

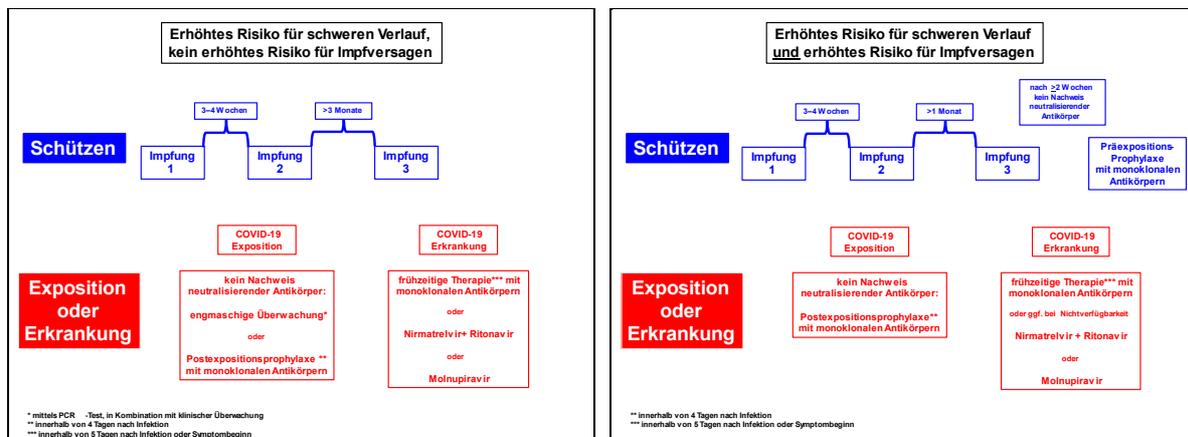
COVID-19 bei Patient*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen

Risiko-adaptierte Prophylaxe und Therapie

1. Zusammenfassung und Empfehlungen

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

Neben der COVID-19-Schutzimpfung stehen jetzt auch Antikörper zur passiven Immunisierung sowie wirksame Arzneimittel für an COVID-19 Erkrankte zur Reduktion des Risikos für einen schweren Verlauf zur Verfügung. Unsere Empfehlungen sind graphisch zusammengefasst (siehe Seite 5 und 6):



Darüber hinaus gelten auch für Patient*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen die starken Empfehlungen zum Einhalten der Hygienemaßnahmen und zur COVID-19-Schutzimpfung der Angehörigen/Kontaktpersonen.

2. Einleitung

SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Das Virus wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei über 250.000.000 Personen dokumentiert, über 5.000.000 Patient*innen sind verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch Instituts zeigen, dass in Deutschland über 6.500.000 Patient*innen an COVID-19 erkrankt und inzwischen über 100.000 verstorben sind [2].

14. Dezember 2021

Während die Infektion bei der großen Mehrzahl der SARS-CoV-2-positiven Personen a- oder oligosymptomatisch verläuft, kann COVID-19 bei 10-15% der Infizierten ein komplexes, lebensbedrohliches Krankheitsbild auslösen. Schon frühzeitig in der Pandemie wurden Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf identifiziert. Hierzu gehören insbesondere höheres Alter, Adipositas mit BMI >30, schwere kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, einschl. Dialyse, Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung, Immunsuppression einschl. antineoplastische Therapie bei malignen Erkrankungen, und andere [3-6].

Eine retrospektive Analyse der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) in Deutschland hatte im Mai 2021 Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren unter Therapie als Risikogruppen mit dem höchsten Anteil schwerer Verläufe identifiziert [6].

3. Online-Umfrage zu COVID-19 bei Patient*innen mit hämatologischen und onkologischen Grundkrankheiten trotz vollständiger SARS-CoV-2-Schutzimpfung

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. Deshalb haben wir vom 14. – 21. November 2021 eine an Universitätsklinika, kommunale Krankenhäuser und Praxen gerichtete Online-Umfrage durchgeführt [7].

Abbildung 1: COVID-19-Infektionen bei onkologischen Patient*innen nach Schutzimpfung – Alter

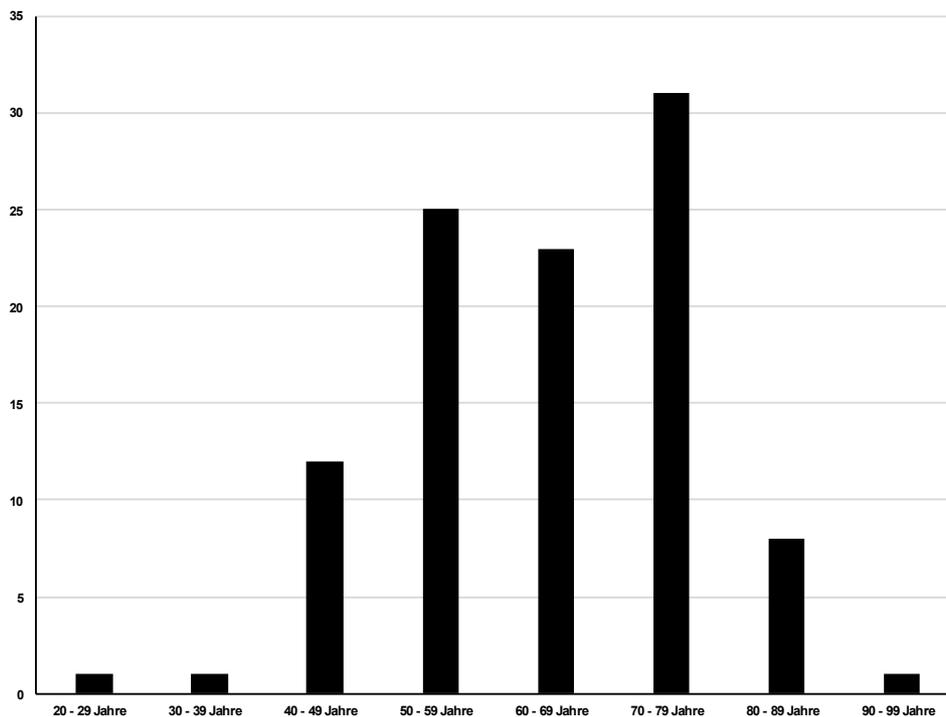


Abbildung 2: COVID-19-Infektionen bei onkologischen Patient*innen nach Schutzimpfung – Grundkrankheit

14. Dezember 2021

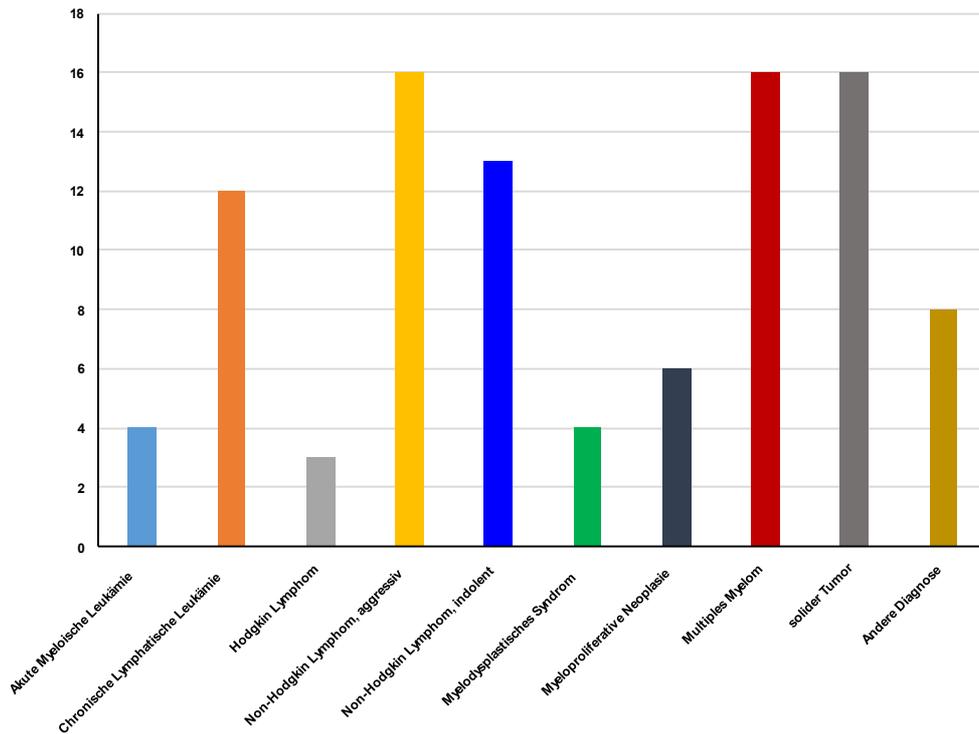
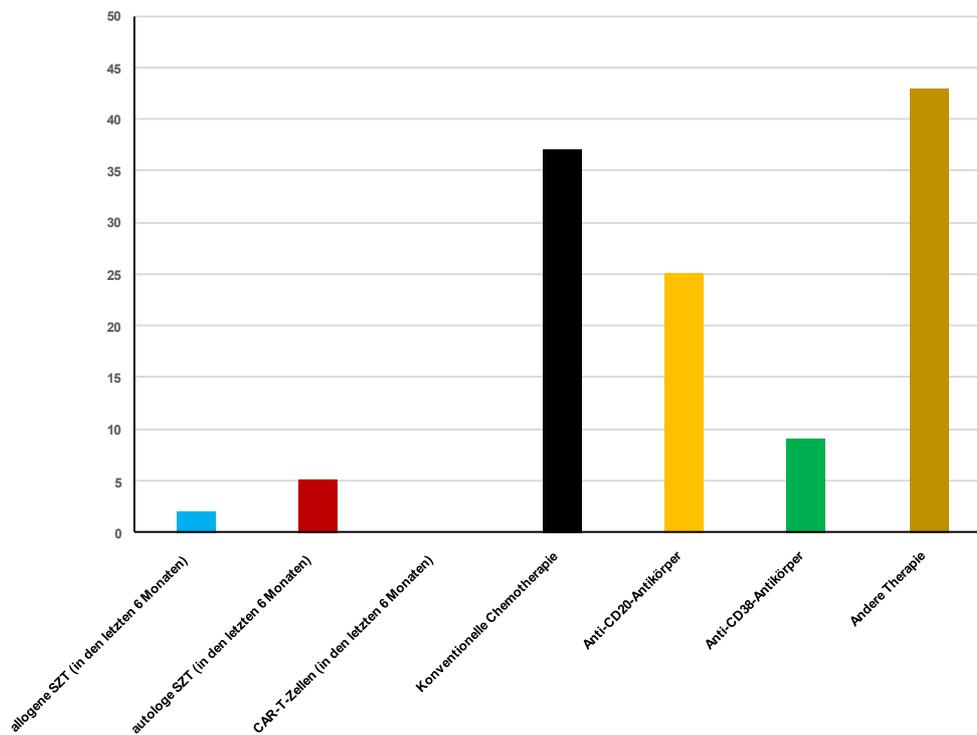


Abbildung 3: COVID-19-Infektionen bei onkologischen Patient*innen nach Schutzimpfung – Vortherapie der Grundkrankheit



14. Dezember 2021

Insgesamt wurden von 138 der teilnehmenden Institutionen 100 Patient*innen in der Online-Umfrage dokumentiert, die fast alle doppelt geimpft waren und dennoch an COVID-19 erkrankten. 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 Multiplem Myelom 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 „mild“ eingestuft. Bei 20% der Patient*innen war der Verlauf schwer mit Sauerstoffbedarf, 10% wurden auf der Intensivstation behandelt.

4. Prophylaxe

4.1. Verhaltensregeln

Die wichtigsten Maßnahmen sind hygienische Händedesinfektion, Einhalten von Abstand (1,50 m) zu anderen Personen und Eingrenzung der sozialen Kontakte. Eine weitere, wichtige Maßnahme ist das Tragen von Mund- und Nasenmasken, vorzugsweise von FFP2-Masken [3-5, 8]. Aktuelle Hinweise hierzu finden sich unter www.rki.de [9]. 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. früher Einleitung von Therapiemaßnahmen.

4.2. Schutzimpfung

Die für die Europäische Union (EU) zugelassenen und in Deutschland auf dem Markt befindlichen Impfstoffe sind gegen die bisher dominierenden Varianten wirksam. Sie reduzieren die Häufigkeit von Erkrankungen an COVID-19 und insbesondere das Risiko für einen schweren Verlauf [10]. Zu den Ergebnissen der Zulassungsstudien und den Details der Impfschemata verweisen wir auf die Tabelle 3 in ONKOPEDIA [3]. Erste *in-vitro*-Daten zur Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante deuten auf eine verminderte Wirksamkeit zugelassener Impfstoffe hin, umfassende und klinische Daten stehen aus.

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 [11]. 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. 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 [12-19].

14. Dezember 2021

Folgende Parameter steuern bei Patient*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen die Empfehlungen zur Schutzimpfung, zu weiteren prophylaktischer Maßnahmen sowie die frühzeitige Therapie der Erkrankung:

- erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 bei einer aktiven Krebserkrankung und/oder Immundefizienz
- erhöhtes Risiko für Impfversagen bei Immundefizienz

Die Empfehlungen sind graphisch in Abbildung 4 und Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 4: Erhöhtes Risiko für schweren Verlauf, kein erhöhtes Risiko für Impfversagen

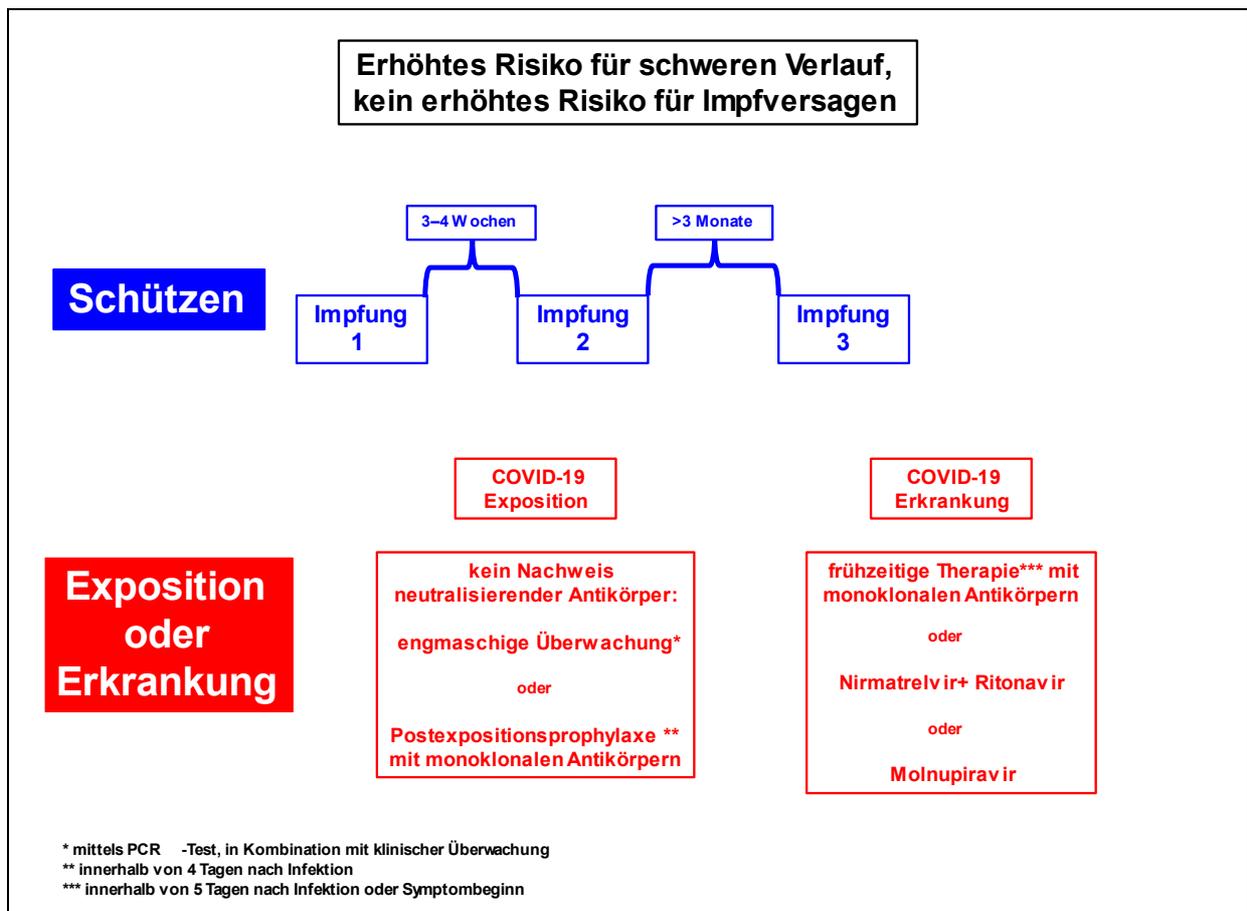
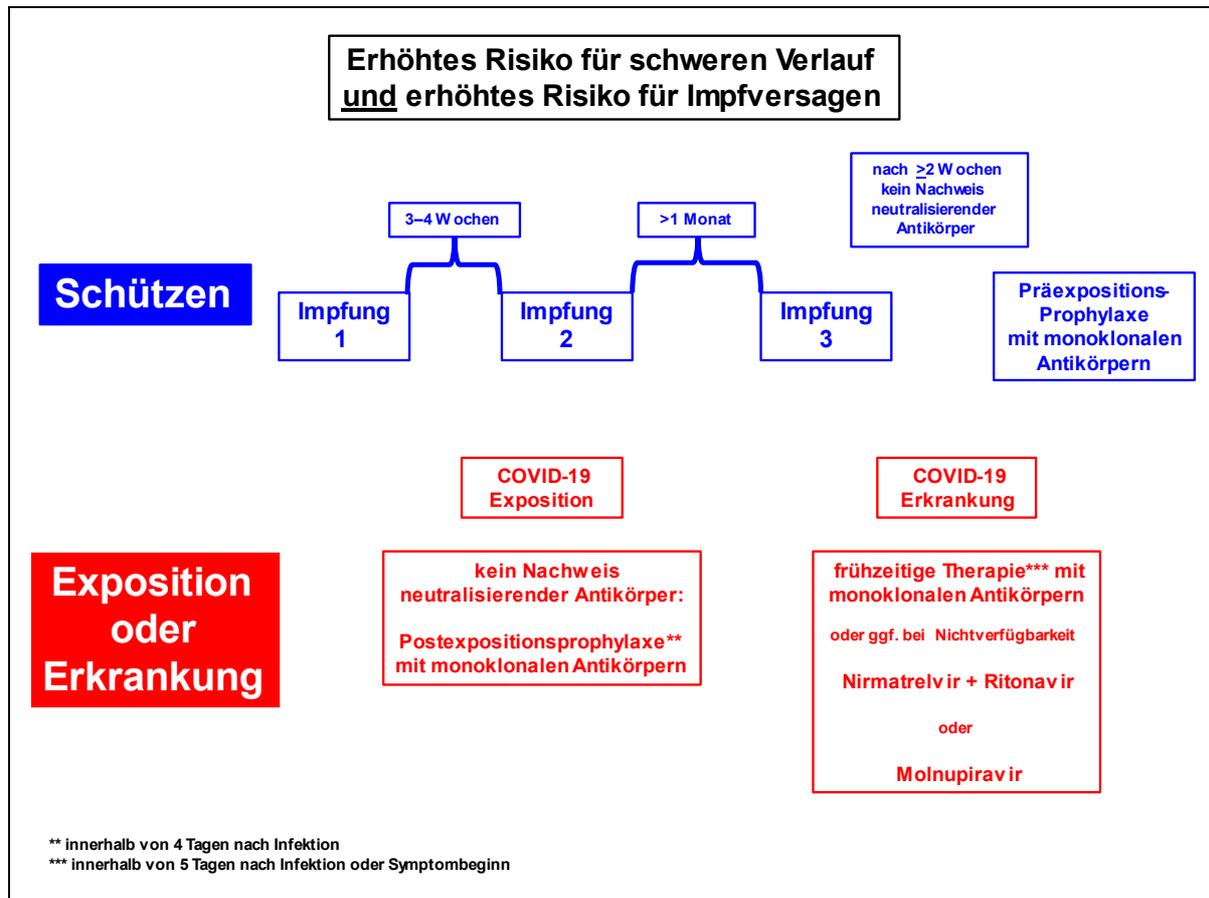


Abbildung 5: Erhöhtes Risiko für schweren Verlauf und erhöhtes Risiko für Impfversagen



4.2.1. Schutzimpfung bei Personen ohne Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19

Spezifische Kontraindikationen gegen eine Schutzimpfung gibt es für Patient*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen nicht. Bei der Wahl der Präparate wird Spikevax® von Moderna erst bei Personen >30 Jahre aufgrund einer erhöhten Myokarditis-Rate bei Jüngeren empfohlen. Eine Erstimpfung mit Vaxzevria® von AstraZeneca wird erst bei Personen ≥ 60 Jahre wegen des erhöhten Auftretens von Thrombosen mit Thrombozytopenie (TTS, VITT) bei jüngeren Personen empfohlen. Nach Erstimpfung mit Vaxzevria® wird eine Zweitimpfung mit einem RNA-basierten Impfstoff empfohlen [10]. Bei einer Patienten-individuellen Entscheidungsfindung über die Durchführung einer COVID-19-Schutzimpfung gelten die Grundsätze des Shared Decision Making zwischen Ärzt*innen und Patient*innen.

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 [20]. Eine Booster-Schutzimpfung führt zur Verbesserung der Anti-SARS-CoV-2-Immunantwort und senkt die Rate von COVID-19-Erkrankungen [21-24]. Die Booster-Schutzimpfung wird allen 2xGeimpften sowie allen Genesenen mit nachfolgend einmaliger Schutzimpfung und damit auch allen Patient*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen empfohlen. Als Frist wird ein Zeitraum von 6 Monaten nach der vorherigen Schutzimpfung für Personen ohne weitere Risikofaktoren empfohlen. Die Wahl des Impfstoffs richtet sich nach der Verfügbarkeit, individuellen Risikofaktoren und der Verträglichkeit vorheriger Impfungen.

14. Dezember 2021

Die Bestimmung von neutralisierenden Antikörpern wird nicht routinemäßig empfohlen, da das Ergebnis keinen Einfluss auf die Empfehlung zur Booster-Impfung hat.

4.2.2. Schutzimpfung bei Personen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19

Insbesondere Patient*innen mit aktiven Krebserkrankungen, unter antineoplastischer und/oder immunsuppressiver Therapie sowie Patient*innen mit Immundefizienz anderer Ursache haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. Die Präsenz weiterer Faktoren (Alter, Komorbidität) steigert das Risiko.

Bei diesen Patient*innen wird eine Booster-Impfung schon nach einem kürzeren Intervall als nach 6 Monaten empfohlen. Das betrifft insbesondere auch Patient*innen, bei denen eine Therapie mit Unterdrückung der Impfantwort geplant ist, z. B. eine Anti-CD20-Therapie oder eine Stammzelltransplantation.

Bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 kann auch eine Bestimmung neutralisierender Antikörper vor der Booster-Impfung sinnvoll sein, um die Kinetik des Ansprechens zu beurteilen.

4.2.3. Schutzimpfung bei Personen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 und erhöhtem Risiko für Impfversagen

Impfversagen ist ein klinischer Begriff. Bisher liegt kein sensitiver und spezifischer Labortest für die individuelle Vorhersage eines klinischen Impfversagens vor. Deshalb basieren unsere Empfehlungen auf der Kombination von klinischen und laborchemischen Daten.

Bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 und erhöhtem Risiko für ein Impfversagen wird zur Optimierung der primären Impfserie eine dritte Schutzimpfung bereits nach einem Zeitintervall von ≥ 4 Wochen nach der zweiten Schutzimpfung empfohlen. Eine weitere Booster-Impfung im Abstand von weiteren ca. 6 Monaten kann sinnvoll sein. Sowohl vor als auch ≥ 2 Wochen nach der 3. Impfdosis sollte die Bestimmung neutralisierender Antikörper erfolgen. Bei Patient*innen ohne Nachweis neutralisierender Antikörper nach der dritten Impfdosis wird eine Präexposition prophylaxe empfohlen.

4.3. Präexposition prophylaxe (PrEP)

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. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hatte im April 2021 die monoklonale Antikörperkombination Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) für die frühzeitige Behandlung von nicht-hospitalisierten Erkrankten mit COVID-19 beschafft und über zentrale Anlaufstellen verfügbar gemacht.

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 Präexposition prophylaxe zur Verfügung. Die diesbezügliche Zulassungsstudie wurde in Haushalten von Infizierten durchgeführt. Sie führte zur Reduktion der Rate symptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen um 81,4%. Der protektive Effekt in der Woche 2-4 nach Verabreichung war mit 92,6% noch höher [25]. Gleichzeitig weisen pharmakokinetische Daten auf anhaltend hohe Wirkspiegel bis Tag 28 nach einmaliger Verabreichung hin, was eine adäquate

14. Dezember 2021

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.

4.4. Postexpositionsprophylaxe (PEP)

Bei Personen ≥ 12 Jahre mit SARS-CoV-2-Exposition im Haushalt führte die subkutane Injektion von Casirivimab/Imdevimab gegenüber Placebo zur signifikanten Reduktion symptomatischer Infektionen bis Tag 28 von 7,8% auf 1,5%. Die Studienteilnehmer*innen waren seronegativ und wurden innerhalb von 96 Stunden nach Exposition in die Studie aufgenommen.

Für Personen mit Exposition in anderem Umfeld 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.

5. Frühzeitige Therapie bei Patient*innen mit COVID-19

Im ersten Jahr der Pandemie war die Therapie weitestgehend supportiv und Empirie-basiert. Ausnahmen auf der Basis randomisierter klinischer Studien waren der Einsatz von Dexamethason und Remdesivir. In den letzten Monaten hat sich die Situation geändert. Ein Fokus der Therapie ist jetzt die frühzeitige Behandlung von Patient*innen mit dem Ziel der Verhinderung schwerer, klinischer Verläufe.

Aktuelle Daten randomisierter klinischer Studien zu den zugelassenen, bzw. verfügbaren Arzneimitteln sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19

Studie ¹	Patient*innen ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung / Tod ⁴	EMA Status
COV-2067 [26-28]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung ⁵ erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg (REGEN-COV, Ronapreve®) i.v./s.c. als Einmalgabe	1484 (1:1)	3,2 vs 1,0 ⁶ p < 0,0024	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	
CT-P59 3.2 [29]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren	Placebo	Regdanvimab 40mg/kg KG (Regkirona®) i.v. als Einmalgabe	1315 (1:1)	11,1 vs 3,1 p < 0,0001	12. 11. 2021 Zulassung

	Verlauf				
MOVE-OUT [30-33]	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
EPIC-HR [34, 35]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Nirmatrelvir 150 mg bid + Ritonavir 100 mg bid (Paxlovid®) p.o. über 5 Tage	1. Auswertung	
				784 (1:1)	7,0 vs 0,8 ⁷ p < 0,0001
				2. Auswertung	
				2246 (1:1)	6,5 vs 0,7 ⁸ p < 0,0001

¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Patient*innen, Randomisierung in Klammern; ⁴ Composite Endpoint aus Hospitalisierung oder Tod jeder Ursache, an Tag 29, als Rate in %; ⁵ Definition nach den Einschlusskriterien der Studie; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Ergebnisse bei Behandlung innerhalb von 3 Tagen; bei Auswertung der Behandlung innerhalb von 5 Tagen betragen die Raten 6,7 vs 1,0%, p<0,0001; ⁸ Ergebnisse bei Behandlung innerhalb von 3 Tagen; bei Auswertung der Behandlung innerhalb von 5 Tagen betragen die Raten 6,3 vs 0,8%, p<0,0001;

Aufgenommen wurden jeweils nicht-hospitalisierte Patient*innen mit gesicherter SARS-CoV-2-Infektion und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf. Kriterien waren (alphabetische Reihenfolge): Adipositas (BMI ≥ 30), Alter >60 Jahre, COPD, Diabetes mellitus, kardiale Erkrankung (koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie), Krebs (aktive Erkrankung), Lungenerkrankung (chronisch), Niereninsuffizienz (chronisch). Die Zahl von Patient*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen war in den Zulassungsstudie niedrig.

Die Daten zu den monoklonalen Antikörpern zeigen eine Reduktion der Rate von Hospitalisierungen/Tod nach 29 Tagen um etwa 70%, sowohl für die Antikörperkombination Casirivimab/Imdevimab [26-28] als auch für Regdanvimab [29].

Die ersten, über die öffentlichen Medien verbreiteten und dann den Zulassungsbehörden vorgelegten Daten zu Molnupiravir zeigten eine etwa 50%ige Reduktion der Hospitalisierungs- und/oder Sterberate an Tag 29. Die aktuelle Auswertung der größeren Kohorte zeigte eine relative Risikoreduktion um etwa 30%. Die absolute Risikoreduktion liegt bei 3 % [0,1 – 5,9], die number needed to treat (NNT) bei 34 [30-32]. Die Studie wurde im Oktober 2020 gestartet. Die Rekrutierung korrelierte mit dem Beginn der Impfkampagnen. Ob die Senkung der Risikoreduktion im Studienverlauf auf den Impfschutz oder andere Faktoren wie Virusvarianten, Änderungen in der Risikopopulation o. a. zurückzuführen ist, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden [33].

Die Daten zur oralen Kombinationstherapie von Nirmatrelvir (PF-07321332) + Ritonavir wurden ebenfalls zunächst in einer Interimsanalyse ausgewertet [34]. Hier zeigte sich eine fast 90%ige Reduktion der Hospitalisierungs- und/oder Sterberate an Tag 29 [33, 34]. Eine detaillierte Aufstellung

14. Dezember 2021

der Risikofaktoren der Studienpatient*innen liegt noch nicht. Die Verträglichkeit von Nirmatrelvir (PF-07321332) + Ritonavir war gut. In der Interim-Analyse lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse in der Placebo- höher als in der Verum-Gruppe. Ritonavir ist ein starker Inhibitor von CYP3A4 und ein Inhibitor von P-gp, so dass Arzneimittelinteraktionen berücksichtigt werden müssen.

Auch in der Pandemie darf die Patientensicherheit nicht vernachlässigt werden. Angesichts unklarer Risiken, möglicher unerwünschter Langzeiteffekte und alternativer Therapieoptionen mit monoklonalen Antikörpern oder oralen Medikamenten sind eine patientenindividuelle Abwägung, eine sorgfältige Aufklärung und eine strukturierte Nachbeobachtung erforderlich. Bei Molnupiravir besteht ein Teratogenitätsrisiko, so dass eine absolute Kontraindikation in Schwangerschaft und Stillzeit vorliegt. Das Mutagenitätsrisiko wird von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA), auch aufgrund der kurzen Expositionszeit, als niedrig eingestuft. Bei Nirmatrelvir (PF-07321332) + Ritonavir ist das Risiko von Arzneimittelinteraktionen zu beachten.

Gleichzeitig sollen dringend begleitende Studien (Antikörper, Viruslast, Monitoring, Immunresponse, Pharmakovigilanz u. a.) initiiert und gefördert werden.

Literatur / Referenzen

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html?sessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081
3. Von Lilienfeld-Toal et al.: Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patienten-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html>
4. Giesen N, Sprute R, Rüttrich M et al.: 2021 update of the AGIHO guideline on evidence-based management of COVID-19 in patients with cancer regarding diagnostics, viral shedding, vaccination and therapy. Eur J Cancer 147:154-160, 2021. DOI: [10.1016/j.ejca.2021.01.033](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.033)
5. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
6. Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen Eine gepoolte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf 30 Mio. Versicherten. RKI Epidemiologisches Bulletin 19, 2021, 12. Mai 2021. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19_21.pdf?__blob=publicationFile
7. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M et al.: BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. Clinical Microbiology and Infection. 2021.
8. <https://www.dgho.de/aktuelles/news/news/2021/online-umfrage-covid-19-infektion-trotz-mehrfacher-schutzimpfung>
9. Bagheri G, Thiede B, Hejazi B et al.: An upper bound on one-to-one exposure to infectious human respiratory particles. Proc Natl Acad Sci USA Dec 7, 2021; Online ahead of print. DOI: [10.1073/pnas.2110117118](https://doi.org/10.1073/pnas.2110117118)
10. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Liste_Infektionsschutz.html#FAQId13528008
11. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_STIKO_Empfehlungen.html

14. Dezember 2021

12. Levin EG, Lustig Y, Cohen C et al.: Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. N Engl J Med Dec 9, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2114583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114583)
13. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A et al.: Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 137:3165-3173, 2021. DOI:
14. 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)
15. Monin L, Laing AG, Munoz-Ruiz M et al.: Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. Lancet Oncol April 27, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8)
16. 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)
17. Perry C, Luttwak E, Balaban R et al.: Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv 5:3053-3061, 2021. DOI: [10.1182/bloodadvances.2021005094](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005094)
18. Maneikis K, Sablauskas K, Ringeleviciute U et al.: Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. Lancet Haematol 8:e583-592, 2021. DOI: [10.1016/S2352-3026\(21\)00169-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00169-1)
19. Terpos E, Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I et al.: The neutralizing antibody response post COVID-19 vaccination in patients with myeloma is highly dependent on the type of anti-myeloma treatment. Blood Cancer J 11:138, 2021. DOI: [10.1038/s41408-021-00530-3](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00530-3)
20. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M et al.: BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. Clinical Microbiology and Infection. 2021.
21. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/48/Art_02.html
22. Hall VG, Ferreira VH, Ku T et al.: Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. N Engl J Med Aug 11, 2021, online ahead of print. DOI: [10.1056/NEJMc2111462](https://doi.org/10.1056/NEJMc2111462)
23. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M et al.: Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups. N Engl J Med Dec 9, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2115926](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115926)
24. Arbel R, Hammerman A, Sergienko R et al.: BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. N Engl J Med Dec 8, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2115624](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115624)
25. Munro APS, Janani L, Cornelius V et al.: Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Dec 2, 2021; Online ahead of print. [10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3)
26. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med 385:1184-1195, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2109682](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109682)
27. Weinreich DM, SivapalasingamS, Norton T et al.: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 384:238-251, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2035002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002)
28. Weinreich DM, SivapalasingamS, Norton T et al.: REGN-COV2 Antibody Combination and

14. Dezember 2021

outcomes in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 385:e81, published Dec 1, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2108163](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108163)

29. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>
30. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information_en.pdf
31. Johnson MG et al.: Molnupiravir MOVE-OUT, Phase 3: Interim Analysis. [Poster #2968. Presented at Virtual ASTMH; Nov 2021](#)
32. <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/>
33. Molnupiravir. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. FDA Briefing Document. Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting, November 30, 2021.
34. <https://www.dgho.de/aktuelles/news/news/2021/molnupiravir-bei-nicht-hospitalisierten-patient-innen-mit-covid-19>
35. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results>

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Universitätsmedizin Berlin, DGHO), Prof. Dr. Oliver A. Cornely (Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Dr. Nicola Giesen (DGHO, Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Heidelberg), Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal (Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Intern. Onkologie) für die AGIHO sowie den Mitgliedern des DGHO-Vorstandes erarbeitet.