

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski

Einfluss von COVID-19-bezogenen nicht-pharmazeutischen Interventionen auf Infektionen bei pädiatrisch-onkologischen Patient:innen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Malena Anja Ulrike Hinrichs
aus Würzburg

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.01.2026**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: PD Dr. Silke Pawils

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: PD Dr. Beate Winkler

Inhaltsverzeichnis

1	Originalarbeit der Publikationspromotion.....	4
2	Darstellung der Publikation.....	16
2.1	Einleitung	16
2.2	Material und Methoden.....	17
2.3	Ergebnisse	21
2.4	Diskussion	25
2.5	Schlussfolgerung	28
3	Zusammenfassung Deutsch.....	30
4	Zusammenfassung Englisch.....	31
5	Literaturverzeichnis	32
6	Abkürzungsverzeichnis.....	37
7	Erklärung des Eigenanteils	38
8	Danksagung	39
9	Lebenslauf	40
10	Eidesstattliche Versicherung	41

1 Originalarbeit der Publikationspromotion

Original Article

Thieme

Impact of COVID-19 Related Restrictions on Infections in Children with Cancer or after Hematopoietic SCT

A Monocentric, Retrospective Study

Einfluss von COVID-19-bezogenen Restriktionen auf Infektionen von Kindern mit Krebs oder nach SZT

Eine monozentrische, retrospektive Studie

Authors

Richard Hauch^{1,2*}, Malena Hinrichs^{1*}, Rebecca Ruhwald³, Johanna Schrum⁴, Stefan Rutkowski¹, Wilhelm Woessmann¹, Beate Winkler¹

Affiliations

- 1 Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Center for Obstetrics and Pediatrics, Hamburg, Germany
- 2 Research Institute Children's Cancer Center, Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 3 Medical controlling, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 4 Department of Pediatric Hematology and Oncology, Division of Pediatric Stem Cell Transplantation and Immunology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Center for Obstetrics and Pediatrics, Hamburg, Germany

Key words

COVID-19, pediatric oncology and hematology, pediatric stem-cell transplantation, immunosuppression, infections

Schlüsselwörter

COVID-19, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Pädiatrische Stammzelltransplantation, Immunsuppression, Infektionen

published online 27.02.2023

Bibliography

Klin Padiatr 2023; 235: 159–166

DOI 10.1055/a-2000-5388

ISSN 0300-8630

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

Dr. Richard Hauch
University Medical Center Hamburg-Eppendorf
Center for Obstetrics and Pediatrics
Department of Pediatric Hematology and Oncology
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Germany
r.hauch@uke.de

⊕ Supplementary Material is available under
<https://doi.org/10.1055/a-2000-5388>

ABSTRACT

Background Infections are a major concern for immunocompromised children. We investigated whether non-pharmaceutical interventions (NPIs) implemented in the general population during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Germany had an impact on frequency, type and severity of infections in these patients.

Patients and methods We analyzed all admissions to the clinic of pediatric hematology, oncology and stem cell transplantation (SCT) with (suspected) infection or fever of unknown origin (FUO) from 2018 to 2021.

Results We compared a 27-month period before NPIs (Pre-COVID: 01/2018–03/2020; 1041 cases) with a 12-month period with underlying NPIs (COVID: 04/2020–03/2021; 420 cases). During the COVID period the number of in-patient stays with FUO or infections decreased (38,6 cases/month vs. 35,0 cases/month), the median duration of hospital stays was longer (8 d (CI95: 7–8 d) vs. 9 d (CI95: 8–10 d); $P = 0,02$), the mean number of antibiotics per case increased (2,1 (CI95: 2,0–2,2) vs. 2,5 (CI95: 2,3–2,7); $P = 0,003$) and a substantial reduction of viral respiratory and gastrointestinal infections per case was

* contributed equally to this work as shared first authors

seen (0,24 vs. 0,13; $P < 0,001$). Notably, there was no detection of respiratory syncytial virus, influenza and norovirus, between May 2020 and March 2021. Based on need of intensive care measures and further parameters we conclude that severe (bacterial) infections were not significantly reduced by NPIs.

Conclusions Introduction of NPIs in the general population during the COVID-pandemic substantially reduced viral respiratory and gastrointestinal infections in immunocompromised patients, while severe (bacterial) infections were not prevented.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergründe Immunsupprimierte Kinder sind in besonderem Maße durch Infektionen gefährdet. In dieser Studie wurde untersucht, ob die im Rahmen der COVID-19 Pandemie in Deutschland etablierten NPIs Auswirkungen auf die Häufigkeit, Art und Schwere von Infektionen dieser Patienten hatten. **Patienten und Methoden** Es wurden alle Aufenthalte aufgrund von (vermuteter) Infektion in der Klinik für pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation zwischen 2018 und 2021 analysiert.

Ergebnisse Wir verglichen eine 27-monatige Periode vor NPIs (Pre-COVID: 01/2018–03/2020; 1041 Fälle) mit einer 12-monatigen Periode unter geltenden NPIs (COVID: 04/2020–03/2021; 420 Fälle). Während der COVID Periode sank die Zahl von Aufenthalten aufgrund von FUO oder Infektionen (38,6 Fälle/Monat vs. 35,0 Fälle/Monat), die mediane Falldauer war länger (8 d (CI95: 7–8 d) vs. 9 d (CI95: 8–10 d) $P = 0,02$), es wurden pro Fall mehr Antibiotika verabreicht (2,1 (CI95: 2,0–2,2) vs. 2,5 (CI95: 2,3–2,7); $P = 0,003$) und es zeigte sich eine deutliche Reduktion von viralen respiratorischen und gastrointestinale Infektionen pro Fall (0,24 vs. 0,13; $P < 0,001$). Interessanterweise konnte keine einzige Infektion mit RSV, Influenzaviren oder Noroviren von Mai 2020 bis März 2021 nachgewiesen werden. Basierend auf der Rate notwendiger intensivmedizinischer Maßnahmen und weiteren Parametern konnte keine signifikante Reduktion schwerer (bakterieller) Infektionen unter NPIs gezeigt werden.

Fazit Durch NPIs in der Bevölkerung wurden virale respiratorische und gastrointestinale Infektionen in der Kohorte immunsupprimierter Kinder deutlich reduziert. Schwere (bakterielle) Infektionen wurden jedoch nicht verhindert.

Introduction

The World Health Organization declared Coronavirus disease 2019 (COVID-19) a public health emergency of international concern on January 30, 2020 and a global pandemic, on March 11, 2020 [3]. Since then, countries – including Germany – have been trying their best to fight against the spread of SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Implementation of NPIs – including mask mandates, social distancing and quarantine rules – from March 2020 onwards not only reduced the spread of SARS-CoV-2 but also of other infections – especially air-borne – in the German population [16, 24].

Pediatric patients suffering from oncologic, hematologic or immunodeficiency diseases often experience infectious complications due to disease and/or therapy [5, 25]. Immunosuppression induced by chemotherapy leads to a high susceptibility towards viral and bacterial infections [4, 8, 17]. Infectious complications, including febrile episodes during neutropenia, are associated with increased morbidity and mortality [1, 6]. Therefore, pediatric oncology and stem-cell transplantation wards have always implemented strict hygiene measures inside the clinic as well as advised families to reduce contacts while at home to protect our patients [18, 20, 23, 28].

In this study we investigated whether nationwide NPIs during the COVID pandemic resulted in decreased rates of infections in immunocompromised children under chemotherapy or post-SCT. Frequency, type and severity of infections in this cohort were evaluated in a retrospective, single-center study in a large pediatric hematology, oncology and stem-cell transplantation unit at University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany. We analyzed hospital stays for FUO or any detected specific infection for a three-year period, and compared a pre-COVID cohort (2018–2020, 27 months) with a COVID cohort (2020–2021, 12 months).

Methods

Study design

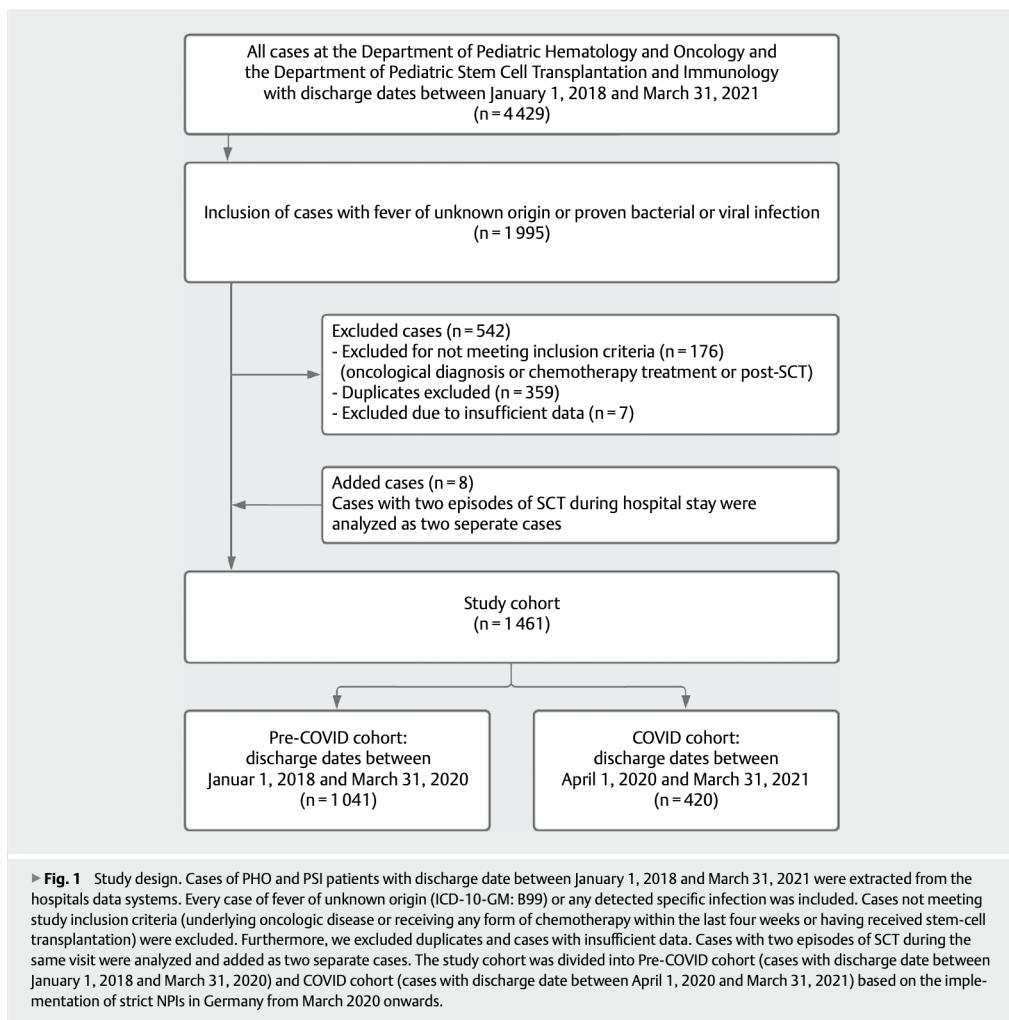
A retrospective, observational study of infectious cases of pediatric patients with an underlying oncological disease, receiving chemotherapy treatment or (post) stem-cell transplantation (SCT) was performed at University Medical Center Hamburg-Eppendorf. The study was approved by the local ethics committee (2021–300070-WF).

Study population and inclusion criteria

The hospital's data systems used for coding cases into the ICD-10 German Modification (ICD-10-GM) were screened for Pediatric Hematology and Oncology, Stem Cell Transplantation and Immunology (PHO and PSI) patients with discharge dates between January 1, 2018 and March 31, 2021. Pre-COVID cohort was defined as cases with discharge date between January 1, 2018 and March 31, 2020; COVID cohort cases were defined by discharge dates between April 1, 2020 and March 31, 2021. Every case of fever of unknown origin (ICD-10-GM: B99) or any detected specific infection was collected. Further inclusion criteria were underlying oncologic disease or receiving chemotherapy within the last four weeks or having received stem-cell transplantation. Cases with two stem-cell transplants during the same hospital stay were analyzed as two separate cases (► Fig. 1).

Data collection and analysis

Additional data were collected from the electronic case files: Information on sex, age, length of hospital stay, underlying disease, latest chemotherapy treatment, presence of fever and time of onset, blood values (lactate & creatinine (only when abnormal)), duration



of neutropenia, C-reactive protein (CRP)), diagnostics used, detected pathogens, antibiotic medication (excluding oral and prophylactic antibiotics such as cotrimoxazole), oxygen demand, need for intravenous (i. v.) fluid bolus, pediatric intensive care unit (PICU) admission and usage of continuous positive airway pressure (CPAP), High Flow, invasive ventilation, or usage of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

Study definitions and clinical management

- Case: administrative term for a continuous circumscribed period of one hospital stay. In this study cases were grouped into cohorts based on respective discharge date.
- Fever: any temperature $\geq 38,5$ °C or temperature between 38,0 and 38,5 °C twice in one hour. Community-acquired fever was defined as fever occurring within 48 hours after admission. Hospital-acquired fever was defined as fever occurring later than 48 hours after admission.
- Agranulocytosis: first day of absolute neutrophil count (ANC) $< 500/\mu\text{l}$ or leukocytes $< 200/\mu\text{l}$ until first day of ANC $> 500/\mu\text{l}$. Endpoint of agranulocytosis may be later than discharge date. Repeated episodes of agranulocytosis within one visit were added up.
- Blood and stool cultures or viral polymerase chain reaction (PCR) were only performed based on clinical suspicion. Respiratory panel PCR (RP-PCR) included: adenovirus,

- bocavirus, SARS-CoV-2 and other coronaviruses, human metapneumovirus, influenza virus A/B, human parainfluenza type 1/3/4, rhino/enterovirus, respiratory syncytial virus (RSV). The gastrointestinal pathogen panel (GPP-PCR) tested for: astrovirus, norovirus, rotavirus, rhino/enteroviruses and sapovirus.
- Antibiotic therapy: total number of administered i. v. antibiotics, overall days of i. v. antibiotic therapy and number of changes of the used regime for each case were analyzed. I.v. antibiotic treatment follows in-house standard operating procedure based on national guidelines. For oncological patients presenting with fever in neutropenia usually a single third generation cephalosporine was used as first-line treatment. Regime changes are indicated by clinical worsening or specific pathogen detection. Repeated episodes of i. v. antibiotic therapy within one case were added up within the parameters.

Statistical Analysis

Data were anonymized and collected in Microsoft Excel (version 16,54; 2021 Microsoft Corp). Analysis was carried out using JASP Team (Version 0,16) and GraphPad Prism (Version 7,0e). Cohorts were compared using the Fisher's exact test and Chi-squared test for frequency distributions and independent samples t-test (Welch's) for categorial variables. All reported P-values are two-sided, with a significance level of 0,05. 95 % confidence intervals (CI_{95}) are stated where appropriate.

Results

Demographics

Out of 4429 cases treated at the departments of PHO and PSI during the study periods, 1995 cases were screened based on the ICD-10-GM system and a total of 1461 cases were included in the study. Sorted by discharge dates, the Pre-COVID cohort contains 1041 cases (38,6 cases per month), the COVID cohort includes 420 cases (35,0 cases per month). The total number of SCTs was 149 (Pre-COVID cohort: 92; COVID cohort: 57). The COVID cohort showed a significantly lower rate of female patients (156 (37,1 %); Pre-COVID: 503 (48,3 %); $P < 0,001$). This was not specific to cases included into the study but was seen across the department's cohort of patients including the SCT cases. Age distribution did not show significant differences, as did the distribution of diagnoses between the study cohorts. Percentage of cases receiving chemotherapy within the last four weeks before hospitalization did not differ between cohorts (► Table 1). The median duration of hospital stay per case in the Pre-COVID cohort was shorter (8 d (CI_{95} : 7–8 d)) than in the COVID cohort (9 d (CI_{95} : 8–10 d); $P = 0,02$) (Table S1). Further analyses are presented in the supplemental material which can be found online.

Fever

Presence of fever did not significantly differ between cohorts (Pre-COVID: 763 (73,3 %); COVID: 323 (76,9 %); $P = 0,16$). In the Pre-COVID cohort cases more frequently presented with community ac-

quired fever (586 (76,8 %) than in the COVID cohort (221 (68,4 %); $P = 0,005$) (Table S2).

Blood values

Rate of cases with agranulocytosis did not significantly differ between cohorts (Pre-COVID: 711 (68,3 %); COVID: 288 (68,6 %) as did the total days of agranulocytosis per case (only including cases with days > 0) (Table S1). Mean maximum CRP level did not significantly differ between the cohorts (Pre-COVID: 72,7 mg/l (CI_{95} : 68,2–77,1 mg/l); COVID: 76,4 mg/l (CI_{95} : 68,8–84,0 mg/l)). Mean lactate and creatinine values did not differ significantly between the groups, but overall cases with abnormal counts of both were increased in the COVID period (Table S3).

Microbiological testing

Significantly more cases from the Pre-COVID cohort than from the COVID cohort were subject of RP-PCR testing on the ground of clinical suspicion. The positivity rate in RP-PCR analyses significantly decreased in the COVID cohort (33 (28,4 %)) in comparison to the Pre-COVID cohort (137 (39,8 %); $P = 0,03$). Similarly, positivity rate of stool culture and GPP-PCR decreased significantly during the COVID period (110 (44,7 %) vs. 30 (27,2 %); $P = 0,003$). The frequency of blood culture drawing was not significantly different between study periods. However, the rate of positive cultures was significantly higher in the COVID period (Pre-COVID: 129 (14,8 %) vs. COVID: 74 (20,7 %); $P = 0,01$) (► Table 2).

Viral and bacterial infections

We noticed a significant decrease of the frequency of detected viruses per case in the COVID cohort (detection of at least one virus in case: Pre-COVID: 28,5 %; COVID: 22,9 %; $P = 0,03$).

Due to the high susceptibility of immunocompromised children to suffer not only from typically transmitted but also from typically reactivated viral infections we conducted further investigation into the nature of the above-mentioned detected viruses. Classification of viruses in either group can be taken from ► Table 4: the frequency of typically transmitted virus infections per case almost cut in half in the COVID period compared to the Pre-COVID period (typically transmitted viral infection per cohort-case: 0,24 vs. 0,13; $P < 0,001$). In the COVID period almost no respiratory and gastrointestinal virus infections were found: no infection at all of bocavirus, human metapneumovirus, human parainfluenza viruses 1/3/4, influenza virus A/B, norovirus or sapovirus and only one infection with astrovirus and rotavirus were documented. All three respiratory syncytial virus (RSV) infections detected in the COVID cohort occurred early after implementation of NPIs in cases with discharge dates in April 2020 (first month of COVID period), after which no RSV infection was diagnosed. SARS-CoV-2 was detected in five cases in the COVID cohort, other coronaviruses only once. Interestingly, infections with adenovirus and rhino/enteroviruses were the only ones with comparable detection rates in the COVID period compared to the Pre-COVID period.

On the contrary, typically reactivated virus infections per case showed a significant relative increase during the COVID period (typically reactivated viral infection per cohort-case: 0,16 vs. 0,21; $P = 0,03$). This is primarily based on an unusually high number of confirmed BK virus infections in the COVID cohort (► Table 3).

►Table 1 Demographic characteristics of the study cohort according to period.

		Pre-COVID (01/2018–03/2020)	COVID (04/2020–03/2021)	P
Department's demographics	Total number of cases	3212	1215	<0.001
	Sex, n (%)			
	Female	1449 (45.1)	461 (37.9)	
	Male	1763 (54.9)	754 (62.1)	
	SCT cases, n (%)	104 (3.2)	60 (5.4)	0.002
	SCT sex, n (%)			
	Female	48 (46)	23 (38)	
	Male	56 (54)	37 (62)	
				0.41
Study cohort	Total number of cases	1041	420	<0.001
	Sex, n (%)			
	Female	503 (48.3)	156 (37.1)	
	Male	538 (51.7)	264 (62.9)	
	SCT cases, n (%)	92 (8.8)	57 (13.6)	0.01
	SCT sex, n (%)			
	Female	43 (47)	19 (33)	
	Male	49 (53)	38 (67)	
	Age, median (y) (CI ₉₅)	6 (6–7)	6 (6–7)	0.98
	Diagnosis, n (%)			
	Leukemia & Lymphoma	554 (53.2)	210 (50)	
	Solid tumors	303 (29.1)	136 (32.4)	
	CNS tumors	88 (8.5)	27 (6.4)	
	Prim. immunodeficiency	53 (5.1)	25 (6.0)	
	SCT for benign diseases	43 (4.1)	22 (5.2)	
	Chemotherapy within the last four weeks, n (%)	840 (80.7)	343 (81.7)	0.67

Department and study cohort demographics. Pre-COVID cohort defined by discharge date between January 01, 2018 and March 31, 2020; COVID cohort defined by discharge date between April 01, 2020 and March 31, 2021. Statistical analysis by Chi-squared-test or Fisher's exact test for rate of SCT cases, rate of chemotherapy and distribution of sex and diagnoses within the cohorts. Welch's t-test was used for analysis of age differences. SCT: stem-cell transplantation; CNS: central nervous system; Prim.: primary.

Furthermore, we found no significant difference in the rate and distribution of detected gram-positive and gram-negative bacterial infections between the cohorts (data not shown).

i. v. antibiotic therapy

The mean number of i. v. antibiotic drugs used per case was significantly higher in the COVID period (2.5 (CI₉₅: 2.3–2.7); Pre-COVID: 2.1 (CI₉₅: 2.0–2.2); P=0.003). Antibiotic regimens were changed significantly more often per case in the COVID cohort (1.1 (CI₉₅: 0.9–1.2); Pre-COVID: 0.8 (CI₉₅: 0.7–0.9); P=0.005). The duration of i. v. antibiotic treatment was significantly longer in the COVID cohort (10.8 (CI₉₅: 9.5–12.0); Pre-COVID: 8.7 (CI₉₅: 8.1–9.4); P=0.005). The application of meropenem, which is used as a third-line antibiotic, significantly increased during the COVID period (25.7% (CI₉₅: 21.5–29.9%); Pre-COVID: 17.9% (CI₉₅: 15.5–20.2%); P=0.001) (►Table 4).

Port catheter explantations, respiratory and circulatory support

Port catheters are the standard form of implanted catheter for i. v. chemotherapy in our clinic. The rate of explanted indwelling port catheters did not differ significantly between the study cohorts (Pre-Covid: 30 (2.9%) vs. COVID: 15 (3.6%); P=0.51). This was also the case for respiratory and circulatory support measured in i. v. fluid boluses, catecholamine demand, Pediatric intensive care unit (PICU) admission and ventilation therapies (Table S4).

Discussion

In this retrospective study at one of the largest centers for pediatric hematology, oncology and stem-cell transplantation in Germany we detected a significant decrease of hospital admissions due to (suspected) infections in immunocompromised children during nationwide NPIs amid the ongoing SARS-CoV-2 pandemic compared to the two previous years.

► Table 2 Viral and/or bacterial diagnostics and their positivity rates in various tissues according to study period.

Diagnostic tool	Pre-COVID (N=1041) n (%)	COVID (N=420) n (%)	P
Resp. Panel-PCR	344 (33.0)	116 (27.6)	0.05
Positivity rate	137 (39.8)	33 (28.4)	0.03
Stool culture and GPP-PCR	246 (23.6)	114 (27.1)	0.16
Positivity rate	105 (44.7)	30 (26.3)	0.003
Bacterial	36 (34.3)	19 (63.3)	
Viral	62 (59.0)	10 (33.3)	
Both	7 (6.7)	1 (3.3)	
Blood culture	871 (83.7)	357 (85)	0.58
Positivity rate	129 (14.8)	74 (20.7)	0.01

Shown are numbers and percentages of cases with stated microbiological diagnostics performed and their respective positivity rate. Statistical analysis by Fisher's exact test. Diagnostics are performed only on ground of clinical suspicion of infection (not routinely). RP-PCR.: Respiratory Panel PCR; GPP-PCR.: Gastrointestinal Pathogen Panel PCR. Statistical analysis for distribution differences by Fisher's exact test. Pre-COVID cohort had a significantly higher number of RP-PCR testing performed than COVID cohort, while use of GPP-PCR, stool and blood culture did not differ significantly. Positivity rates for RP-PCR and GPP-PCR and stool culture decreased significantly in COVID period, while positivity rate for blood cultures increased.

We observed a significant reduction in classically transmitted viral enteritis and upper respiratory tract infections during nationwide NPIs, comparable to reports on reduced infection rates in non-immunosuppressed children [13]. These effects have especially been seen in pre-school children below six years of age (data not shown). It is difficult to draw conclusions from this as both age groups were affected by closed schools or kindergartens and other NPIs. Also, there was no significant difference in diagnosis distribution between the groups (data not shown). Nonetheless, younger children are in general contracting viral infections more often and the pronounced decrease in infections might partially be based on a higher default incidence. Interestingly, we could not detect a single infection with bocavirus, human metapneumovirus, human parainfluenza viruses 1/3/4, Influenza virus A/B, Norovirus and sapovirus in the whole COVID cohort. RSV on throat swabs was positive in three patients only, who were hospitalized in the first month of COVID-period in April 2020, thereafter RSV infections were not diagnosed at all. The reduction in air-borne viral infections has also been described for the pediatric population in general during times of closed kindergartens and schools, as shown in the respiratory virus surveillance system in Germany [15]. Several reports have also shown that pediatric hospital visits due to respiratory infections dropped significantly during the ongoing pandemic when NPIs were implemented [7, 12, 26, 27]. Our study proves that NPIs in the general population reduce hospital admission and detection rates of transmittable viruses in already protected immunocompromised children, as well. On the contrary, infections with rhino/enteroviruses were observed in comparable frequency in both cohorts. Implemented NPIs failing to prevent rhino/enteroviral infections has been shown for the general population as well [7, 11, 19], for example in the German national surveillance system [16].

As expected, the incidence of viral reactivations common in immunocompromised children like CMV or EBV did not vastly differ between the two investigated cohorts and probably also explains the missing reduction in adenoviral infections, which can be transmitted or re-activated [10]. An unusual uprise in BK virus infections in the COVID cohort was the only exception to that consistency and resulted in an overall significant increase of typically reactivated viruses.

While non-severe transmitted respiratory or gastro-intestinal viral infections in our study cohort were at least partially prevented by nationwide NPIs the frequency of severe (bacterial) infections in our patients was not affected by the implemented hygiene measures. This explains the relative increase in the length of hospital stay, number and regimen changes of antibiotics used in the COVID cohort compared to cases before the implementation of NPIs. The rate of very severe infections leading to the necessity of intensive care measures was equal in the investigated case cohorts, too. These results do not match data from non-immunocompromised children gathered among others by McNeil et al. showing that NPIs implemented during the pandemic led to a temporary drop in bacterial infections as well [13]. This might be based on already strict recommendations towards social distancing for immunocompromised children unrelated to the current pandemic. Furthermore, unlike acute viral infections responsive to NPIs, bacterial infections in this cohort are supposed to mainly arise out of prior colonization of wounds, medical equipment and mucosa rather than acute transfections [17].

Children receiving intensive chemotherapy regimens or a SCT are in general advised to restrict "uncontrolled" human-human contacts. For example, they are usually not allowed to go to kindergarten or school, to use public transportation or visit a cinema. These NPIs were mirrored in those implemented on whole populations at the beginning of the SARS-CoV-2 pandemic. However, strict social distancing leads to psychic distress [14] and intensified NPIs may add to an already high psychosocial burden for pediatric oncologic and SCT patients and their families [21]. Furthermore, our data cannot answer whether intensified NPIs of families with immunocompromised children alone without NPIs in the general population would demonstrate similar efficacy: Recurrences of RSV and other infections were seen in the pediatric population after this study period when NPIs were partially lifted for the general population [2, 9, 22]. While our clinic's rules remained unchanged, a sharp increase in typically transmitted viral infections was noted across wards. It would be interesting to analyze this increase accordingly to finally answer this question. Considering that the described effects were stronger in very young children struggling with NPI adherence and that PHO and PSI patients have implemented NPIs already before this pandemic, it is likely that the decreased rates of respiratory viral infections within the general population are the main contributing factor to the results discussed in this report.

We conclude that the nationwide NPIs in Germany during the beginning of the SARS-CoV-2 pandemic resulted in a considerable decrease of mainly air- and hand-transmitted viral infections in severely immunocompromised children in our institution but did not significantly prevent severe (bacterial) infections. This is considered to be mainly based on NPIs implemented in the general population rather than specifically in our patient cohort. As increasing preventive measures including social distancing and isolation may

► **Table 3** Viral infections according to study period.

Type of virus	Pre-COVID (N= 1041) n (% of type of infection)	COVID (N= 420) n (% of type of infection)	P
Viruses which are typically transmitted			<0.001
Adenoviruses	56 (22.6)	17 (30.9)	
Astroviruses	15 (6.0)	1 (1.8)	
H. Bocavirus	10 (4.0)	0 (0.0)	
Coronaviruses (not SARS-CoV-2)	12 (4.8)	1 (1.8)	
H. metapneumovirus	16 (6.5)	0 (0.0)	
H. parainfluenza viruses 1/3/4	12 (4.8)	0 (0.0)	
Influenza virus A/B	12 (4.8)	0 (0.0)	
Norovirus	23 (9.3)	0 (0.0)	
Respiratory syncytial virus	6 (2.4)	3* (5.5)	
Rhino/Enteroviruses	78 (31.5)	27 (49.1)	
Rotavirus	6 (2.4)	1 (1.8)	
SARS-CoV-2	0 (0.0)	5 (9.1)	
Sapovirus	2 (0.8)	0 (0.0)	
Total	248 (100)	55 (100)	
Viruses which are typically reactivated			0.03
BK virus	19 (11.2)	19 (21.3)	
Cytomegalovirus	42 (24.9)	20 (22.5)	
Epstein-Barr Virus	38 (22.5)	16 (18.0)	
Herpes simplex viruses	45 (26.6)	24 (27.0)	
H. herpesvirus 6	18 (10.7)	9 (10.1)	
JC virus	1 (0.6)	0 (0.0)	
Varicella zoster virus	6 (3.6)	1 (1.1)	
Total	169 (100)	89 (100)	
Shown are all viruses detected in the analyzed study cohort and their respective percentage of all either transmitted or reactivated infections according to study period. H.: Human. Statistical analysis by Fisher's exact test. *all three RSV infections in COVID cohort occurred in cases in April 2020. A significant decrease of typically transmitted viral infections in COVID cohort was detected, while typically reactivated viruses increased relative to cases numbers and in relation to all detected viral infections. Multiple viruses nearly completely vanished in the COVID cohort with adenoviruses and rhino/enteroviruses being the only notable exceptions.			

► **Table 4** Use of i.v. antibiotics according to study period.

	Pre-COVID (N= 1041)	COVID (N= 420)	P
# i.v. antibiotics used, mean (CI ₉₅)	2.1 (2.0–2.2)	2.5 (2.3–2.7)	0.003
# i.v. antibiotics escalations, mean (CI ₉₅)	0.8 (0.7–0.9)	1.1 (0.9–1.2)	0.005
i.v. antibiotics duration, mean (d) (CI ₉₅)	8.7 (8.1–9.4)	10.8 (9.5–12.0)	0.005
use of meropenem, % (CI ₉₅)	17.9 (15.5–20.2)	25.7 (21.5–29.9)	0.004
Shown are parameters regarding usage of intravenous (i.v.) antibiotics in all cases according to study period. #: number of. Statistical analysis for mean number of antibiotics used, escalations and duration by Welch's t-test. Statistical analysis for use of meropenem by Fisher's exact test. Number of i.v. antibiotics given per case, number of antibiotic escalations, overall i.v. antibiotics duration and use of meropenem significantly increased in COVID cohort.			

lead to additional psycho-social distress for patients and their families while insufficient in decreasing severe infections and likely insufficient without NPIs in the general population, intensifying social distancing above the prevailing recommendations remains questionable in non-pandemic times.

Contributor's Statement

Richard Tilman Hauch MD and Malena Hinrichs conceptualized and designed the study, collected, analyzed and interpreted the data,

drafted the initial manuscript, and reviewed and revised the manuscript. Rebecca Ruhwald, MD, designed the data collection instruments, collected data, and reviewed and revised the manuscript. Johanna Schrum, MD, Stefan Rutkowski, MD, and Wilhelm Wößmann, MD, conceptualized and designed the study, interpreted the data, and critically reviewed the manuscript for important intellectual content. Beate Winkler, MD, conceptualized and designed the study, coordinated and supervised data collection, interpreted the data, drafted the initial manuscript, and reviewed and revised the manuscript.

Acknowledgements

We would like to thank Michael Bockmayr, MD, MA, for advising in statistical analysis on this project.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] Bailey LC, Reilly AF, Rheingold SR. Infections in pediatric patients with hematologic malignancies. *Semin Hematol* 2009; 46: 313–324. doi:10.1053/j.seminhematol.2009.03.010
- [2] Buda S Drk, Biere B, Buchholz U, Tolksdorf K, Schilling J, Goerlitz L, Streib V, Preuß U, Prahm K, Haas W und die AGI-Studiengruppe. ARE-Wochenbericht KW 40/2021. Arbeitsgemeinschaft Influenza – Robert Koch-Institut 2021. 10.25646/9127
- [3] Dorantes-Acosta E, Ávila-Montiel D, Klünder-Klünder M et al. Survival and Complications in Pediatric Patients With Cancer and COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 608282. doi:10.3389/fonc.2020.608282
- [4] Dror T, Akerman M, Noor A et al. Seasonal variation of respiratory viral infections: a comparative study between children with cancer undergoing chemotherapy and children without cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2021; 38: 444–455. doi:10.1080/08880018.2020.1871137
- [5] Dutta A, Flores R. Infection Prevention in Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Healthcare-Associated Infections in Children* 2018; 281–299. doi:10.1007/978-3-319-98122-2_16
- [6] Hakim H, Flynn PM, Knapp KM et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 623–629. doi:10.1097/MPH.0b013e3181b1edc6
- [7] Ippolito G, La Vecchia A, Umbrello G et al. Disappearance of Seasonal Respiratory Viruses in Children Under Two Years Old During COVID-19 Pandemic: A Monocentric Retrospective Study in Milan, Italy. *Front Pediatr* 2021; 9: 721005. doi:10.3389/fped.2021.721005
- [8] Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 32–37. doi:10.1086/383050
- [9] Koch-Institut R. Zur aktuellen Situation von RSV in der Saison 2020/21. Epidemiologisches Bulletin 2021; 38: 41. ISSN 2569-5266
- [10] Lion T. Adenovirus persistence, reactivation, and clinical management. *FEBS Lett* 2019; 593: 3571–3582. doi:10.1002/1873-3468.13576
- [11] Liu P, Xu M, Cao L et al. Impact of COVID-19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China. *Virol J* 2021; 18: 159. doi:10.1186/s12985-021-01627-8
- [12] Markham JL, Richardson T, DePorre A et al. Inpatient Use and Outcomes at Children's Hospitals During the Early COVID-19 Pandemic. *Pediatrics* 2021; 147: e2020044735. doi:10.1542/peds.2020-044735
- [13] McNeil JC, Flores AR, Kaplan SL et al. The Indirect Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic on Invasive Group a Streptococcus, Streptococcus Pneumoniae and Staphylococcus Aureus Infections in Houston Area Children. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40: e313–e316. doi:10.1097/inf.0000000000003195
- [14] Meherali S, Punjani N, Louie-Poon S et al. Mental Health of Children and Adolescents Amidst COVID-19 and Past Pandemics: A Rapid Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 3432. doi:10.3390/ijerph18073432
- [15] Network CV (2022). Activity of respiratory viruses <https://clinical-virology.net/en/charts/chart/cftype/count/network/resp/section/viruses?from=2018-01-01&to=2021-03-31>
- [16] Oh DY, Buda S, Biere B et al. Trends in respiratory virus circulation following COVID-19-targeted nonpharmaceutical interventions in Germany, January – September 2020: Analysis of national surveillance data. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 6: 100112. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100112
- [17] Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 25–31. doi:10.1086/383048
- [18] Raymond E, Thieblemont C, Alran S et al. Impact of the COVID-19 Outbreak on the Management of Patients with Cancer. *Target Oncol* 2020; 15: 249–259. doi:10.1007/s11523-020-00721-1
- [19] Redlberger-Fritz M, Kundt M, Aberle SW et al. Significant impact of nationwide SARS-CoV-2 lockdown measures on the circulation of other respiratory virus infections in Austria. *J Clin Virol* 2021; 137: 104795. doi:10.1016/j.jcv.2021.104795
- [20] Saab R, Obeid A, Gachi F et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on pediatric oncology care in the Middle East, North Africa, and West Asia region: A report from the Pediatric Oncology East and Mediterranean (POEM) group. *Cancer* 2020; 126: 4235–4245. doi:10.1002/cncr.33075
- [21] Steele AC, Mullins LL, Mullins AJ et al. Psychosocial Interventions and Therapeutic Support as a Standard of Care in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 585–618. doi:10.1002/pbc.25701
- [22] Terliesner N, Unterwalder N, Edelmann A et al. Viral infections in hospitalized children in Germany during the COVID-19 pandemic: Association with non-pharmaceutical interventions. *Frontiers in Pediatrics* 2022; 10: 935483. doi:10.3389/fped.2022.935483
- [23] Thom KA, Kleinberg M, Roghmann MC. Infection prevention in the cancer center. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 579–585. doi:10.1093/cid/cit290
- [24] Ulrich A, Schranz M, Rexroth U et al. Impact of the COVID-19 pandemic and associated non-pharmaceutical interventions on other notifiable infectious diseases in Germany: An analysis of national surveillance data during week 1–2016 – week 32–2020. *The Lancet Regional Health - Europe* 2021; 6: 100103. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100103
- [25] Vliora C, Papadakis V, Doganis D et al. A prospective study on the epidemiology and clinical significance of viral respiratory infections among pediatric oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2019; 36: 173–186. doi:10.1080/08880018.2019.1613462
- [26] Wilder JL, Parsons CR, Growdon AS et al. Pediatric Hospitalizations During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics* 2020; 146: e2020005983. doi:10.1542/peds.2020-005983
- [27] Yan H, Li X, Lu X et al. Changes in pediatric healthcare utilization in Hunan Province, China, during the COVID-19 pandemic: a multi-center cross-sectional study. *Transl Pediatr* 2021; 10: 870–881. doi:10.21037/tp-20-465
- [28] Zhang A, Hu Q, Liu A et al. Prevention of COVID-19 infection in a pediatric oncology ward in Wuhan. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28424. doi:10.1002/pbc.28424

Notice

This article was changed according to the following Erratum on March 24th 2023.

Erratum

In the above mentioned article the title and Table 3 and Table 4 have been corrected.

Supplementary material

Table S1: Duration of in-patient stay and agranulocytosis according to study period

	Pre-COVID	COVID	P
Hospitalization, d (CI ₉₅)	8 (7 - 8)	9 (8 - 10)	0.02
Agranulocytosis, d * (CI ₉₅)	11 (10 - 12)	12 (10 - 13)	0.44

Table S1: Shown are median duration (in days) of hospital stay and agranulocytosis within the study cohort. Agranulocytosis was defined as ANC <500/ μ l or leukocytes < 200/ μ l. Duration of agranulocytosis may continue after discharge. Repeated episodes of agranulocytosis within one case were added up. * only including cases with at least one day of agranulocytosis. Statistical analysis by Welch's t-test. Median length of stay per case in Pre-COVID cohort was significantly shorter than in COVID cohort. Agranulocytosis showed no significant differences between cohorts.

Table S2: Time of onset of febrile episode in the study population according to study period

	Pre-COVID (N = 1041)	COVID (N = 420)	P
Fever present, n (%)	763 (73.3)	323 (76.9)	0.16
Fever manifestation, n (%)			0.005
community acquired	586 (76.8)	221 (68.4)	
hospital acquired	177 (23.2)	102 (31.6)	

Table S2: Shown are numbers and percentages of cases with presence of fever and their respective classification by time of onset. Fever is defined as any measurement $>38.5^{\circ}\text{C}$ or $>38.0^{\circ}\text{C}$ twice within one hour. Community acquired is defined as fever before or within 48 hours after admission. Hospital acquired is defined as fever manifestation later than 48 hours after admission. Statistical analysis by Fisher's exact test. COVID period showed significantly higher rate of hospital acquired fever.

Table S3: Blood values according to study period

	Pre-COVID (N = 1041)	COVID (N = 420)	P
Maximum CRP mean, mg/l (CI ₉₅)	72.7 (68.2 - 77.1)	76.4 (68.8 - 84.0)	0.40
Cases with abnormal creatinine, n (%)	110 (10.6)	68 (16.2)	0.004
Creatinine increase mean, (CI ₉₅)	1.59 (1.37 - 1.81)	1.38 (1.16 - 1.60)	0.18
Cases with abnormal lactate, n (%)	184 (17.7)	84 (20.0)	0.30
Lactate increase mean, (CI ₉₅)	1.78 (1.57 - 1.99)	1.62 (1.44 - 1.81)	0.28

Table S3: Shown are maximum values measured (mean) for C-reactive protein (CRP), creatinine increase (value measured/age dependent norm) and lactate increase (value measured/age dependent norm), and numbers and percentages of cases with abnormal creatinine and lactate. Cases without pathological values for creatinine or lactate were not included into respective mean values. Statistical analysis for mean values by Welch's t-test and by Fisher's exact test for distribution differences (abnormal vs. normal values). Cases during COVID period showed slightly higher maximum CRP, lower lactate and creatinine increases (all not significantly) while there were significantly more cases with abnormal creatinine counts in COVID period relative to overall case numbers.

Table S4: Necessity of respiratory and circulatory support according to study period

	Pre-COVID (N = 1041)	COVID (N = 420)	P
	n (% of cases)	n (% of cases)	
i.v. fluid bolus	79 (7.6)	40 (9.5)	0.24
Oxygen demand	130 (12.5)	66 (15.7)	0.11
PICU admission	41 (3.9)	25 (6.0)	0.10
Catecholamine demand	21 (2.0)	10 (2.4)	0.69
CPAP use	6 (0.6)	5 (1.2)	0.31
High Flow use	11 (1.1)	6 (1.4)	0.59
Inv. Ventilation	23 (2.2)	10 (2.4)	0.85
ECMO use	2 (0.2)	0 (0.0)	n.a.

Table S4: Shown are numbers and percentages of cases having received infusion therapy, ventilation and pediatric intensive care unit (PICU) treatment. CPAP.: continuous positive airway pressure; Inv.: invasive. ECMO.: extracorporeal membrane oxygenation. Statistical analysis by Fisher's exact test. Respiratory and circulatory support therapy did not significantly differ between Pre-COVID and COVID cohorts.

2 Darstellung der Publikation

2.1 Einleitung

Seit dem Jahr 2020 beeinflusste SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) und die damit einhergehende neu aufgetretene Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) Bevölkerungen weltweit, stellte die Gesundheitssysteme vor ungeahnte Herausforderungen und wurde am 11. März 2020 von der World Health Organization (WHO) zu einer globalen Pandemie erklärt (World Health Organization, 2020). Bis Mai 2023 infizierten sich schätzungsweise 767 Millionen Menschen mit SARS-CoV-2 und litten an einer Vielzahl akuter, subakuter und teils chronischer Symptome (World Health Organization, 2023b). Lediglich ein geringer Anteil der Infizierten erkrankte schwer oder verstarb im Zusammenhang mit einer COVID-19 Erkrankung (1,8% der Deutschen mit bestätigter SARS-CoV-2 Infektion) (Robert Koch-Institut, 2021b). Der Großteil der infizierten Personen erholte sich im eigenen Umfeld, ohne Bedarf einer Hospitalisierung (World Health Organization, 2023a). Zu den besonders vulnerablen Gruppen hinsichtlich schwerwiegender Symptome und Folgen von COVID-19 Erkrankungen zählen Krebspatient:innen und Immunsupprimierte. Eine Infektion und damit verbundene Komplikationen stellen eine große Gefahr für den weiteren Therapieverlauf und die Prognose dieser Patient:innen dar (Liu et al., 2020, Tsamakis et al., 2020). Die deutsche Regierung bemühte sich initial intensiv um die Eindämmung der Ausbreitung von COVID-19. Hierzu gehörte in Hamburg zu Beginn der Pandemie beispielsweise die Einführung von sogenannten nicht-pharmazeutischen Interventionen (NPIs) wie das verpflichtende Tragen eines medizinischen Mund-Nasen-Schutzes, drastische Einschränkung der sozialen Kontakte, sowie strikte Regelungen für Quarantäne und Isolation von infizierten Personen und deren Kontakt Personen (Freie und Hansestadt Hamburg, 2020). Diese NPIs wurden abhängig von der Risikolage in Deutschland und den jeweiligen Bundesländern in ihrer Intensität angepasst. Auch in medizinischen Einrichtungen wurden strenge Maßnahmen zur Eindämmung der Ausbreitung von COVID-19 ergriffen. Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) trat am 27.02.2020 der erste COVID-19 Fall auf, was dazu führte, dass ab dem 17.03.2020 eine Zugangskontrolle auf das UKE-Gelände eingeführt wurde. Darüber hinaus entschied die Corona Task Force am UKE, weitreichende Besuchseinschränkungen und Kontakt einschränkungen auf dem UKE-Gelände einzuführen. Diese Maßnahmen wurden auch im gesamten Kinder-UKE inklusive den Stationen für Kinderonkologie und Stammzelltransplantation eingeführt und umgesetzt.

Jährlich erkranken in Deutschland circa 2200 Kinder neu an Krebs. Die häufigsten Krebsdiagnosen bei Kindern sind Leukämien, ZNS-Tumore und Lymphome. Das mediane Erkrankungsalter beträgt sieben Jahre und sieben Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 87% für Mädchen, 86% für Jungen und ist stark abhängig von der Entität der Erkrankung (Robert Koch-Institut und Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021). Dieses Patientenkollektiv benötigt spezialisierte, qualifizierte medizinische Behandlung, welche durch den

Schwerpunktbereich der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie gesichert wird. Es ist bekannt, dass Patient:innen der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie und Patient:innen mit angeborenen Immundefekten aufgrund ihrer Grunderkrankungen und Therapien häufig und teils schwerwiegender von Infektionen betroffen sind (Dutta und Flores, 2018, Vliora et al., 2019, Hrusak et al., 2020). Die durch Chemotherapie induzierte Immunsuppression führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für virale und bakterielle Infektionen (Dror et al., 2021, Klastersky, 2004, Ramphal, 2004). Aufgrund dieses erhöhten Infektionsrisikos und der damit verbundenen gesteigerten Mortalität und Morbidität (Bailey et al., 2009, Hakim et al., 2009) galten in medizinischen Einrichtungen, die dieses Patientenkollektiv betreuen, stets strenge Regeln zur Prävention von Infektionen. Aufgrund der zu Pandemiebeginn unabwägbaren Risiken einer hochinfektiösen viralen Erkrankung und deren unvorhersehbaren Folgen, galt es, dieses vulnerable Patientenclientel besonders vor Infektionen zu schützen. Hierzu wurde den Familien zum Schutze der Patient:innen angeraten, bereits etablierte Empfehlungen noch strikter zu befolgen und den neu eingeführten Richtlinien zu Testpflichten und Besuchsregelungen Folge zu leisten (Raymond et al., 2020, Saab et al., 2020, Zhang et al., 2020).

In der Gesamtbevölkerung zeigte sich schnell, dass die getroffenen Maßnahmen nicht nur die Verbreitung von SARS-CoV-2 eindämmten, sondern auch signifikante Effekte auf weitere virale sowie einige bakterielle Infektionen zeigten. Auch am UKE wurde ein signifikanter Abfall an viralen Infektionen im Patientenkollektiv der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie (PHO) sowie Pädiatrischen Stammzelltransplantation und Immunologie (PSI) beobachtet, welcher in dieser Studie genauer untersucht werden sollte. Im Rahmen dieser retrospektiven Single-Center-Studie in der PHO und PSI am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf analysierten wir die Infektionshäufigkeiten und Art der Infektionen dieser Patient:innen und verglichen einen zweijährigen Zeitraum vor und einen einjährigen Zeitraum während der COVID-19 Pandemie unter dem Einfluss von NPIs miteinander.

2.2 Material und Methoden

Studiendesign

Dieser Dissertation liegt eine retrospektive Studie im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2018-31.03.2021 zugrunde (Hauch, Hinrichs et al., 2023). Es wurden stationäre und ambulante Aufenthalte von Patient:innen aus dem Patientenkollektiv der PHO und PSI analysiert, die den Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.2. Patientenkollektiv) entsprachen. Das Studienvorhaben wurde der Ethik-Kommission der Ärztekammer vorgelegt und positiv beschieden (2021-300070-WF).

Datenerfassung

Die Ursprungsdaten stammten aus einem Screening der internen Kodierungsdatenbank auf Patientenfälle der PHO und PSI am Universitätsklinikum

Hamburg-Eppendorf mit Fieber oder gesichertem mikrobiologischen Erregernachweis und einem Entlassungsdatum zwischen dem 01.01.2018-31.03.2021. Für die inkludierten Fälle (siehe Abschnitt 2.2 Patientenkollektiv) wurden anschließend weiterführende Daten aus der digitalen Patientenakten Soarian Clinicals (Siemens; Version 4.5.200, Blauen SC4.05.20.550, CHPL Version: 2015) erhoben. Für Fälle, während denen die Patient:innen auf der Knochenmarktransplantationsstation oder der pädiatrischen Intensivstation behandelt wurden, wurden zusätzlich Daten aus Integrated Care Manager (ICM) (Dräger; Patientendaten-Managementsystem – Integrated Care Manager, Software 8.1n) gesammelt. Patientenspezifische Medikationen wurden aus dem Programm ID MEDICS® extrahiert. Die Daten wurden anonymisiert und in einer Datenbank mittels Microsoft Excel (Version 16.54; 2021 Microsoft Corp) gespeichert.

Daraufhin wurden die eingeschlossenen Fälle in zwei Kohorten aufgeteilt. Die Prä-COVID Kohorte enthält alle Fälle mit Entlassungsdatum vom 01.01.2018 bis 31.03.2020. Als Beginn der COVID-19-Pandemie in Deutschland wird gemeinhin Ende März 2020 angesehen. Anfang April 2020 kam es zu einem deutlichen Anstieg der COVID-19-Fälle, der in einer Durchsetzung bevölkerungsweiter NPIs resultierte (Robert Koch-Institut, 2023). Demzufolge enthält die COVID Kohorte alle Fälle mit Entlassungsdatum vom 01.04.2020 bis 31.03.2021.

Patientenkollektiv

Folgende patientenspezifische Kriterien lagen dem Ein- oder Ausschluss zugrunde:

Einschlusskriterien
Patient:in mit Fieber unklarer Genese oder
Patient:in mit spezifisch nachgewiesenen bakteriellen oder viralen Infektionen
und mindestens einem der folgenden Kriterien:
Patient:in litt an einer zugrundeliegenden onkologischen Erkrankung oder
Patient:in erhielt Chemotherapie in den letzten vier Wochen seit Fallbeginn oder
Patient:in erhielt Stammzelltransplantation während des Falles/vor Fallbeginn
Ausschlusskriterien
Fälle, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen oder
Duplikate (durch anfängliche Suchstrategie der Datensysteme) oder
Fälle mit unzureichenden und unvollständigen Daten

Abbildung 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Eine Besonderheit trat bei der Auswertung von Fällen auf, in denen die Patient:innen im beschriebenen Fall zwei Stammzelltransplantationen (SZTs) erhielten ($n = 8$): diese Fälle wurden in zwei unabhängige Fälle aufgeteilt. Der erste Fall dauerte von dem Tag der stationären Aufnahme bis acht Tage vor der zweiten Transplantation. Der zweite Fall dauerte von sieben Tagen vor der zweiten Transplantation bis zum Fallende.

1461 Fälle entsprachen den genannten Einschlusskriterien. Das Patientenkollektiv wurde abschließend in zwei Kohorten aufgeteilt: Die Prä-COVID Kohorte enthält 1041 Fälle (Entlassungsdatum 01. Januar 2018 bis 31. März 2020) und die COVID Kohorte 420 Fälle (Entlassungsdatum 01. April 2020 bis 31. März 2021).

Erhobene Parameter

- Allgemeine Parameter

Für jeden Fall wurden Geschlecht, Alter, Fallart sowie Aufnahmedatum und Aufnahmeart erfasst. Ebenso wurde das Entlassungsdatum, die Entlassungsart und die Verweildauer in Tagen pro Fall erhoben. Ein Fall-Tag entsprach einem angefangenen Kalendertag. Zusätzlich wurde erfasst, ob der Fall dem Erstaufenthalt in der Abteilung für PHO im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf oder der Erstdiagnose der Grunderkrankung entsprach und ob während des Falles eine Portexplantation stattfand.

- Diagnosespezifische Parameter

Für jeden Fall wurde eine Fallhauptdiagnose und die zugrundeliegende Grunderkrankung erfasst. Zusätzlich wurde erhoben, ob es sich bei der Grunderkrankung um eine Rezidiverkrankung handelte. Die Grunderkrankungen wurden folgenden Erkrankungsgruppen zugeteilt: SZT aufgrund benigner Grunderkrankung (beispielsweise Mukopolysaccharidose Typ 1, schwerwiegende Anämien), Hirntumor, Primärer Immundefekt, Leukämien und Lymphome, Solide Tumore (beispielsweise Neuroblastom, Nephroblastom, Osteosarkom, Ewingsarkom). Es wurde erfasst, ob Patient:innen aufgrund ihrer malignen Grunderkrankung in den letzten vier Wochen vor Fallbeginn Chemotherapie erhalten haben. Zusätzlich wurde bei diesen Patient:innen das Datum des Beginns des letzten Chemotherapieblocks dokumentiert.

Bei Patient:innen, die vor Fallbeginn oder während des Falles eine Stammzelltransplantation erhielten, wurde das Datum der SZT und die Art der Transplantation (autolog, allogen) erfasst. Zusätzlich wurde die Übereinstimmung der Humanen Leukozyten-Antigene (HLA) als Anzahl der Allel-Übereinstimmungen zwischen Empfänger und Spender erfasst (Anzahl der übereinstimmenden Allele von 10 Allelen). Das Auftreten von Graft-versus-Host-Disease (GvHD) als höchster festgestellter Gesamtgrad wurde ebenfalls dokumentiert. Die Bestimmung des Gesamtgrades wurde wie in Tabelle 1 durchgeführt.

Haut	Darm	Leber	Gesamtgrad
1-2	0	0	I
1-3	1	1	II
2-3	2-3	2-3	III
4 an mindestens einem Organ			IV

Tabelle 1: Gesamtgrad der akuten GvHD nach (Handgretinger et al., 2017, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2022)

- Infektiologische Parameter

Für jeden Fall wurden bezüglich möglicher Infektionen die folgenden quantitativen und qualitativen Parameter erhoben: Fieber, Agranulozytose, C-reaktives Protein (CRP), Laktat und Kreatinin. Fieber wurde anhand der aurikulär gemessenen Temperatur definiert, die entweder gleich oder größer 38,5 °C war oder mindestens zweimal innerhalb einer Stunde mindestens 38,0 °C erreichte. Hatte ein:e Patient:in während des Falles Fieber, so wurde auch der Zeitpunkt des Auftretens erfasst: Fieber innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme wurde als ambulantes Fieber definiert, während Fieber mit Manifestationszeitpunkt nach Ablauf der 48 Stunden als nosokomial bezeichnet wurde. Ferner wurden folgende Blutparameter erfasst: Agranulozytose wurde definiert als eine absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten unter 500 Zellen/ μ l, beziehungsweise einer Gesamtzahl der Leukozyten unter 200 Zellen/ μ l. Der Beginn der Agranulozytose wurde als erster Tag festgelegt, an dem die genannten Kriterien erfüllt waren. Das Ende der Agranulozytose entsprach dem ersten Tag, an dem die absolute Anzahl der Neutrophilen wieder mehr als 500 Zellen/ μ l betrug. Dieses Datum konnte auch nach dem Ende des Falles liegen. Mehrere Episoden von Agranulozytose während eines Falles wurden zu einer Gesamtdauer addiert. Zusätzlich wurde der höchste, während des Falls gemessene Wert des C-reaktiven Proteins notiert. Erhöhte Laktatwerte aus Blutgasanalysen wurden ebenfalls erfasst, wobei die Normwerterhöhung des Laktats als Quotient aus gemessenem Wert und Normwert ermittelt wurde. Die Referenzwerte wurden vom klinikinternen Labor festgelegt und variierten je nach Art der Blutgasanalyse: Venös 2,2 mmol/l; Arteriell/Kapillär 1,6 mmol/l; unbekanntes Vollblut 2,2 mmol/l. Darüber hinaus wurden erhöhte Kreatininwerte erfasst, wobei die Normwerterhöhung des Kreatinins als Quotient aus gemessenem Kreatininwert und altersadaptierten Normwert berechnet wurde.

- Mikrobiologische Diagnostik

Es erfolgte die Erfassung der stattgefundenen mikrobiologischen Diagnostik: es wurde erhoben, ob während des Falls Stuhluntersuchungen, respiratorische Multiplex Untersuchungen und Blutkulturen durchgeführt wurden. Respiratorische Multiplex Untersuchungen testeten auf folgende Viren: Influenza A-Virus/Influenza B-Virus, Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV), Humanes Parainfluenzavirus 1/3/4, Coronaviren, SARS-CoV-2, Humanes Metapneumovirus, Rhino/Enterovirus, Bocavirus, Adenovirus. Im Rahmen des Gastrointestinalen Pathogen-Panel wurde mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auf Astrovirus, Norovirus, Rotavirus, Rhino/Enterovirus und Sapovirus untersucht. Wenn sich in der mikrobiologischen Diagnostik Keimnachweise zeigten, wurden die Keime in folgenden Kategorien erfasst: Bakteriennachweis im Blut, Virusnachweis im Blut, Bakteriennachweis im Stuhl, Virusnachweis im Stuhl, Bakteriennachweis im Rachen/Bronchien, Virusnachweis im Rachen/Bronchien, Keimnachweis anderer Ort (Analabstrich, Augenabstrich, Biopsie, Genitalabstrich, Gewebeprobe, Hautabstrich, Katheterspitze, Liquor, Nasenabstrich, Ohrabstrich, Penisabstrich, Urin, Vaginalabstrich, Wundabstrich, Zungenabstrich, ZVK Spitze) oder Pilznachweis. Zusätzlich wurde bei bakteriellen Nachweisen das Gramverhalten der Erreger erfasst.

- Therapie

Es wurde erfasst, ob die Patient:innen während des Falls intravenöse (i.v.) antibiotische Therapien erhielten. Die Dauer der i.v. antibiotischen Therapie in Tagen (jeder angefangene Kalendertag wurde erfasst) sowie die Anzahl an insgesamt verabreichten verschiedenen Antibiotika pro Fall wurden erhoben. Außerdem wurde die Anzahl an Therapieumstellungen des Antibiotikaregimes nach über 24 Stunden erhoben. Die Verabreichung von Meropenem als Reservemedikament wurde gesondert dokumentiert.

- Intensivmedizinische Parameter

Darüber hinaus wurde für Fälle, die intensivmedizinische Aufenthalte enthielten, folgende Parameter erhoben: Gabe von Volumenboli, Gabe von Katecholaminen, Sauerstoffbedarf, Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Beatmung, High-Flow-Sauerstofftherapie, Invasive Beatmung, Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO).

- Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels JASP (Version 0.16) und GraphPad Prism (Version 7.0e) durchgeführt. Die Daten aus Microsoft Excel wurden in die Statistikprogramme importiert. Die Auswertung erfolgte primär mit JASP. GraphPad Prism wurde für weiterführende Auswertungen verwendet. Vergleiche zwischen den Kohorten (Prä-COVID und COVID) wurden mittels exaktem Fisher-Test (exakter Signifikanztest) oder Chi-Quadrat-Test vorgenommen. Zur Auswertung von kategorialen Variablen wurde der ungepaarte t-Test (Welch's Test) verwendet. Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig, mit einem Signifikanzlevel von 0,05 und 95% Konfidenzintervallen (KI₉₅).

2.3 Ergebnisse

- Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 01.01.2018 und 31.03.2021 wurden insgesamt 1461 Patientenfälle registriert, die den Einschlusskriterien entsprachen. Für eine differenziertere Betrachtung und Vergleich der Fälle vor und während der COVID Pandemie wurde das Patientenkollektiv in zwei Kohorten aufgeteilt. Der Prä-COVID Zeitraum entspricht einer Periode von 27 Monaten, der COVID Zeitraum von zwölf Monaten. Die Prä-COVID Kohorte enthält 1041 Fälle (Entlassungsdatum: 01.01.2018-31.03.2020) mit einer durchschnittlichen Fallzahl von 38,6 Fällen pro Monat. Die COVID Kohorte umfasst 420 Fälle (01.04.2020-31.03.2021) und durchschnittlich 35,0 Fälle pro Monat. In der COVID Kohorte wurde eine signifikant niedrigere Anzahl an weiblichen Patientinnen festgestellt (Prä-COVID: 503 (48.3%), COVID: 156 (37.1%); $p < 0,001$). Eine vergleichbare Veränderung zeigte sich auch in der Gesamtkohorte der in der PHO/PSI im UKE behandelten Patient:innen, sodass nicht von einem kausalen Zusammenhang bezüglich der Studienfrage ausgegangen wird. Die Altersverteilung ($p = 0,98$) sowie die Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen ($p = 0,35$) variierten nicht signifikant zwischen den beiden Kohorten und wichen nicht von den zu

erwartenden Verteilungen dieses Patientenkollektivs ab. Außerdem variierte der Anteil an Fällen mit Chemotherapie in den letzten vier Wochen seit Fallbeginn nicht signifikant zwischen den beiden Kohorten ($p = 0,67$). Bei Betrachtung der Gesamt-Falltag und der daraus resultierenden medianen Falldauer ergibt sich für den Prä-COVID Zeitraum eine kürzere Falldauer (8 Tage (KI₉₅: 7-8)) als für den COVID Zeitraum (9 (KI₉₅: 8-10) Tage; $p = 0,02$).

- **Fieber und Blutwerte**

Vorhandensein von Fieber differierte nicht signifikant zwischen den Kohorten ($p = 0,16$). In der Prä-COVID Kohorte war ambulant aufgetretenes Fieber häufiger als in der COVID Kohorte (Prä-COVID Kohorte: 586 (76,8%); COVID Kohorte: 221 (68,4%)). In 68,3% der Fällen in der Prä-COVID Kohorte sowie 68,6% der COVID Kohorte zeigte sich im Verlauf eine Agranulozytose und es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten festgestellt ($p = 0,95$). Die mediane Dauer der Agranulozytose unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Kohorten: in der Prä-COVID Kohorte betrug sie elf Tage und in der COVID Kohorte zwölf Tage ($p = 0,44$). Insgesamt variierte die Gesamtdauer der Agranulozytose zwischen einem Tag und 143 Tagen. Der durchschnittliche maximale CRP-Wert unterschied sich nicht signifikant zwischen den Kohorten (Prä-COVID Kohorte: 72,7 mg/l (KI: 68,2-77,1mg/l); COVID Kohorte: 76,4mg/l (KI: 68,8-84,0mg/l); $p = 0,40$). Bei Patient:innen mit Erhöhung des Laktats oder Kreatinins variierte das gemessene Level nicht signifikanten zwischen den Kohorten (Laktat: $p = 0,28$; Kreatinin: $p = 0,18$). Insgesamt gab es in der COVID Kohorte jedoch mehr Fälle mit abnormal erhöhtem Laktat und Kreatinin-Level (Kreatinin: Prä-COVID Kohorte: 110 (10,6%) und COVID Kohorte: 68 (16,2%); $p = 0,004$; Laktat: Prä-COVID Kohorte: 184 (17,7%) und 84 (20,0%; $p = 0,30$).

- **Mikrobiologische Diagnostik**

Während des Prä-COVID Zeitraumes wurden aufgrund klinischen Verdachts in deutlich mehr Fällen respiratorische Multiplex-PCRs durchgeführt als im COVID Zeitraum. Diese PCR-Testungen waren keine routinemäßigen Abstriche, sondern erfolgten nur bei entsprechender Symptomatik wie Husten oder Durchfall. Der Anteil positiver Ergebnisse der respiratorischen Multiplex-PCR-Analysen sank in der COVID Kohorte signifikant (Prä-COVID: 137 (39,8%); COVID: 33 (28,4%); $p = 0,03$). Auch die Positivitätsrate von Stuhlkulturen und PCR-Testungen auf gastrointestinale Pathogene nahm in der COVID Kohorte signifikant ab ($p = 0,03$). Die Häufigkeit der Entnahme von Blutkulturen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Kohorten ($p = 0,58$). Allerdings war die Rate an positiven Blutkulturen in der COVID Kohorte höher (Prä-COVID: 129 (14,8%); COVID: 74 (20,7%); $p = 0,01$). Bei Fällen mit positiver Blutkultur wurde in 98 Fällen (77,2%) ebenfalls eine Agranulozytose nachgewiesen, in der COVID Kohorte bei 56 Fällen (75,7%).

- **Infektionen**

Insgesamt konnte eine deutliche Abnahme der Häufigkeit von Fällen mit mindestens einem detektierten Virus pro Fall in der COVID Kohorte beobachtet werden (Prä-COVID: 28,5%; COVID: 22,9%; $p = 0,03$). Die nachgewiesenen Virusinfektionen

wurden anhand der typischen Infektionsgenese zwei Gruppen zugeteilt: daraus resultierte eine Gruppe von typischerweise infektiös übertragenen Infektionen beziehungsweise Ihrer zugrundeliegenden Erreger (wie z.B. RSV) und eine Gruppe von Infektionen, die typischerweise auf Reaktivierungen von persistenten Virusinfektionen (wie z.B. Cytomegalieviren) unter Immunsuppression zurückzuführen sind. Zu den Viren, deren Infektionsnachweis typischerweise auf akute Übertragung von einer Infektionsquelle zurückzuführen ist, wurden gezählt: Adenoviren, Astroviren, Humanes Bocavirus, Coronaviren (exklusive SARS-CoV-2), Humanes Metapneumovirus, Humane Parainfluenzaviren 1/3/4, Influenza A-Virus/Influenza B-Virus, Norovirus, Respiratorisches Synzytial-Virus, Rhino/Enterovirus, Rotavirus, SARS-CoV-2, Sapovirus. Zu den typischerweise reaktivierten Viren gehörten: BK-Virus, Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, Herpes-simplex-Viren, Humanes Herpesvirus 6, JC-Virus, Varizella-Zoster-Virus.

Die Häufigkeit von typischerweise übertragenen Viren pro Fall halbierte sich annähernd während des COVID Zeitraumes im Vergleich zum Prä-COVID Zeitraum (typischerweise übertragene Viren pro Kohorten-Fall: 0,24 Prä-COVID; 0,13 COVID; $p < 0,001$). Während des COVID Zeitraums wurden fast keine respiratorischen oder gastrointestinale viralen Infektionen detektiert, einzige Ausnahme waren Rhino/Enteroviren. Insgesamt wurde *keine* Infektion mit Bocavirus, Humanes Metapneumovirus, Humanes Parainfluenzavirus 1/3/4, Influenza A-Virus/Influenza B-Virus, Norovirus oder Sapovirus nachgewiesen. Nur je eine Infektion mit Astrovirus und Rotavirus wurde detektiert. Die drei nachgewiesenen Infektionen mit Respiratorischem Synzytial-Virus betraf zwei Fälle von Patient:innen, die kurz nach Einführung der NPIs (April 2020) entlassen wurden und einen Fall, der bereits vor der Einführung der NPIs begann. In fünf der 420 Fälle der COVID Kohorte wurde SARS-CoV-2 nachgewiesen (1,2%). Die SARS-CoV-2 Fälle traten mit Entlassungsdaten zwischen dem 08.11.2020 und dem 31.03.2021 auf und die Patient:innen waren zwischen zwei und sieben Jahren alt. Die Aufenthaltsdauer dieser Patient:innen betrug zwischen drei und 29 Tagen und die zugrundeliegenden Erkrankungen waren in drei Fällen solide Tumore, in zwei Fällen Hirntumore. Zwei der Patient:innen mit SARS-CoV-2 Infektionen erhielten in den letzten vier Wochen vor Aufnahme Chemotherapie. Eine:r dieser Patient:innen entwickelte ambulant Fieber, ein:e andere:r entwickelte nosokomial Fieber. Alle Patient:innen mit SARS-CoV-2 konnten nach Ihrem stationären Klinikaufenthalt regulär entlassen werden. Eine ähnlich geringe Anzahl von SARS-CoV-2 Infektionen in der PHO wie in unserer COVID Kohorte wurde von Ferrari et al. auch für sechs PHO-Zentren in Italien beobachtet. In Ihrer Studie legten sie dar, dass Tests auf SARS-CoV-2 bei Patient:innen der PHO selten positiv ausfielen und die Patient:innen im Falle einer Infektion nur selten schwer erkrankten (Ferrari et al., 2020). Andere Coronaviren wurden nur in einem Fall nachgewiesen. Lediglich die Infektionen mit Adenoviren und Rhino/Enteroviren hatten in der COVID Kohorte ähnliche Detektionsraten wie in der Prä-COVID Kohorte ((Gesamte Anzahl typischerweise übertragener Viren: Prä-COVID: 248; COVID: 55) (Adenoviren: Prä-COVID: 56 (22,6%); COVID 17 (30,9%)) (Rhino/Enteroviren: Prä-COVID: 78 (31,5%); COVID 27 (49,1%)).

Im Gegensatz dazu zeigten die typischerweise reaktivierten viralen Infektionen während des COVID Zeitraumes pro Fall einen relativen, signifikanten Anstieg (Prä-COVID: 0,16; COVID: 0,21; $p = 0,03$). Der relative Anstieg dieser Infektionen ist nicht durch eine absolute Zunahme in dieser Gruppe, sondern durch eine absolute Abnahme der übertragenen Infektionen zu erklären.

In der Prä-COVID Kohorte wurde in 300 Fällen (28,8%) bakterielle Infektionen nachgewiesen, in der COVID Kohorte waren es 124 Fälle mit bakteriellem Nachweis (29,5%; $p = 0,80$). Bakterielle Infektionen unterschieden sich zwischen der Prä-COVID und der COVID Kohorte nicht signifikant in ihrem Gramverhalten: in der Prä-COVID Kohorte gab es 332 (71,9%) grampositive Erreger und 130 (28,1%) gramnegative Erreger, in der COVID Kohorte waren es 147 (71,4%) grampositive Erreger und 59 (28,6%) gramnegative Erreger ($p = 0,93$).

- **Antibiotikatherapien**

Die Anzahl der unterschiedlichen verwendeten i.v. Antibiotikatherapien war in der COVID Kohorte pro Fall signifikant höher als in der Prä-COVID Kohorte. (Prä-COVID: 2,1; COVID: 2,5; $p = 0,003$). Ebenso wurde die i.v. Antibiotikatherapie in der COVID Kohorte pro Fall signifikant häufiger umgestellt und eskaliert (Prä-COVID: 0,8; COVID: 1,1; $p = 0,005$). Außerdem war die Dauer der i.v. Antibiotikatherapie in der COVID Kohorte deutlich länger als in der Prä-COVID Kohorte. (Prä-COVID: 8,7 Tage; COVID: 10,8 Tage; $p = 0,005$). Meropenem, welches in unserer Klinik als Reserveantibiotikum fungiert, wurde in der COVID Kohorte deutlich häufiger eingesetzt. (Prä-COVID: 17,9%, COVID: 25,7%; $p = 0,001$).

- **Intensivmedizinische Maßnahmen und Portexplantationen**

Die Rate der intensivmedizinischen Fälle relativ zur Gesamtkohorte war insgesamt gering und differierte nicht signifikant zwischen der Prä-COVID und der COVID Kohorte ($p = 0,10$). In der Prä-COVID Kohorte kam es bei 41 Fällen (3,9%) zu einem intensivmedizinischen Aufenthalt, in der COVID Kohorte waren es 25 Fälle (5,95%). Ebenso nicht signifikant waren die Unterschiede hinsichtlich i.v. Bolusgaben ($p = 0,24$) und respiratorischer Unterstützungsmaßnahmen (CPAP ($p = 0,31$), High Flow ($p = 0,59$), Invasive Beatmung ($p = 0,85$), Katecholamintherapie ($p = 0,69$) und ECMO). Außerdem gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl der Portexplantationen (Prä-COVID: 30 (2,9%); COVID: 15 (3,6%), $p = 0,51$).

- **Stammzelltransplantationen und GvHD**

Die Prä-COVID Kohorte enthielt 234 Fälle mit Patient:innen mit Zustand nach SZT, inklusive 92 Fällen mit Stammzelltransplantationen während des Falles. In der Covid Kohorte waren es 129 Fälle mit Patient:innen mit Zustand nach SZT, davon 57 Fälle mit SZT während des Falles. Die Kohorten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere der GvHD.

- **Todesfälle**

In der Studienkohorte gab es im Prä-COVID Zeitraum sechs Todesfälle (0,6%), im COVID Zeitraum zwei Todesfälle (0,5%). Vier der Patient:innen der Prä-COVID

Kohorte litten an Leukämien und verstarben an einem Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis. Einer dieser Patient:innen erhielt im Rahmen eines Voraufenthalts eine Stammzelltransplantation. Die drei weiteren Patient:innen verstarben im Rahmen der Induktionstherapie. Eine Patientin mit einem Immundefekt verstarb an einer Sepsis und eine Patientin mit einem Hirntumor verstarb an einer akuten Einklemmung. In vier der sechs Todesfällen handelte es sich um den ersten Aufenthalt aufgrund der Grunderkrankung beziehungsweise die Erstdiagnose der Grunderkrankung. Die verstorbenen Patient:innen der COVID Kohorte litten beide an Leukämien und wurden im Aufenthalt allogen stammzelltransplantiert. Ein Patient verstarb an einer Sepsis, eine Patientin am Progress des Leukämie-Rezidivs im Rahmen einer stationären palliativen Versorgung.

2.4 Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, Infektionen bezüglich ihrer Art und Schwere in der vulnerablen Patientenkohorte der PHO und PSI vor und während der Corona Pandemie hinsichtlich Quantität und qualitativen Parametern miteinander zu vergleichen. Während der COVID Pandemie und der damit verbundenen Implementierung von intensiven NPIs wurde ein deutlicher Rückgang der stationären Aufnahmen aufgrund von Infektionen bei immunsupprimierten Kindern und Jugendlichen festgestellt. Neben einem allgemeinen drastischen Rückgang an (stationären) (pädiatrischen) Krankenhausaufenthalten und Krankenhausbesuchen aufgrund von respiratorischen Infektionen nach Implementierung von NPIs (Mostert et al., 2021, Ippolito et al., 2021, Markham et al., 2021, Wilder et al., 2020, Yan et al., 2021, Ye und Liu, 2022), der sich mit den Ergebnissen aus unserer Studienpopulation deckt, wurde auf nationaler und internationaler Ebene festgestellt, dass es unter Einwirkung von NPIs zu einer generellen Reduktion von viralen Infektionen kam (Oh et al., 2021, Ulrich et al., 2021, Clinical Virology Network, 2022).

Unsere Studie legt nahe, dass NPIs, die in der breiten Bevölkerung eingeführt wurden, einen erheblichen Effekt auf die Reduktion von Infektionen bei bereits präpandemisch gut geschützten immunsupprimierten Kindern haben. Konkret zeigte sich in unserer Studienkohorte nach Implementierung strenger NPIs in der Gesamtbevölkerung eine deutliche Reduktion von viralen respiratorischen und gastrointestinalen Infektionen. Bei spezifischer Betrachtung der unterschiedlichen Infektionen und den verursachenden Viren fällt auf, dass, wie im Ergebnisteil ausführlich beschrieben, in der COVID-Kohorte keine Infektionen mit Bocavirus, Humanes Metapneumovirus, Humanes Parainfluenzavirus 1/3/4, Influenza A-Virus/Influenza B-Virus, Norovirus und Sapovirus nachgewiesen wurden. Beachtenswert ist zudem, dass Infektionen mit Rhino/Enteroviren in der COVID Kohorte nicht zurückgingen, sondern die Häufigkeit in der Prä-COVID Kohorte und COVID Kohorte annährend konstant blieb. Die Tatsache, dass die eingeführten NPIs Infektionen mit Rhino/Enteroviren nicht reduzieren konnten, wurde ebenfalls in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen

(Ippolito et al., 2021, Liu et al., 2021, Redlberger-Fritz et al., 2021). Oh et al. stellten zwar einen Rückgang der Infektionen mit Rhinoviren nach Einführung von NPIs fest, darauf folgte allerdings ein Rebound-Effekt der Infektionen nach Lockerung der Maßnahmen (Oh et al., 2021). Takashita et al. postulierten, dass die andauernd hohen Rhinovirus Infektionen trotz NPIs in Japan möglicherweise im Zusammenhang mit den Eigenschaften dieser unbehüllten Viren stehen: Rhinoviren sind durch Infektionsträger und Aerosole übertragbar und können auf Oberflächen lange überleben, da sie recht resistent gegenüber alkoholbasierten Infektionsmitteln sind (Takashita et al., 2021). Zytomegalievirus-Infektionen und Epstein-Barr-Virus-Infektionen, die häufig bei immunsupprimierten Kindern als virale Reaktivierungen auftreten, gingen in der COVID-Kohorte erwartungsgemäß nicht zurück. Ein ausgebliebener Rückgang an Adenovirus Infektionen, kann hierdurch womöglich auch erklärt werden, da diese auch reaktiviert werden können (Lion, 2019). Eine untypische Zunahme der BK Virus Infektionen in der COVID Kohorte stellt die einzige Ausnahme dar und verursachte insgesamt in einem Anstieg der typischerweise reaktivierten viralen Infektionen. Die Ursache für die vermehrte Anzahl an BK Virus Infektionen ist nicht eindeutig geklärt. In nur drei Fällen der COVID Kohorte wurde RSV nachgewiesen. Diese Patient:innen wurden alle im März und April 2020 aufgenommen, im Anschluss daran wurden während der Dauer der Studie keine weiteren RSV-Infektionen detektiert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Stamm et al., die während der COVID Periode in diversen deutschen pädiatrischen Notaufnahme ebenfalls eine Elimination von RSV-Infektionen nachwiesen (Stamm et al., 2021). Eine Zunahme von Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus, Influenzavirus und anderen Viren *nach* unserer Studienperiode konnte in verschiedenen Studien im Sinne eines Rebound-Effekts beobachtet werden (Buda et al., 2021, Robert Koch-Institut, 2021c, Terliesner et al., 2022). Interessanterweise kam es nach Ende unseres Studienzeitraumes mehrfach zu RSV-Wellen, die hinsichtlich Schwere und Zeitpunkt (außerhalb der bisher bekannten Saisonalität) nicht mit RSV-Wellen vor der COVID Pandemie zu vergleichen sind (Tenenbaum et al., 2022, Stamm et al., 2021). Maison et al. beschrieben einen dramatischen Anstieg an gastrointestinalen und respiratorischen Infektionen ab April 2021, was genau dem Ende unseres Studienzeitraumes entspricht (Maison et al., 2022). Der beobachtete Rebound-Effekt an Infektionen kann an der Abschaffung von NPIs, fehlender stattgehabter natürlicher Exposition der pädiatrischen Population, reduzierten Immunkompetenz und fehlender Herdenimmunität liegen (Li et al., 2022, Maison et al., 2022, Oh et al., 2022, Jiang et al., 2023).

Zwar wurden leichte gastrointestinale und respiratorische Infekte in unserer COVID Studienkohorte weitestgehend durch die neu eingeführten flächendeckenden NPIs verhindert, jedoch kam es bei schweren bakteriellen Infektionen zu keiner Beeinflussung der Infektionshäufigkeit. Dies kann als Erklärung für die angestiegene Krankenhausverweildauer und die Anzahl und Umstellungen der i.v. antibiotischen Therapien in der COVID-Kohorte herangezogen werden. Eine Reduktion von Krankenhausaufnahmen im Jahr 2020 und eine Verschiebung der verbliebenen Fälle hin zu Fällen mit höherer Fallschwere wurde ebenfalls im deutschen „Krankenhausreport 2021“ beschrieben (Mostert et al., 2021). Die Rate an schweren

Infektionen, die zu intensivmedizinischen Maßnahmen führte, war in den beiden Kohorten ähnlich. Diese Ergebnisse passen nicht zu McNeil et al., die in Ihrer Studie eine Reduktion invasiver bakterieller Infektionen als Folge von der Einführung von NPIs darlegten (McNeil et al., 2021). Kinder, die intensive Chemotherapien oder SZTs erhalten, werden generell zur Infektionsprävention angehalten (Thom et al., 2013). Es wird dazu geraten, Maßnahmen zur Kontaktbeschränkung zu beachten. Beispielsweise wird Ihnen empfohlen, nicht in den Kindergarten oder die Schule zu gehen, öffentliche Verkehrsmittel nicht zu verwenden und große Menschenansammlungen zu meiden (Exner et al., 2011). Die fehlende Reduktion bakterieller Infektionen in unserer Studienkohorte kann möglicherweise durch die schon präpandemisch sehr strengen Maßnahmen der Kontaktbeschränkungen für immunsupprimierte Kinder, unabhängig von neu eingeführten NPIs während der COVID-19-Pandemie, bedingt sein (Robert Koch-Institut, 2021a). Außerdem sind bakterielle Infektionen bei immunsupprimierten Patient:innen der PHO und PSI meist nicht das Ergebnis einer akute Transfektion, sondern können auf die Kolonisation von Schleimhäuten, Wunden und medizinischen Implantaten zurückgeführt werden.

Durch flächendeckende NPIs konnten leichte Infektionen in unserer Studienkohorte verhindert werden, allerdings führte die Pandemie und damit einhergehende strenge Kontaktbeschränkungen und Isolation zu psychischem Stress bei Kindern und Jugendlichen, auch bei Patient:innen der pädiatrischen Onkologie (Meherali et al., 2021, Košir et al., 2020). Ebenfalls führten NPIs zu einer Akkumulation von Risikofaktoren für psychische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen (Fegert et al., 2020), und in einigen Kliniken für pädiatrische Hämatologie und Onkologie führte die COVID Pandemie zur Einschränkung der psychosozialen Versorgung der Patient:innen (Erdmann et al., 2021). Verschärzte NPIs können Grund für eine zusätzliche Zuspitzung der angespannten psychosozialen Situation von Patient:innen und deren Familien sein (Steele et al., 2015, Clerici et al., 2020), die bereits zuvor von der Erkrankung des Kindes mit belastet sind (Patenaude und Kupst, 2005, Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, 2019). Die mentale Gesundheit und das Vorhandensein von Ängsten bei an Krebs erkrankten Kindern verschlechterte sich während der COVID Pandemie deutlich (Tran et al., 2023), und die Beeinträchtigungen der COVID Pandemie bergen auch die Gefahr von Langzeitfolgen für die psychische Gesundheit von Kindern (Fegert et al., 2020). Darlington et al. befragten im Rahmen einer Studie im Vereinigten Königreich Eltern von Kindern mit Krebserkrankungen und stellten fest, dass durch die Coronapandemie Angst und Sorgen in den Familien zunahmen: die Eltern hatten Angst, dass Ihre Kinder durch die Isolation „etwas verpassen würden“ und ihre soziale und emotionale Entwicklung sich verzögern könnte, die Kinder hingegen langweilten sich und vermissten Freunde und Familie (Darlington et al., 2021). Es bedarf deshalb einer sorgfältigen Abwägung zwischen den Vorteilen einer Reduktion leichter Infektionen und den potenziellen negativen Auswirkungen der Maßnahmen auf die psychische Gesundheit der Patient:innen. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass schwere bakterielle Infektionen in unserer Patientenkohorte durch NPIs in der Allgemeinbevölkerung nicht signifikant reduziert werden konnten. Es bleibt deshalb

kritisch zu betrachten, ob eine strenge Umsetzung von NPIs über die Pandemie hinaus eine signifikante Verbesserung der ganzheitlichen Gesundheit unseres Patientenkollektivs bewirken kann, oder die damit verbundenen psychischen Nachteile überwiegen.

Obwohl unsere Studie signifikante Ergebnisse lieferte, konnten auch einige Limitationen festgestellt werden, die berücksichtigt werden sollten. Die analysierten Daten können nicht abschließend beantworten, ob eine Intensivierung von NPIs für die Patient:innen und Ihre Familien allein zu einer ähnlich effektiven Reduktion an viralen Infektionen führen würde, wie dies bei Implementierung von NPIs für die deutsche Gesamtbevölkerung der Fall war. Außerdem deckt unsere Studie im Rahmen der COVID Kohorte nur einen kleinen zeitlichen Ausschnitt der COVID Pandemie (01.04.2020 bis 31.03.2021) ab. COVID-19 ist nach wie vor ein relevantes Thema und Infektionen mit SARS-CoV-2 treten, Stand April 2023, noch immer auf. Allerdings wurden zwischenzeitlich alle NPIs in der Allgemeinbevölkerung aufgehoben (Bundesministerium der Justiz, 2022). Es wäre hinsichtlich der diskutierten nationalen und internationalen drastischen Entwicklung von Infektionen in der allgemeinpädiatrischen Kohorte im Anschluss an die Aufhebung der NPIs interessant und aufschlussreich gewesen, einen weiteren Zeitraum ab April 2021 auszuwerten und die Entwicklung der Infektionsraten bei Patient:innen der PHO und PSI zu beobachten. Eine weitere Limitation unserer Studie ist das monozentrische Studiendesign. Zwar wurden viele Patientfälle eingeschlossen, ein Schluss von unserem Zentrum auf andere deutsche Zentren ist jedoch nur vorsichtig zu ziehen. Die Adhärenz der Umsetzung der NPIs in der Allgemeinbevölkerung war womöglich von lokalen Faktoren abhängig und es existierten nicht zu jedem Zeitpunkt der Pandemie einheitliche Regeln für die Allgemeinbevölkerung. Angst vor Ansteckung mit SARS-CoV-2 wurde für Familien mit krebskranken Kindern beschrieben (Kotecha, 2020). Einige Patient:innen mit leichteren Infektionen kamen aus Angst vor Ansteckung mit SARS-CoV-2 womöglich gar nicht erst in die Klinik und sind deswegen womöglich nicht in unseren Daten abgebildet. Zwar wurden Patient:innen aufgeklärt, sich bei Infektionen weiter regulär in der Klinik vorzustellen, ob dieser Empfehlung von allen Eltern und Patient:innen Folge geleistet wurde, ist aber fraglich und hätte nur mit einem prospektiven Studiendesign und einer regelmäßigen Befragung von Patient:innen und Ihren Eltern besser festgestellt werden können.

2.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die zu Beginn der COVID Pandemie eingeführten NPIs zu einer erheblichen Reduktion von leichten viralen respiratorischen und gastrointestinalen Infektionen in unserer Studienkohorte führten. Schwere bakterielle Infektionen konnten durch diese Maßnahmen allerdings nicht signifikant verhindert werden. Die Effekte sind am ehesten durch NPIs der Gesamtbevölkerung bedingt und nicht allein durch spezifische Maßnahmen in unserer Patientenkohorte zu erklären. Ergebnisse anderer Studien legen nahe, dass umfassende und einschränkende Restriktionen zu erhöhtem psychosozialem Stress für Patient:innen

und deren Familien führten und das Risiko für unerwünschte Langzeitfolgen der psychischen Gesundheit der Patient:innen durch die eingeführten Maßnahmen anstieg. Es bleibt deshalb kritisch zu beurteilen, ob es sinnvoll wäre, NPIs auch in nichtpandemischen Zeiten für Patient:innen der PHO und PSI über präpandemische Schutzmaßnahmen hinaus zu intensivieren.

3 Zusammenfassung Deutsch

Patient:innen der PHO und PSI gelten als besonders anfällig für Infektionen und den damit verbundenen Komplikationen. Während der neu aufgetretenen COVID-19 Pandemie im Jahr 2020 galt es, diese Patient:innen - aber auch die Allgemeinbevölkerung - vor SARS-CoV-2 Infektionen und deren Verbreitung zu schützen. Die von der Regierung umfassend eingeführten nichtpharmazeutischen Interventionen zur Kontaktreduktion und Verhinderung der Ausbreitung des SARS COV 2 Virus hatten auch Auswirkungen auf die Häufigkeit und Art anderer Infektionen der Patient:innen der PHO und PSI, welche im Rahmen dieser Studie untersucht wurden. Es wurden alle Krankenhausaufenthalte aufgrund von (vermuteter) Infektion zwischen dem 01.01.2018 und 31.03.2021 (Entlassungsdatum) ausgewertet und dabei eine Prä-COVID Kohorte (01.01.2018-31.03.2020) mit einer COVID Kohorte (01.04.2020-31.03.2021) verglichen. Es konnte festgestellt werden, dass die Anzahl an Krankenaufenthalten aufgrund von Infektionen oder Fieber unklarer Genese während der COVID Periode stark sank, die mediane Falldauer anstieg und mehr i.v. Antibiotika verabreicht wurden und die i.v. Antibiotikatherapie häufiger umgestellt wurde. Im Rahmen der Studie konnte als zentrales Ergebnis gezeigt werden, dass die Patient:innen der COVID Periode deutlich seltener an gastrointestinalen sowie viralen respiratorischen Infektionen litten. Besonders die Infektionen mit typischerweise übertragenen Viren wurden signifikant reduziert, so konnte für RSV, Influenzaviren und Noroviren zwischen Mai 2020 und dem Studienende März 2021 kein einziger Infektionsfall festgestellt werden. Infektionen mit typischerweise reaktivierten Viren waren von dieser Reduktion nicht betroffen. Leichte virale Infekte konnten in dieser Kohorte im Vergleich zum Prä COVID Zeitraum unter den eingeführten NPIs zwar verhindert werden, es kam aber zu keiner Reduktion von (schweren) bakteriellen Infekten oder Veränderungen bei intensivmedizinischen Parametern. Aus diesen Erkenntnissen kann geschlossen werden, dass durch die NPIs der Allgemeinbevölkerung virale respiratorische und gastrointestinale Infektionen in unserer Patient:innenkohorte signifikant reduziert wurden, schwere Infektionen jedoch nicht verhindert werden konnten. Daraus lässt sich schließen, dass es fraglich ist, ob strenge NPIs, die mit einer erhöhten psychosozialen Belastung für Patient:innen und deren Familien einhergehen, auch in nicht pandemischen Zeiten für diese Patient:innen angemessen wären.

4 Zusammenfassung Englisch

Patients in the setting of pediatric hematology and oncology, as well as pediatric stem cell transplantation are known to be prone to infections and their associated complications. During the newly emerged COVID-19 pandemic in 2020, it was essential that these patients, but also the overall population, would be protected from infection and the spread of SARS-CoV-2. The German government widely implemented NPIs for contact reduction and prevention of spread of SARS-CoV-2 which also effected the frequency and type of infections in PHO and PSI patients, which were analyzed in this study. We analyzed all hospital admissions due to (suspected) infection within the 01.01.2018 to 31.03.2021 (discharge date) and compared a Pre-COVID cohort (01.01.2018-31.03.2020) with a COVID cohort (01.04.2020-31.03.2021). We noticed a significant reduction of overall in-patient stays due to infections or fever of unknown origin, the median duration of hospital stays increased, and more intravenous antibiotic drugs were administered and the number of antibiotic regimen changes increased. The main finding of this study was the reduction of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in patient cases during the COVID period. Primarily infections with typically transmitted viruses were significantly reduced or, concerning infections with respiratory syncytial virus, influenza virus and norovirus, completely undetectable, between May of 2020 and the end of study, end of March 2021. Infections with typically reactivated viruses, however, were not reduced in COVID cohort. Whilst low-grade viral infections were reduced or prevented in the COVID cohort, compared to pre COVID cohort, (severe) bacterial infections were not reduced, nor did intensive care parameters such as usage of invasive ventilation or catecholamine demand in patients differ significantly between cohorts. From these findings, it can be concluded that NPIs in the general population lead to a reduction of viral respiratory and gastrointestinal infections in our COVID patient cohort, but severe bacterial infections could not be prevented. It is therefore questionable whether strict NPIs, that come with higher burden of psychosocial distress for patients and their families, are appropriate in non-pandemic times for PHO and PSI patients.

5 Literaturverzeichnis

- Bailey, L C, Reilly, A F, Rheingold, S R (2009) Infections in pediatric patients with hematologic malignancies. *Semin Hematol.* 46: 313-24.
- Buda, S, Dürrwald, R, Biere, B, Buchholz, U, Tolksdorf, K, Schilling, J, Goerlitz, L, Streib, V, Preuß, U, Prahm, K, Haas, W, AGI-Studiengruppe (2021) ARE-Wochenbericht KW 40/2021. 10.25646/9127.
- Bundesministerium der Justiz (2022) Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen - § 28b Besondere Schutzmaßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) unabhängig von einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite bei saisonal hoher Dynamik. [Online im Internet] URL: https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_28b.html [Stand: 08.04.2023, 20:00].
- Clerici, C A, Massimino, M, Ferrari, A (2020) On the clinical psychologist's role in the time of COVID-19, with particular reference to experience gained in pediatric oncology. *Psycho-Oncology.* 29: 1374-1376.
- Clinical Virology Network (2022) Activity of respiratory viruses. [Online im Internet] URL: <https://clinical-virology.net/en/charts/chart/ctype/count/network/resp/section/viruses?from=2018-01-01&to=2020-03-31> [Stand: 13.10.2022, 14:00].
- Darlington, A E, Morgan, J E, Wagland, R, Sodergren, S C, Culliford, D, Gamble, A, Phillips, B (2021) COVID-19 and children with cancer: Parents' experiences, anxieties and support needs. *Pediatr Blood Cancer.* 68: 1-10.
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2022) Leitlinie Graft-versus-Host Erkrankung, akut. Berlin [Online im Internet] URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@/guideline/html/index.html> [Stand: 15.03.23, 16:15].
- Dror, T, Akerman, M, Noor, A, Weinblatt, M E, Islam, S, Glasser, C L (2021) Seasonal variation of respiratory viral infections: a comparative study between children with cancer undergoing chemotherapy and children without cancer. *Pediatr Hematol Oncol.* 38: 444-455.
- Dutta, A, Flores, R (2018) Infection Prevention in Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. In: Healthcare-Associated Infections in Children. McNeil, J., Campbell, J., Crews, J. (Hrg.) Springer Verlag, Cham, 281-299.
- Erdmann, F, Wellbrock, M, Trübenbach, C, Spix, C, Schrappe, M, Schüz, J, Grabow, D, Eichinger, M (2021) Impact of the COVID-19 pandemic on incidence, time of diagnosis and delivery of healthcare among paediatric oncology patients in Germany in 2020: Evidence from the German Childhood Cancer Registry and a qualitative survey. *Lancet Reg Health Eur.* 9: 1-9.
- Exner, M, Engelhart, S, Gebel, J r, Ilschner, C, Pfeifer, R, Höller, C, Diloo, D, Maschmeyer, G, Simon, A (2011) Hygiene-Tipps für immunsupprimierte Patienten zur Vermeidung übertragbarer Infektionskrankheiten. *Hygiene & Medizin.* 36 - 1/2.
- Fegert, J M, Vitiello, B, Plener, P L, Clemens, V (2020) Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health.* 14: 1-11.
- Ferrari, A, Zecca, M, Rizzari, C, Porta, F, Provenzi, M, Marinoni, M, Schumacher, R F, Luksch, R, Terenziani, M, Casanova, M, Spreafico, F, Chiaravalli, S,

- Compagno, F, Bruni, F, Piccolo, C, Bettini, L, D'Angiò, M, Ferrari, G M, Biondi, A, Massimino, M, Balduzzi, A (2020) Children with cancer in the time of COVID-19: An 8-week report from the six pediatric onco-hematology centers in Lombardia, Italy. *Pediatric Blood & Cancer*. 67: 1-3.
- Freie und Hansestadt Hamburg (2020) Verordnung zur Eindämmung der Ausbreitung des Coronavirus SARS-CoV-2 in der Freien und Hansestadt Hamburg (Hamburgische SARS-CoV-2-Eindämmungsverordnung – HmbSARS-CoV-2-EindämmungsVO). In: HmbGVBl. Nr. 15. Freie und Hansestadt Hamburg (Hrg.), 181-196.
- Hakim, H, Flynn, P M, Knapp, K M, Srivastava, D K, Gaur, A H (2009) Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 31: 623-629.
- Handgretinger, R, Matthes-Martin, S, Lang, P (2017) Knochenmark - Hämatopoetische Stammzelltransplantation. In: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Niemeyer, C. & Eggert, A. (Hrg.) Springer, Berlin Heidelberg, 20-23.
- Hauch, R, Hinrichs, M, Ruhwald, R, Schrum, J, Rutkowski, S, Woessmann, W, Winkler, B (2023) Impact of COVID-19 Related Restrictions on Infections in Children with Cancer or after Hematopoietic SCT. *Klin Padiatr*. 235: 159-166.
- Hrusak, O, Kalina, T, Wolf, J, Balduzzi, A, Provenzi, M, Rizzari, C, Rives, S, Del Pozo Carlavilla, M, Alonso, M E V, Domínguez-Pinilla, N, Bourquin, J P, Schmiegelow, K, Attarbaschi, A, Grillner, P, Mellgren, K, van der Werff Ten Bosch, J, Pieters, R, Brozou, T, Borkhardt, A, Escherich, G, Lauten, M, Stanulla, M, Smith, O, Yeoh, A E J, Elitzur, S, Vora, A, Li, C K, Ariffin, H, Kolenova, A, Dallapozza, L, Farah, R, Lazic, J, Manabe, A, Styczynski, J, Kovacs, G, Ottóffy, G, Felice, M S, Buldini, B, Conter, V, Stary, J, Schrappe, M (2020) Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer*. 132: 11-16.
- Ippolito, G, La Vecchia, A, Umbrello, G, Di Pietro, G, Bono, P, Scalia, S, Pinzani, R, Tagliabue, C, Bosis, S, Agostoni, C, Marchisio, P G (2021) Disappearance of Seasonal Respiratory Viruses in Children Under Two Years Old During COVID-19 Pandemic: A Monocentric Retrospective Study in Milan, Italy. *Front Pediatr*. 9: 1-7.
- Jiang, M L, Xu, Y P, Wu, H, Zhu, R N, Sun, Y, Chen, D M, Wang, F, Zhou, Y T, Guo, Q, Wu, A, Qian, Y, Zhou, H Y, Zhao, L Q (2023) Changes in endemic patterns of respiratory syncytial virus infection in pediatric patients under the pressure of nonpharmaceutical interventions for COVID-19 in Beijing, China. *J Med Virol*. 95: 1-13.
- Klastersky, J (2004) Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 39 Suppl 1: 32-37.
- Košir, U, Loades, M, Wild, J, Wiedemann, M, Krajnc, A, Roškar, S, Bowes, L (2020) The impact of COVID-19 on the cancer care of adolescents and young adults and their well-being: Results from an online survey conducted in the early stages of the pandemic. *Cancer*. 126: 4414-4422.
- Kotecha, R S (2020) Challenges posed by COVID-19 to children with cancer. *Lancet Oncol*. 21: e235.
- Li, Y, Wang, X, Cong, B, Deng, S, Feikin, D R, Nair, H (2022) Understanding the Potential Drivers for Respiratory Syncytial Virus Rebound During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Infect Dis*. 225: 957-964.

- Lion, T (2019) Adenovirus persistence, reactivation, and clinical management. *FEBS Lett.* 593: 3571-3582.
- Liu, C, Zhao, Y, Okwan-Duodu, D, Basho, R, Cui, X (2020) COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med.* 17: 519-527.
- Liu, P, Xu, M, Cao, L, Su, L, Lu, L, Dong, N, Jia, R, Zhu, X, Xu, J (2021) Impact of COVID-19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China. *Virol J.* 18: 1-7.
- Maison, N, Peck, A, Illi, S, Meyer-Buehn, M, von Mutius, E, Hübner, J, von Both, U (2022) The rising of old foes: impact of lockdown periods on "non-SARS-CoV-2" viral respiratory and gastrointestinal infections. *Infection.* 50: 519-524.
- Markham, J L, Richardson, T, DePorre, A, Teufel, R J, Hersh, A L, Fleegler, E W, Antiel, R M, Williams, D C, Goldin, A B, Shah, S S (2021) Inpatient Use and Outcomes at Children's Hospitals During the Early COVID-19 Pandemic. *Pediatrics.* 147: 1-9.
- McNeil, J C, Flores, A R, Kaplan, S L, Hulten, K G (2021) The Indirect Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic on Invasive Group A Streptococcus, Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus Infections in Houston Area Children. *Pediatr Infect Dis J.* 40: 313-316.
- Meherali, S, Punjani, N, Louie-Poon, S, Abdul Rahim, K, Das, J K, Salam, R A, Lassi, Z S (2021) Mental Health of Children and Adolescents Amidst COVID-19 and Past Pandemics: A Rapid Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 18: 1-16.
- Mostert, C, Hentschker, C, Scheller-Kreinsen, D, Günster, C, Malzahn, J, Klauber, J (2021) Auswirkungen der Covid-19-Pandemie auf die Krankenhausleistungen im Jahr 2020. In: *Krankenhaus-Report 2021: Versorgungsketten – Der Patient im Mittelpunkt.* Klauber, J., Wasem, J., Beivers, A. & Mostert, C. (Hrg.) Springer, Berlin, Heidelberg, 277-306.
- Oh, D Y, Buda, S, Biere, B, Reiche, J, Schlosser, F, Duwe, S, Wedde, M, von Kleist, M, Mielke, M, Wolff, T, Dürrwald, R (2021) Trends in respiratory virus circulation following COVID-19-targeted nonpharmaceutical interventions in Germany, January - September 2020: Analysis of national surveillance data. *Lancet Reg Health Eur.* 6: 1-10.
- Oh, K B, Doherty, T M, Vetter, V, Bonanni, P (2022) Lifting non-pharmaceutical interventions following the COVID-19 pandemic - the quiet before the storm? *Expert Rev Vaccines.* 21: 1541-1553.
- Patenaude, A F, Kupst, M J (2005) Psychosocial functioning in pediatric cancer. *J Pediatr Psychol.* 30: 9-27.
- Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (2019) S3-Leitlinie Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. [Online im Internet] URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-002I_S3_Psychosoziale-Versorgung-Pädiatrische-Onkologie-Hämatologie_2020-02.pdf [Stand: 28.03.2023, 12:45].
- Ramphal, R (2004) Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis.* 39 Suppl 1: S25-31.
- Raymond, E, Thieblemont, C, Alran, S, Faivre, S (2020) Impact of the COVID-19 Outbreak on the Management of Patients with Cancer. *Target Oncol.* 15: 249-259.

- Redlberger-Fritz, M, Kundi, M, Aberle, S W, Puchhammer-Stöckl, E (2021) Significant impact of nationwide SARS-CoV-2 lockdown measures on the circulation of other respiratory virus infections in Austria. *J Clin Virol.* 137: 1-4.
- Robert Koch-Institut (2021a) Anforderungen an die Infektionsprävention bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten : Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 64: 232-264.
- Robert Koch-Institut (2021b) Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. [Online im Internet] URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.htm!nn=13490888#doc13776792bodyText8 [Stand: 01.06.23, 18:00].
- Robert Koch-Institut (2021c) Epidemiologisches Bulletin 38 / 2021: Zur aktuellen Situation von RSV in der Saison 2020/21. 41.
- Robert Koch-Institut (2023) Gesamtübersicht der pro Tag ans RKI übermittelten Fälle und Todesfälle. [Online im Internet] URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Fallzahlen_Gesamtuebersicht.html?nn=2386228 [Stand: 23.03.2023, 10:25].
- Robert Koch-Institut, Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe: 146-152.
- Saab, R, Obeid, A, Gachi, F, Boudiaf, H, Sargsyan, L, Al-Saad, K, Javakhadze, T, Mehrvar, A, Abbas, S S, Abed Al-Agele, Y S, Al-Haddad, S, Al Ani, M H, Al-Sweidan, S, Al Kofide, A, Jastaniah, W, Khalifa, N, Bechara, E, Baassiri, M, Noun, P, El-Houdzi, J, Khattab, M, Sagar Sharma, K, Wali, Y, Mushtaq, N, Batoor, A, Faizan, M, Raza, M R, Najajreh, M, Mohammed Abdallah, M A, Sousan, G, Ghanem, K M, Kocak, U, Kutluk, T, Demir, H A, Hodeish, H, Muwakkit, S, Belgaumi, A, Al-Rawas, A H, Jeha, S (2020) Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on pediatric oncology care in the Middle East, North Africa, and West Asia region: A report from the Pediatric Oncology East and Mediterranean (POEM) group. *Cancer.* 126: 4235-4245.
- Stamm, P, Sagoschen, I, Weise, K, Plachter, B, Münzel, T, Gori, T, Vosseler, M (2021) Influenza and RSV incidence during COVID-19 pandemic-an observational study from in-hospital point-of-care testing. *Med Microbiol Immunol.* 210: 277-282.
- Steele, A C, Mullins, L L, Mullins, A J, Muriel, A C (2015) Psychosocial Interventions and Therapeutic Support as a Standard of Care in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer.* 62 Suppl 5: 585-618.
- Takashita, E, Kawakami, C, Momoki, T, Saikusa, M, Shimizu, K, Ozawa, H, Kumazaki, M, Usuku, S, Tanaka, N, Okubo, I, Morita, H, Nagata, S, Watanabe, S, Hasegawa, H, Kawaoka, Y (2021) Increased risk of rhinovirus infection in children during the coronavirus disease-19 pandemic. *Influenza Other Respir Viruses.* 15: 488-494.
- Tenenbaum, T, Doenhardt, M, Diffloth, N, Berner, R, Armann, J P (2022) High burden of RSV hospitalizations in Germany 2021-2022. *Infection.* 50: 1587-1590.
- Terliesner, N, Unterwalder, N, Edelmann, A, Corman, V, Knaust, A, Rosenfeld, L, Gratopp, A, Ringe, H, Martin, L, von Bernuth, H, Mall, M A, Kallinich, T (2022) Viral infections in hospitalized children in Germany during the COVID-19

- pandemic: Association with non-pharmaceutical interventions. *Frontiers in Pediatrics*. 10: 1-10.
- Thom, K A, Kleinberg, M, Roghmann, M C (2013) Infection prevention in the cancer center. *Clin Infect Dis*. 57: 579-585.
- Tran, A, Hou, S H J, Forbes, C, Cho, S, Forster, V J, Stokoe, M, Wakefield, C E, Wiener, L, Heathcote, L C, Michel, G, Patterson, P, Reynolds, K, Schulte, F S M (2023) The Impact of the Early COVID-19 Global Pandemic on Children Undergoing Active Cancer Treatment and Their Parents. *Curr Oncol*. 30: 2441-2456.
- Tsamakis, K, Gavriatopoulou, M, Schizas, D, Stravodimou, A, Mougkou, A, Tsipitsios, D, Sioulas, V, Spartalis, E, Sioulas, A D, Tsamakis, C, Charalampakis, N, Mueller, C, Arya, D, Zarogoulidis, P, Spandidos, D A, Dimopoulos, M A, Papageorgiou, C, Rizos, E (2020) Oncology during the COVID-19 pandemic: challenges, dilemmas and the psychosocial impact on cancer patients. *Oncol Lett*. 20: 441-447.
- Ulrich, A, Schranz, M, Rexroth, U, Hamouda, O, Schaade, L, Diercke, M, Boender, S T (2021) Impact of the COVID-19 pandemic and associated non-pharmaceutical interventions on other notifiable infectious diseases in Germany: An analysis of national surveillance data during week 1–2016 – week 32–2020. *The Lancet Regional Health - Europe*. 7.
- Vliora, C, Papadakis, V, Doganis, D, Tourkantoni, N, Paisiou, A, Kottaridi, C, Kourlamba, G, Zaoutis, T, Kosmidis, H, Kattamis, A, Polychronopoulou, S, Goussetis, E, Giannouli, G, Syridou, G, Priftis, K, Papaevangelou, V (2019) A prospective study on the epidemiology and clinical significance of viral respiratory infections among pediatric oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 36: 173-186.
- Wilder, J L, Parsons, C R, Growdon, A S, Toomey, S L, Mansbach, J M (2020) Pediatric Hospitalizations During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*. 146: 1-3.
- World Health Organization (2020) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic Overview. [Online im Internet] URL: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19> [Stand: 02.04.23, 14:00].
- World Health Organization (2023a) Coronavirus disease (COVID-19). [Online im Internet] URL: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3 [Stand: 19.01.2023, 17:05].
- World Health Organization (2023b) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Online im Internet] URL: <https://covid19.who.int> [Stand: 31.05.23, 15:00].
- Yan, H, Li, X, Lu, X, Zeng, S, Yuan, Y, Hu, X, Zhu, Y, Xiao, Z (2021) Changes in pediatric healthcare utilization in Hunan Province, China, during the COVID-19 pandemic: a multi-center cross-sectional study. *Transl Pediatr*. 10: 870-881.
- Ye, Q, Liu, H (2022) Impact of non-pharmaceutical interventions during the COVID-19 pandemic on common childhood respiratory viruses - An epidemiological study based on hospital data. *Microbes Infect*. 24: 1-11.
- Zhang, A, Hu, Q, Liu, A, Wang, S, Jin, S, Wang, Y, Wang, L, Hao, Y (2020) Prevention of COVID-19 infection in a pediatric oncology ward in Wuhan. *Pediatr Blood Cancer*. 67: 1-5.

6 Abkürzungsverzeichnis

COVID-19:	Coronavirus Disease 2019
CPAP:	Continuous Positive Airway Pressure
CRP:	C-reaktives Protein
ECMO:	Extrakorporale Membranoxygenierung
GvHD:	Graft-versus-Host-Disease
ICM:	Integrated Care Manager
Intravenös:	i.v.
KI:	Konfidenzintervall
NPIs:	Nicht-pharmazeutische Interventionen
PCR:	Polymerase-Kettenreaktion
PHO:	Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
PSI:	Pädiatrische Stammzelltransplantation und Immunologie
RSV:	Respiratorisches Synzytial-Virus
SARS-CoV-2:	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SZT:	Stammzelltransplantation
UKE:	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland
WHO:	World Health Organization

7 Erklärung des Eigenanteils

Die ursprüngliche Idee zur Durchführung dieser Studie und die initiale Konzeptualisierung wurde von Frau PD Dr. Beate Winkler und Herrn Dr. Richard Hauch, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie im UKE erarbeitet. Richard Hauch plante die Datenerfassung in Absprache mit Beate Winkler. Frau Dr. Rebecca Ruhwald extrahierte die Primärliste der infrage kommenden Patient:innen anhand der Fallkodierungen aus dem Kodierungssystem. Sie beteiligte sich mit Frau Dr. Johanna Schrum, Herrn Professor Dr. Stefan Rutkowski und Herrn Professor Dr. Wilhelm Wößmann an der Konzeptualisierung und Gestaltung der Studie.

Der Studienzeitraum sowie die zu erhebenden Parameter wurden von Beate Winkler und Richard Hauch sowie von Wilhelm Wößmann ausgewählt. Im weiteren Verlauf wurden diese von Richard Hauch und mir angepasst. Die Durchführung der Datenerhebung aus Soarian, ID MEDICS, ICM und die Speicherung der Daten in Excel erfolgte durch mich. Es erfolgten regelmäßige Evaluationsgespräche bezüglich des Fortschrittes, Klärung von Fragen sowie Anpassungen der Datenerfassung mit Beate Winkler und Richard Hauch. Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Richard Hauch. Dieser konzeptualisierte und gruppierter die auszuwertenden Daten und führte statistische Auswertungen mittels „GraphPad Prism“ durch. Nach einer Einarbeitung in die Software „JASP“ und die hinzugezogenen statistischen Tests, führten Richard Hauch und ich die statistische Auswertung gemeinsam durch. Herr Professor Dr. Michael Bockmayr stand bei statistischen Fragen beratend zur Seite. Die sich anschließende Erstellung der Tabellen und Abbildungen erfolgte ebenfalls in gemeinsamer Arbeit. Das Schreiben des Manuskripts wurde von Beate Winkler, Richard Hauch und mir durchgeführt. Ich schrieb die Erstfassung aller Bestandteile des Manuskripts und Richard Hauch überarbeitete diese anschließend. Sich anschließende Überarbeitungen und Anpassungen des Manuskripts erfolgten in Zusammenarbeit mit Richard Hauch, Beate Winkler und mir. Der Diskussionsteil wurde intensiv mit Beate Winkler besprochen und von ihr konstruktiv überarbeitet. Die zugehörige Literaturrecherche erfolgte durch mich. Nach der ersten Einreichung des Manuskripts erfolgte eine gemeinsame Überarbeitung und Anpassung der Diskussion durch Beate Winkler, Richard Hauch und mich. Außerdem haben alle erwähnten Autor:innen die gesammelten Daten abschließend interpretiert und bei der kritischen Überprüfung und Überarbeitung des Papers unterstützt.

8 Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen Personen, die mir bei der Anfertigung der Dissertation zur Seite standen.

Ich bedanke mich recht herzlich bei meiner Doktormutter Frau PD Dr. Beate Winkler, Oberärztin in der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie im Kinder-UKE, für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Bei fachlichen Fragen und Anliegen stand sie mir stets tatkräftig zur Seite.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Richard Hauch, Assistenzarzt in Weiterbildung in der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, für die Betreuung meiner Dissertation. Danke für dein Engagement, deine Geduld, stetige Erreichbarkeit und die schnelle Reaktionszeit auf meine WhatsApp-Nachrichten. Du hast mich angemessen herausgefordert und stets ermutigt, mich fachlich weiterzubilden. Ich habe mich bei dir immer hervorragend aufgehoben gefühlt. Vielen Dank für die Unterstützung und Motivation zur zügigen Fertigstellung dieser Arbeit. Ich freue mich mit allen Doktorand:innen, die zukünftig die gleiche umfassende Betreuung bei dir erfahren dürfen.

Außerdem bedanke ich mich ausdrücklich bei meinen Eltern Martina und Dr. Jürgen Hinrichs, die mich während meines Studiums und der Anfertigung der Dissertation uneingeschränkt unterstützt haben. Ihr hattet immer ein offenes Ohr und die richtigen Worte für meine Anliegen und ohne euch wäre ich nicht da, wo ich jetzt bin.

9 Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: 