirkungsspektrum [137, 148].

Die bisher zugelassenen Impfstoffe werden intramuskulär appliziert. Eine subkutane Applikation kann die Wirksamkeit beeinträchtigen und wird daher nicht empfohlen. Bei Patient\*innen mit klinischer manifester Blutungsneigung (Thrombozytopenie, Antikoagulation o. a.) wird gegebenenfalls das Anlegen eines Stauschlauchs für 2 – 3 Minuten nach der Injektion empfohlen. Ein Aussetzen der Antikoagulation wird nicht empfohlen, bei ausgeprägter Thrombozytopenie kann die Gabe eines Thrombozytenkonzentrates erwogen werden.

Eine initiale Sorge vor schwereren Nebenwirkungen unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren hat sich bisher nicht bestätigt [38, 148, 214]. Auch reaktiv vergrößerte Lymphknoten bilden sich zurück [85], können aber bis zu >6 Wochen persistieren [80]. Auch immunreaktive Veränderungen können wieder auftreten. Die Veröffentlichung eines Fallberichtes über den Progress eines malignen Lymphoms im zeitlichen Zusammenhang mit einer Schutzimpfung sensibilisiert für die sorgfältige Nachbeobachtung dieser Patient\*innen, stellt aber die Wirksamkeit des Schutzes der gesamten Patientenpopulation nicht in Frage [89]. Bei bis zu 10% von Patient\*innen nach allogener Stammzelltransplantation sind neue Graft-versus-Host-Komplikationen berichtet worden [8, 159, 162].

### **3. 2. 3. 3.      Kontraindikationen**

Es gibt derzeit keine Kontraindikationen gegen eine Impfung gegen SARS-CoV-2 bei Patient\*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. Das Risiko einer reduzierten Immunantwort aufgrund einer Immundefizienz ist keine Kontraindikation gegen eine Schutzimpfung, sondern die Indikation zur intensivierten Impfung ggf. einschl. laborchemischer Überwachung von Immunparametern.

Bei Patient\*innen mit der Vorgeschichte einer anaphylaktischen Reaktion soll eine differenzierte Anamnese der auslösenden Agenzien durchgeführt und ggf. die Wahl des Impfstoffes angepasst werden.

### **3. 2. 3. 4.      Wahl des Impfstoffes bei Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen**

Die Wirksamkeit der beiden mRNA-basierten Impfstoffe ist etwa gleich hoch. Unterschiede finden sich vor allem in der Lagerung, der Applikation und im Nebenwirkungsspektrum. Die Vektor-basierten Impfstoffe zeigen eine etwas geringere Wirksamkeit im Schutz vor Infektionen, siehe [Tabelle 3](#). Allerdings ist der Schutz vor schweren Verläufen von COVID-19 bei den zugelassenen Impfstoffen gleich hoch. Es gibt auch bisher keine Hinweise auf eine höhere Rate von Nebenwirkungen bei Krebspatient\*innen nach der Schutzimpfung.

Entsprechend gibt es bisher keine Evidenz für Empfehlungen für oder gegen einen der zugelassenen Impfstoffe. Derzeit ist jeder Impfstoff besser als kein Impfstoff.

Ergebnisse randomisierter Studien bei Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen sowie Langzeitergebnisse zur Sicherheit liegen für keinen der Impfstoffe vor.

### **3. 2. 3. 5. Auffrischimpfung (Booster) bei Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen**

Die erworbene SARS-CoV-2-Immunität – sowohl nach einer Infektion als auch nach Schutzimpfungen – nimmt mit der Zeit ab. Antikörperbestimmungen zeigen einen kontinuierlichen Abfall bereits nach 1-2 Monaten [27, 120, 127, 205]. Die interindividuelle Variabilität ist sehr hoch. Dadurch ergibt sich ein Risiko für Re-Infektionen mit SARS-CoV-2 bei Genesenen und für Neu-Infektionen nach Schutzimpfungen. Ältere Personen haben niedrigere Antikörpertiter als Jüngere.

Eine kleine Gruppe von Patient\*innen baut nach der SARS-CoV-2-Schutzimpfung keinen ausreichenden Impfschutz auf [193]. Dazu gehören u. a. immundefiziente Patient\*innen nach Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern, Anti-C38-Antikörpern, Anti-BCMA-Drug-Konjugaten, allogener Stammzelltransplantation, CAR-T-Zellen, hochdosierten Steroiden u. a., aber auch Patient\*innen mit hereditären Immundefekten [4, 6, 101, 132, 153].

Auch Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen wird die Auffrischimpfung empfohlen. Allerdings wurden die zugrunde liegenden, klinischen Studien nicht explizit und ausschließlich an dieser Risikogruppe durchgeführt. Die Empfehlung basiert auf einem Evidenztransfer von Daten aus der Allgemeinbevölkerung oder Daten, die z. B. im Rahmen einer randomisierten Studie bei Patient\*innen nach Nierentransplantation [97] erhoben wurden.

Als Surrogatparameter für die Wirksamkeit von Auffrischimpfung bei Krebspatient\*innen dient die Messung neutralisierender Antikörper. Hier führte die Auffrischimpfung bei Patient\*innen mit soliden Tumoren zu einem Anstieg der Antikörpertiter, auch bei Patient\*innen mit unzureichendem Ansprechen nach der zweiten Impfung [175, 185, 190] und auch unter aktiver antineoplastischer Therapie [123].

Die Booster-Schutzimpfung wird allen Patient\*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen empfohlen. Als Frist wird ein Zeitraum von 3-6 Monaten nach der vorherigen Schutzimpfung empfohlen. Ausnahme sind immundefiziente Patient\*innen mit Risiko für ein Impfversagen. Hier wird bereits eine Booster-Schutzimpfung nach >1–3 Monaten empfohlen, auch entsprechend den Vorgaben der STIKO [196].

Aufgrund der möglicherweise höheren Effektivität sollte ein RNA-basierter Impfstoff verwendet werden [141].

### **3. 2. 4. Zögerliche Akzeptanz der Schutzimpfung**

Das Phänomen einer zögerlichen Akzeptanz der Schutzimpfung auf der Ebene von Individuen, Familienverbänden und Bevölkerungsgruppen ist weltweit aufgetreten und gefährdet den Erfolg von Impfkampagnen. Die Akzeptanzrate für die Schutzimpfung schwankt zwischen <50 und >90% [192, 220]. Die Ursachen der Zögerlichkeit sind vielfältig. Für den Umgang mit diesen Personen in Regionen, in denen ausreichend Impfstoffe zur Verfügung stehen, ist eine Orientierung an dem 5C-Modell aus dem angloamerikanischen Sprachraum hilfreich [129, 164]:

#### 5C-Modell

Confidence:	Vertrauen in die Schutzimpfung fördern, zum Beispiel, indem Vertrauenspersonen wie behandelnde Onkolog*innen beraten und aufklären
Complacency	Selbstgefälligkeit/Selbstzufriedenheit eines subjektiv als gering eingestuften Infektionsrisikos und/oder eines subjektiv als überlegen eingestuften Wissens über Wirkung und Nebenwirkungen auf individueller Ebene ansprechen

Convenience	niedrigschwellige Angebote für die Schutzimpfung vorhalten
Calculation	Berechnung für das Risiko eines schweren Verlaufs und Infektiosität durch Varianten transparent machen
Collective responsibility	Verantwortlichkeit für die Gemeinschaft, z. B. auch bei Angehörigen von Patient*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen hervorheben

plus

Communication	Die patientenzentrierte Kommunikation seitens der behandelnden Ärzt*innen steht auch in diesem Kontext im Mittelpunkt.
---------------	--

Für das Thema Confidence/Vertrauen ist die kontinuierliche Widerlegung von Desinformation notwendig, wobei es wichtig ist, die Falschnachricht sehr klar als solche zu kennzeichnen. Gleichzeitig sollte der Fokus auf positiven Anreizen statt auf Druck liegen, die Wünsche der Patient\*innen sollen respektiert werden. Hier kann die freie Wahl des Impfstoffes eine wichtige Rolle spielen.

### 3. 3. Präexpositionsprophylaxe

Patient\*innen mit einer relevanten Störung des Immunsystems, z.B. durch eine onkologische Erkrankung, Chemotherapie, Immuntherapie oder einem angeborenen Immundefekt haben ein erhöhtes Risiko für ein serologisches Impfversagen. Die sog. Präexpositionsprophylaxe ist eine Option für Patient\*innen mit Impfversagen nach Auffrischimpfungen, siehe [Abbildung 4](#). Sie ist keine Alternative zur Schutzimpfung und zeigt nur eine geringe oder keine Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante.

#### 3. 3. 1. Casirivimab/Imdevimab

Diese Antikörper erhielten im November 2021 die Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) für den therapeutischen und prophylaktischen Einsatz in der Europäischen Union und stehen damit jetzt auch für die Präexpositionsprophylaxe zur Verfügung. Die diesbezügliche Zulassungsstudie wurde in Haushalten von Infizierten durchgeführt. Die Antikörpergabe erfolgte hier maximal 96 Stunden nach Exposition und führte innerhalb der 4 Wochen nach der Antikörpergabe zur Reduktion der Rate symptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen um 81,4%, konkret von einer symptomatischen Infektion von 7,8% im Placebo- auf 1,5% im Antikörper-Arm [145]. Gleichzeitig weisen pharmakokinetische Daten auf anhaltend hohe Wirkspiegel bis Tag 28 nach einmaliger Verabreichung hin, was eine adäquate Schutzwirkung bei wiederholter Verabreichung alle 4 Wochen impliziert. Die Verträglichkeit von Casirivimab /Imdevimab ist gut. Bei subkutaner Verabreichung können lokale Reaktionen wie Rötungen, Juckreiz, Ödeme und Schmerzen an der Einstichstelle auftreten. Anaphylaktische Reaktionen bei intravenöser Verabreichung sind sehr selten. Die Zulassungsstudie wurde nicht bei Patient\*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen durchgeführt. Dennoch halten wir den Evidenztransfer für gerechtfertigt.

Einschränkend muss beachtet werden, dass die Wirksamkeit von Casirivimab/Imdevimab bei der Omikron-Variante aufgrund der durch die Mutationen veränderten Struktur des Spike-Proteins sehr gering ist. Weitere, in der Zulassung befindliche Antikörper wie Sotrovimab haben eine höhere Wirksamkeit, siehe [Kapitel 6.1.1.1.2](#).

#### 3. 3. 2. Tixagevimab/Cilgavimab

Die Antikörper Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442, Evusheld™) binden an zwei nicht überlappende Regionen des Spike-Proteins von SARS-CoV-2. Beide wurden aus dem Serum von COVID-19-Patient\*innen identifiziert. Aufgrund einer Modifikation des Fc-Rezeptors haben sie eine verlängerte Halbwertszeit und eine mögliche Wirksamkeit von bis zu 6 Monaten [17, 18, 143, 176].

Basis der Emergency Use Authorization (EUA) der FDA vom 8. Dezember 2021 ist PROVENT, eine randomisierte kontrollierte Studie bei nicht-geimpften Personen. Aufgenommen wurden 5.172 Personen mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 im Falle einer Infektion mit SARS-CoV-2. Aufgenommen wurden auch Patient\*innen mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren unter aktiver Therapie, transplantantierte Patient\*innen unter immunsuppressiver Therapie, nach CAR-T-Zelltherapie, mit primärer Immundefizienz, mit fortgeschrittener oder unbehandelter HIV-Infektion (CD4 Zellen <200/mL), sowie Patient\*innen unter aktiver immunsuppressiver Therapie einschl. Anti-B-Zell-Antikörpern. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Nach 6 Monaten hatten 8 Teilnehmer\*innen (0,2%) eine PCR-bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen im Tixagevimab/Cilgavimab-Arm, verglichen mit 17 Teilnehmer\*innen im Placebo-Arm (1,0%). Die Daten sind bisher nicht voll publiziert. Nach Presseberichten gehörten 196 der 5.197 Teilnehmer zur Gruppe der immunsupprimierten Patient\*innen [130]. *In vitro* ist die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der Omikron-Variante reduziert, aber nicht aufgehoben [207].

Tixagevimab/Cilgavimab wird in zwei getrennten, unmittelbar aufeinander folgenden Injektionen intramuskulär appliziert. Der Zeitabstand nach einer COVID-19-Schutzimpfung soll >2 Wochen betragen.

## **4. Klinisches Bild**

### **4. 1. Symptome**

COVID-19-Infektionen zeichnen sich durch einen relativ protrahierten Verlauf aus und lassen den Höhepunkt der Krankheitsschwere mit einer Zunahme der Entzündung in der zweiten Woche erwarten. Die häufigsten Symptome sind trockener Husten, erhöhte Temperatur >38°C, Schnupfen, Halsschmerzen, Verlust von Geruchs- und Geschmackssinn. Weitere Symptome sind Müdigkeit, Myalgie, Kopfschmerzen, gelegentlich Diarrhoe und Übelkeit. Die mediane Inkubationszeit beträgt 4-5 Tage. Die meisten Krankheitsverläufe sind leicht, wobei jedoch ca. 5% der Patient\*innen kritisch erkranken [224, 228]. Hier ist darauf hinzuweisen, dass auch bei Patient\*innen mit einem subjektiv geringen Krankheitsgefühl eine relativ schlechte Sauerstoffsättigung vorliegen kann („happy hypoxics“).

Die ersten Beobachtungen zum Verlauf der Infektion mit der Omikron-Variante zeigen die gleiche Symptomatik, allerdings in einem Bericht aus Südafrika eine Tendenz zu weniger schweren Verläufen [219]. In der ersten, aus Dänemark berichteten Kohorte von 785 Infizierten wurden 9 Patient\*innen hospitalisiert, ein Patient wurde intensivmedizinisch behandelt, ein Todesfall trat bisher nicht auf [63].

COVID-19 kann einen ähnlichen Verlauf wie eine Hypersensitivitätspneumonie haben [194].

In einer Kohorte asymptomatischer, PCR-positiver Personen wurde PCR-Negativität bei etwa 50% nach 8 Tagen, und bei 90% nach 14 Tagen erreicht [182]. Das Risiko für eine verzögerte Erholung stieg mit zunehmendem Alter.

Bei immunsupprimierten Patient\*innen ist eine prolongierte Ausscheidung von SARS-CoV-2 (Shedding) vermehrt zu beobachten. Dieses Phänomen ist von anderen CARV (Community Acquired Respiratory Virus) bekannt und betrifft insbesondere Patient\*innen mit schwerer Immunsuppression [118, 146]. Bei SARS-CoV-2 haben Patient\*innen mit schwerem Krankheitsverlauf von COVID-19 und Patient\*innen mit B-Zell-Dysfunktion, z. B. nach B-Zell-depletierender Therapie oder nach Stammzelltransplantation, ein erhöhtes Risiko [16]. Prolongiertes Shedding ist aber nicht auf diese

Gruppen beschränkt. Bei Risikopatient\*innen wird nach einer COVID-19 Infektion ein Monitoring empfohlen [86, 87]. Bei Nachweis von SARS-CoV-2 RNA sollte eine Infektiosität dieser Patient\*innen angenommen werden und entsprechende Hygienemaßnahmen konsequent fortgeführt werden. Allenfalls ist eine zunehmende oder hohe Zahl von Amplifikationszyklen (ct = cycle threshold) ein Hinweis für eine abnehmende oder gar fehlende Infektiosität. Eine generelle Indikation zu spezifischen therapeutischen Maßnahmen bei prolongierter Ausscheidung von SARS-CoV-2 lässt sich aus den aktuell verfügbaren Daten nicht ableiten [52, 225]. Der Versuch, eine Negativität zu erreichen, kann aber bei dringlicher Indikation für eine stark immunsuppressive Krebstherapie mit antiviralen Substanzen oder monoklonalen Antikörpern, sofern verfügbar und wirksam, unternommen werden (siehe auch [Kapitel 6. Therapie](#)). Bei Patient\*innen mit hohen Ct-Werten (>30) und Symptombefreiheit kann in Abwägung der vordringlichen medizinischen Probleme eine kausale Therapie ihrer onkologischen oder hämatologischen auch trotz der persistierenden Positivität durchgeführt werden.

#### **4. 2. Ko-Infektionen**

Der wichtigste Risikofaktor für eine CARV-assoziierte Mortalität generell ist die Superinfektion mit Bakterien oder Pilzen [108, 211, 212, 224]. Bei SARS-CoV-2 Infektionen spielt dies ebenfalls eine Rolle, allerdings nicht so ausgeprägt. Im Gegensatz zu Gesunden haben Krebspatient\*innen besonders häufig Doppelinfektionen mit anderen CARV, deren Relevanz nicht eindeutig klar ist.

#### **4. 3. Venöse Thrombembolien**

Bei Patient\*innen mit COVID-19 wird eine übermäßige Gerinnungsaktivierung beobachtet. Die COVID-19 induzierte Koagulopathie ist mit einem erhöhten Risiko für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und Beatmungspflichtigkeit sowie einer Steigerung der Mortalität assoziiert [2, 46, 84, 94, 107, 114, 202, 229].

### **5. Diagnose**

#### **5. 1. Diagnostik**

##### **5. 1. 1. Virusnachweis**

Für Krebspatient\*innen mit den Symptomen einer Atemwegsinfektion wird dringend eine Multiplex-NAT Diagnostik (NAT – Nukleinsäureamplifikationstechniken) aus respiratorischem Material empfohlen. Diese sollte mindestens Influenza und RSV, idealerweise auch andere respiratorische Viren wie Parainfluenza, Metapneumo- oder humane Coronaviren beinhalten. Da immungeschwächte Patient\*innen eine mitigierte klinische Präsentation und ein höheres Risiko für Doppelinfektionen haben, sollte die Indikation für die Paneldiagnostik plus SARS-CoV-2 großzügig gestellt werden, im Rahmen der RKI-Empfehlungen.

Antigen-Schnelltests haben eine niedrigere Sensitivität als NAT [7, 15, 24, 35, 131, 158, 211, 212]. Beim Vergleich mit der PCR trifft das vor allem auf Proben zu, die erst nach einer hohen Zahl von Amplifikationszyklen positiv sind (hohe Cycle Threshold, Ct >30) [93]. Da auch diese Patient\*innen infektiös sein und ein klinisches Rezidiv erleiden können [15, 39], ist die Wahl der Methodik klinisch relevant.

Die Testung auf SARS-CoV-2 soll sich an klinischem und epidemiologischem Verdacht orientieren. Das schließt die wiederholte Testung bei persistierender Symptomatik ein.

Die Aufarbeitung und Bewertung der bisher vorliegenden Evidenz wurde durch die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) vorgenommen [85, 87].

### 5. 1. 2. Serologie und neutralisierende Antikörper

Die am häufigsten verwendete Methode zur Bestimmung der individuellen Immunität ist die serologische Bestimmung neutralisierender Antikörper. Tests nutzen einen internationalen WHO Standard zur Kalibrierung. Ergebnissen werden in Binding-Antibody-Units (BAU)/ml angegeben [119].

Diese Methode hat einige Defizite. Es gibt bisher keinen Grenzwert, der eine nicht ausreichende Immunität anzeigt und damit prädiktiv für die Durchführung weiterer Schutzimpfungen wäre. Hintergrund ist vor allem, dass die Immunität nicht nur durch die B-Zell- sondern auch durch die T-Zell-Antwort bestimmt wird. Weitere Defizite sind die Inter-Assay-Variabilität der verschiedenen Tests, der unbestimmte Einfluss von Faktoren wie Zeitpunkt der Abnahme in Bezug auf eine stattgehabte Impfung und den Typ der Schutzimpfung, sowie aktuell die fehlende Erfassung der Neutralisierung der Omikron-Variante in den bisher eingesetzten Assays [77]. Hier sind eigene Tests mit Einsatz des in der Omikron-Variante mutierten Spike-Proteins erforderlich.

Wir empfehlen die Bestimmung neutralisierender Antikörper nur, wenn das Ergebnis Therapie-Steuernd ist, siehe [Abbildung 4](#).

### 5. 2. Klassifikation der Krankheitsstadien

Die Klassifikation der Erkrankung (WHO Ordinal Scale 0 - 10) und der klinischen Besserung orientiert sich an den WHO Skalen [221].

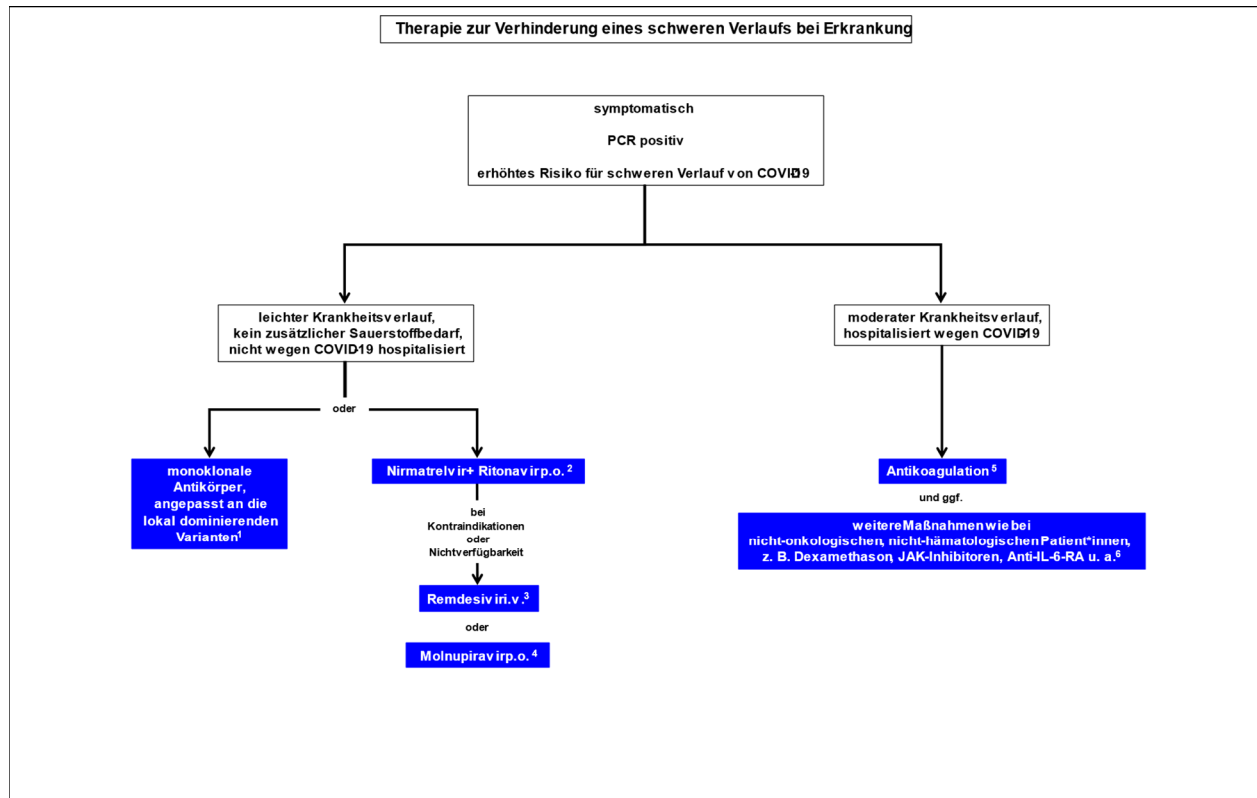
## 6. Therapie

### 6. 1. Therapiestruktur

Primäres Ziel der Therapie von COVID-19 bei Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen ist die Verhinderung schwerer oder sogar tödlicher Verläufe. Die Aufarbeitung und Bewertung der bisher vorliegenden Evidenz wurde durch die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) und im Rahmen von aktuellen Stellungnahmen für Bundesministerium für Gesundheit und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vorgenommen. Ein Algorithmus ist in [Abbildung 5](#) abgebildet.

**Abbildung 5: Gezielte Therapie bei COVID-19-Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19**





<sup>1</sup> Die seit November 2021 zugelassene Antikörperkombination Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) zeigt kaum Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante; *in vitro* ist die Wirksamkeit von Sotrovimab gegenüber der Omikron-Variante nicht oder nur gering reduziert ist;

<sup>2</sup> innerhalb von 3-5 Tagen nach Symptombeginn und unter Berücksichtigung der Wirksamkeit gegenüber den aktuell dominierenden Varianten; *in vitro* hemmt Nirmatrelvir die 3CL-Protease der Omikron-Variante, Daten klinischer Daten liegen noch nicht vor; <sup>5</sup> Cave Arzneimittelinteraktionen;

<sup>3</sup> innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn; unter Berücksichtigung der Wirksamkeit gegenüber den aktuell dominierenden Varianten; *in vitro* zeigt Remdesivir Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante, Daten klinischer Daten liegen noch nicht vor;

<sup>4</sup> innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn; unter Berücksichtigung der Wirksamkeit gegenüber den aktuell dominierenden Varianten; *in vitro* hemmt Molnupiravir die Virusreplikation der Omikron-Variante, zeigte aber in der klinischen Studie geringere Aktivität gegenüber der Delta- als gegenüber der Gamma-Variante;

<sup>5</sup> prophylaktische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin

<sup>6</sup> <https://www.awmf.org/die-awmf/awmf-aktuell/aktuelle-leitlinien-und-informationen-zu-covid-19/covid-19-leitlinien.html>

### 6. 1. 1. Leichter Krankheitsverlauf, kein zusätzlicher Sauerstoffbedarf

Kritisch ist die Beachtung aller Maßnahmen zur Verhinderung weiterer Infektionen im Umfeld der Betroffenen. Auch allgemeine Maßnahmen zur Verhinderung schwerer Krankheitsverläufe sollen beachtet werden.

Bei Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 stehen jetzt mehrere medikamentöse Optionen zur Verhinderung eines schweren Verlaufs zur Verfügung. Daten randomisierter Studien sind in [Tabelle 4](#) zusammengestellt.

**Tabelle 4: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19**

Studie <sup>1</sup>	Patient*innen <sup>2</sup>	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>3</sup>	Hospitalisierung / Tod <sup>4</sup>	EMA Status
---------------------	----------------------------	-----------	---------------	----------------	-------------------------------------	------------



Monoklonale Antikörper						
COV-2067 [71, 145, 216]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung <sup>5</sup>  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg (REGEN-COV, Ronapreve®)  i.v./s.c. als Einmalgabe	1484 (1:1)	3,4 vs 1,0 <sup>6</sup> p = 0,0024 (NNT 46) <sup>9</sup>	12. 11. 2021  Zulassung
		Placebo	Casirivimab 1200 mg + Imdevimab 1200 mg (REGEN-COV)  i.v./s.c. als Einmalgabe	2696 (1:1)	4,6 vs 1,3 p < 0,0001 (NNT 31)	
CT-P59 3.2 [70]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Regdanvimab 40mg/kg KG (Regkirona®)  i.v. als Einmalgabe	1315 (1:1)	11,1 vs 3,1 p < 0,0001 (NNT 13)	12. 11. 2021  Zulassung
Sotrovimab [72, 96]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Sotrovimab 500 mg (Xevudy®)  i.v. als Einmalgabe	583 (1:1)	7 vs 1 p = 0,002	17. 12. 2021  Zulassung
Tixagevimab/Cilgavimab [75, 143]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Tixagevimab 150 mg/Cilgavimab 150 mg  i.m. als Einmalgabe	822 (1:1)	8,9 vs 4,4 p = 0,002	
Virostatika						
MOVE-OUT [57, 76, 110, 135]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Molnupiravir 800 mg bid (Lagevrio®)  p.o. über 5 Tage	1. Auswertung		
				765 (1:1)	14,1 vs 7,3 p = 0,0012	
				2. Auswertung		
				1433 (1:1)	9,7 vs 6,8 p = 0,0218 (NNT 35)	
EPIC-HR [154, 155, 156]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Nirmatrelvir 150 mg bid + Ritonavir 100 mg bid (Paxlovid®)	1. Auswertung		
				784 (1:1)	7,0 vs 0,8 <sup>7</sup> p < 0,0001	

	Verlauf		p.o. über 5 Tage	2. Auswertung		
				2246 (1:1)	6,5 vs 0,7 <sup>8</sup> p < 0,0001 (NNT 18)	
PINETREE [91]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Remdesivir Tag 1: 200 mg Tag 2+3: 100 mg i.v.	562 (1:1)	5,3 vs 0,7 p = 0,008 (NNT 22)	20. 12. 2021  Zulassungs- erweiterung

<sup>1</sup> Name der klinischen Studie; <sup>2</sup> Kurzcharakteristik; <sup>3</sup> N - Anzahl Patient\*innen, Randomisierung in Klammern; <sup>4</sup> Composite Endpoint aus Hospitalisierung oder Tod jeder Ursache, an Tag 29, als Rate in %; <sup>5</sup> Definition nach den Einschlusskriterien der Studie; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Ergebnisse bei Behandlung innerhalb von 3 Tagen; bei Auswertung der Behandlung innerhalb von 5 Tagen betrugen die Raten 6,7 vs 1,0%, p<0,0001; <sup>8</sup> Ergebnisse bei Behandlung innerhalb von 3 Tagen; bei Auswertung der Behandlung innerhalb von 5 Tagen betrugen die Raten 6,3 vs 0,8%, p<0,0001; <sup>9</sup> NNT, number needed to treat, Anzahl zu behandelnder Patient\*innen, damit der Studienendpunkt verhindert wird;

#### 6. 1. 1. 1. Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper sind direkt antiviral über die Aktivierung des Immunsystems wirksam. Alle bisher zugelassenen, monoklonalen Antikörper binden an das Spike-Protein von SARS-CoV-2, allerdings an unterschiedliche Epitope. Entsprechend können sie ihre klinische Wirksamkeit beim Auftreten von Varianten und/oder Veränderung des Krankheitsbildes verlieren. So wurde die zuerst in Deutschland zur Verfügung gestellte Antikörperkombination Bamlanivimab/Etesevimab (LY-CoV555) zwischenzeitlich wieder zurückgenommen [37, 90, 128].

##### 6. 1. 1. 1. 1. Casirivimab/Imdevimab

Basis der Zulassung und der Empfehlung ist die Studie COV-2067. Hier führte die frühzeitige Behandlung von Patient\*innen mit leichtem Verlauf von COVID-19 zur signifikanten Reduktion der Rate schwerer und tödlicher Verläufe, siehe [Tabelle 4](#) [71, 216]. Die ersten Daten der Studie wurden in Interim-Analysen publiziert, deshalb ergeben sich in den Veröffentlichungen etwas unterschiedliche Zahlen, die Risikoreduktion für einen schweren Verlauf um 75-80% ist konstant.

In einer weiteren Studie bei Personen  $\geq 12$  Jahre mit SARS-CoV-2-Exposition im Haushalt führte die subkutane Injektion von Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) gegenüber Placebo zur signifikanten Reduktion symptomatischer Infektionen bis Tag 28 von 7,8% auf 1,5% [145]. Die Studienteilnehmer\*innen waren seronegativ und wurden innerhalb von 96 Stunden nach Exposition in die Studie aufgenommen.

Für Personen mit Exposition in anderem Umfeld, z. B. bei nosokomialen Infektionen, liegen keine Daten randomisierter Studien vor. Angesichts der Vergleichbarkeit halten wir einen Evidenztransfer auf nosokomiale Infektionen für gerechtfertigt und empfehlen die Postexpositionsprophylaxe mit den monoklonalen Antikörpern auch bei Exposition in Krankenhäusern, Pflegeeinrichtungen oder ambulanten Praxen.

Allerdings hat die zugelassene Kombination Casirivimab/Imdevimab nur eine geringe Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante [160, 207].

##### 6. 1. 1. 1. 2. Sotrovimab

Sotrovimab (VIR-7831, Xevudy®) wurde aus dem Serum von mit SARS-CoV-1 Infizierten isoliert. Zielstruktur ist ein hochkonserviertes Epitop des Spike-Proteins, das auch auf SARS-CoV-2 einschl. Varianten wie Delta und Omikron eine Bindung des Antikörpers erlaubt [33]. Die Wirksamkeit von Sotrovimab war zunächst bei hospitalisierten Patient\*innen untersucht worden, ohne signifikante Verbesserung der des klinischen Verlaufs [3]. In der COMET-ICE-Studie wurden 583 nicht-hospitalisierte Patient\*innen  $\geq 18$  Jahre mit leichtem Verlauf einer COVID-19-Infektion und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf für Sotrovimab oder Placebo randomisiert [96]. Sotrovimab reduzierte das Risiko eines schweren oder tödlichen Verlaufs von 7% (21/292) auf 1% (3/291). Schwere unerwünschte Ereignisse traten seltener unter Sotrovimab (2%) als im Placebo-Arm (6%) auf. *In vitro* ist die Wirksamkeit von Sotrovimab gegenüber der Omikron-Variante nicht [207] oder nur gering reduziert ist [48].

#### 6. 1. 1. 1. 3. Tixagevimab/Cilgavimab

In der TACKLE-Studie wurden 903 Personen  $\geq 18$  Jahre mit leichtem Verlauf einer COVID-19-Infektion und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf für Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442, Evusheld™) oder Placebo randomisiert. Die beiden Antikörper werden getrennt, aber unmittelbar nacheinander i.m. injiziert. Sie haben eine verlängerte Halbwertszeit und eine mögliche Wirksamkeit von bis zu 6 Monaten [143]. Der Pressemitteilung zufolge reduzierte Tixagevimab/Cilgavimab das Risiko eines schweren oder tödlichen Verlaufs von 8,9% (37/415) auf 4,4% (18/407) [18]. Die Daten sind bisher nicht voll publiziert.

*In vitro* ist die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der Omikron-Variante reduziert, aber nicht aufgehoben [207].

#### 6. 1. 1. 2. Virostatika

##### 6. 1. 1. 2. 1. Nirmatrelvir/Ritonavir

Nirmatrelvir basiert auf einer Weiterentwicklung von Rupintrivir, einem bereits früher in klinischen Studien zur Behandlung von Rhinovirus-Infektionen getesteten Inhibitor viraler Proteasen [58]. Nirmatrelvir ist ein Inhibitor der 3CL-Protease. Es wird in Kombination mit Ritonavir gegeben (Paxlovid®). Ritonavir ist ein CYP3A4-Inhibitor und hemmt die Verstoffwechslung von Nirmatrelvir. Damit wird der Wirkspiegel erhöht. Die CYP 3A-Hemmung hält über 4-5 Tage nach Beendigung der Einnahme an.

Einschlusskriterien für die Zulassungsstudie waren Adipositas (BMI  $\geq 25$ ), Alter  $> 60$  Jahre, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, Immundefizienz- oder -suppression, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankung, Raucher und andere Risikofaktoren. Vorgesehen war die Rekrutierung von 3.000 Patient\*innen. Die Rekrutierung wurde nach der Zwischenauswertung von 75% der geplanten Patient\*innen abgebrochen. Die Studienergebnisse wurden in den öffentlichen Medien [154, 155] präsentiert und den Zulassungsbehörden vorgelegt [47]. Eine Publikation in einem Peer-Review-Journal liegt bisher nicht vor.

Bei nicht-hospitalisierten Patient\*innen mit COVID-19 ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf, aber mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf, reduzierte die Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir über 5 Tage (Einnahme 2x/Tag) die Hospitalisierungs-/Sterberate gegenüber Placebo von 6,5% auf 0,7% bei einem Therapiebeginn innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn. Bei Therapiebeginn innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn war die Wirksamkeit mit 6,3 vs 0,8% vergleichbar.

Die Verträglichkeit von Nirmatrelvir ist gut. Durch die Kombination mit Ritonavir besteht das Risiko von kritischen Arzneimittelinteraktionen, vor allem mit Substraten von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und P-Glykoprotein. Zur Orientierung bezüglich der relevanten Arzneimittelinteraktionen stehen

verschiedene Quellen zur Verfügung [[LINK ONKOPEDIA Arzneimittelinteraktionen](#)], siehe [Tabelle 5](#). Die CYP 3A4-Hemmung hält über 4-5 Tage nach Beendigung der Einnahme von Nirmatrelvir/Ritonavir an.

**Tabelle 5: Arzneimittel, die für die gleichzeitige Anwendung zusammen mit Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert sind (Cave: siehe Legende)**

A-C	D-F	J-P	Q-V
Alfuzosin	Diazepam	Lomitapid	Propafenon
Amiodaron	Dihydroergotamin	Lovastatin	Propoxyphen
Astemizol	Dronedaron	Lurasidon	Quetiapin
Avanafil	Encainid	Methylergometrin	Ranolazin
Bepidil	Ergonovin	Midazolam p.o.	Rifampicin
Carbamazepin	Ergotamin	Neratinib <sup>1</sup>	Sildenafil
Chinidin	Estazolam	Pethidin	Simvastatin
Cisaprid	Flecainid	Phenobarbital	Terfenadin
Clorazepat	Flurazepam	Phenytoin	Triazolam
Clozapin	Fusidinsäure	Pimozid	Vardenafil
Colchicin	Johanniskraut	Piroxicam	Venetoclax <sup>1</sup>

Diese Liste aus der Fachinformation gilt nicht als vollständig, sondern soll als Wegweiser für den Umgang mit möglichen Kontraindikationen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen über CYP3A4 dienen [[Link Arzneimittelinteraktionen Kapitel 3.8](#)]

<sup>1</sup> antineoplastisch wirksame Arzneimittel;

Bei den Onkologika gehören hierzu Neratinib ([Link Mammakarzinom](#)) und Venetoclax ([Link CLL](#)). Hier ist eine patientenindividuelle Entscheidung über die Möglichkeit eines Aussetzens der antineoplastischen Therapie für die Dauer der Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir erforderlich.

Bei einer Kontraindikation entsprechend der Fachinformation soll eine alternative, antivirale Therapie gewählt werden oder für die Zeit der Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir und einen Zeitraum von 5 weiteren Tagen auf die interagierende Medikation verzichtet werden.

Über die Kontraindikation hinaus können Interaktionen die Wirkspiegel zahlreicher Arzneimittel beeinflussen. Arzneimittel mit besonderer Relevanz in der Onkologie und Hämatologie sind in [Tabelle 6](#) aufgelistet.

**Tabelle 6: Arzneimittel aus der Onkologie/Hämatologie, bei denen die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir die Wirkspiegel beeinflussen kann**

antineoplastisch	immunsuppressiv	supportiv	Andere
Abemaciclib ↑	Cyclosporin ↑	Erythromycin ↑	Fostamatinib ↑
Afatinib ↑	Dexamethason ↑	Voriconazol ↓	Rivaroxaban ↑
Apalutamid ↑	Everolimus ↑	Itraconazol ↑	
Ceritinib ↑	Prednisolon	Voriconazol	
Dasatinib ↑	Tacrolimus ↑		
Encorafenib ↑			
Ibrutinib ↑			
Neratinib ↑			

Nilotinib ↑			
Venetoclax ↑			
Vinblastin ↑			
Vincristin ↑			

↑erhöhter Wirkspiegel; ↓erniedrigter Wirkspiegel;

Die Zulassungsstudie zu Nirmatrelvir/Ritonavir – analog zu den monoklonalen Antikörpern und zu den Virostatika – wurde nicht bei Patient\*innen mit den derzeit dominierenden bzw. sich rasch verbreitenden Varianten durchgeführt. Aufgrund von in-vitro-Daten kann von einer Wirksamkeit auch gegen die Omikron-Variante ausgegangen werden [209].

#### 6. 1. 1. 2. 2. Remdesivir

Remdesivir (Veklury®) ist ein direkt wirksamer Nukleotid-Prodrug-Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase von SARS-CoV-2. Remdesivir ist zugelassen zur Therapie der sauerstoffpflichtigen COVID-19-Pneumonie [23]. Grundlage der Zulassung und auch der Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) waren 4 randomisierte Studien [53, 88]. Das Kollektiv der Patient\*innen und die Ergebnisse waren inhomogen. Remdesivir führte in einer Studie (ACTT-1) bei Patient\*innen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf zur Verkürzung der Zeit bis zur Erholung, nicht bei Patient\*innen mit schwerem Verlauf von COVID-19. Subgruppenanalysen deuten auf eine Senkung der Mortalität bei Patient\*innen mit Sauerstoffbedarf hin, allerdings auch auf eine Verschlechterung der Prognose bei beatmeten Patient\*innen. Die Mortalität wurde in keiner der Gesamtstudienpopulationen reduziert.

Jetzt liegen die Daten einer weiteren Studie zum Einsatz von Remdesivir bei symptomatischen, nicht-hospitalisierten Patient\*innen mit COVID-19 vor [91]. Einschlusskriterien der Zulassungsstudie waren Adipositas BMI  $\geq 30$ , Alter  $> 60$  Jahre, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre oder cerebrovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Niereninsuffizienz, aktive Krebserkrankung, Sichelzellerkrankung und andere Risikofaktoren. Bei den eingeschlossenen Patient\*innen waren Diabetes mellitus (61,6%), Hypertonie (55,2%) und Adipositas (47,72%) die häufigsten Risikofaktoren. Aufgrund von Mehrfachnennungen liegt die Gesamtzahl der Risikofaktoren über 100%. Eine aktive Krebserkrankung lag bei 5,3% der Patient\*innen vor, Immunsuppression bei 4,1%. Die Gabe von Remdesivir erfolgt intravenös an den Tagen 1 (200mg), 2 und 3 (jeweils 100mg).

Primärer Endpunkt war die Hospitalisierungs- und/oder Sterberate an Tag 28. Hier zeigte sich bei den 562 Patient\*innen eine Reduktion der Ereignisrate von 5,3% (15/283 Patient\*innen) im Placebo- auf 0,7% (2/279 Patient\*innen) im Remdesivir-Arm. Die Rate unerwünschter Ereignisse lag mit 46,3% vs 42,3% und die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse mit 6,7% vs 1,8% jeweils im Placebo-Arm höher als im Remdesivir-Arm.

#### 6. 1. 1. 2. 3. Molnupiravir

Molnupiravir ist das orale Prodrug eines synthetischen Nukleosid-Analogons (*N*<sup>4</sup>-Hydroxycytidin, NHC). Es hemmt die virale RNA-Replikation. Molnupiravir wird oral appliziert [57].

Einschlusskriterien für die Zulassungsstudie waren Adipositas (BMI  $\geq 30$ , Alter  $> 60$  Jahre, Diabetes mellitus, schwere kardiale Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Niereninsuffizienz, aktive Krebserkrankung und andere Risikofaktoren). Bei den eingeschlossenen Patient\*innen war Adipositas der häufigste Risikofaktor (76,5%), gefolgt von Alter (13,7%), Diabetes mellitus (13,5%) und kardialen Erkrankungen (10,1%). Aufgrund von Mehrfachnennungen liegt die Gesamtzahl der

Risikofaktoren über 100%. 49% der Patient\*innen erhielten Molnupiravir innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn. Die Gabe erfolgt oral (2x800mg/Tag) über 5 Tage.

Primärer Endpunkt war die Hospitalisierungs- und/oder Sterberate an Tag 29. Hier zeigte sich in der ersten Analyse von 765 Patient\*innen fast eine Halbierung der Hospitalisierungs-/Sterberate (14,1 vs 7,3%,  $p=0,0012$ ) [110]. In einer aktuelleren Pressemitteilung mit Auswertung von 1.433 Patient\*innen ist die Reduktion geringer (9,7 vs 6,8%,  $p=0,0218$ ) [135]. In der ersten Auswertung lag die Rate unerwünschter Ereignisse mit 39,6 vs 35,0% und die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse mit 14,0 vs 7,3% jeweils im Placebo-Arm höher als im Molnupiravir-Arm. Häufigste Nebenwirkung war Diarrhoe, häufiger im Molnupiravir-Arm trat Übelkeit auf.

Eine offene Frage ist das Risiko der Mutagenität. NHC wird in virale RNA eingebaut, anschließend verlängert als Vorlage für die RNA-abhängige RNA-Synthese verwendet. Kürzlich wurde ein zweistufiger Prozess der Mutagenese identifiziert [111]. Die FDA stuft das Risiko auf der Basis von negativen *in vivo*-Assays und aufgrund der kurzen Expositionszeit als niedrig ein [74].

Molnupiravir soll nicht bei Schwangeren eingesetzt werden. Bei Unsicherheit wird für Patient\*innen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest empfohlen. Molnupiravir soll ebenfalls nicht in der Stillperiode eingesetzt werden.

### 6. 1. 1. 3.      **Antiinflammatorische Therapie**

Die Hyperinflammation spielt eine wichtige pathophysiologische Rolle bei COVID-19, vor allem bei den schweren Verläufen.

#### 6. 1. 1. 3. 1.      **Budesonid**

In mehreren Studien wurde der frühe Einsatz inhalativer Kortikosteroide (Budesonid) im ambulanten Setting zur Verhinderung einer schweren COVID-19 Erkrankung untersucht.

In der STOIC-Studie bei 146 Patient\*innen mit leichter Erkrankung wurde zwischen Inhalation von Budesonid (2x täglich) und Standardtherapie randomisiert. Primärer Endpunkt war eine notfallmäßige Vorstellung im Krankenhaus, nach Selbsteinschätzung der Patient\*innen. Dieser Endpunkt wurde bei 11/69 im Standardtherapie-Arm (15%) und bei 2/70 (3%) im Budesonid-Arm erreicht [163].

In die PRINCIPLE-Studie wurden Patient\*innen im Alter  $\geq 65$  Jahre oder im Alter  $\geq 50$  Jahre mit Komorbidität aufgenommen. In dieser dreiarmligen Studie wurden Patient\*innen für Budesonid-Inhalation (2x800µg/Tag über 14 Tage), übliche Behandlung oder andere Interventionen randomisiert. Primäre Endpunkte waren die von den Patient\*innen selbst erfasste Erholung, Hospitalisierung oder Tod. Budesonid führte zur rascheren, statistisch signifikanten Erholung mit 2,94 Tagen vs 11,8 Tagen bei üblicher Behandlung. Die Hospitalisierungs-/Sterberate war mit 6,8% unter Budesonid vs 8,8% nicht signifikant niedriger [227].

Budesonid ist eine Option bei nicht-hospitalisierten Patient\*innen mit leichtem Verlauf von COVID-19 und dem Ziel einer Verbesserung der klinischen Symptomatik.

#### 6. 1. 1. 3. 2.      **Weitere Arzneimittel**

Ergebnisse zur Wirksamkeit weiterer antiinflammatorisch wirksamer Arzneimittel mit unterschiedlichen, pharmakologischen Angriffspunkten liegen vor allem für Patient\*innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung vor [195]. Hierzu gehören Dexamethason [106], Anti-IL-6-Antikörper (Tocilizumab) [171, 183, 226], aber auch Januskinase-Inhibitoren [112].

In der RECOVERY-Studie zur Wirksamkeit von Dexamethason war der Effekt auf die Mortalität am

stärksten bei beatmeten Patient\*innen (Hazard Ratio 0,65; KI 0,51 – 0,82), und ebenfalls signifikant bei Patient\*innen mit Sauerstoffbedarf, aber ohne mechanische Beatmung (Hazard Ratio 0,80; KI 0,70 – 0,92) [106]. Bei SARS-CoV-2 positiven Patient\*innen ohne Sauerstoffbedarf war die Mortalität unter Dexamethason höher (Hazard Ratio 1,22; KI 0,93 – 1,61), der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Daten sprechen gegen einen Einsatz von Dexamethason bei nicht-hospitalisierten Patient\*innen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf.

#### **6. 1. 1. 4.      Rekonvalenzentenplasma**

Eine Form der passiven Immuntherapie ist die Anwendung von Rekonvalenzentenplasma. Dabei handelt es sich um Blutplasma von Personen, die eine Infektionskrankheit wie die SARS-CoV-2-Infektion erfolgreich überstanden haben und eine Immunität gegen den entsprechenden Erreger entwickelt haben. In ihrem Blutplasma befinden sich Antikörper, die den Erreger gezielt bekämpfen können.

Nach ersten klinischen Hinweisen auf einen positiven Effekt von Rekonvalenzentenplasma auf den Erkrankungsverlauf von COVID-19 [184, 191] wurden weltweit randomisierte Studien sowohl bei nicht-hospitalisierten Patient\*innen als auch bei Patient\*innen mit schwerem Verlauf initiiert. Hierbei wurde sowohl in einzelnen Studien als auch in der Metaanalyse die Wirksamkeit von Rekonvalenzentenplasma nicht bestätigt, auch nicht in einer frühen Erkrankungsphase [121, 157].

#### **6. 1. 1. 5.      Immunglobulinsubstitution**

Patient\*innen mit sekundärer Immundefizienz, einer Vorgeschichte von rezidivierenden Infekten und IgG-Werten <4g/l erfüllen gemäß EMA die Kriterien für eine Immunglobulinsubstitutionstherapie [142]. Intravenöse Immunglobuline wirken zum aktuellen Zeitpunkt aus Mangel an spezifischen Antikörpern nicht spezifisch neutralisierend gegen SARS-CoV-2, aber können bei Patient\*innen mit ausgeprägter Hypogammaglobulinämie die Defizienz abmildern und andere virale oder bakterielle Infektionen vermindern. Da im Verlauf der Pandemie gerade jüngere Personen zunehmend immun werden, ist absehbar, dass zunehmend protektive Immunglobulinpräparationen erhältlich werden.

#### **6. 1. 1. 6.      Allgemeine Maßnahmen zur Therapie und Prophylaxe von Begleiterkrankungen**

Da vor allem Menschen mit Begleiterkrankungen schwere Verläufe einer SARS-CoV-2 Infektion haben, erscheint es sinnvoll, besonders auf eine gute generelle Gesundheit zu achten. Deswegen sollte unbedingt auf einen ausreichenden Ernährungsstatus (Behandlung einer Tumorkachexie, Ausgleich potenzieller Mangelzustände wie Vitamin D und Eisen-Mangel) und auf eine ausreichende Mobilität u.a. als Pneumonieprophylaxe (Physiotherapie, Atemtherapie) geachtet werden.

Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken reduzieren das Risiko von weiteren, potenziell kritischen Infektionen. Daten aus Kohortenvergleichen von Personen, die mit einer rekombinanten und einem Adjuvanz versehenen Herpes-zoster-Vakzine geimpft wurden, deuten darüber hinaus auf die Relevanz einer Vakzine-induzierten, unspezifischen Immunität hin [29].

Auch Nichtrauchen ist dringend empfohlen.

#### **6. 1. 2.      Schwerer Krankheitsverlauf, zusätzlicher Sauerstoffbedarf, Hospitalisierung**

In dieser Phase der Erkrankung unterscheidet sich das Vorgehen bei Patient\*innen mit onkologischen oder hämatologischen Erkrankungen nicht grundlegend vom Vorgehen bei anderen Patient\*innen. Wir verweisen deshalb auf die bereits publizierten, interdisziplinären oder von einzelnen Fachgesellschaften publizierten Leitlinien [14].



Der wichtigste unabhängige Risikofaktor für Mortalität bei Krebspatient\*innen mit CARV-Infektion (Community Acquired Respiratory Viruses) ist die Superinfektion mit Bakterien oder Pilzen. Insofern sollten bei Anzeichen für eine solche Komplikation eine rasche Diagnostik und Therapie erfolgen.

#### **6. 1. 2. 1. Antikoagulation**

Das SARS-CoV-2-Virus ist prokoagulatorisch wirksam und kann die Bildung von Thrombosen und Embolien fördern [2, 36, 201]. Die Empfehlungen sind:

- Hospitalisierte Patient\*innen mit COVID-19 sollen in Abwesenheit von Kontraindikationen eine standardmäßige medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten [9, 225]. Die Dosierung soll sich nach dem Risikoprofil sowohl für venöse Thromboembolien (VTE) als auch für Blutungskomplikationen richten. Bei einer GFR <30 ml/min sind unfractionierte Heparine zu bevorzugen [9, 14].
- Bei erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf (z.B. D-Dimere  $\geq 2$  mg/l) kann bei nicht intensivpflichtigen Patient\*innen frühzeitig eine therapeutische Antikoagulation erwogen werden, nach individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung [9, 14].
- Bei intensivpflichtigen Patient\*innen sollte eine therapeutische Antikoagulation außerhalb der klassischen Indikationen wie VTE oder ECMO nicht routinemäßig eingesetzt werden.
- Eine prophylaktische Antikoagulation sollte nicht routinemäßig nach der Entlassung fortgeführt werden: Bei niedrigem Blutungsrisiko und weiterhin hohem VTE-Risiko (z.B. anhaltende Immobilität) soll darüber im Rahmen einer individuellen Falldiskussion entschieden werden.
- Thrombozytopenie und eine verlängerte aPTT oder Prothrombinzeit ohne Blutungssymptome stellen per se keine Kontraindikation zur Durchführung einer medikamentösen VTE-Prophylaxe dar.

#### **6. 1. 3. Sicherung der Versorgung der Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen**

##### **6. 1. 3. 1. Organisatorische Maßnahmen**

Auch angesichts von Schutzmaßnahmen für die Gesamtbevölkerung muss die unmittelbare, qualitätsgesicherte Versorgung der Patient\*innen sichergestellt werden, insbesondere bei aktiven und lebensbedrohlichen Erkrankungen, bei kurativen Therapien, bei hohem Rezidivrisiko und bei belastenden Symptomen. Das betrifft die gesamte Versorgungskette von der Diagnostik über alle Formen der Therapie (Operation, Strahlentherapie, systemische Therapie, supportive Therapie, Symptomlinderung) bis zur Rehabilitation) [208].

Strukturen und Auflagen müssen ggf. angepasst werden, z. B. durch Umstellung von Tumorkonferenzen mit persönlicher Präsenz auf Telefon- oder Videokonferenzen, durch Anpassung behördlicher Auflagen, durch Verlängerung der Gültigkeit von Zertifikaten für onkologische Zentren u. ä.

Auch muss sichergestellt sein, dass dringlich erforderliche diagnostische Maßnahmen wie Bildgebung und Laborkontrollen wohnortnah durchgeführt werden können, um Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen nicht zu gefährden bzw. wichtige Therapiemaßnahmen nicht zu verzögern.

Durch die organisatorischen Maßnahmen soll sichergestellt werden, dass die Prognose von Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen durch die Pandemie nicht verschlechtert wird. Die bisherigen Erfahrungen in Deutschland zeigen, dass die Therapie bei der



großen Mehrzahl der Patient\*innen weiter unverändert nach gültigen Therapiestandards durchgeführt werden kann und wird [100].

#### **6. 1. 3. 2. Verschieben und Aussetzen einer Krebstherapie**

Generell gilt, dass in den meisten Fällen die effektive Behandlung der Krebserkrankung für das Überleben der Patient\*innen wichtiger ist als unverhältnismäßige Vorsichtsmaßnahmen im Sinne unnötiger Unterbrechungen oder Verschiebungen. In einer Metaanalyse lagen die Inzidenzen für Mamma- und Zervixkarzinom sowie das kolorektale Karzinom während der Pandemie signifikant niedriger. Das bestätigt die Auswirkung der Pandemie auch auf das Screening-Verhalten [134]. Dazu kommt der Effekt von Verzögerungen bei der Durchführung von geplanten, onkologischen Operationen, dokumentiert in einer Übersicht aus 61 Ländern [45]. Berechnungen aus Großbritannien deuten darauf hin, dass eine durchschnittliche Verlängerung der Wartezeit um 2 Monate bei Patient\*innen mit einer malignen Erkrankung im kurativen Stadium (I-III) zu einem Verlust an Lebensjahren führen kann, in Abhängigkeit vom Alter und von der spezifischen Grunderkrankung [198]. Auch aus Deutschland liegen Daten über eine Verzögerung der Krebsdiagnose und damit eine Verschiebung zur Diagnose von Erkrankungen in fortgeschrittenen Stadien vor [113].

Auf diesem Hintergrund sollte auch betont werden, dass Patient\*innen, deren Erkrankung durch eine bestimmte Therapie kontrolliert ist, meistens weniger Infektionen erleiden als Patient\*innen, die nicht effektiv behandelt sind [26]. Außerdem kann ein unnötiges Absetzen gut eingestellter Medikamente Patient\*innen durch unerwünschte Ereignisse gefährden – beispielsweise beschrieben für das Rebound-Phänomen nach Absetzen von Ruxolitinib [204].

Nur bei ungeimpften Patient\*innen mit aktiver onkologischer oder hämatologischer Erkrankung und gleichzeitigem Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion, bei Patient\*innen mit Impfversagen aufgrund einer Immunsuppression oder bei nicht lösbaren Personalengpässen aufgrund der Pandemie soll individuell abgewogen werden, ob die Verschiebung, Verzögerung oder Änderung einer Behandlung der Grundkrankheit indiziert ist.

#### **6. 1. 3. 3. Nachsorge/Kontrollen bei stabilem Krankheitsverlauf**

Bei Patient\*innen in der Nachsorge nach einer Krebserkrankung oder bei Patient\*innen mit stabilem Krankheitsverlauf einer Blut- oder Krebserkrankung sollten Arztbesuche einschl. der Durchführung von Laboruntersuchungen und bildgebender Diagnostik sorgfältig organisiert und geplant werden, um das Expositionsrisiko so weit wie möglich zu minimieren.

#### **6. 1. 3. 4. Dauer der Vorsichtsmaßnahmen**

Generelle Vorsichtsmaßnahmen sollten so lange gelten, wie von den Behörden bzw. dem RKI empfohlen.

Bei Krebspatient\*innen mit SARS-CoV-2 Infektion sollten alle getroffenen Maßnahmen wie Unterbrechung der Therapie so lange anhalten, bis die Patient\*innen keine virus-bedingten Symptome mehr haben und nachgewiesen negativ sind.

### **6. 2. Empfehlungen zu einzelnen Krankheitsentitäten oder Krankheitssituationen**

Zu Beginn der Pandemie haben die verantwortlichen Autoren der jeweiligen Onkopedia-Leitlinien eigene Empfehlungen zu einzelnen Krankheitsentitäten oder Krankheitssituationen erarbeitet. Inzwischen haben wir zunehmend gelernt, COVID-19 in das Management der jeweiligen Patient\*innen zu integrieren. Wenn erforderlich, werden spezifische Empfehlungen jetzt in den

krankheitsspezifischen Leitlinien aufgeführt.

### **6. 3. Besondere Situationen**

#### **6. 3. 1. Transfusionen**

Es ist nicht davon auszugehen, dass durch die Transfusion von Blutprodukten eine Ansteckung mit SARS-CoV-2 erfolgt. Bisher liegen keine Berichte über die Übertragung von COVID-19 durch Blutübertragungen vor. Personen mit Infektionen und Personen, die in den letzten 4 Wochen Kontakt zu jemandem mit einer ansteckenden Krankheit hatten, werden in Deutschland nicht zur Blutspende zugelassen. Der Arbeitskreis Blut des Robert-Koch-Institut sieht kein Risiko einer COVID-19-Infektion durch Blutspenden [168].

Im Übrigen gelten die in der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer [30] festgelegten Transfusionstrigger im Rahmen des „Patient Blood Management“.

#### **6. 3. 2. Intensivmedizin**

Auf der Basis der bisher publizierten Daten zu COVID-19 und Patient\*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen gibt es derzeit keinen Grund, von den publizierten Empfehlungen zur Intensivtherapie von COVID-19 abzuweichen, siehe auch „Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support“ [51, 115].

## **9. Literatur**

1. Abdullah F, Myers J, Basu D et al.: Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. *Int J Infect Dis* 116:38-42, 2021. DOI: [10.1016/j.ijid.2021.12.357](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.357)
2. Ackermann M, Verleden SE, Kühnel M et al.: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383:120-128, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2015432](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432)
3. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group: Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* Dec 23:S1473-3099, 2021. DOI: [10.1016/S1473-3099\(21\)00751-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00751-9)
4. Agbarya A, Sarel I, Ziv-Baran T et al.: Efficacy of the mRNA-Based BNT162b2 COVID-19 Vaccine in Patients with Solid Malignancies Treated with Anti-Neoplastic Drugs. *Cancers* 13:4191, 2021. DOI: [10.3390/cancers13164191](https://doi.org/10.3390/cancers13164191)
5. Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES); <https://www.ages.at/themen/krankheitserreger/coronavirus/sars-cov-2-varianten-in-oesterreich/>
6. Agha M, Blake M, Chilleo C et al.: Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients. *MedRxiv* April 7, 2021. DOI: [10.1101/2021.04.06.21254949](https://doi.org/10.1101/2021.04.06.21254949)
7. Albert E, Torres I, Bueno F et al.: Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect* 2020 Nov 13, online ahead of print. DOI: [10.1016/j.cmi.2020.11.004](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.004)
8. Ali H, Ngo D, Aribi A et al.: Safety and Tolerability of SARS-CoV2 Emergency-Use Authorized Vaccines for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Transplant Cell Ther* 27:938.e1-938.e6, 2021. DOI: [10.1016/j.jtct.2021.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.07.008)