Prognostische Parameter für einen schweren Verlauf von COVID-19 bei onkologischen Patient:innen

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von

Victoria Wrage

aus Hamburg

2026

Betreuerin / Gutachterin der Dissertation: PD Dr. Marianne Sinn

Gutachter der Dissertation: PD Dr. Christoph Burdelski

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Christoph Burdelski

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Julian Schulze zur Wiesch

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Marylyn Addo

Datum der mündlichen Prüfung: 09.10.2026

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 Arbeitshypothese und Fragestellung 1
2 Einleitung 1
2.1 SARS-CoV-2 1
2.1.1 Klinik 1
2.1.2 Vorerkrankungen / Risikofaktoren 2
2.1.3 Aufbau des Virus 3
2.1.4 Virusvarianten 3
2.2 Impfungen gegen SARS-CoV-2 6
2.2.1 mRNA-Impfstoffe 7
2.2.2 Vektorimpfstoffe 7
2.2.3 Nebenwirkungen 8
2.2.4 Impfrate in der Bevölkerung 8
2.2.5 Antikörperbildung 9
2.3 Therapieoptionen 10
2.4 Onkologische Patient:innen 12
2.4.1 Infektanfälligkeit 12
2.4.2 Antikörperbildung 14
2.4.3 Herausforderungen 19
2.5 Einordnung / Forschungsstand 19
3 Patient:innen und Methoden 21
3.1 Patient:innenkollektiv 21
3.2 Titermessung 22
3.3 Genehmigung der Ethikkommission 23
3.4 Statistik 23
3.5 Metaanalyse 24
4 Ergebnisse 25
4.1 Kohortenbeschreibung 25
4.2 Subgruppenanalyse 37
4.2.1 Einfluss der personenbezogenen Daten auf die Schwere der Coronainfektion 38
4.2.2 Einfluss der Tumorentität und des -stadiums auf die Schwere der Coronainfektion 40
4.2.3 Einfluss der Tumortherapie auf die Schwere der Coronainfektion 44

4.2.4 Einfluss der Vorerkrankungen auf die Schwere der Coronainfektion 52
4.2.5 Einfluss der SARS-CoV-2-Variante auf die Schwere der Coronainfektion 58
4.2.6 Einfluss der Impftiter auf die Schwere der Coronainfektion 60
4.2.7 Einfluss des Blutbildes auf die Schwere der Coronainfektion 64
4.3 Multivariatanalysen 69
4.3.1 Aufenthalt auf der Intensivstation 69
4.3.2 Sauerstoffbedarf 71
4.3.3 Aufenthaltsdauer über drei Tage 73
4.4 Metaanalyse der prognostischen Faktoren 75
4.5 Fallvignetten der an COVID-19 verstorbenen Patient:innen 86
4.5.1 Patient 1 86
4.5.2 Patient 2 86
4.5.3 Patient 3 87
4.5.4 Patientin 4 88
4.6 Beschreibung der über 30 Tage positiv getesteten Patient:innen 90
4.7 Behandlungsrealität 92
4.8 Zusammenfassung der signifikanten prädiktiven Faktoren 93
5 Diskussion 96
5.1 Kurzzusammenfassung 96
5.2 Interpretation der Ergebnisse 96
5.3 Limitationen 104
5.4 Schlussfolgerungen 106
6 Zusammenfassung 108
7 English Summary 109
8 Literaturverzeichnis 110
9 Abkürzungsverzeichnis 126
10 Abbildungsverzeichnis 128
11 Tabellenverzeichnis 131
12 Erklärung des Eigenanteils 132
13 Eidesstattliche Versicherung 133
14 Danksagung 134

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Fragestellung dieser Arbeit beinhaltet die Identifikation von prognostischen Faktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 bei onkologischen Patient:innen. Bisherige Studien identifizierten unter anderem hämatologische Erkrankungen, weitere Vorerkrankungen sowie das Alter und das männliche Geschlecht als Risikofaktoren. Es ist jedoch weiterhin offen, welche Rolle unterschiedliche onkologische Tumorentitäten, die Tumorbehandlungen und bestimmte Blutwerte bei der Schwere des Verlaufs spielen. Dieser Frage möchte diese Arbeit mit Hilfe einer Analyse eines sowohl geimpften als auch mindestens einmal mit SARS-CoV-2 infizierten ambulanten und stationären Patient:innenkollektivs des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf nachgehen.

2 Einleitung

2.1 SARS-CoV-2

Das Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) wurde im Dezember 2019 das erste Mal entdeckt und führte zu einer vier Jahren andauernden Pandemie (Kluge et al., 2024). Die durch SARS-CoV-2 hervorgerufene Infektionskrankheit Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) forderte bis zum 30. Juni 2022 weltweit 6,37 Millionen Tote und stellt Gesundheitssysteme weltweit vor große Herausforderungen (World Health Oraganization (WHO), 2023b). Die hohe Rate an durchgemachten Infektionen und Impfungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung ermöglichte das weitgehende Ende notwendiger pandemieeindemmender Maßnahmen (Kluge et al., 2024). Besonders gefahrbehaftet bleibt die Situation aber für alte und schwer vorerkrankte Menschen, die weiter ein hohes Risiko haben, einen schweren Verlauf von COVID-19 zu entwickeln. Dazu gehören insbesondere immunsupprimierte Personen, zu denen auch hämatologische und onkologische Patient:innen zählen (Williamson et al., 2020).

2.1.1 Klinik

Der Hauptübertragungsweg von COVID-19 findet über die Tröpfcheninfektion statt. Die Viruspartikel können aber auch durch Aerosole oder Schmierinfektion verbreitet werden (Robert Koch-Institut (RKI), 2021b). Die Krankheit äußert sich bei den meisten Menschen durch überwiegend milde bis moderate Symptome (WHO, 2022). Zu den milden Symptomen gehören Husten, Müdigkeit, Geruchs- und Geschmacksverlust, wobei begleitend Fieber auftreten kann. Bei den moderaten Symptomen kommen Hals- und Kopfschmerzen,

Diarrhoe und gereizte Augen hinzu. Dyspnoe, Sprachverlust, Mobilitätsverlust, Verwirrtheit und Brustschmerzen zählen zu den schweren Symptomen (WHO, 2022).

Zudem kann es in jeder Altersgruppe zu sehr schweren und auch tödlichen Verläufen kommen. Die klinischen Verläufe unterscheiden sich je nach Virusvariante, Impfstatus und Immunkompetenz der Infizierten. Gefährdet sind dabei vor allem ältere und vorerkrankte Personen. Hervorzuheben sind hier kardiovaskuläre und chronisch respiratorische Vorerkrankungen, Diabetes mellitus und maligne Tumoren (WHO, 2022).

Im Verlauf können unterschiedliche teilweise letale Komplikationen und Organmanifestationen auftreten. So kann sich bei einer Infektion eine pulmonale Beteiligung entwickeln, die sich klinisch in respiratorischer Insuffizienz und Hypoxämie äußern kann. Zudem werden bei schweren Verläufen eine eingeschränkte Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit, eine beeinträchtigte Leberfunktion, Kardiomyopathien, neurologische Symptome und thromboembolische Ereignisse beobachtet. In diesen Fällen können eine intensivmedizinische Versorgung, invasive Beatmung oder weitere Organersatzverfahren notwendig werden. Zudem konnte als weitere Komplikation ein Hyperinflammationssyndrom mit Multiorganversagen beobachtet werden, das eine hohe Mortalität mit sich bringt. Die Hospitalisierungsrate betrug am 30. Juni 2022 in Deutschland 5,18 pro 100.000 Einwohner (RKI, 2022a). Im Januar 2022 lag diese noch bei 3,2 (RKI, 2022b).

Insgesamt wurden bis zum 30. Juni 2022 in Deutschland 28,2 Millionen Menschen mit SARS-CoV-2 infiziert. Von diesen mussten 576.372 Personen stationär behandelt werden und 141.105 Menschen verstarben (RKI, 2022a). Die Letalität des SARS-CoV-2 beträgt damit Ende Juni 2022 in Deutschland 0,5%. Anfang Februar 2023 beträgt diese in der Bundesrepublik nur noch unter 0,1% (Feldt et al., 2023).

2.1.2 Vorerkrankungen / Risikofaktoren

Es konnten bereits einige Faktoren identifiziert werden, die zu einem schweren Verlauf von COVID-19 führen können. Dazu gehört das zunehmende Alter (Odds Ratio (OR): 1,1; 95% Konfidenzintervall (KI): 1,03-1,17; $p<0,001$), bei dem das Risiko für einen schweren Verlauf ab dem 50. bis 60. Lebensjahr ansteigt, das männliche Geschlecht (Hazard Ratio (HR): 1,59; 95% KI: 1,53-1,65) sowie eine Erhöhung der Biomarker C-reaktives Protein (CRP) und D-Dimere (>1 ug/ml) (OR: 18,42; 95% KI: 2,64-128,55; $p<0,001$). Zudem ist die Immunsuppression ein weiterer schwerwiegender Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf (OR:1,91; 95% KI: 1,37-2,66). Diese kann medikamentös bedingt sein, im Rahmen

einer Grunderkrankung, wie zum Beispiel einer aktiven Tumorerkrankung, auftreten oder auch durch deren Behandlung verursacht werden. Weitere Risikofaktoren sind kardio-vaskuläre Erkrankungen (OR: 1,44; 95% KI: 1,01-2,06), Diabetes mellitus (OR: 1,47; 95% KI: 1,14-1,89), chronische Lungen- (OR: 1,69; 95% KI: 1,31-2,18), Leber- (OR: 1,68; 95% KI: 1,12-2,52) und Nierenerkrankungen (OR: 1,61; 95% KI: 1,19-2,19) bis hin zur Dialysepflichtigkeit und Adipositas mit einem höheren BMI (>40 vs. <25: OR: 1,51; 95% KI: 1,01-2,25) (Williamson et al., 2020, Rößler et al., 2021, Zhou et al., 2020, Yek et al., 2022, Gupta et al., 2020).

2.1.3 Aufbau des Virus

Coronaviren sind RNA-Viren, die mit einer Membran umhüllt sind. Sie besitzen große Oberflächenproteine (Spikes) (Laue et al., 2021). Ihr Ribonukleinsäure(RNA)-Genom ist einzelsträngig und das größte bekannte aller RNA-Viren. Das RNA-Genom kodiert sowohl für nichtstrukturelle Proteine, die für die Replikation zuständig sind, als auch für strukturelle Proteine, die in die Membran eingelagert sind. Diese Membran umgibt das Genom und das Nukleoprotein, die in ihrer Gesamtheit als Nukleokapsid bezeichnet werden (Fehr and Perlman, 2015). Nach einer Coronainfektion sind Nukleokapsid-Antikörper im Blut nachweisbar. Für den Übergang in die Wirtszelle ist das Spike-Protein verantwortlich. Es besteht aus zwei Untereinheiten. Die S1-Untereinheit beinhaltet die Receptor binding domain (RBD), die an den Rezeptor der Wirtszelle bindet. Und die S2-Untereinheit ermöglicht anschließend die Fusion von Virushülle und Zellmembran. Das Spike-Protein wird von vielen Impfstoffen als Impf-Antigen verwendet (Heath et al., 2021).

Für den Zelleintritt nutzt das SARS-CoV-2 den Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE 2)-Rezeptor, der vermehrt im Nasenepithel exprimiert wird (Hoffmann et al., 2020). Hierdurch kann die extreme Vermehrung und Ausscheidung über den Respirationstrakt erklärt werden (Sungnak et al., 2020). Dieser Rezeptor wird zudem auf Enterozyten, Gefäßendothelzellen, Nierenepithel und Myokardzellen exprimiert (Hamming et al., 2004, Hikmet et al., 2020), weshalb auch Organe außerhalb des Respirationstraktes befallen sein können.

2.1.4 Virusvarianten

Seitdem SARS-CoV-2 auf den Menschen übergetreten ist, haben die Viren mit der Zeit unterschiedliche Mutationen erworben. Diese können sich unter anderem auf die

Immunogenität, die Virulenz oder die Übertragbarkeit auswirken. Die Mutationen können diese Faktoren jeweils positiv, im Sinne des erfolgreichen Immun-Escapes bzw. gesteigerter Infektiosität, oder negativ, durch z.B. reduzierte Trimer-Stabilität, beeinflussen. Hierdurch wird die Evolution des SARS-CoV-2 getrieben. Anhand der erworbenen Mutationen können die Viren in unterschiedliche Linien unterteilt werden (Alm et al., 2020, Harvey et al., 2021). Um die Bedrohlichkeit der einzelnen Varianten einzustufen und ihre Entwicklung zu beobachten, unterscheidet man Variants of Interest (VOI) und Variants of Concern (VOC).

VOIs sind nach der WHO als SARS-CoV-2-Varianten beschrieben, die Mutationen, die vermutlich Eigenschaften des Virus aufweisen, wie Übertragbarkeit, Schwere der Erkrankung, Immunabwehr und diagnostische oder therapeutische Maßnahmen beeinflusst und zudem nachweislich in unterschiedlichen Regionen aufgetreten sind und eine steigende Prävalenz, zunehmende Infektionszahlen und offensichtliche epidemiologische Auswirkungen zeigen (WHO, 2023a). VOCs sind SARS-CoV-2-Varianten mit Mutationen, die die Eigenschaften von VOIs erfüllen und darüber hinaus auf einem Niveau von globaler Signifikanz nachteilig die COVID-19-Epidemiologie verändern, die Übertragbarkeit erhöhen, die Virulenz steigern bzw. das klinische Krankheitsbild verändern oder die Wirksamkeit der Diagnostik, Therapeutika oder Impfstoffe herabsetzen (WHO, 2023a).

Zunächst trat die VOC Alpha (B.1.1.7) Mitte Dezember 2020 im Vereinigten Königreich auf und wies im Vergleich zur Ursprungsvariante einige Mutationen auf, aus denen eine Erhöhung der Affinität zum ACE-Rezeptor resultierte (Zahradnik et al., 2021). Daraus ergab sich eine 1,52-fach höhere Übertragbarkeit im Vergleich zur Ursprungsvariante (95% KI: 1,50-1,55) und eine um 50-100% höhere Reproduktionsnummer (Vöhringer et al., 2021, Volz et al., 2021). Auch die Fallsterblichkeitsrate stieg bei einer Infektion mit der Variante Alpha im Vergleich zur Ursprungsvariante (HR: 1,55; 95% KI: 1,39-1,72) (Davies et al., 2021). Der Impfschutz gegen eine Infektion mit der VOC Alpha liegt nach vollständiger Impfung bei 87-89% (Lopez Bernal et al., 2021b, Abu-Raddad et al., 2021).

Bei der VOC Beta (B.1.351), die erstmals im Dezember 2020 in Südafrika registriert wurde, konnte ebenfalls eine erhöhte ACE-Rezeptoraffinität beobachtet werden (Zahradnik et al., 2021, Starr et al., 2020). Zudem wurde herausgefunden, dass die Impfungen weniger effektiv vor einer Infektion mit der Variante Beta schützen und es häufiger zu Reinfektionen kommt (Madhi, 2021).

Auch die folgenden VOCs Gamma (B.1.1.28.1) und Delta (B.1.617.2) zeichnen sich durch ihre erhöhte Übertragbarkeit aus, wobei sich die Variante Delta deutlich virulenter als die zuvor zirkulierenden Varianten zeigt, was sich in den steigenden Hospitalisierungsraten (HR: 1,85; 95% KI: 1,39-2,47), Intensivaufenthalten (HR: 1,45; 95% KI: 1,08-1,95) und schweren Verläufen (OR: 1,28; 95% KI: 1,11-1,46) widerspiegelt (Sheikh et al., 2021, Lauring et al., 2022, Twohig et al., 2022). Der Impfschutz gegen eine symptomatische Infektion nach vollständiger Impfung mit Messenger-RNA(mRNA)-Impfstoffen betrug bei der Variante Delta nur noch 88% (85-90%) (Lopez Bernal et al., 2021a, Andrews et al., 2022). Der Schutz vor einer Hospitalisierung nach einer Grundimmunisierung mit BNT-162b2 lag bei 82,5% (95% KI: 76.2%-87.2%) (Chatzilena et al., 2023).

Die zuletzt breit beschriebene Variante Omikron (B.1.1.529) wurde am 26.11.2021 von der WHO als VOC klassifiziert, trat erstmals in Südafrika auf und ist inzwischen weltweit verbreitet. Die Ansteckungsrate innerhalb eines Haushaltes ist bei Omikron höher (19%) als bei Delta (8,3%), was durch ein erhöhtes Übertragungsrisiko zu erklären ist. Demzufolge wird die effektive Reproduktionszahl von Omikron 3,2-mal höher als die von Delta geschätzt (Pulliam et al., 2022, UK Health Security Agency, 2021a, Ito et al., 2022, Nishiura et al., 2021).

Der Impfschutz nach zweifacher Impfung ist bei einer Infektion mit Omikron im Vergleich zu den vorherigen VOCs deutlich reduziert. Der Schutz vor einer hospitalisierungspflichtigen Infektion liegt bei zweifacher Impfung bei 70% (KI: 59-77%) und kann nach Boosterung auf 88% (78-93%) angehoben werden. Drei Monate nach einer Boosterimpfung beträgt er allerdings nur noch 46-50% (UK Health Security Agency, 2021b).
Insgesamt wird eher vor einem schweren Verlauf geschützt als vor einer Infektion (Collie et al., 2022).

Die unterschiedlichen Varianten Omikron verursachen in Bezug auf die Klinik vorwiegend Halsschmerzen und seltener Geruchs- und Geschmacksverlust. Der Schweregrad einer Infektion mit der Variante Omikron scheint insofern geringer zu sein, als dass es signifikant seltener zur Hospitalisierung (HR: 0,41; 95% KI: 0,39-0,43), schweren Verläufen (OR: 0,3; 95% KI: 0,2-0,5) und zu Todesfällen (HR: 0,31; 95% KI: 0,26-0,37) kommt (Nyberg et al., 2022, Wolter et al., 2022).

Durchbruchinfektionen nehmen im Verlauf der Pandemie eine immer größere Rolle ein. Auffällig ist, dass der Schutz durch eine Impfung oder eine stattgehabte Infektion vor einer Reinfektion bei der Omikronvariante BA.1 drastisch gesunken ist (Pulliam et al., 2022). So zeigt eine Metaanalyse von 65 Studien aus 19 Ländern, dass der Schutz vor einer Reinfektion bei der BA.1 Variante nur noch bei 36,1% (24,4-51,3) liegt. Bei den vorherigen VOCs lag dieser noch bei 78,6% (49,8-93,6) nach 40 Wochen (COVID-19 Forecasting Team, 2023). Der Schutz vor einem schweren Verlauf bleibt aber sowohl bei vorherigen VOCs, als auch bei BA.1 hoch (90,2% vs. 88,9%) (COVID-19 Forecasting Team, 2023).
Die WHO überwacht bis heute die unterschiedlichen Virusvarianten und deren Entwicklung. Unter anderem ist die Überwachung des Abwassers von großer Bedeutung, um die Dynamik der einzelnen Varianten analysieren zu können. Im Dezember 2024 zählt die Virusvariante Omikron JN.1 zu den VOIs und die Variante XEC ist mit einem Anteil von 38,6% aller gemeldeten Infektionen, die vorherrschende Variante. Viele Länder melden jedoch nicht mehr regelmäßig die Fallzahlen, sodass diese Daten mit Vorsicht zu interpretieren sind (WHO, 2025).

2.2 Impfungen gegen SARS-CoV-2

Seit dem 27.12.2020 wurde in Deutschland gegen das SARS-CoV-2 geimpft. Das Besondere bei der Entwicklung der COVID-19-Impfstoffe war, dass sie im Vergleich zur bisherigen Impfstoffentwicklung zu Beginn der Pandemie und vor allem in einem, durch weltweite Kooperation ermöglichten, kurzen Zeitfenster entwickelt und zugelassen wurden. Zudem konnten die Entwickler auf bereits bestehenden Forschungen über die mit dem SARS-CoV-2 verwandten Viren SARS-CoV-1 und dem Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) aufbauen. Ein weiterer Grund für die schnelle Entwicklung waren die erheblichen finanziellen Mittel, die für die Forschung breitgestellt wurden. So stellte die deutsche Bundesregierung rund 750 Millionen Euro zur Verfügung. Zudem wurden die Testphasen der Impfstoffentwicklung parallel durchlaufen und zum Teil kombiniert. Für die klinischen Phase-drei-Studien meldeten sich viele Proband:innen freiwillig, sodass keine zeitintensive Rekrutierung erfolgen musste. Und schließlich wurden der European Medicines Agency (EMA) die Studienergebnisse schon während den laufenden Studien mitgeteilt, sodass die Impfstoffe im Rolling-Review-Verfahren parallel geprüft werden konnten (Techniker Krankenkasse, 2023).

2.2.1 mRNA-Impfstoffe

Unter den mRNA-Impfstoffen gibt es zwei, die in Europa zugelassen sind. Comirnaty wurde von der BioNTech Manufacturing GmbH hergestellt und am 21.12.2020 in Europa zugelassen. Spikevax, ehemals Moderna, wurde von Moderna Biotech Spain, S.L. produziert und am 06.01.2021 freigegeben.

Die mRNA-Impfstoffe enthalten mRNA, die in Lipid-Nanopartikel eingebettet ist. Sie kodiert für das Spike-Protein des SARS-CoV-2 und liegt, für die Stabilität, in modifizierter Form vor (Baden et al., 2021). Die Lipid-Nanopartikel werden nach intramuskulärer Injektion von Zellen vor Ort und in den drainierenden Lymphknoten aufgenommen. Hier findet die Translation in das Spike-Protein des SARS-CoV-2 statt. Die Partikel gelangen nicht in den Zellkern, weshalb keinerlei Interaktion mit dem Genom stattfindet. Das Spike-Protein wird nur vorübergehend, insbesondere von dendritischen Zellen und subkapsulären Sinusmakrophagen, exprimiert. Membrangebunden wird es als Antigen von passenden Immunzellen erkannt. Hierbei werden sowohl B- als auch T-Zell-Antworten aktiviert, sodass neutralisierende Antikörper gegen das Spike-Protein des SARS-CoV-2 gebildet werden und vor einer Infektion bzw. COVID-19 schützen können (EMA, 2020a).

Der Impfstoff der Firma Biontech zeigt nach Grundimmunisierung eine Wirksamkeit von 95% (95% KI: 90,3-97,6), eine Infektion mit SARS-CoV-2 im Vergleich zur Placebogruppe zu verhindern (Polack et al., 2020). Der Impfstoff Moderna zeigt nach der Grundimmunisierung eine Wirksamkeit von 94,1% (95% KI: 89,3-96,8%; $p<0,001$) im Vergleich zur Placebogruppe, einen schweren Verlauf von COVID-19 abzuwenden (Baden et al., 2021).

2.2.2 Vektorimpfstoffe

An Vektorimpfstoffen sind zwei Vertreter in Europa zugelassen. AstraZeneca AB brachte den Impfstoff AstraZeneca (ChAdOx1-S) hervor, der seine Zulassung am 29.01.2021 erhielt. Janssen-Cilag International NV entwickelte den Impfstoff Jcovden, der am 11.03.2021 genehmigt wurde.

Bei den Vektorimpfstoffen macht man sich Adenovirus-Vektoren zunutze. Diese Vektoren kodieren in voller Länge für das Spike-Protein des SARS-CoV-2, das nach intramuskulärer Injektion lokal von Zellen exprimiert wird. Das Protein wird von T- und B-Zellen als Antigen erkannt, wodurch sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort ausgelöst

werden. So tragen gegen das Spike-Protein gerichtete Antikörper zum Schutz vor COVID-19 bei (EMA, 2020b).

Bei dem AstraZeneca Impfstoff besteht nach Grundimmunisierung eine Wirksamkeit von 74% (95% KI: 65,3-80,5; p<0,001) (Falsey et al., 2021) bzw. 62,1% zur Verhinderung von Infektionen (95% KI: 41-75,7) (Voysey et al., 2021).

Jcovden (Ad26.COV2.S) wird für die Grundimmunisierung als Einzeldosis verabreicht und zeigt eine Wirksamkeit von 66,9% (95% KI: 59-73,4) (Sadoff et al., 2021).

Die Boosterung mit einer dritten Impfdosis senkt die Wahrscheinlichkeit einer Infektion um den Faktor 11,3 (85% KI: 10,4-12,3) und das Risiko eines schweren Verlaufes um 19,5 (95% KI: 12,9-29,5) (Bar-On et al., 2021).

2.2.3 Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Impfungen zählen Schmerzen an der Injektionsstelle (67-86%), Kopfschmerzen (52-68%), Ermüdung (59-70%), Fieber (16%), Schüttelfrost, Arthralgie und Übelkeit. Diese sind meist mäßig ausgeprägt und klingen nach ein paar Tagen wieder ab (Baden et al., 2021, Polack et al., 2020, Folegatti et al., 2020). Zudem wurde von Fällen mit Anaphylaxie berichtet. Sehr selten kam es zu schweren Nebenwirkungen wie Myo- und Perikarditiden. Diese traten hauptsächlich bei jüngeren Männern auf. Zudem wurden Fälle dokumentiert, in denen Patient:innen nach der Impfung eine Thrombozytopenie und Thrombosen entwickelten. Dies wird als vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia beschrieben. Darunter fallen auch Sinusvenen- und arterielle Thrombosen, die zum Teil tödlich verlaufen (Greinacher et al., 2021, Lee et al., 2021, Thiele et al., 2022, Pavord et al., 2021). Auch das Capillary-leak-Syndrome wurde im Zusammenhang mit dem Impfstoff von AstraZeneca gesehen. Auch hier verliefen einige Fälle tödlich (EMA, 2020a, EMA, 2020b). Da sich das Risikoprofil der mRNA-Impfstoffe als sicherer herausstellte, werden diese mittlerweile bevorzugt verwendet (EMA, 2020a).

2.2.4 Impfrate in der Bevölkerung

Mit Hilfe verschiedener mathematischer Modelle wurde die Impfquote, die notwendig ist, um die Pandemie zu kontrollieren, auf 85% der zwölf- bis 59-Jährigen und auf 90% der 60- und über 60-Jährigen geschätzt (RKI, 2021a).

In Deutschland waren am 30. Juni 2022 77,8% der Bevölkerung erstgeimpft und 76,2% zweitgeimpft, also grundimmunisiert. Eine Boosterung haben in Deutschland 61,6% erhalten und eine vierte Impfung 6,9% (RKI, 2022a, DIE ZEIT, 2023). Dabei unterscheiden sich die Impfquoten innerhalb der Altersgruppen enorm. Während bei den zwölf bis 17-Jährigen nur 69,6% grundimmunisiert sind, sind dies bei den über 60-Jährigen 90,1%. Bei den 18- bis 59-Jährigen sind 83% grundimmunisiert. Die gleiche Tendenz lässt sich bei den Geboosterten erkennen. So sind bei den zwölf- bis 17-Jährigen 31,6% geboostert, bei den 18- bis 59-Jährigen 66,3% und bei den über 60-Jährigen 85,3% (Bundesministerium für Gesundheit, 2022). Zudem wurden an die lange vorherrschenden Varianten Omikron BA.1 und BA.4/5 angepasste mRNA-Impfstoffe entwickelt.

Die Impfbereitschaft der onkologischen Patient:innen ist höher als die der Allgemeinbevölkerung. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Bereitschaft bei bis zu über 90% liegt. Vor dem Start der Impfungen fielen die Umfragen mit etwa 60% Impfbereitschaft noch zögerlicher aus, was vor allem an der Sorge vor Nebenwirkungen und Interaktionen mit der laufenden Therapie lag. Durch persönliche Gespräche mit den behandelnden Onkolog:innen konnten die Sicherheitsbedenken adressiert und häufig ausgeräumt werden (Di Noia et al., 2021b, Cavanna et al., 2021, Barrière et al., 2021).

2.2.5 Antikörperbildung

Das fragmentierte Antigen wird an Major Histocompatibility Complex II der Oberfläche der B-Zellen gebunden den T-Zellen präsentiert. Nach Aktivierung und Profileration einer B-Zelle durch kostimulatorische Signale einer kompatiblen T-Helferzelle, kommt es zur somatischen Hypermutation und Affinitätsreifung. Zunächst werden Immunglobulin(Ig)M-Antikörper gebildet. Durch follikuläre T-Helferzellen kann es zum Klassenswitch kommen, sodass die Spezifität trotz geänderter Antikörperklasse erhalten bleibt (Rajewsky, 1996, Shulman et al., 2014).

Bei einer COVID-19-Infektion führt dies bei immunkompetenten Menschen unter anderem zu einer Bildung von IgG-Antikörpern gegen das Nukleokapsid, das Spike-Trimer und das Spike-RBD. Impfstoffe verwenden das Spike-Trimer und Spike-RBS (Anti-S) als Mechanismus zum Hervorrufen einer Immunantwort, weshalb bei immunkompetenten Individuen Anti-S-IgG-Antikörper im Anschluss an eine Impfung nachweisbar sind. Durch das Vorhandensein unterschiedlicher Antikörper kann demnach zwischen Impfung und Infektion unterschieden werden (Offergeld et al., 2023). In der Routine wird hierfür meist das Nukleokapsid

verwendet. Bei vorhandenen Nukleokapsid-Antikörpern wurde demnach bereits eine Infektion durchgemacht (Bilich et al., 2021).

Der Anti-S-Titer wurde zur Beobachtung der Serokonversion und somit der Beurteilung der Impfantwort breit eingesetzt. Dieser ist gut verfügbar und kosteneffizient (Feng et al., 2021). Eine Alternative zu Antikörper-Assays sind T-Zell-Assays, die eine höhere Robustheit gegenüber unterschiedlichen COVID-19-Varianten zeigen, jedoch zeit- und kostenintensiver sind (Lu and Yamasaki, 2022).

Wang et al. konnten zeigen, dass die Quantität der T-Zellen positiv mit der Schwere des COVID-19-Verlaufs korreliert. So wurde nach der Genesung bei Patient:innen mit einem schweren Verlauf auch ein hohes T-Zell-Aufkommen festgestellt (Wang et al., 2020b). Jedoch blieb unklar ob dies die Schwere der Infektion oder eine pathologische T-Zell-vermittelte Hyperinflammation reflektiert. Bertoletti et al. brachten das hohe T-Zell-Aufkommen bei schweren Verläufen mit der vergleichsweise langen Zeit, die die T-Zellen der großen Menge an SARS-CoV-2-Antigenen ausgesetzt sind, in Verbindung (Bertoletti et al., 2021).

In der Analyse von qualitativen T-Zell-Assays zeigten Le Bert et al. z.B. eine bessere T-Zell-Funktion bei asymptomatischen Verläufen. Sodass sie die Qualität der T-Zellen für die Bekämpfung des SARS-CoV-2 als auschlaggebender bewerten als die Quantität (Le Bert et al., 2021).

Auch konnte gezeigt werden, dass bei über die Zeit nicht mehr nachweisbaren neutralisierenden Antikörpern, T-Zell-Assays noch länger einen wirksamen Schutz nachweisen konnten (Dan et al., 2021, Zuo et al., 2021, GeurtsvanKessel et al., 2022).

2.3 Therapieoptionen

Als medikamentöse Therapieoptionen sind in Deutschland sowohl SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper als auch Virostatika zugelassen. Die monoklonalen Antikörper binden an verschiedene Stellen der Spike-RBD und verhindern so die Bindung an den ACE-2-Rezeptor der Wirtszelle.

Durch eine Therapie mit der monoklonalen Antikörperkombination Casivirimab/Imdevimab (Ronapreve®) konnte die Rate schwerer Verläufe gesenkt werden (Weinreich et al., 2021). Jedoch ist die Wirksamkeit bei der Variante Omikron verringert, weshalb dieser Antikörper nicht mehr als Therapie oder Präexpositionsprophylaxe empfohlen wird (Planas et al., 2022, VanBlargan et al., 2022).

Bei dem gegen SARS-Cov-2-gerichteten Antikörper Sotrovimab (Xevudy®) zeigten Studien, dass das Risiko eines schweren oder tödlichen Verlaufs von 7% in der Placebo-Gruppe auf 1% gesenkt werden konnte (97,24% KI: 44-96; p=0,002) (Gupta et al., 2021). Die Wirksamkeit ist hier auch gegen die Varianten Delta und die BA.1 gegeben (Gupta et al., 2021, Gupta et al., 2022). Diese ist jedoch gegen die neueren Varianten von Omikron nicht gegeben, weshalb auch Sotrovimab aktuell nicht mehr empfohlen wird (Addetia et al., 2023, Feldt et al., 2023).

Die monoklonale Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) führten in einer Studie zur Senkung der Hospitalisierungs- und Sterberate von 9% in der Placebo-Gruppe auf 4% (95% KI: 1,1-8; p<0,001) (Montgomery et al., 2022). Aber auch hier ist die Wirkung gegenüber den neuen Varianten reduziert (Planas et al., 2022, VanBlargan et al., 2022).

Zur Zeit ist die antivirale Erstlinientherapie Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®), für unter fünf Tage nach Symptombeginn, und Remdesivir, für unter sieben Tage nach Symptombeginn zugelassen. Es wurde gezeigt, dass die Hospitalisierungs- und Sterberate von 7,01% auf 0,77% im Vergleich zur Placebo-Gruppe gesenkt werden konnte (95% KI: -9,04-(-3,59); p<0,001). Paxlovid wirkt über die Inhibition der Haupt-Protease des Virus und blockiert dadurch die Replikation (Hammond et al., 2022). Remdesivir ist ein Adenosin-Nukleotidanalogon und wird anstelle von Adenosintriphosphat in die RNA eingebaut (Gottlieb et al., 2022).

Remdesivir (Veklury®) bewirkt bei symptomatischen ambulanten Patient:innen eine Verringerung der Hospitalisierung und Mortalität von 5,3% in der Placebo-Gruppe auf 0,7% (HR: 0,13; 95% KI: 0,03-0,59; p=0,008) (Gottlieb et al., 2022). Allerdings ist der klinische Nutzen von Remdesivir bei nicht-invasiver Beatmung, Low- und High-Flow-Sauerstofftherapie nicht gesichert und bei invasiver Beatmung sogar kontraindiziert (Kluge et al., 2024).

Dexamethason wird bei allen Patient:innen, die mindestens eine Low-Flow-Sauerstofftherapie erhalten oder einen schweren COVID-19-Verlauf haben, empfohlen. Zusätzlich zu dem Dexamethason können Personen mit einer durch COVID-19 bedingten Sauerstofftherapie den Interleukin-6-Antagonisten Tocilizumab erhalten. Dies ist v.a. bei rasch fortschreitender Erkrankung zu empfehlen (Kluge et al., 2024).

Die symptomatische Therapie von Patient:innen mit COVID-19-bedingter respiratorischer Insuffizienz besteht aus Maßnahmen der nicht-invasiven mit High-Flow-Sauerstofftherapie und der invasiven Beatmung inkl. Bauchlagerung zur weiteren Verbesserung der Oxygenierung (Kluge et al., 2024).

Sollten alle sonstigen Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sein, kann bei schwerem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und therapierefraktärer Hypoxämie der Einsatz einer veno-venösen ECMO in Erwägung gezogen werden (Kluge et al., 2024).

2.4 Onkologische Patient:innen

Onkologische Patient:innen stellen eine Risikogruppe unter anderem im Hinblick auf vermehrte und schwerwiegendere Infektionen dar. Durch ihr potentiell vorgeschwächtes Immunsystem, das sowohl durch die laufenden Therapien als auch durch die Tumorerkrankung an sich beeinträchtigt sein kann, sind sie für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion besonders gefährdet (Kuderer et al., 2020, Pagano et al., 2021).

2.4.1 Infektanfälligkeit

Onkologische Patient:innen hatten im Rahmen der Pandemie häufiger Kontakt mit SARS-CoV-2, da sie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vermehrt Kontakt zu medizinischen Einrichtungen hatten. Bei aktiver Tumorerkrankung müssen sie für regelmäßige Therapien oder Kontrollen Kliniken oder niedergelassene Onkolog:innen aufsuchen. Auch für präventive oder supportive Arztbesuche setzen sie sich dem Gesundheitssystem aus. Dadurch kommen sie automatisch häufiger mit SARS-CoV-2, aber auch anderen Infektionen, in Kontakt. Bei ambulanten Patient:innen kommen im Vergleich zu stationären Patient:innen noch vermehrte soziale Kontakte als potentielle Ansteckungsquelle hinzu.

Viele Studien beschäftigen sich mit Faktoren, die zu der erhöhten Infektanfälligkeit beitragen. Im Folgenden werden die prominentesten Faktoren exemplarisch aufgeführt und betrachtet.

Das Immunsystem der onkologische Patient:innen ist durch unterschiedliche Faktoren vorgeschwächt. Einige bekommen eine antineoplastische Therapie oder immunsupprimierende unterstützende Therapie wie z.B. Steroide. Hinzu kommen die immunsupprimierenden Eigenschaften einer Tumorerkrankung an sich. Außerdem kann bei den Patient:innen, die eine immunmodulatorische Therapie erhalten, die Immunabwehr verändert sein (Kuderer et al., 2020). Zudem haben die meisten Tumorpatient:innen ein höheres Alter, sowie

Komorbiditäten und dadurch ein abgeschwächteres Immunsystem (Brockman et al., 2022). Durch diese Faktoren sind Tumorpatient:innen durch SARS-CoV-2 gefährdeter als Personen ohne eine onkologische Erkrankung. Exemplarisch beschreiben Dai et al. in einer multizentrischen Studie, dass Personen mit onkologischer Grunderkrankung höhere Mortalitätsraten (OR: 2,34; 95% KI: 1,15-4,77; p=0,03), höhere Raten der intensivmedizinischen Betreuung (OR: 2,84; 95% KI: 1,59-5,08; p<0,01) und schwerere Verläufe von COVID-19 haben (OR: 2,79; 95% KI: 1,74-4,41; p<0,01) (Dai et al., 2020).

Patient:innen mit hämatologischen Grunderkrankungen, wie Leukämie, Lymphom oder Myelom, haben, im Vergleich zu Patient:innen mit soliden Tumoren, ein erhöhtes Risiko, einen schweren Verlauf von COVID-19 zu entwickeln (OR: 2,49; 95% KI: 1,35-4,67; p=0,003) (Robilotti et al., 2020). So benötigen sie häufiger Sauerstoff (OR: 1,82; 95% KI: 1,11-2,94; p=0,015) oder nicht-invasive Beatmung (OR: 2,1; 95% KI: 1,14-3,76; p=0,014), müssen eher intensivmedizinisch behandelt werden (OR: 2·73; 95% KI: 1,43-5,11; p<0,001) und haben insgesamt schwerere Verläufe (OR: 1,57; 95% KI: 1,15-2,15; p=0,004) als Patient:innen mit soliden Tumoren (Lee et al., 2020b).

Bei Patient:innen mit lymphoiden Erkrankungen wurden zudem gehäuft prolongierte Verläufe beobachtet. Risikofaktoren hierfür waren Lymphopenie, Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper innerhalb eines Jahres (HR: 4,23; 95% KI: 1,38-13,02) und Stammzelltransplantation innerhalb eines Jahres (Lee et al., 2022a).

In einer großen Kohorte haben Lee et al. die Mortalitätsraten zwischen Patient:innen, die innerhalb von vier Wochen vor ihrer SARS-CoV-2-Infektion eine zytotoxische Therapie erhalten haben, und onkologischen Patient:innen, die keine erhielten, verglichen. Dabei stellten sie keine signifikanten Veränderungen fest (OR: 1,18; 95% KI: 0,81-1,72; p=0,38). Vielmehr hatten ein fortgeschrittenes Alter (OR: 9,42; 95% KI: 6,56-10,02; p<0,001), ein männliches Geschlecht (OR: 1,67; 95% KI: 1,19-2,34; p=0,003) und Vorerkrankungen, wie kardiovaskuläre Erkrankungen (OR: 2,32; 95% KI: 1,47-3,64) unabhängig von der Krebserkrankung einen negativen Einfluss auf das Überleben (Lee et al., 2020a). Yang et al. beschrieben jedoch in ihrer Studie ein 3,51 mal höheres Risiko (OR: 3,51; 95% KI: 1,16-10,59; p=0,026), unter laufender Chemotherapie vier Wochen vor Symptombeginn an COVID-19 zu sterben (Yang et al., 2020).

Besonders hervorzuheben ist Rituximab, ein monoklonaler Antikörper, der an das CD20-Antigen auf der Zelloberfläche von B-Zellen bindet und dadurch ihre Apoptose induziert.

Die Folgen daraus sind eine geschwächte Abwehr durch Antikörper und zum Teil länger andauernde Infektionen (Andersen et al., 2022). Andresen et al. haben herausgefunden, dass Patient:innen, die Rituximab einnehmen und an COVID-19 erkranken, ein erhöhtes Risiko hatten, während eines Krankenhausaufenthaltes zu sterben (HR: 2,57; 95% KI: 1,86-3,56). Bei allen anderen immunsupprimierenden Medikamenten konnte diese Studie keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Menschen, die keine Immunsuppressiva einnehmen, finden (Andersen et al., 2022).

Die Therapie mit Januskinase-Inhibitoren hatte sogar einen positiven Einfluss auf die Mortalität von hospitalisierten Patient:innen (Andersen et al., 2022). Aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung wurden einige Januskinase-Inhibitoren, wie Tofacitinib und Baricitinib, als Therapieoption für COVID-19 erforscht und zeigten signifikante Ergebnisse hinsichtlich einer niedrigeren Rate an invasiver Beatmung und Mortalität (Tofacitinib: HR: 0,49; 95% KI: 0,15-1,63 und Barcitinib: HR: 0,65; 95% KI: 0,39-1,09) (Guimaraes et al., 2021, Kalil et al., 2021).

Insgesamt hatte sich die Überlebensrate von onkologischen Patient:innen im Verlauf der Pandemie verbessert (OR: 0,32; 95% KI: 0,17-0,58) (Hawley et al., 2022, Pinato et al., 2022b). Es kam Anfang 2021 zu signifikant weniger Hospitalisierungen als noch Anfang 2020 (64,7% vs. 42,7%; $p<0,01$). Allerdings war die Ansteckungsrate während eines Klinikaufenthalts leicht gestiegen (22,4% vs. 33,2%; $p <0,001$) und die Aufnahmerate auf eine Intensivstation (ICU) ähnlich geblieben (16% vs. 16,9%; $p<0,01$) (Pinato et al., 2022b). Zudem war die Rate an Durchbruchinfektionen durch die SARS-CoV-2-Variante Omikron gestiegen, sodass das Infektionsrisiko für Individuen mit geschwächtem Immunsystem weiterhin besteht (Mair et al., 2022).

2.4.2 Antikörperbildung

Die Antikörperbildung kann bei onkologischen Patient:innen insofern erschwert sein, als dass das Immunsystem sowohl durch die Tumorerkrankung an sich, als auch durch die unterschiedlichen Therapieformen beeinträchtigt sein kann. Dabei gibt es große Unterschiede zwischen den Entitäten und auch zwischen den Therapiemodalitäten. So haben die Personen mit einer Erkrankung, die die Immunzellen direkt betreffen, wie die Lymphome, ein erhöhtes Risiko, keine Antikörper zu entwickeln. Ebenso stellt die Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern, die das CD-20-Antigen der antikörperproduzierenden B-Zellen angreifen, einen

Risikofaktor für niedrige Impftiter dar (Schönlein et al., 2022, Addeo et al., 2021, Mairhofer et al., 2021, Thakkar et al., 2021, Van Oekelen et al., 2021).

Im Folgenden werden Studien hierzu zusammengefasst. Diese Literaturrecherche soll einen Überblick über die Serokonversionsraten der einzelnen Subgruppen der Tumorentitäten verschaffen. Dabei wurden Studien mit einer Patient:innenzahl von mindestens 40 Personen pro Subgruppe der kategorisierten Diagnosen eingeschlossen. Für solide Tumoren wurden 15 Kohortenstudien eingeschlossen. Dabei variierte die Serokonversion von 85% bis 99% (Oosting et al., 2021, Fendler et al., 2021). Bei den myeloiden Malignitäten zeigten vier weitere Studien eine Serokonversion von 56% bis 90% (Marchesi et al., 2022, Chung et al., 2021). Bei den Plasmazelldyskrasien (PCD) lag die Serokonversionsrate bei zwölf Studien zwischen 69% und 95% (Shah et al., 2022, Stampfer et al., 2021). Und bei den Lymphomen fiel diese in 21 Studien mit 23% bis 72% am niedrigsten aus (Parry et al., 2021, Marchesi et al., 2022).

Damit ist die Serokonversionsrate bei soliden Tumoren deutlich höher als bei hämatologischen Erkrankungen, im Vergleich zu gesunden Kontrollen jedoch ebenfalls erniedrigt (Goshen-Lago et al., 2021). Die Höhe der Antikörpertiter ist dabei bei Personen mit soliden Tumoren deutlich niedriger als bei gesunden Personen (417 AU/ml vs. 1220 AU/ml, $p<0{,}001$) (Eliakim-Raz et al., 2021).

Hinsichtlich der Therapien haben Patient:innen mit soliden Tumoren und laufender Chemotherapie signifikant niedrigere Impftiter, als solche ohne Chemotherapie (Median 1.015 vs. 439 BAU/ml, $p <0{,}001$). Zudem haben Patient:innen mit einer Vascular-endothelial-growth-factor(VEGF)-Inhibitor-Therapie ebenfalls signifikant niedrigere Impftiter als diejenigen ohne VEGF-Inhibitor (Median 872 vs. 231 BAU/ml, $p=0{,}01$) (Schönlein et al., 2022).

Tabelle 1: Serokonversionsraten onkologischer Patient:innen (Review)

Studie	**Anti-S Assay**	**Cut-off**	**Impfstoff**	**Tumorart / Subgruppe**	**Serokonversionsrate (%)**
Addeo et al., 2021	Elecsys	0.8 U/ml	BNT-162b2 mRNA-1273	Solide	99/101 (98)
Avivi et al., 2021	Elecsys	0.8 U/ml	BNT-162b2	PCD	133/171 (78)

Benda et al., 2021	Elecsys	0.8 BAU/ml	BNT-162b2	Solide Lymphom	120/127 (95) 23/46 (50)
Benjamini et al., 2022	ELISA IgG	1.1 COI	BNT-162b2	CLL	160/373 (43)
Bordry et al., 2022	Elecsys	0.8 BAU/ml	BNT-162b2 mRNA-1273	Solide	106/107 (99)
Buttiron Webber et al., 2021	Liaison	25 AU/ml	BNT-162b2	Solide	260/291 (89)
Chumsri et al., 2022	Elecsys	0.8 U/ml	BNT-162b2 mRNA-1273	CLL Solide	22/60 (37) 45/49 (92)
Chung et al., 2021	Abbott	50 AU/ml	BNT-162b2 mRNA-1273	Lymphom Myeloide PCD	74/132 (56) 73/131 (56) 167/193 (87)
Del Poeta et al., 2021	Maglumi	0.9 AU/ml	BNT-162b2	CLL	25/46 (54)
Di Giacomo et al., 2021	Abbott	50 AU/ml	mRNA-1273	Solide	126/131 (96)
Di Noia et al., 2021a	Liaison	15 AU/ml	BNT-162b2	Solide	677/719 (94)
Ehmsen et al., 2021	Abbott	50 AU/ml	BNT-162b2 mRNA-1273	Lymphom PCD Solide	133/221 (60) 82/103 (80) 187/201 (93)
Fendler et al., 2021	S1-reac-tive IgG ELISA	Mean nega-tive value x 0.35 mean positive value	BNT-162b2 ChAdOx1-S	Solide	199/234 (85)
Ghione et al., 2021	KSL Di-agno stics	1 COI	BNT-162b2 mRNA-1273 Ad26.COV2-S	Lymphom	36/86 (42)

Goshen-Lago et al., 2021	Liaison	15 AU/ml	BNT-162b2	Solide	187/218 (86)
Gurion et al., 2022	Abbott	50 AU/ml	BNT-162b2	Lymphom	83/162 (51)
Herishanu et al., 2021	Elecsys	0.8 U/ml	BNT-162b2	CLL	66/167 (40)
Herzog Tzarfati et al., 2021	Liaison	12 AU/ml	BNT-162b2	Lymphom PCD Myeloide	91/141(65) 40/53 (76) 104/121 (86)
Lasagna et al., 2022	Liaison	33.8 BAU/ml	BNT-162b2	Solide	74/78 (95)
Liebers et al., 2022	Index of anti-SARS-CoV-2- S1	1 COI	BNT-162b2 mRNA-1273	Lymphom	33/80 (41)
Lockmer et al., 2021	k.A.	100 U/ml	BNT-162b2	PCD	68/93 (73)
Marasco et al., 2022	Elecsys	0.8 U/ml	BNT-162b2 mRNA-1273	Lymphom	170/263 (65)
Marchesi et al., 2022	Liaison	15 AU/ml	BNT-162b2	Lymphom Myeloide PCD	16/70 (23) 56/62 (90) 40/50 (80)
Massarweh et al., 2021	Abbott	50 AU/ml	BNT-162b2	Solide	92/102 (90)
Molica et al., 2022	Liaison	15 AU/ml	BNT-162b2	CLL	41/70 (59)
Oosting et al., 2021	SARS-CoV-2 spike S1-specific IgG serum antibody	10 BAU/ml	mRNA-1273	Solide	496/503 (99)

Parry et al., 2021	Elecsys, Dried blood spot ELISA	0.8 U/ml	BNT-162b2 ChAdOx1-S	CLL	48/67 (72)
Perry et al., 2021	Elecsys	0.8 U/ml	BNT-162b2	Lymphom	73/149 (49)
Pimpinelli et al., 2021b	Liaison	15 AU/ml	BNT-162b2	MPN	36/42 (86)
Pimpinelli et al., 2021a	Liaison	15 AU/ml	BNT-162b2	PCD	33/42 (79)
Re et al., 2021	k.A.	k.A.	BNT-162b2 mRNA-1273	Lymphom	28/56 (50)
Roeker et al., 2021	Liaison	15 AU/ml	BNT-162b2 mRNA-1273	CLL	23/44 (52)
Schiller Salton et al., 2021	Abbott	50 AU/ml	BNT-162b2	PCD	129/176 (73)
Schönlein et al., 2022	*Elecsys*	*0.8 AU/ml*	*BNT-162b2 mRNA-1273 Ad26.COV2-S ChAdOx1-S*	*Lymphom Myeloide PCD Solide*	*24/43 (56) 92/96 (96) 90/101 (89) 129/134 (95)*
Shah et al., 2022	Elecsys	0.4 U/ml	BNT-162b2 mRNA-1273 Ad26.COV2-S	PCD	85/89 (95)
Shen et al., 2022	Abbott	50 AU/ml	BNT-162b2 mRNA-1273 ChAdOx1-S	CLL	88/160 (55)
Stampfer et al., 2021	Abbott	50 AU/ml	BNT-162b2 mRNA-1273	PCD	71/103 (69)
Tadmor et al., 2021	Abbott	50 AU/ml	BNT-162b2	CLL	49/84 (58)

Thakkar et al., 2021	Abbott	50 AU/ml	BNT-162b2 mRNA-1273	Solide	131/133 (98)
Van Oekelen et al., 2021	COVID-SeroKlir Kantaro	5 AU/ml	BNT-162b2 mRNA-1273	PCD	260/320 (81)

Legende: Plasmazelldyskrasie (PCD), Chronisch lymphatische Leukämie (CLL), Myeloproliferative Neoplasie (MPN)

2.4.3 Herausforderungen

Die zentrale Herausforderung bei onkologischen Patient:innen während der Pandemie liegt in der Balance, einerseits sie vor einer Infektion mit dem Virus zu schützen und andererseits ein Voranschreiten der Tumorerkrankung zu verhindern. Das vorgeschwächte Immunsystem solcher Patient:innen bietet eine ideale Angriffsfläche für das Virus (Kuderer et al., 2020). Zudem haben ambulante Patient:innen vermehrt soziale Kontakte und sind dadurch dem Virus häufiger ausgesetzt. Onkologische Patient:innen haben zudem regelhaft Kontakt zu medizinischen Einrichtungen, die wiederum ein Risiko für die Exposition mit Erregern darstellen (Au et al., 2020).

Aufgrund des breiten Spektrums der onkologischen Erkrankungen und Therapien ist es herausfordernd, spezifische prognostische Faktoren für einen schweren Verlauf auszumachen, die Gefahr einer Infektion richtig einzuschätzen und individuell zu reagieren.

Zudem erhöht das Aussetzen der Tumortherapie durch Infektion oder Quarantäne das Risiko für eine Progression der Krebserkrankung (Schrag et al., 2020). Schließlich wurden zur Verfügung stehende Therapeutika noch nicht ausreichend an immunsupprimierten Patient:innen getestet, zumal in unterschiedlichen Stadien unterschiedliche Strategien notwendig sein können (Guimaraes et al., 2021).

2.5 Einordnung / Forschungsstand

Die Forschung beschäftigt sich derzeit sehr intensiv mit SARS-CoV-2 und COVID-19. Viele Studien, die die Wirksamkeit der Impfungen untersuchen, schließen jedoch immunsupprimierte Patient:innen aus. Es ist fraglich, inwiefern Ergebnisse dieser Studien auf immunsupprimierte Patient:innen übertragen werden können. Was zu dem erhöhten Risiko für schwere Verläufe beitragen kann. Dass Tumorpatient:innen zu der immunsupprimierten Kohorte gehören und somit ein erhöhtes Risiko haben an COVID-19 zu erkranken, sowie einen

schweren Verlauf zu entwickeln, konnte inzwischen ausführlich belegt werden (Williamson et al., 2020, Kuderer et al., 2020).

Häufige Endpunkte dieser Studien sind die Rate der Durchbruchinfektionen, Hospitalisierungen oder der Tod (Lee et al., 2022b, Wang et al., 2022). Diese sind ohne Zweifel wichtige Fragen, die auf spezifische Risikofaktoren hinweisen. Jedoch ist es ebenso wichtig die genauen prädiktiven Parameter der schweren Verläufe zu erforschen, weshalb es sinnvoll erscheint weitere Aspekte differenzierter zu betrachten.

Viele Patient:innen sind inzwischen bereits geimpft oder genesen. Sie waren mit unterschiedlichen Varianten infiziert und haben zum Teil einen größeren Abstand zu ihrer letzten Impfung, sodass man auch den Einfluss dieser Parameter beurteilen kann. Aufgrund der Heterogenität der Gruppe der onkologischen Patient:innen und der Komplexität der Therapiemöglichkeiten und Ausgangssituationen, inklusive Impfstatus und weiteren Vorerkrankungen, ist es notwendig, prognostische Faktoren für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion zu erforschen und zu bestätigen, um eine frühzeitige und möglichst sichere Therapie und entsprechende Maßnahmen für die Betroffenen gewährleisten zu können.

3 Patient:innen und Methoden

3.1 Patient:innenkollektiv

Zielpopulation dieser Arbeit sind onkologische Patient:innen, die geimpft und zwischen Dezember 2020 und Juni 2022 an COVID-19 erkrankt waren. Die Infektion wurde ärztlich festgestellt oder durch Patient:innen selbst berichtet. Es wurde anschließend untersucht welche Faktoren prädiktiv für einen schweren Verlauf waren. Ein Verlauf wurde als „schwer" gewertet, wenn der stationäre Aufenthalt länger als drei Tage dauerte, wenn Sauerstoff benötigt wurde oder wenn eine intensivmedizinische Behandlung notwendig war.

Die gesamte Kohorte setzt sich aus Patient:innen zusammen, die in der onkologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) behandelt und/oder die mit COVID-19 stationär oder auf die ICU des UKE aufgenommen wurden. Voraussetzungen für einen Einschluss waren die Volljährigkeit, eine onkologische Grunderkrankung, mindestens eine Impfung und eine SARS-CoV-2-Infektion. Ausgeschlossen wurden stammzelltransplantierte Patient:innen.

Ziel der Datenerhebung war es, im genannten Zeitraum möglichst alle onkologischen Patient:innen zu erfassen, die aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion stationär behandelt wurden. Diese wurden zentral über die Infektiologie bzw. ICU des UKE geführt und dokumentiert. Gleichzeitig wurden im ambulanten Setting der Onkologischen Ambulanz der 2. Medizinischen Klinik über die COVIDOUT-Studie Patient:innen mit onkologischer Grunderkrankung erfasst und ausgewertet um auch prä- und nicht-stationäre COVID-19-Verläufe abzubilden.

Das Patient:innenkollektiv setzt sich entsprechend sowohl aus prospektiv im Rahmen der COVIDOUT-Studie primär ambulant behandelten Patient:innen als auch aus retrospektiv über das klinische Datenregister identifizierten stationären Fällen zusammen. Die COVIDOUT-Kohorte erlaubte die Erfassung der Impfantwort und ambulanter COVID-19-Verläufe, während das Register sämtliche stationären und intensivpflichtigen Fälle abbildete und so eine möglichst vollständige Erfassung schwerer Verläufe gewährleistete.

Die Bestimmung der Impftiter und Virusvarianten erfolgte bei Routineblutentnahmen oder bei stationärer Aufnahme. Die Antikörpertiter mit dem kürzesten Zeitintervall zur Infektion wurden dokumentiert. Bei den Patient:innen, die bereits vor der ersten Antikörpermessung geimpft und COVID-19 positiv getestet waren, wurde der nächst mögliche Antikörpertiter

dokumentiert, auch wenn dieser nach der Infektion gemessen wurde. Ebenso wurde mit den Blutwerten der Thrombozyten, Leukozyten und Neutrophilen verfahren. Zudem wurde der Impfstatus der Patient:innen regelhaft abgefragt und in der elektronischen Patient:innenakte (Soarian) dokumentiert. Die personen-, krankheits-, therapie-, und impfspezifischen Daten konnten dadurch primär aus der elektronischen Patient:innenakte gewonnen werden. Bei fraglichem Impfstatus bzw. durchgemachter Infektion wurden die Patient:innen telefonisch kontaktiert und bezüglich ihrer genauen Impf- und Infektionsdaten befragt. Die Therapie und der Impfstatus wurden zum Zeitpunkt der SARS-CoV-2-Infektion erfasst.

Bei den verstorbenen Patient:innen wurde zwischen „durch COVID-19 verstorben“ und „mit COVID-19 verstorben“ unterschieden. Hierbei war entscheidend, ob die SARS-CoV-2-Infektion ein Zufallsbefund und damit am ehesten nicht die Todesursache war oder der Auslöser der Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

Eine Pseudonymisierung erfolgte im prospektiven Teil nach Einwilligung bzw. im retrospektiven Teil im Rahmen der pseudonymisierten Registerextraktion. Die Daten wurden in einer Excel-Datenbank dokumentiert. Patient:innenspezifisch wurden Geburtsdatum, Alter zum Zeitpunkt der SARS-CoV-2-Infektion, Geschlecht und Vorerkrankungen, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und chronische Lungenerkrankungen, erfasst. In Bezug auf die hämatologische oder onkologische Erkrankung wurde die genaue Diagnose, das Stadium der Erkrankung, die palliative oder kurative Intention der Behandlung, die Therapie zum Zeitpunkt der Infektion, die letzte Operation oder Bestrahlung sowie ob der Patient oder die Patientin verstorben ist und wenn ja, ob an oder mit COVID-19. Zudem wurde bei den Patient:innen das Blutbild zum Zeitpunkt der Infektion erfasst. Im Hinblick auf die SARS-CoV-2 spezifischen Parameter wurden der Impfstatus zum Zeitpunkt der Infektion, die SARS-CoV-2-Variante, die infektionsspezifische Therapie, die Hospitalisierung und dabei auch die Aufnahme auf die ICU und die Dauer des Aufenthaltes, der Sauerstoffbedarf, die Gabe von Dexamethason und Evusheld sowie pulmonale und extrapulmonale Symptome, erfasst.

3.2 Titermessung

Die Titermessung erfolgte entweder ambulant während Routinekontrollen oder am Aufnahmetag und im Verlauf des stationären Aufenthalts.

Die Werte gingen in die statistische Analyse ein, wenn die Abnahme nicht länger als drei Monate vor der Infektion stattfand. Anti-S IgG wurden quantitativ mit dem Elecsys Anti-

SARS-CoV-2 anti-spike RBD IgG assay (Roche, cut-off ≥0,8 AU/ml, Maximum der Detektion 25,720 AU/ml) gemessen. Zusätzlich wurde das SARS-CoV-2 anti-nukleokapsid IgG mit dem semi-quantitativen Elecsys Anti-SARS-CoV-2 assay (Roche, cut-off ≥1 cut-off index) bestimmt.

3.3 Genehmigung der Ethikkommission

Der prospektive Studienteil (COVIDOUT) wurde durch die Ethikkommission unter der Nummer 2020-10275-BO-ff genehmigt. Die retrospektiven Analysen wurden unter den Ethiknummern WF-052/20 und WF-052/21 bewilligt.

3.4 Statistik

Die Datenerhebung erfolgte über das Anlegen einer Exceltabelle, die für die Auswertung der erhobenen Daten in die Statistiksoftware SPSS überführt wurde (IBM SPSS Statistics 27). Zunächst wurden die Daten deskriptiv ausgewertet, um einen Eindruck über die Kohorte gewinnen zu können. Die Daten auf Normalverteilung geprüft. Die Univariatanalysen wurden abhängig von der Skalierung der zu untersuchenden Variablen als Chi^2-Test, im Fall von nominal skalierten Variablen oder als Mann-Whitney-U-Test, im Fall von parametrisch verteilten und metrisch skalierten Variablen, durchgeführt. Dabei wurde ein p-Wert von 0,05 als signifikant festgelegt.

Die Multivariatanalysen wurden unter Einbezug aller klinisch relevanten Parameter durchgeführt, auch wenn diese in der Univariatanalyse nicht signifikant waren. Da alle primären Endpunkte binäre Variablen sind, wurde das Modell der binär logistischen Regression gewählt und je ein Modell zu den Variablen „Aufenthaltsdauer über 3 Tage“, „Intensivaufenthalt“ und „Sauerstoffbedarf“ gerechnet. Als unabhängige Kovariaten wurden für jedes dieser Modelle „Geschlecht“, „Alter“, „Vorerkrankungen“, „kategorisierte Diagnosen“, „Impfstatus“, „Cut-off Omikron“, „Leukozyten“, „Thrombozyten“ und „Neutrophile“ zum Zeitpunkt der Infektion in die Modelle einbezogen. Auch hier wurde ein p-Wert von 0,05 als signifikant angesehen. Die Impftiter zum Zeitpunkt der Infektion wurden aus den Modellen ausgeschlossen, da diese Informationen nicht bei jeder Person vorlagen und so zu viele Datenpunkte aus den Modellen fallen würden. Auch die Tumortherapien wurden separat dargestellt und aus den Modellen ausgeschlossen, da der genaue Zeitpunkt bzw. Zeitraum der Gabe der unterschiedlichen Medikamente nicht einheitlich genug für diese Modelle war und die Ausprägung zu komplex und zu unterschiedlich zwischen den einzelnen Tumorentitäten.

3.5 Metaanalyse

Für die Einordnung in die Literatur wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Hierfür wurde die Database „Pubmed“ mit den Begriffen „COVID-19“ oder „SARS-CoV-2“ in Kombination mit „Cancer“ oder „Neoplasms“ und „Riscfactors“ durchsucht. Die Titel und anschließend die Abstracts der Studien wurden hinsichtlich der Kompatibilität mit der Fragestellung untersucht. Auch die Referenzen der gescreenten Publikationen wurden auf weitere passende Studien durchsucht. Eingeschlossen wurden Studien, die Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf unter Tumorpatient:innen verglichen und eine Populationsgröße von mindestens 30 Erkrankten aufwiesen. So konnten schließlich 32 Studien eingeschlossen werden.

4 Ergebnisse

4.1 Kohortenbeschreibung

Nachfolgend wird die Kohorte in Bezug auf Charakteristika, die die Person, die Krankheit, die Therapie, die Vorerkrankungen, die Impfungen und die SARS-CoV-2-Infektion betreffen, genau beschrieben.

Insgesamt konnten 84 Patient:innen in diese Arbeit eingeschlossen werden, von denen 30 (35,7%) weiblich waren. Das mittlere Alter der Kohorte betrug 62,2 Jahre mit einer Standardabweichung von +/- 16,6 Jahren und einer Range von 22 bis 92 Jahren.

Insgesamt sind während der Beobachtungsperiode von Dezember 2020 bis einschließlich Juni 2022 13 Personen (15,48%) verstorben. Davon waren sechs (7,1%) zum Zeitpunkt ihres Todes Corona positiv getestet. Vier (4,8%) davon starben an COVID-19 und zwei (2,4) waren zwar zum Todeszeitpunkt Corona positiv getestet, starben aber am ehesten an einer anderen Ursache.

Tabelle 2: Patient:innenspezifische Charakteristika

Geschlecht – Anzahl (%)	
Weiblich	30 (35,7)
Männlich	54 (64,3)
Alter - durchschnittliches Alter in Jahren +/- Standardabweichung (Range)	62,2 +/-16,6 (22-92)
Verstorben – Anzahl (%)	13 (15,5)
Verstorben an COVID-19	4 (4,8)
Verstorben mit COVID-19	6 (7,1)

Legende: Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)

Die Kohorte zeigt ein sehr heterogenes Krankheitsspektrum. Die Krankheitsentitäten wurden für die Analyse in fünf Untergruppen eingeteilt: solide Tumoren, Multiple Myelome (MM), Lymphome, myeloproliferative Krankheiten (MPN) und akute Leukämien bzw. myelodysplastische Syndrome (AL/MDS). Mit 27 Personen (32,1%) ist die Gruppe der soliden Tumoren am größten. Davon haben sieben Patient:innen (8,3%) urogenitale Tumoren, je vier (4,8%) gastrointestinale Tumoren und Bronchialkarzinome, drei (3,6%) Kopf-Hals-Tumoren, je zwei (2,4%) Tumoren des zentralen Nervensystems, Sarkome und Mammakarzinome und je eine Person (1,2%) ein Schilddrüsenkarzinom, ein Merkelzellkarzinom oder

einen Cancer of unknown primary. Die nächst größeren Gruppen sind mit je 20 Patient:innen (23,8%) die MM und die Lymphome. Wobei hierbei die Hodgkin-Lymphome mit einer Person (1,2%) von den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) mit 19 Personen (22,6%) unterschieden werden. Die NHL unterteilen sich wiederum in elf (13,1%) niedrigmaligne B-NHL und acht (9,5%) hochmaligne B-NHL. Zehn Personen (11,9%) haben eine MPN. Darunter hatten je vier (4,8%) eine chronisch myeloische Leukämie (CML) und Polycythaemia vera (PV) und zwei Personen (2,4%) eine essenzielle Thrombozythämie (ET). Bei der Gruppe der AL und des MDS, zu der sieben (8,3%) Patient:innen zählen, haben drei (3,6%) eine akute myeloische Leukämie (AML), zwei (2,4%) eine aplastische Anämie (AA) und je eine Person (1,2%) eine akute lymphatische Leukämie (ALL) und ein MDS.

13 Personen (15,5%) waren zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose mit SARS-CoV-2 infiziert und bei zwölf Personen von den 27 Personen mit solidem Tumor (44,4%) war dieser in einem metastasiertem Stadium.

Tabelle 3: Krankheitsspezifische Charakteristika

Krankheit – Anzahl (%)	
Solide Tumoren	*27 (32,1)*
Bronchialkarzinom	4 (4,8)
Gastrointestinale Tumoren	4 (4,8)
Kopf-Hals-Tumoren	3 (3,6)
Sarkom	2 (2,4)
Urogenitale Tumoren	7 (8,3)
Tumoren des zentralen Nervensystems	2 (2,4)
Andere solide Tumoren	5 (6)
Mammakarzinom	2 (2,4)
Cancer of unknown primary	1 (1,2)
Merkelzellkarzinom	1 (1,2)
Schilddrüsenkarzinom	1 (1,2)
MM	*20 (23,8)*
Lymphom	*20 (23,8)*
Hodgkin-Lymphom	1 (1,2)
NHL	19 (22,6)
Hochmalignes B-NHL	8 (9,5)

Niedrigmalignes B-NHL	11 (13,1)
MPN	*10 (11,9)*
CML	4 (4,8)
ET	2 (2,4)
PV	4 (4,8)
AL/MDS	*7 (8,3)*
ALL	1 (1,2)
AML	3 (3,6)
MDS	1 (1,2)
AA	2 (2,4)
Erstdiagnose zum Zeitpunkt COVID-19 – Anzahl (%)	13 (15,5)
Metastasiert – Anzahl (%)	12 (44,4)

Legende: Multiples Myelom (MM), Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Myeloproliferative Neoplasie (MPN), Chronisch myeloische Leukämie (CML), Essentielle Thrombozytopenie (ET), Polycythaemia vera (PV), Akute Leukämie (AL), Myelodysplastisches Syndrom (MDS), Akute lymphatische Leukämie (ALL), Akute myeloische Leukämie (AML), Aplastische Anämie (AA), Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)

Hinsichtlich der Therapie werden die unterschiedlichen Tumorentitäten individuell behandelt, weshalb ein breites Spektrum an Therapiemodalitäten in der Kohorte vorhanden ist. Viele Patient:innen bekamen eine kombinierte Therapie. 19 Patient:innen (22,6%) erhielten eine Chemotherapie und sechs (7,1%) eine Immuntherapie. Die Mehrzahl, nämlich 44 (52,4%), bekamen eine zielgerichtete Therapie. Von diesen 44 Personen erhielten 13 (15,5%) einen Anti-CD20-Antikörper, zwölf (14,3%) immunmodulatorische Imid-Medikamente (IMiDe), acht (9,5%) einen Anti-CD38-Antikörper, sieben (8,3%) einen Proteasom-Inhibitor, sechs (7,1%) einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), je drei (3,6%) den Bcl2-Inhibitor Venetoclax und einen Anti-SLAMF7-Antikörper, zwei (2,4%) eine Androgendeprivationstherapie (ADT) und je eine Person (1,2%) einen BRAF-, VEGF- und Mitogen aktivierte Proteinkinase-Inhibitor und Anti-CD79b-Antikörper. Sieben Patient:innen (8,3%) erhielten eine andere Therapie. Davon je zwei (2,4%) Ciclosporin, Interferon und 5-Azacitidin und eine Person (1,2%) bekam Hydroxyurea.

19 Personen (22,6%) erhielten im Rahmen ihrer Tumorerkrankung eine Operation und zwölf (14,3%) wurden bestrahlt. Auch hier gibt es Überschneidungen. 17 Patient:innen

(20,2%)erhielten keine aktive Therapie, sondern kamen regelmäßig zu Nachsorgen oder hatten engmaschige Kontrollen im Sinne des „watch & wait“.

Tabelle 4: Therapiespezifische Charakteristika

Therapie – Anzahl (%)	
Chemotherapie	19 (22,6)
Immuntherapie	6 (7,1)
Zielgerichtete Therapie	*44 (52,4)*
ADT	2 (2,4)
Anti-CD20-Antikörper	13 (15,5)
Anti-CD38-Antikörper	8 (9,5)
Anti-CD79b-Antikörper	1 (1,2)
Anti-SLAMF7-Antikörper	3 (3,6)
Bcl2-Inhibitor (Venetoclax)	3 (3,6)
BRAF-Inhibitor	1 (1,2)
IMiDe	12 (14,3)
Mitogen aktivierte Proteinkinase-Inhibitor	1 (1,2)
Proteasom-Inhibitor	7 (8,3)
TKI	6 (7,1)
VEGF-Inhibitor	1 (1,2)
Andere Therapien	*7 (8,3)*
Ciclosporin	2 (2,4)
Hydroxyurea	1 (1,2)
Interferon	2 (2,4)
5-Azacitidin	2 (2,4)
Operation – Anzahl (%)	19 (22,6)
Bestrahlung – Anzahl (%)	12 (14,3)
Watch and wait / Nachsorge – Anzahl (%)	17 (20,2)

Legende: Androgendeprivationstherapie (ADT), Immunmodulatorische Imid-Medikamente (IMiDe), Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)

In den nachfolgenden Absätzen werden die Therapiemodalitäten aufgeschlüsselt nach den onkologischen bzw. hämatologischen Grunderkrankungen beschrieben.

Von den 27 Patient:innen mit soliden Tumoren bekamen 13 (48,1%) keine Therapie, fünf (18,5%) erhielten ausschließlich eine zytotoxische Therapie und eine (3,7%) ausschließlich eine Immuntherapie. Drei Personen (11,1%) bekamen eine zytotoxische Therapie in Kombination mit einer Immuntherapie und eine (3,7%) in Kombination mit einem VEGF-Antikörper. Insgesamt vier Personen (14,8%) wurden ausschließlich mit Antikörpern behandelt. Darunter waren zweimal (7,4%) eine ADT und je einmal (3,7%) ein TKI und eine Person bekam zwei Proteinkinase-Inhibitoren.

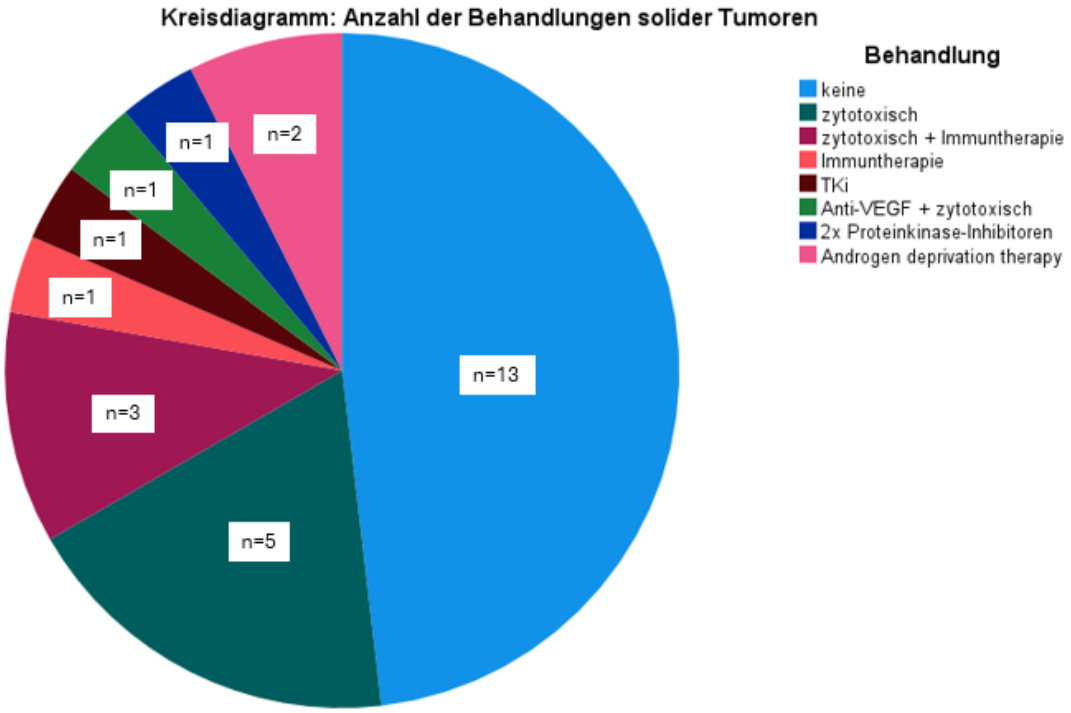


Abbildung 1: Therapiemodalitäten der Patient:innen mit soliden Tumoren

Von den sieben Patient:innen mit einer AL oder MDS bekam eine Person (14,3%) einen TKI und je zwei (28,6%) Venetoclax, Ciclosporin in Kombination mit 5-Azacitidin oder keine Therapie.

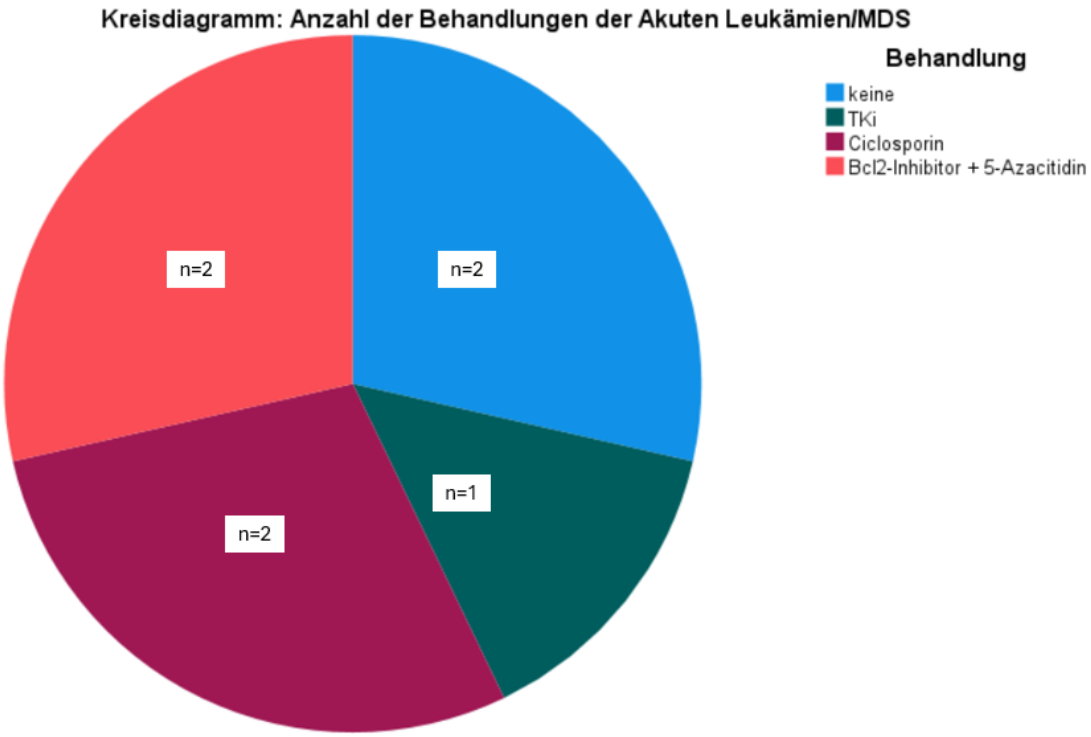


Abbildung 2: Therapiemodalitäten der Patient:innen mit AL oder MDS

10 Patient:innen waren an einer MPN erkrankt und davon wurden vier (40%) mit TKI behandelt. Zudem bekamen zwei Personen (20%) Interferon und eine (10%) Hydroxyurea. Drei Personen (30%) waren nicht behandlungsbedürftig.

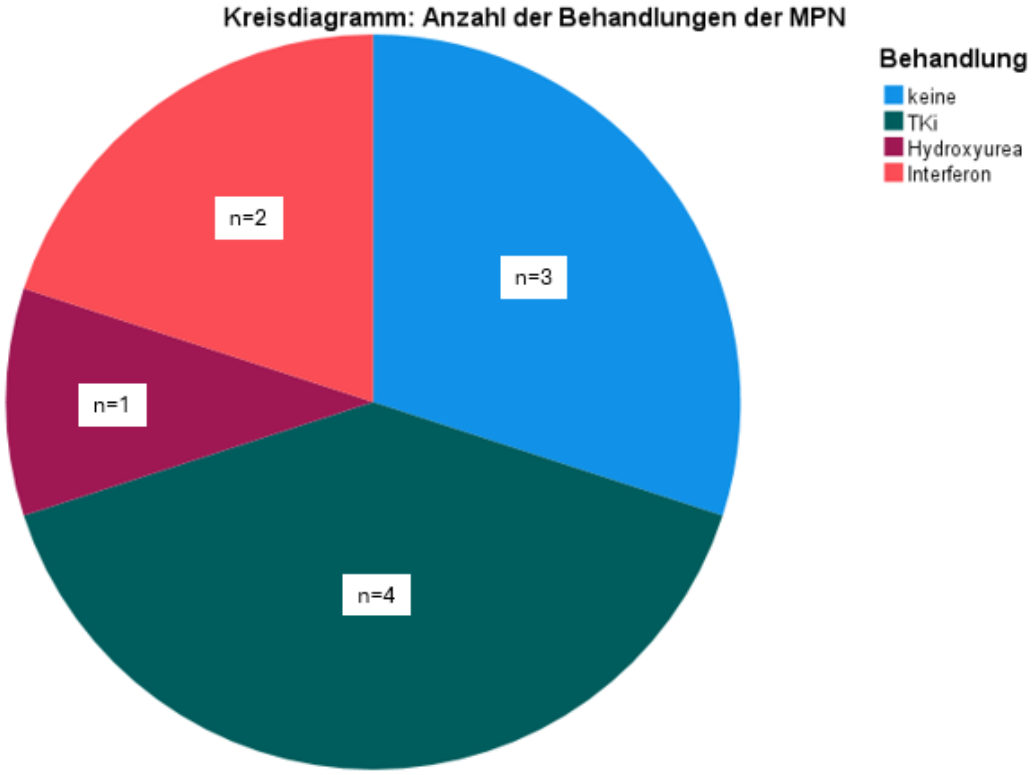


Abbildung 3: Therapiemodalitäten der Patient:innen mit MPN

Von den 20 Patient:innen mit MM wurde nur eine nicht behandelt (5%). Fünf (25%) erhielten ausschließlich IMiDe. Sieben weitere bekamen ebenfalls IMiDe jedoch in Kombinationen mit weiteren Therapien. Zwei (10%) Personen erhielten die IMiDe in einer Kombination mit Anti-CD38 und eine Person (5%) in Kombination mit einer zytotoxischen Therapie und einem SLAMF7-Inhibitor, eine weitere in Kombination mit einem CD38-Antikörper und einem Proteasom-Inhibitoren, eine andere in Kombination mit einem SLAMF7-Inhibitoren allein, eine weitere Person in Kombination mit einem CD38-Antikörper, einem Proteasom-Inhibitor und zytotoxischer Therapie und zuletzt bekam eine Person die IMiDe in Kombination mit einem Proteasom-Inhibitor, zytotoxischer und Immuntherapie. Zwei Personen (10%) erhielten ausschließlich einen CD38-Antikörper. Je eine Person (5%) nahm einen CD38-Antikörper in Kombination mit einem Proteasom-Inhibitor und eine andere in Kombination mit einem Proteasom-Inhibitor und zytotoxischer Therapie ein. Schließlich bekam je eine Person (5%) einen Proteasom-Inhibitoren allein, in Kombination mit Venetoclax und einen SLAMF7-Inhibitor mit einer Immuntherapie.

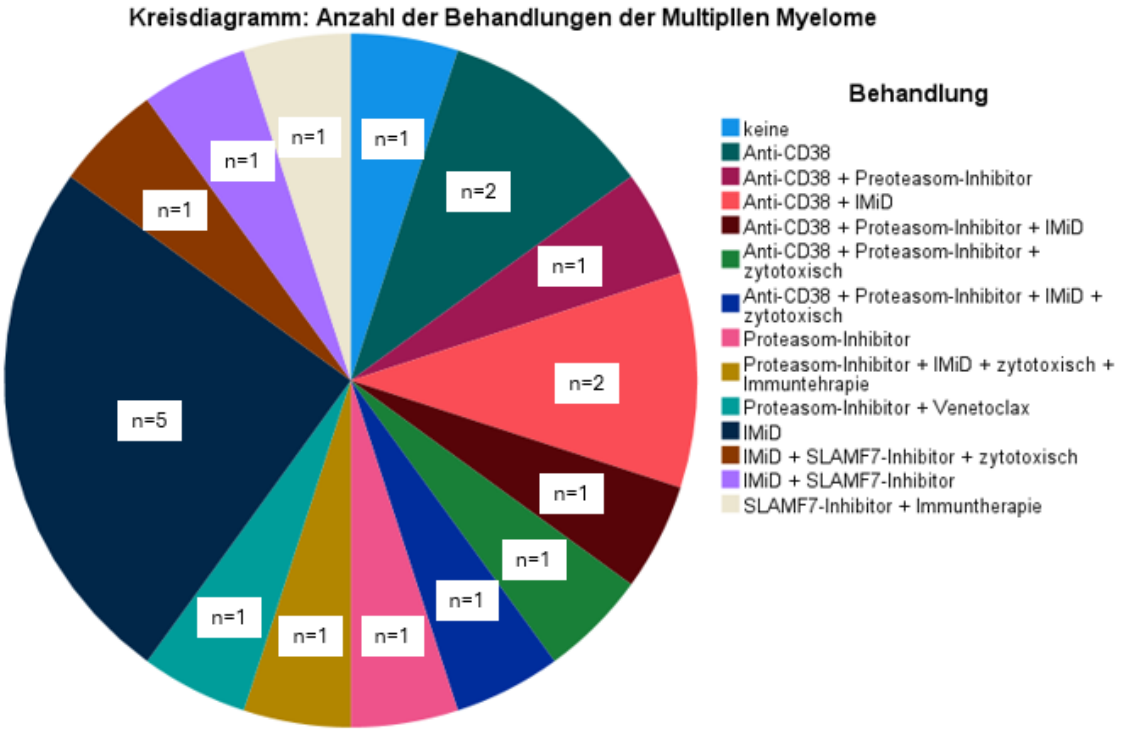


Abbildung 4: Therapiemodalitäten der Patient:innen mit MM

Weitere 20 Personen hatten ein Lymphom, wovon fünf (25%) keine aktive Behandlung bekamen. Insgesamt nahmen 13 (65%) einen Anti-CD20-Antikörper ein, der bei zwei Personen (10%) mit einer zytotoxischen Therapie kombiniert wurde, bei einer Person (5%) mit einer Immuntherapie und bei vier weiteren (20%) mit zytotoxischer und Immuntherapie. Zwei Personen (10%) bekamen exklusiv eine Immuntherapie.

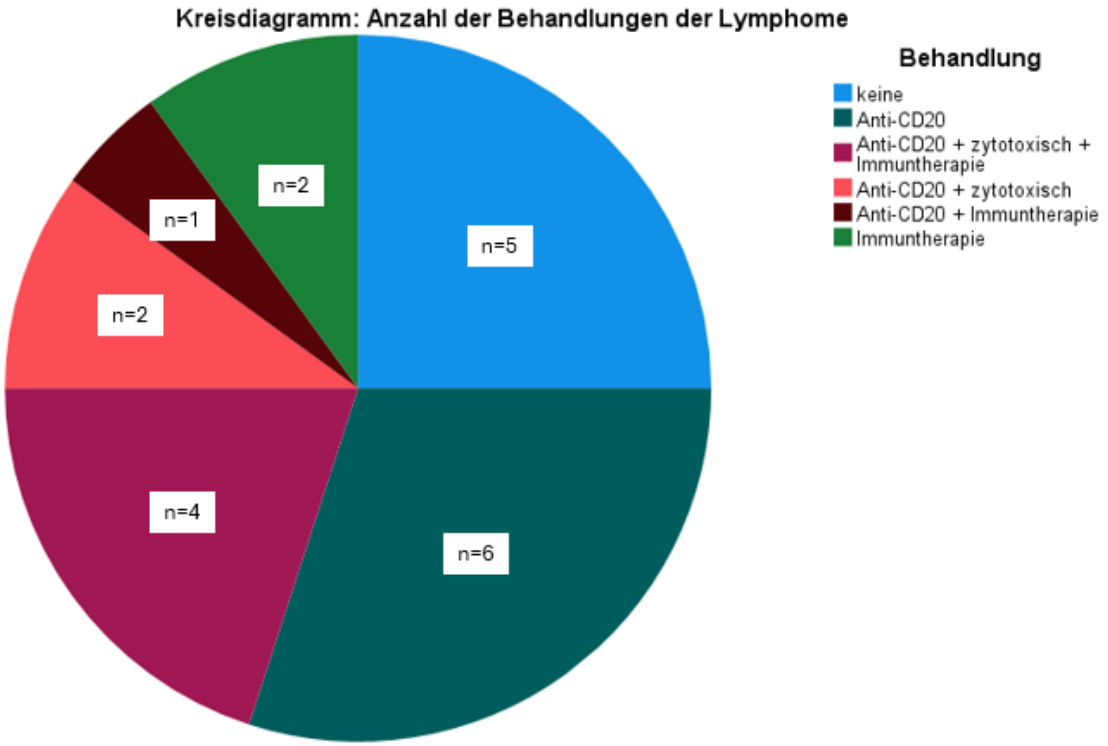


Abbildung 5: Therapiemodalitäten der Patient:innen mit einem Lymphom

50 Patient:innen (59,5%) haben neben ihrer malignen Grunderkrankung noch weitere Vorerkrankungen. So sind 47 Personen (56%) kardiovaskulär vorerkrankt, zehn (11,9%) haben einen Diabetes mellitus und weitere zehn (11,9%) haben chronische Lungenerkrankungen. Erneut gibt es Überschneidungen unter den Patient:innen.

Das Blutbild zeigte sich zum Zeitpunkt der SARS-CoV-2-Infektion sehr heterogen. Die durchschnittliche Leukozytenzahl lag bei 9,5 Mrd/l mit einer Standardabweichung von +/- 17,8 Mrd/l und Werten von 0,2 Mrd/l bis 132,8 Mrd/l. Die durchschnittliche Anzahl der Neutrophilen war bei 6,5 Mrd/l mit einer Standardabweichung von +/- 12,6 Mrd/l und einer Range von 0,2 Mrd/l bis 81,3 Mrd/l. Die Lymphozytenzahl betrug im Durschnitt 3,2 Mrd/l mit einer Standardabweichung von +/- 12 Mrd/l und einer Range von 0,1 Mrd/l bis 100,9 Mrd/l.

Tabelle 5: Vorerkrankungen und hämatologische Parameter

Vorerkrankung – Anzahl (%)	50 (59,5)
Kardiovaskulär	47 (56)
Diabetes mellitus	10 (11,9)
Lungenerkrankungen	10 (11,9)

Hämatologie in Mrd/l +/- Standardabweichung (Range)	
Leukozyten	9,5+/-17,8 (0,2–132,8)
Neutrophile	6,5+/-12,6 (0,2-81,3)
Lymphozyten	3,2+/-12 (0,1-100,9)

Hinsichtlich der Coronaimpfungen sind die Patient:innen zum Zeitpunkt ihrer Infektion unterschiedlich oft und mit unterschiedlichen Impfstoffen geimpft. Eine einzelne Impfdosis haben lediglich fünf Personen (6%) zum Zeitpunkt ihrer Infektion erhalten. Darunter drei (3,6%) ChAdOx1-S und bei zwei Personen (2,4%) ist nicht bekannt mit welchem Impfstoff die einmalige Impfung erfolgte. Grundimmunisiert sind zum Zeitpunkt ihrer Infektion 35 Personen (41,7%). Dabei erfolgte die Grundimmunisierung bei 19 Personen (22,6%) durch zwei homologe Impfungen mit BNT-162b2 (Biontech) und bei einer (1,2%) durch zwei heterologe Impfungen mit Biontech und einem Vektor-Impfstoff. Ebenfalls eine Person (1,2%) erhielt ihre Grundimmunisierung mit einer einzelnen Dosis Ad26.COV2-s (Johnson & Johnson) und bei 14 weiteren (16,7%) ist bekannt, dass sie eine Grundimmunisierung vor Infektion erhalten haben, jedoch nicht mit welchem Impfstoff. 37 Personen (44%) waren vor ihrer Infektion bereits drittgeimpft (geboostert). Darunter 18 (21,4%) homolog mit einem mRNA-Impfstoff. 12 (14,3%) von diesen mit Biontech und sechs (7,1%) mit mRNA-1273 (Moderna). Eine heterologe Boosterung, also Impfungen sowohl mit einem Vektor-Impfstoff, als auch mit einem mRNA-Impfstoff, erhielten fünf Personen (6%). Darunter vier (4,8%) mit Biontech und eine Person (1,2%) mit Moderna. Bei jeweils einer Person (1,2%) ist bekannt, dass die Drittimpfung mit Biontech bzw. Moderna erfolgte und bei 12 (14,3%) sind die Impfstoffe unbekannt. Vier Personen (4,8%) haben bereits eine vierte Impfung vor ihrer Infektion erhalten. Jeweils eine (1,2%) homolog mit Biontech bzw. heterolog mit Moderna und bei zwei weiteren (2,4%) sind die Impfstoffe, mit denen die vierte Impfung erfolgte, unbekannt. Eine Person (1,2%) war vor ihrer Coronainfektion bereits fünf Mal geimpft, jedoch ist hier nicht bekannt, mit welchem Impfstoff dies geschah. Eine weitere Person (1,2%) war vor ihrer analysierten Infektion bereits einmal geimpft und einmal mit Corona infiziert und eine andere Person (1,2%) war vor ihrer aktuellen Coronainfektion bereits zweimal geimpft und einmal infiziert.

Tabelle 6: Impfspezifische Charakteristika

COVID-19-Impfungen – Anzahl (%)	
Nur eine Impfdosis	*5 (6)*
ChAdOx1-S	3 (3,6)
Impfstoff unbekannt	2 (2,4)
Grundimmunisierung	*35 (41,7)*
Homolog BNT-162b2	19 (22,6)
Heterolog BNT-162b2	1 (1,2)
Ad26.COV2-S	1 (1,2)
Impfstoff unbekannt	14 (16,7)
Booster	*37 (44)*
Homolog mit mRNA-Impfstoff	18 (21,4)
BNT-162b2	12 (14,3)
mRNA-1273	6 (7,1)
Heterolog mit Vektor- und mRNA-Impfstoff	5 (6)
BNT-162b2	4 (4,8)
mRNA-1273	1 (1,2)
Drittimpfung BNT-162b2, Grundimmunisierung unbekannt	1 (1,2)
Drittimpfung mRNA-1273, Grundimmunisierung unbekannt	1 (1,2)
Drittimpfstoff unbekannt	12 (14,3)
Vier Impfungen	*4 (4,8)*
Homolog BNT-162b2	1 (1,2)
Heterolog mRNA-1273	1 (1,2)
Impfstoff unbekannt	2 (2,4)
Fünf Impfungen	*1 (1,2)*
Frühere SARS-CoV-2-Infektion + 1x Impfung	*1 (1,2)*
Frühere SARS-CoV-2-Infektion + 2x Impfung	*1 (1,2)*

Legende: Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

Bezüglich der aktuellen SARS-CoV-2-Infektionen der Patient:innen fielen die infektionsspezifischen Daten wie folgt aus. Bei 45 Personen (53,6%) lagen Informationen zur SARS-CoV-2-Variante vor, darunter sind 18 (21,4%) mit BA.1, 16 (19%) mit der BA.2, zwei

Personen (2,4%) mit Alpha und neun (10%,7) mit Delta infiziert. Von allen 84 Patient:innen hatten sieben (8,3%) einen prolongierten Verlauf und wurden über 30 Tage lang positiv getestet. 65 Patient:innen (77,4%) hatten COVID-19 spezifische Symptome. 60 (71,4%) hatten pulmonale und 38 (45,2%) extrapulmonale Symptome. Auch hier gibt es viele Überschneidungen. 53 Patient:innen (63,1%) mussten wegen ihrer Covidinfektion stationär behandelt werden. Die Aufenthaltsdauer betrug im Durchschnitt 7,8 Tage mit einer Standardabweichung von +/- 10,4 Tagen und einer Range von null bis 49 Tagen. Bei 40 Personen (47,6%) betrug die Aufenthaltsdauer über drei Tage. 20 Patient:innen (23,8%) mussten intensivmedizinisch behandelt werden.

Eine antivirale Therapie erhielten 38 Personen (45,2%). Davon bekamen 18 (21,4%) Sotrovimab, 14 (16,7%) Remdesivir, zehn (11,9%) Casivirimab / Imdevimab, sieben (8,3%) Paxlovid, je zwei Personen (2,4%) Molnupiravir und Barcitinib und eine Person (1,2%) Bamlanivimab / Etesevimab. Eine weitere Person (1,2%) erhielt als therapeutische Maßnahme Evusheld. Sauerstoffpflichtig waren 23 Personen (27,4%) und ebenso viele wurden mit Dexamethason behandelt.

Die Höhe der Antikörpertiter fiel zum Zeitpunkt der Infektion sehr unterschiedlich aus. Der Spike-RBD-IgG/M-Antikörper konnte bei 60 Personen (71,4%) gemessen werden und war durchschnittlich 3334,2 AU/ml hoch, mit einer Standardabweichung von +/- 5684,4 AU/ml und einer Range von null bis 25000 AU/ml. Der Spike-Trimer-Ig-Antikörper wurde bei 33 Personen (39,3%) erfasst und hatte zum Zeitpunkt der Infektion eine durchschnittliche Höhe von 1203,4 BAU/ml bei einer Standardabweichung von +/-1845,7 BAU/ml und einer Range von null bis 8690 BAU/ml.

Tabelle 7: Infektionsspezifische Charakteristika

Covidvariante – Anzahl (%)	
Omikron BA.1	18 (21,4)
Omikron BA.2	16 (19)
Alpha	2 (2,4)
Delta	9 (10,7)
Unbekannt	39 (46,4)
Über 30 Tage positiv – Anzahl (%)	7 (8,3)
Symptome – Anzahl (%)	65 (77,4)

Keine	18 (21,4)
Pulmonal	60 (71,4)
Extrapulmonal	38 (45,2)
Unbekannt	1 (1,2)
Stationär – Anzahl (%)	53 (63,1)
Aufenthaltsdauer über 3 Tage – Anzahl (%)	40 (47,6)
Aufenthaltsdauer in Tagen +/- Standardabweichung (Range)	7,8 +/-10,4 (0-49)
ICU – Anzahl (%)	20 (23,8)
Antivirale Therapie – Anzahl (%)	38 (45,2)
Sotrovimab	18 (21,4)
Remdesivir	14 (16,7)
Casivirimab / Imdevimab	10 (11,9)
Paxlovid	7 (8,3)
Molnupiravir	2 (2,4)
Barcitinib	2 (2,4)
Bamlanivimab / Eetesevimab	1 (1,2)
Sauerstoffbedarf – Anzahl (%)	23 (27,4)
Dexamethason – Anzahl (%)	23 (27,4)
Evusheldgabe – Anzahl (%)	1 (1,2)
Antikörpertiter +/- Standardabweichung (Range)	
Spike-RBD IgG/M in AU/ml	3334,2+/-5684,4 (0-25000)
Spike-Trimer Ig in BAU/ml	1203,4+/-1845,7 (0-8690)

Legende: Intensivstation (ICU), Receptor binding domain (RBD), Immunglobulin (Ig)

4.2 Subgruppenanalyse

Um die Schwere der Coronainfektion objektivieren zu können, wurden als Endpunkte die Aufnahme auf die ICU, der Sauerstoffbedarf und die Aufenthaltsdauer über drei Tage bestimmt. War einer dieser Parameter positiv wurde der Verlauf der COVID-19-Erkrankung als schwer gewertet (Kluge et al., 2024).

4.2.1 Einfluss der personenbezogenen Daten auf die Schwere der Coronainfektion

Bei der Betrachtung der personenbezogenen Daten der Patient:innen auf der ICU fiel auf, dass Männer tendenziell häufiger als Frauen aufgenommen wurden (27,8% vs. 16,7%, p=0,252). Zudem waren intensivmedizinisch betreute Patient:innen tendenziell älter als diejenigen, die diese Behandlung nicht brauchten (67,7 Jahre vs. 60,5 Jahre, p=0,25).

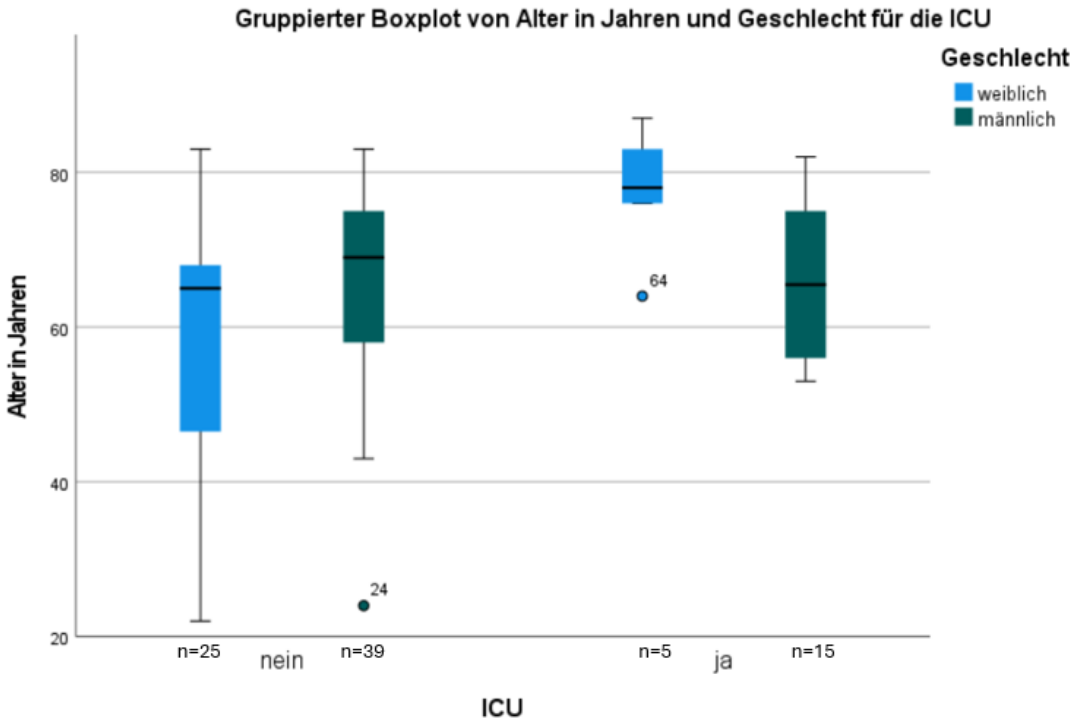


Abbildung 6: Intensivaufenthalt in Abhängigkeit vom Alter und gruppiert nach Geschlecht

Männer hatten signifikant häufiger einen Sauerstoffbedarf als Frauen (35,2% vs. 13,3%, p=0,031). Patient:innen, die Sauerstoff erhielten, waren vorwiegend älter als diejenigen, die keinen benötigten (69 Jahre vs. 59,7 Jahre, p=0,061).

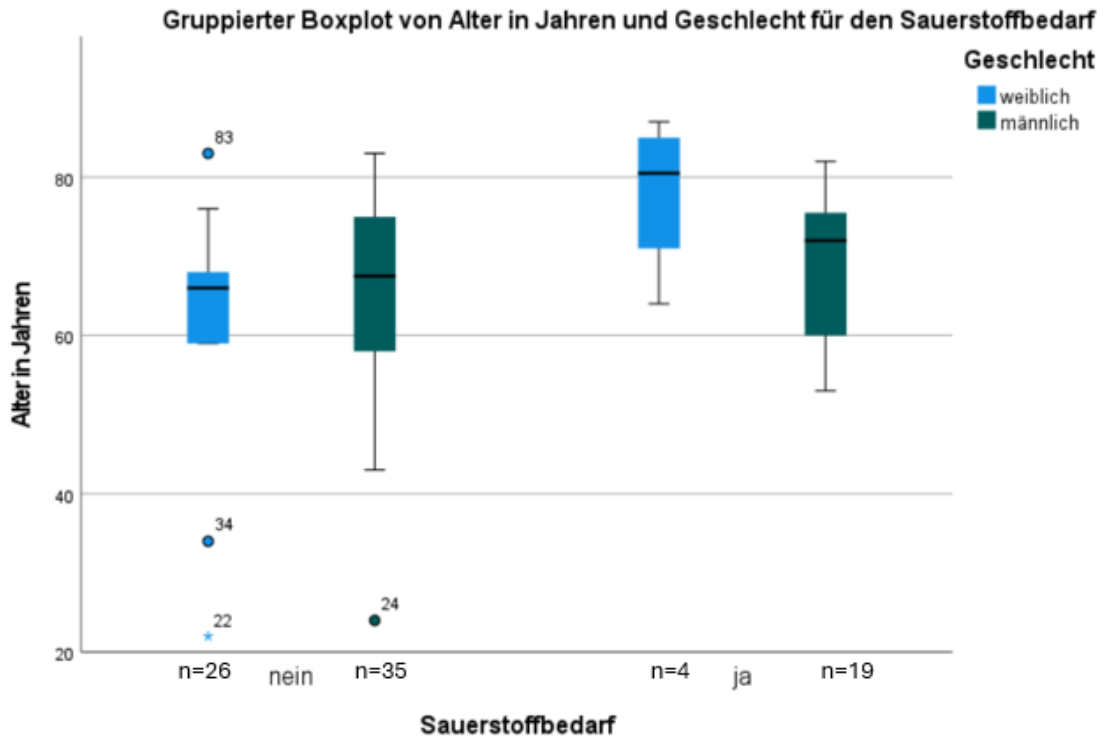


Abbildung 7: Sauerstoffbedarf in Abhängigkeit vom Alter und gruppiert nach Geschlecht

Männer mussten in der Tendenz häufiger als Frauen länger als drei Tage stationär behandelt werden (53,7% vs. 36,7%, p=0,134). Patient:innen, die stationär aufgenommen werden mussten, waren zudem signifikant älter als diejenigen, die keine oder eine kürzere stationäre Behandlung benötigten (68,2 Jahre vs. 56,8 Jahre, p=0,001).

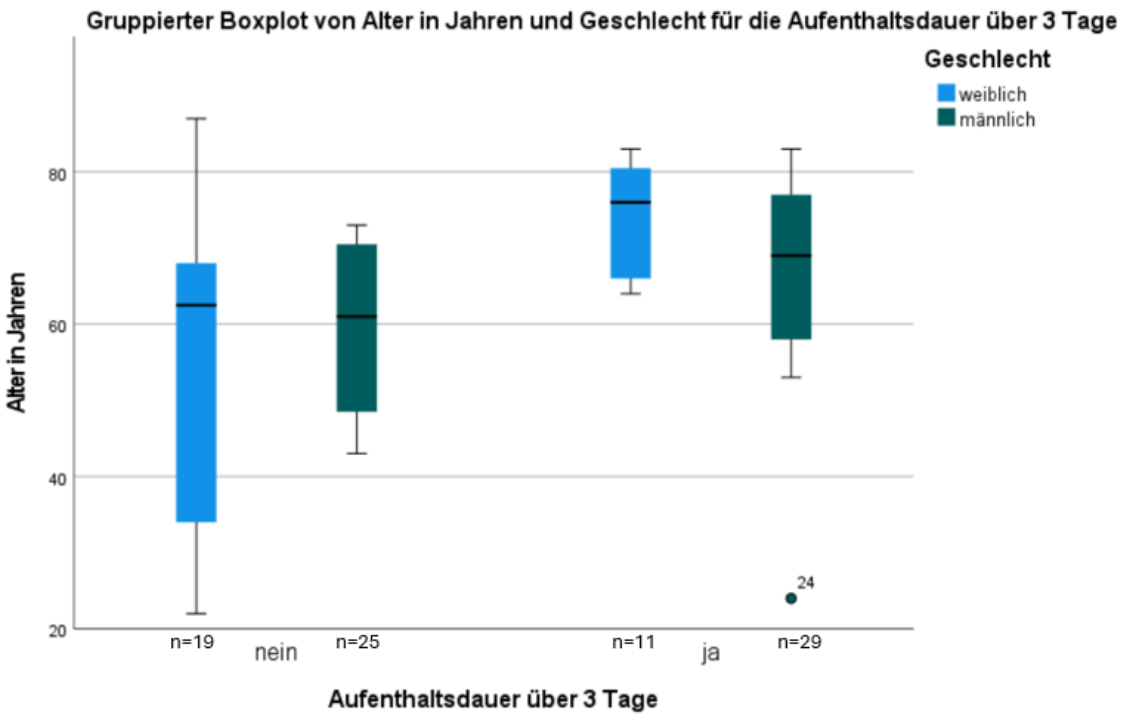


Abbildung 8: Aufenthaltsdauer über drei Tage in Abhängigkeit vom Alter und gruppiert nach Geschlecht

4.2.2 Einfluss der Tumorentität und des -stadiums auf die Schwere der Coronainfektion

Die unterschiedlichen Kohorten zeigten bezüglich ihrer Tumorentitäten und -stadien deutliche Unterschiede im Hinblick auf die Schwere des COVID-19-Verlaufs. So kamen onkologische Patient:innen, im Vergleich zu hämatologischen, tendenziell häufiger auf die ICU (33,3% vs. 19,3%, p=0,158). Das durchschnittliche Alter der Personen mit soliden Tumoren betrug 63,5 Jahre (23 bis 92 Jahre) und das der Personen mit hämatologischen Erkrankungen 61,6 Jahre (22 bis 83 Jahre).

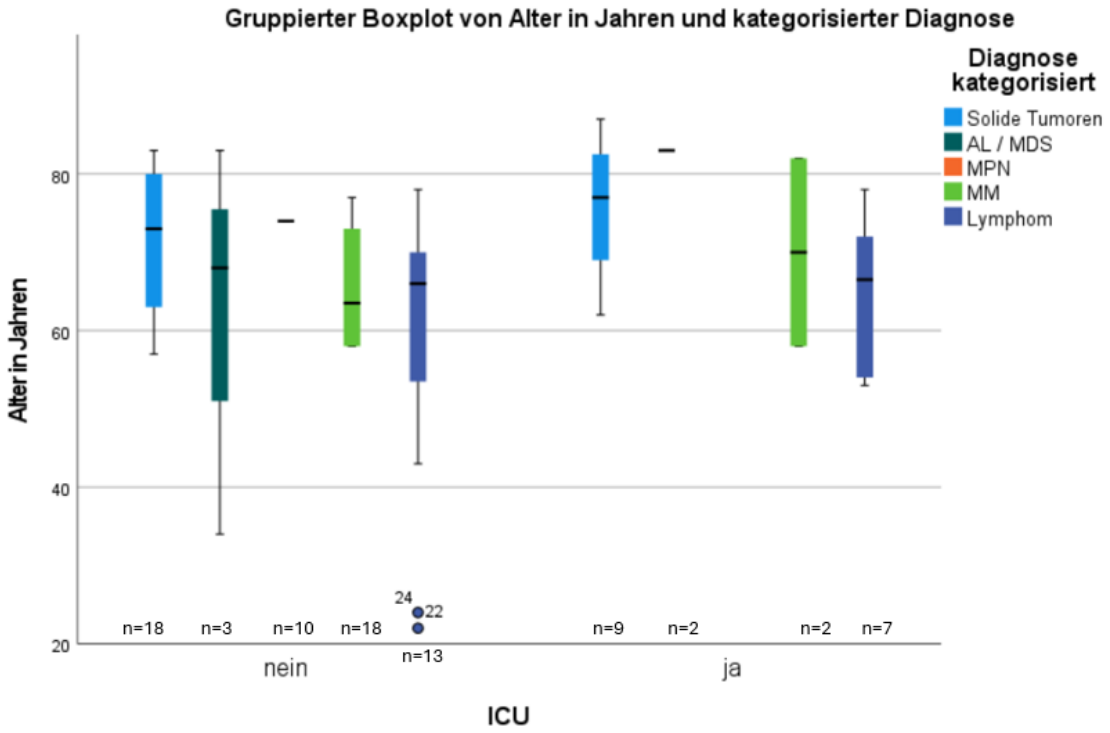


Abbildung 9: Intensivaufenthalt der Tumorentitäten in Abhängigkeit vom Alter

Bei den hämatologischen Tumorentitäten war die Aufnahme auf die ICU nicht signifikant. Patient:innen, die an einer AL oder MDS erkrankten, mussten im Vergleich zu den anderen Tumorentitäten tendenziell häufiger auf die ICU (40% vs. 22,8%, p=0,381). Ebenso verhielt es sich bei Patient:innen mit Lymphomen (35% vs. 20,3%, p=0,178). In der Tendenz seltener auf die ICU kamen Personen mit einem MM (10% vs. 28,1%, p=0,097). Auffällig war, dass keine Person mit MPN auf die ICU aufgenommen werden musste (0% vs. 27%, p=0,06). Patient:innen, die eine Erstdiagnose während ihrer SARS-CoV-2-Infektion erhielten, mussten signifikant häufiger intensivmedizinisch überwacht werden (69,2% vs. 15,5%, p<0,001).

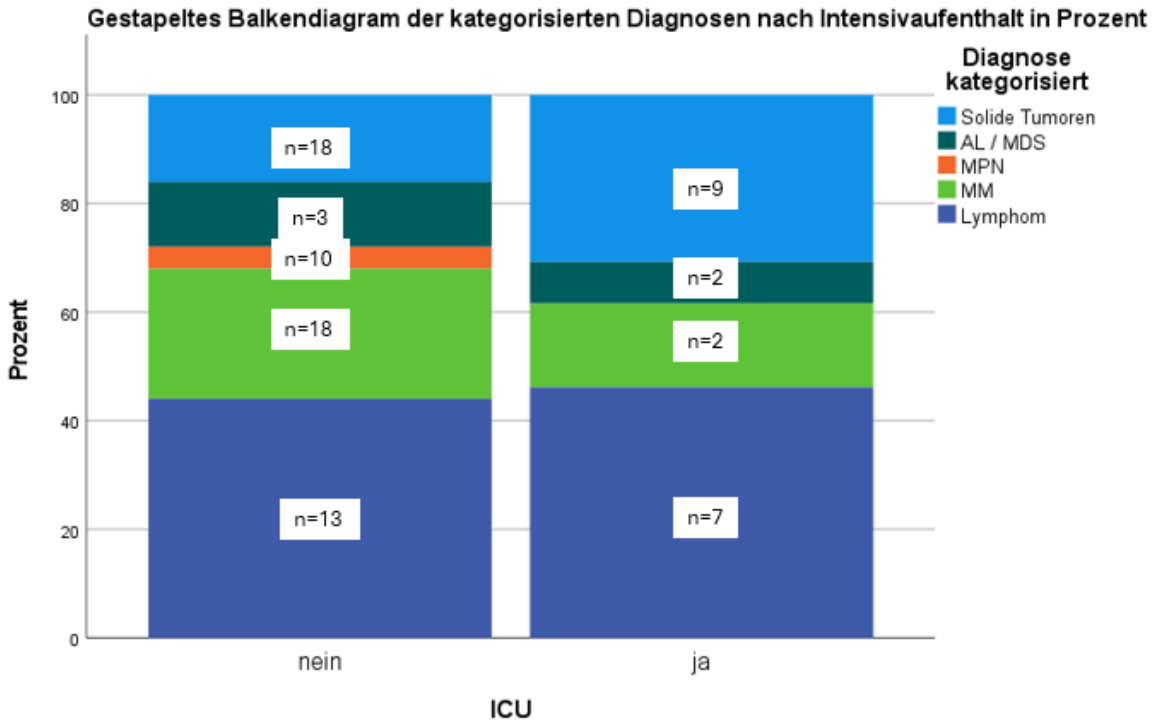


Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Tumorentitäten auf der ICU

Hinsichtlich des Sauerstoffbedarfs zeigten die Daten mit einem knapp nicht signifikanten Ergebnis, dass die Patient:innen mit soliden Tumoren häufiger Sauerstoff benötigten (40,7% vs. 21,1%, p=0,059). Außerdem bekamen sowohl Patient:innen mit einer AL oder einem MDS (40% vs. 26,6%, p=0,514) als auch solche mit einem Lymphom (35% vs. 25%, p=0,381) tendenziell häufiger Sauerstoff. Signifikant seltener als andere Tumorentitäten benötigten die Patient:innen mit MM (10% vs. 32,8%, p=0,046) Sauerstoff. In der Tendenz galt dies auch für Personen mit MPN Sauerstoff (10% vs. 29,7%, p=0,189). Auch hier hatten die Personen mit einer Erstdiagnose während ihrer SARS-CoV-2-Infektion signifikant häufiger Bedarf an Sauerstoff (69,2% vs. 19,7%, p<0,001).

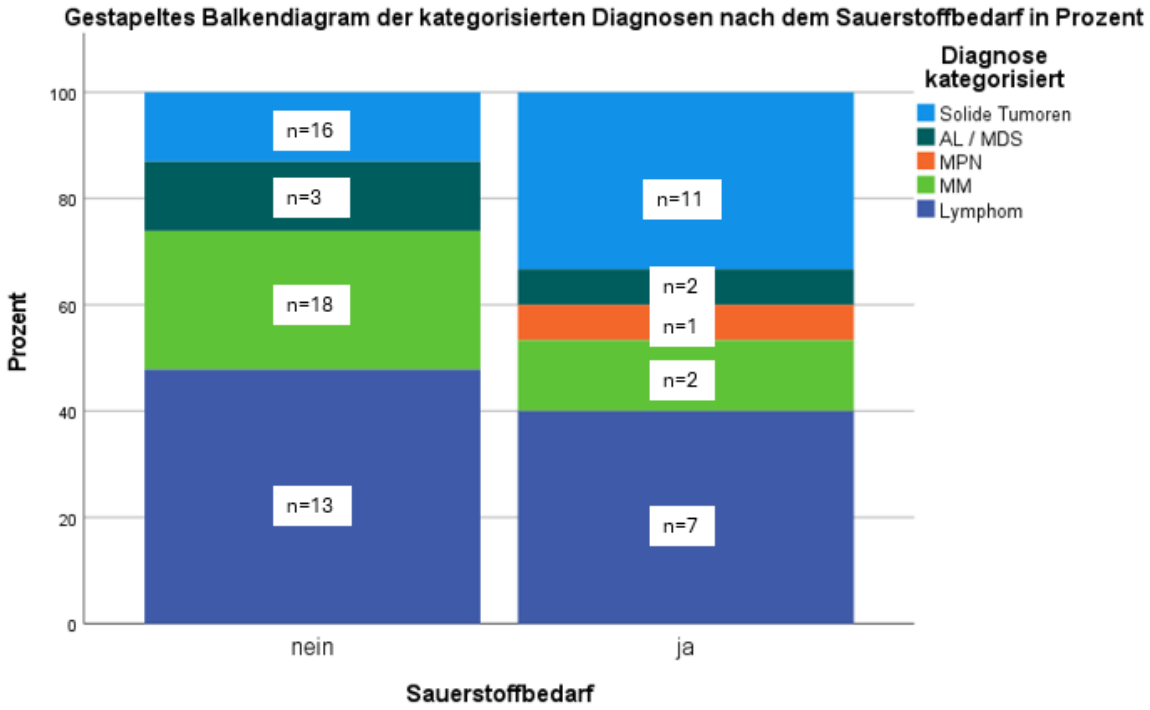


Abbildung 11: Prozentualer Anteil der Tumorentitäten am Sauerstoffbedarf

Signifikant war außerdem, dass Personen mit soliden Tumoren häufiger länger als drei Tage stationär waren als Personen mit anderen Tumorentitäten (66,7% vs. 38,6%, p=0,016). Tendenziell häufiger als andere Gruppen wurden auch die Personen mit AL oder MDS (60% vs. 46,8%, p=0,568) und Lymphomen (60% vs. 43,8%, p=0,204) länger als drei Tage stationär behandelt. In der Gruppe der MM war signifikant, dass diejenigen mit dieser Erkrankung seltener über drei Tage stationär waren (25% vs. 54,7%, p=0,02). Dies traf in der Tendenz auch auf die Gruppe der Patient:innen mit MPN zu (20% vs. 51,4%, p=0,062). Erstdiagnostizierte während ihrer Infektion mussten ebenfalls tendenziell häufiger länger als drei Tage stationär bleiben (69,2% vs. 443,7%, p=0,09).

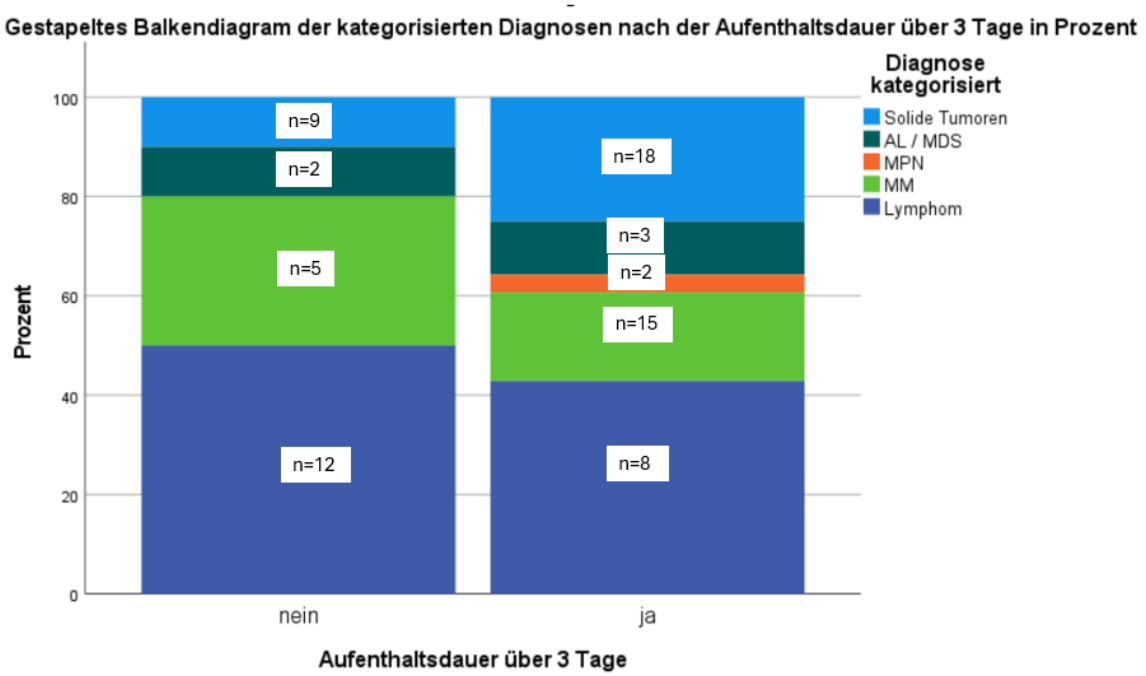


Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Tumorentitäten an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen

4.2.3 Einfluss der Tumortherapie auf die Schwere der Coronainfektion

Bei dem Einfluss der Tumortherapien auf die Schwere der Coronainfektion wird deutlich, dass Patient:innen, die mit IMiDen behandelt wurden überhaupt nicht und somit signifikant seltener auf der ICU waren (0% vs. 27,8%, p=0,036). Für die anderen Behandlungsmodalitäten mit Subgruppen von über zehn Personen sind die Ergebnisse nicht signifikant. Patient:innen, die mit Anti-CD20-Antikörpern behandelt wurden, kamen etwas häufiger auf die ICU (38,5% vs. 21,1%, p=0,177), ebenso wie diejenigen, die eine zytotoxische (26,3% vs. 23,1%, p=0,771), oder Immuntherapie (33,3% vs. 23,1%, p=0,57) bekamen.

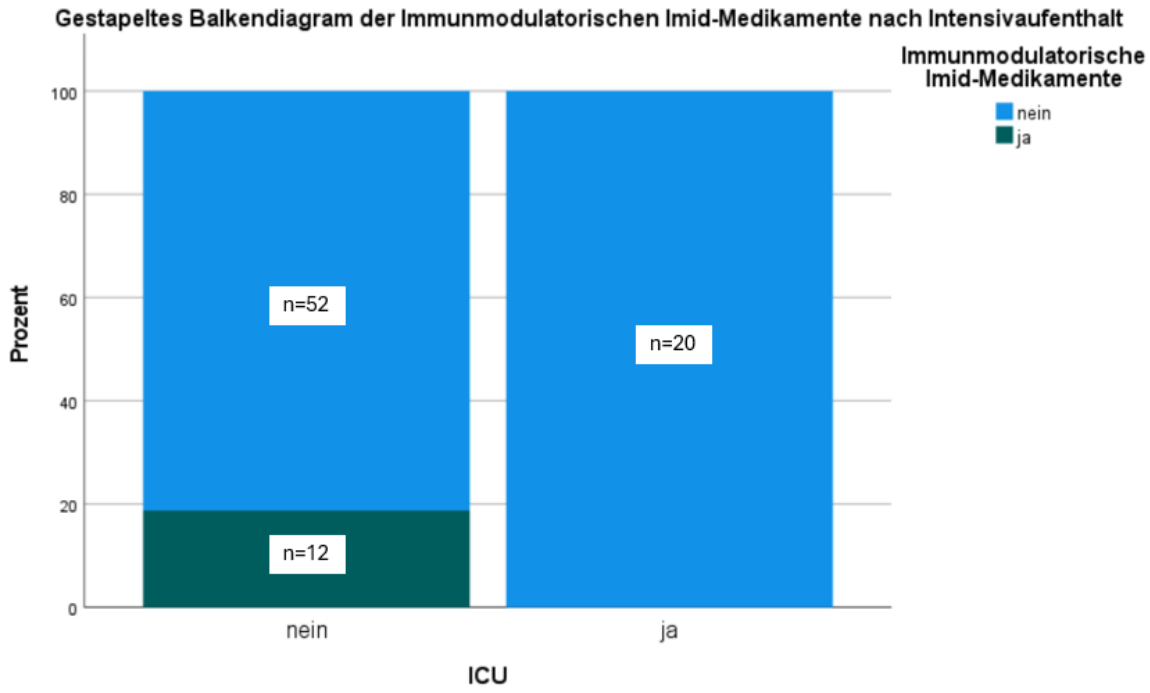


Abbildung 13: Prozentualer Anteil der IMiDe an dem Intensivaufenthalt

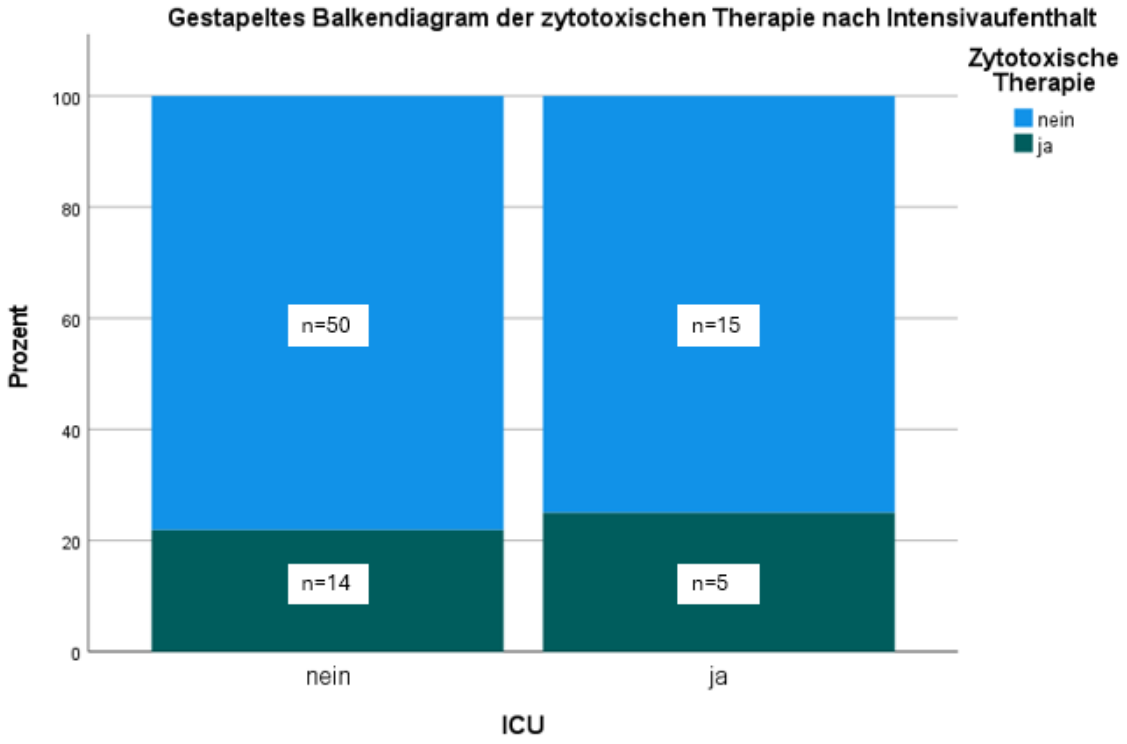


Abbildung 14: Prozentualer Anteil der zytotoxischen Therapien an dem Intensivaufenthalt

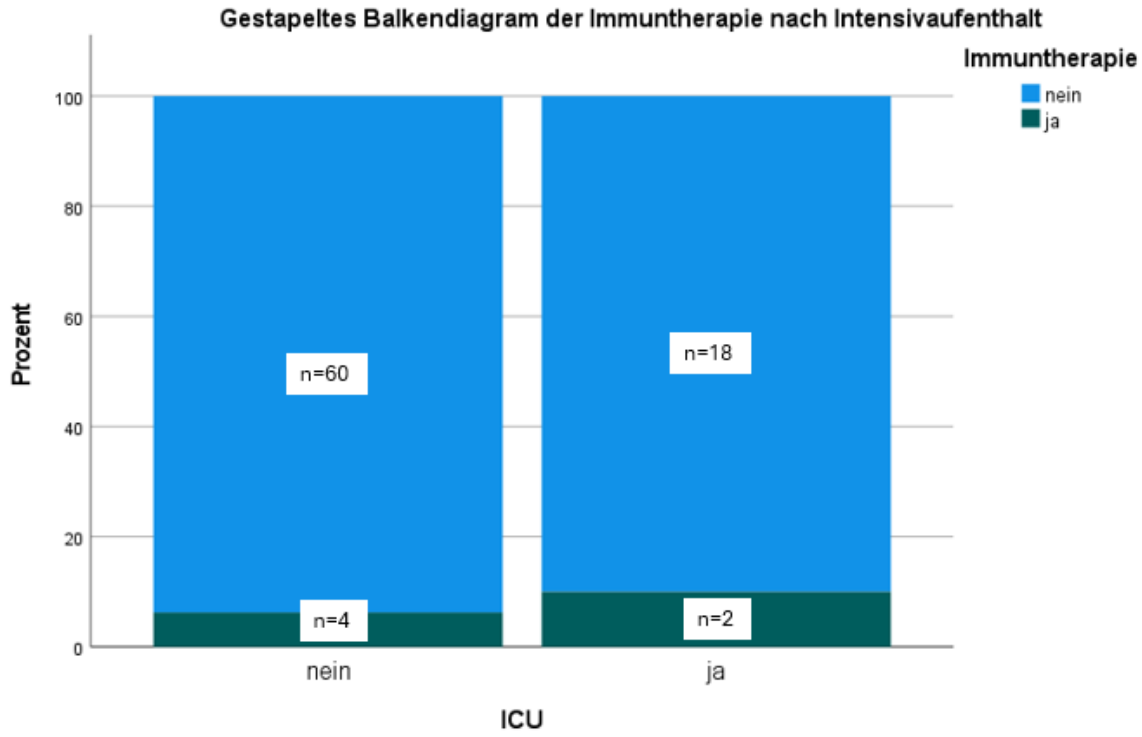


Abbildung 15: Prozentualer Anteil der Immuntherapien an dem Intensivaufenthalt

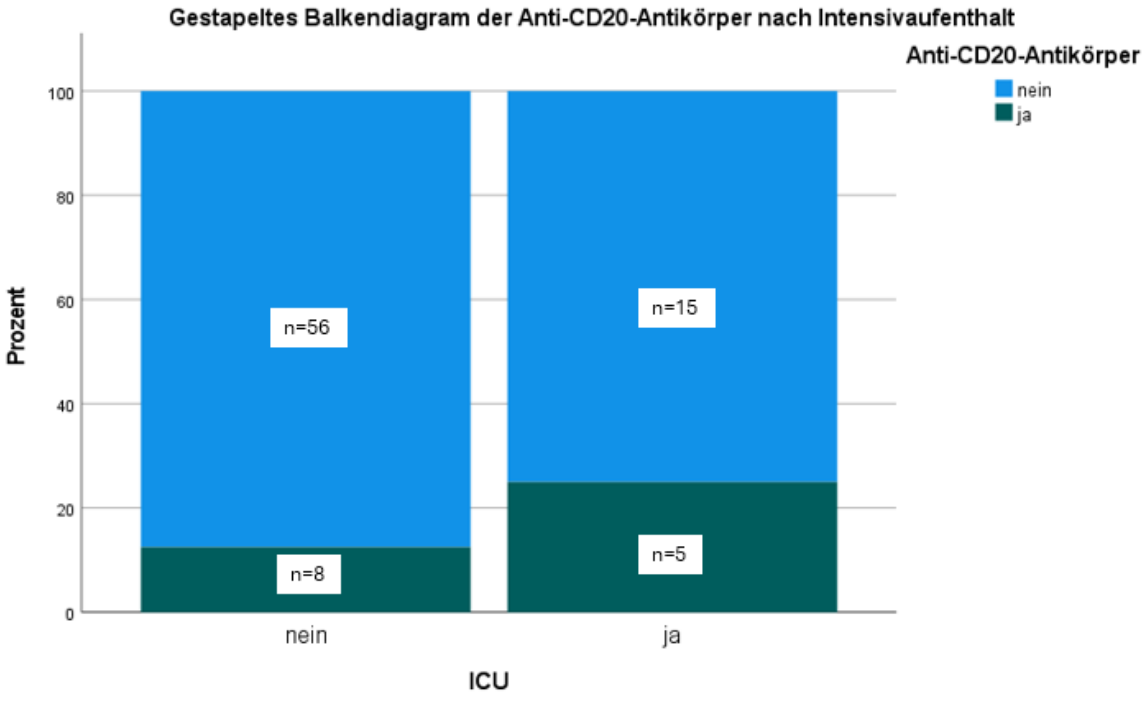


Abbildung 16: Prozentualer Anteil der Anti-CD20-Antikörper an dem Intensivaufenthalt

Patient:innen, die mit IMiDen behandelt wurden benötigten keinen und somit signifikant seltener Sauerstoff (0% vs. 31,9%, p=0,022). Auch hier waren die Ergebnisse der anderen Therapieoptionen nicht signifikant. Ein geringer nicht signifikanter Unterschied bestand hinsichtlich Patient:innen, die mit Anti-CD20-Antikörpern behandelt wurden und etwas häufiger Sauerstoff benötigten (30,8% vs. 26,8%, p=0,766). In der Tendenz galt dies auch für Patient:innen, die eine Immuntherapie erhielten (50% vs. 25,6%, p=0,197). Minimal seltener bekamen dagegen Patient:innen mit zytotoxischer Therapie Sauerstoff (26,3% vs. 27,7%, p=0,906).

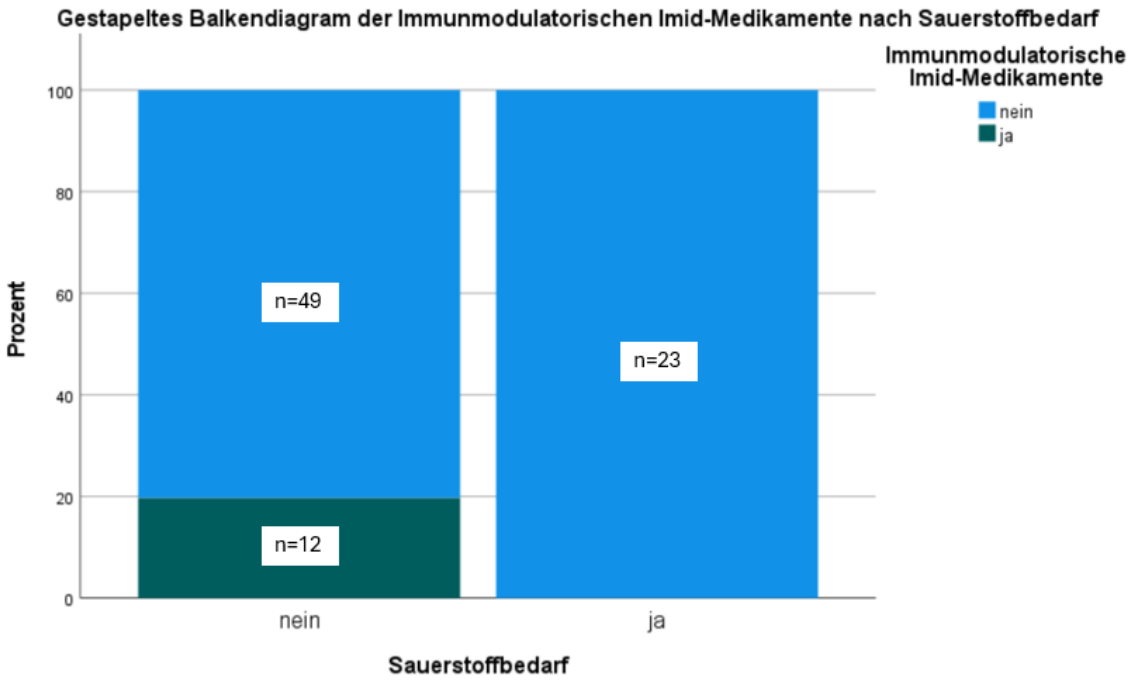


Abbildung 17: Prozentualer Anteil der IMiDe an dem Sauerstoffbedarf

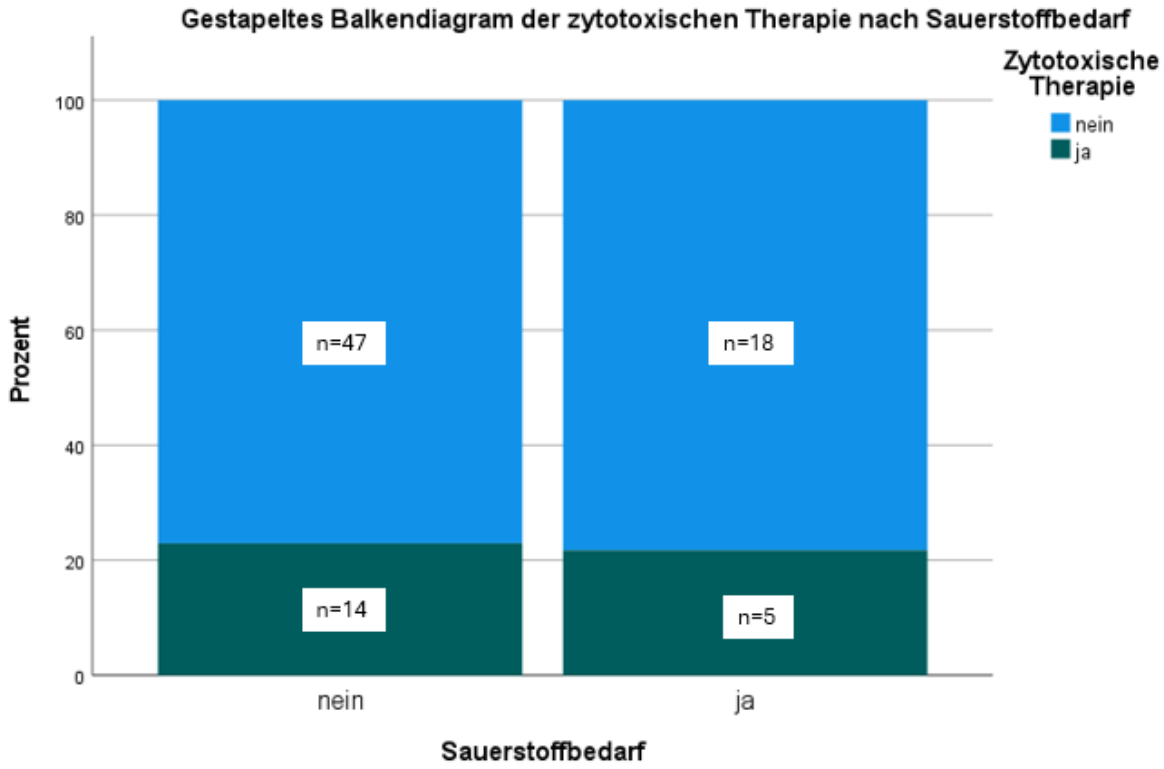


Abbildung 18: Prozentualer Anteil der zytotoxischen Therapien an dem Sauerstoffbedarf

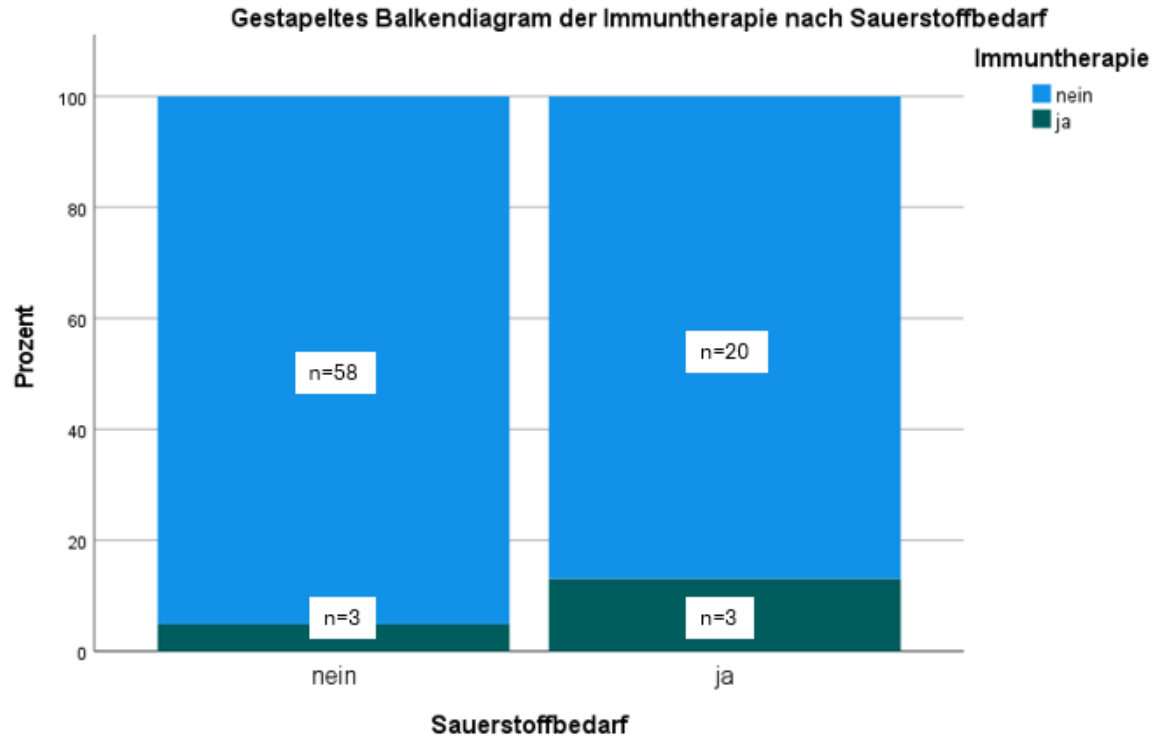


Abbildung 19: Prozentualer Anteil der Immuntherapien an dem Sauerstoffbedarf

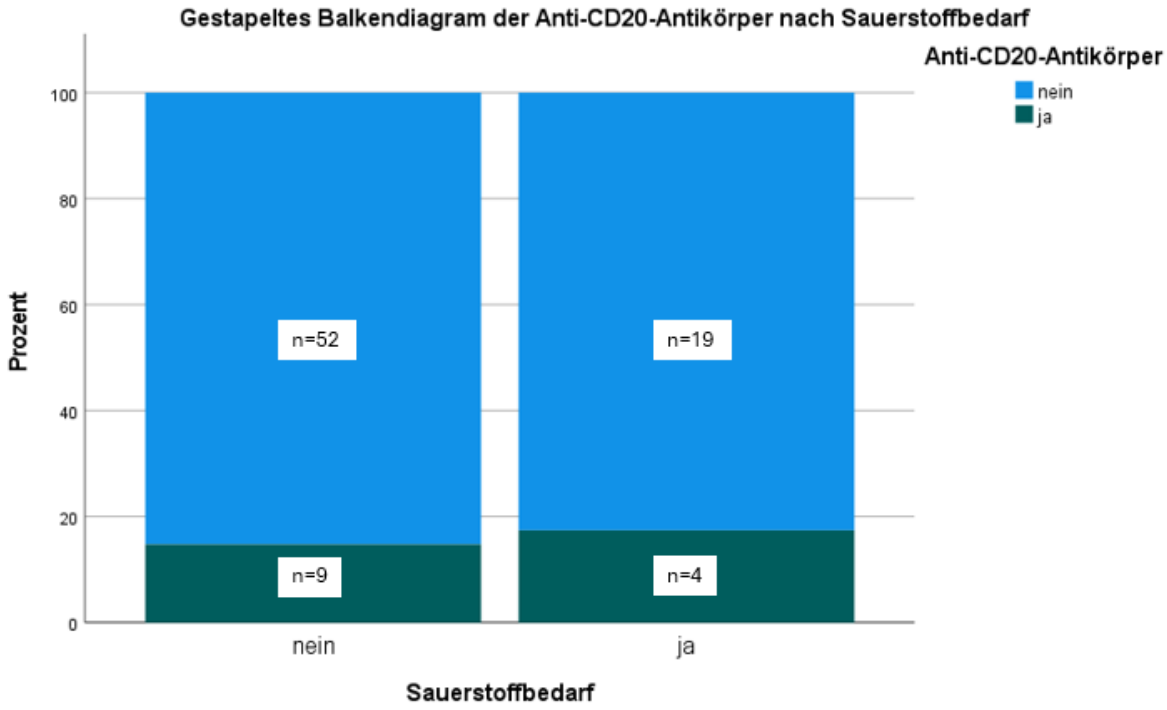


Abbildung 20: Prozentualer Anteil der Anti-CD20-Antikörper an dem Sauerstoffbedarf

Alle Ergebnisse im Hinblick auf den Aufenthalt über drei Tage waren nicht signifikant. Marginal häufiger lagen Patient:innen mit Anti-CD20-Antikörper- (53,8% vs. 46,5%, p=0,625), zytotoxischer (52,6% vs. 46,2%, p=0,619) oder Immuntherapie (66,7% vs. 46,2%, p=0,332) länger als drei Tage stationär. Patienten, die mit IMiDen behandelt wurden, blieben dagegen seltener länger als drei Tage im Krankenhaus (25% vs. 51,4%, p=0,09).

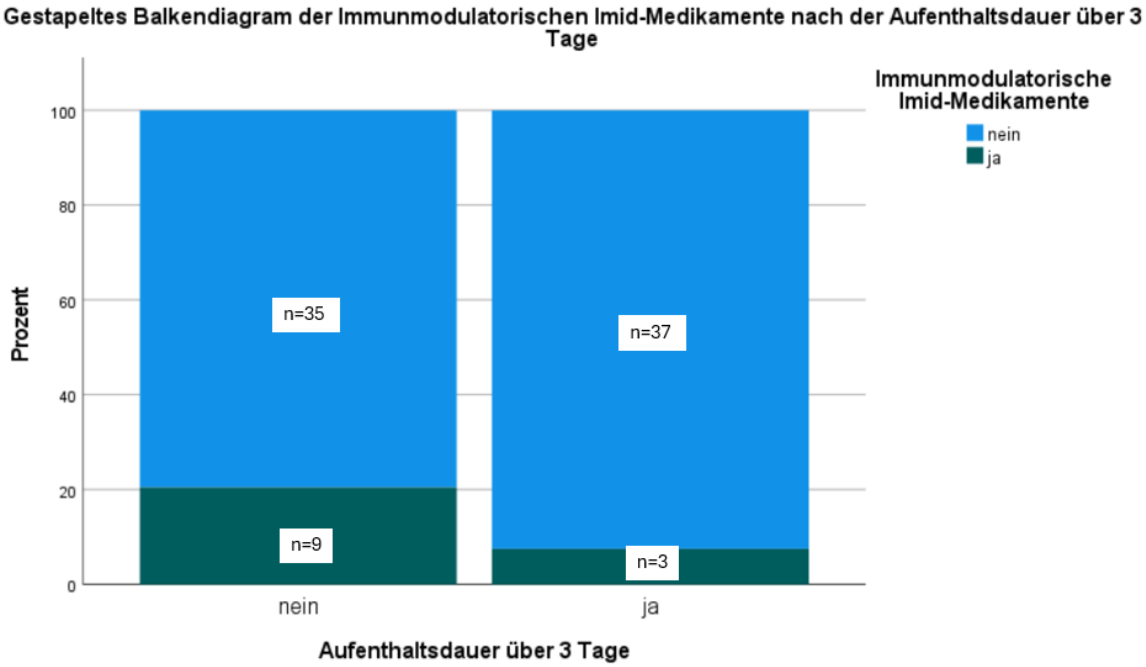


Abbildung 21: Prozentualer Anteil der IMiDe an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen

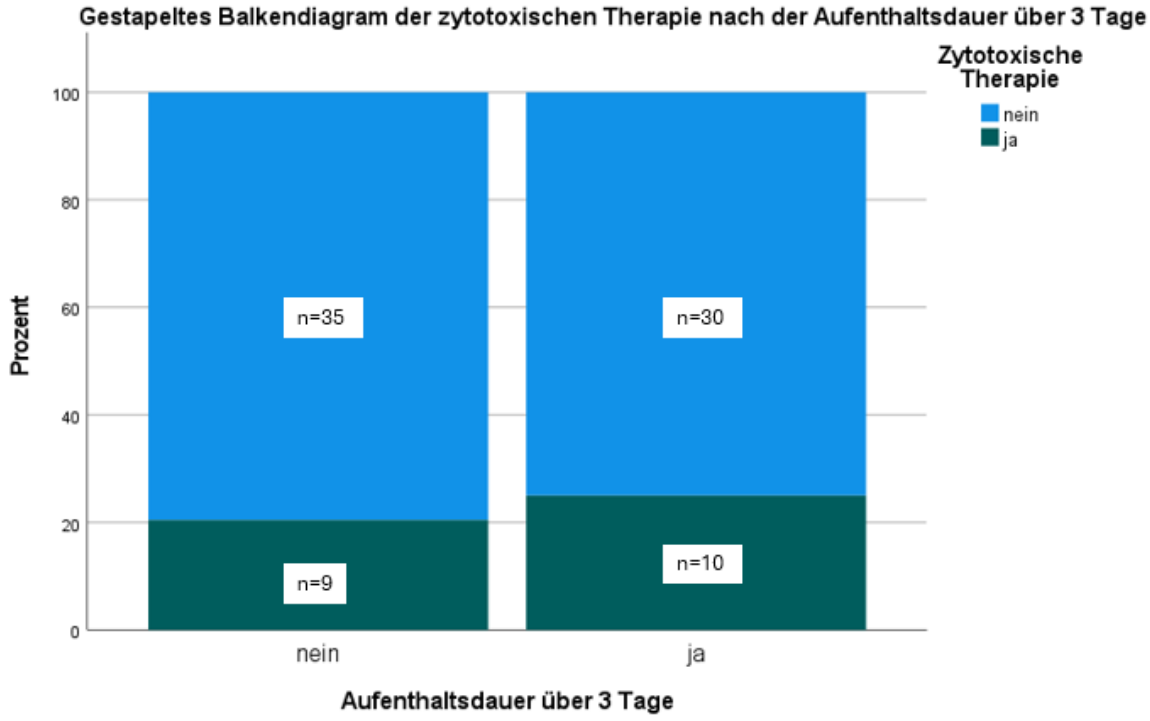


Abbildung 22: Prozentualer Anteil der zytotoxischen Therapie an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen

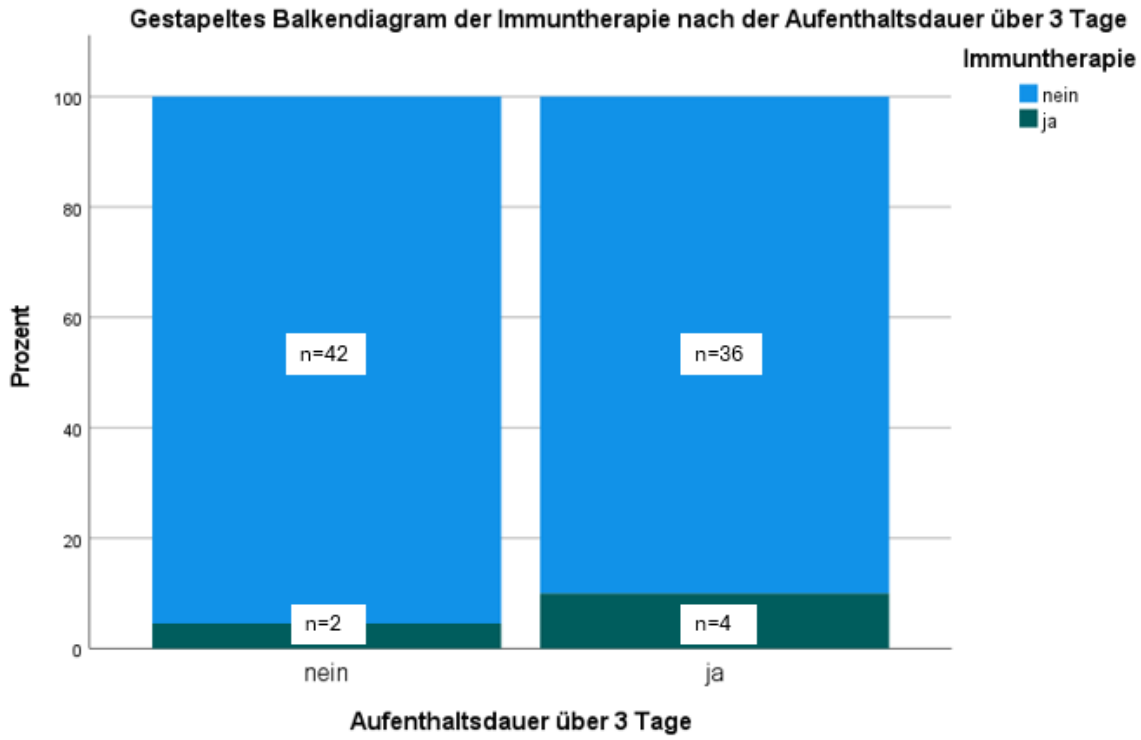


Abbildung 23: Prozentualer Anteil der Immuntherapie an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen

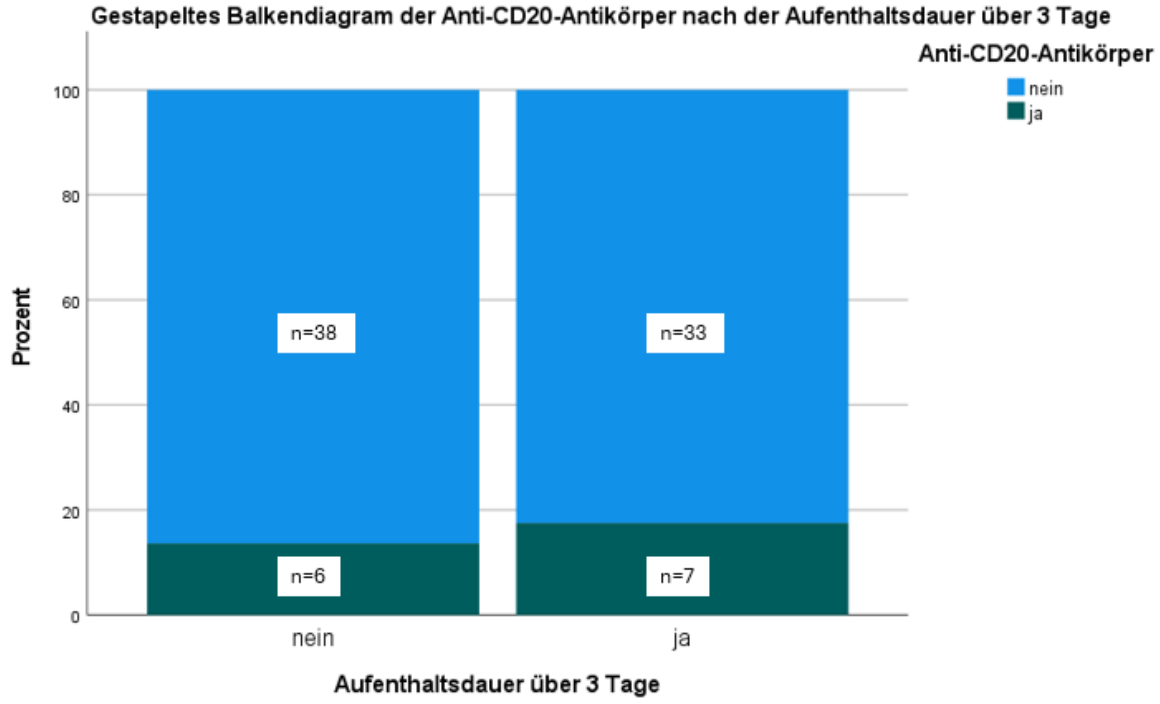


Abbildung 24: Prozentualer Anteil der Anti-CD-20-Antikörper an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen

4.2.4 Einfluss der Vorerkrankungen auf die Schwere der Coronainfektion

Bei den Vorerkrankungen wurden kardiovaskuläre und Lungenvorerkrankungen sowie Diabetes mellitus im Einzelnen ausgewertet. Personen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und Diabetes mellitus kamen signifikant häufiger auf die ICU (31,9% vs. 13,5%, p=0,049) und (60% vs. 18,9%, p=0,004). Tendenziell kamen Patient:innen mit einer Lungenerkrankung ebenfalls häufiger auf die ICU (30% vs. 23%, p=0,624).

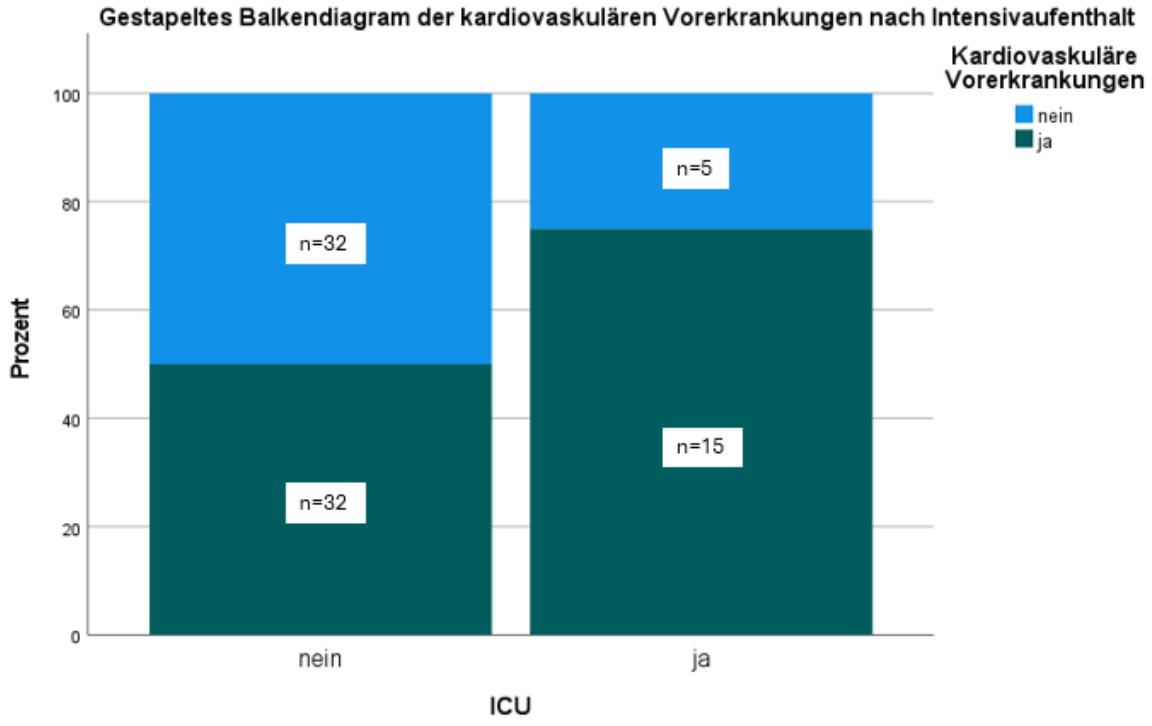


Abbildung 25: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen am Intensivaufenthalt

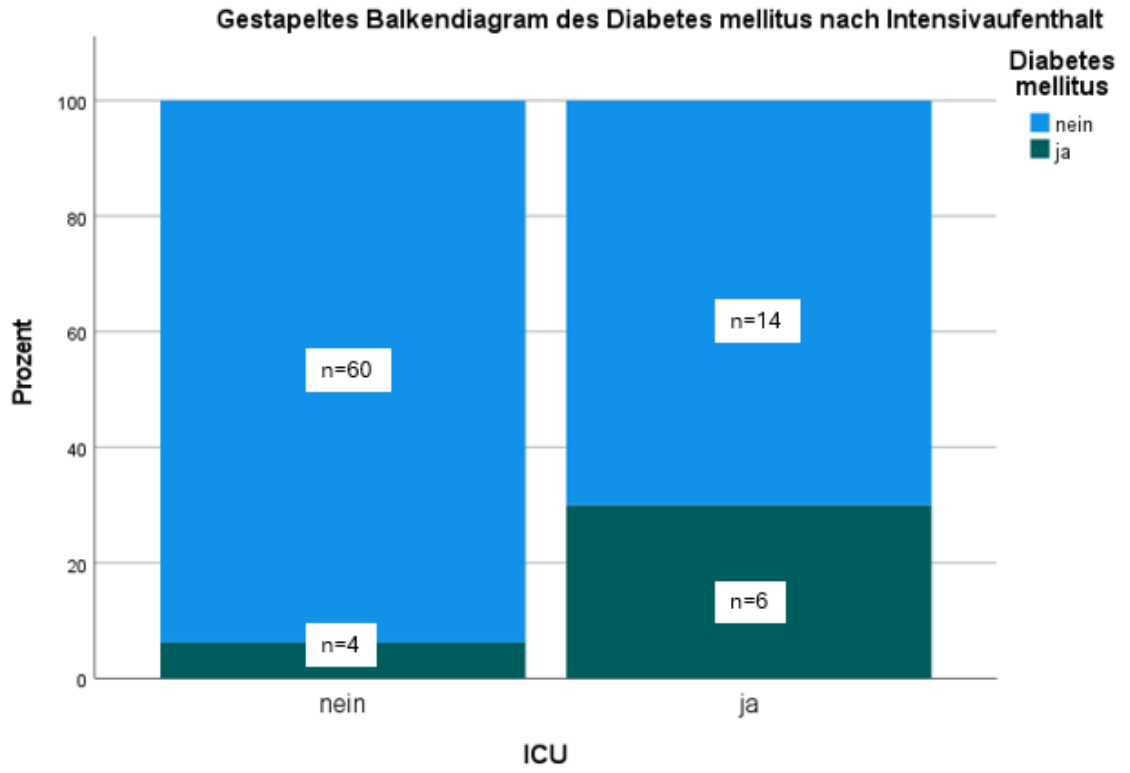


Abbildung 26: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Diabetes mellitus am Intensivaufenthalt

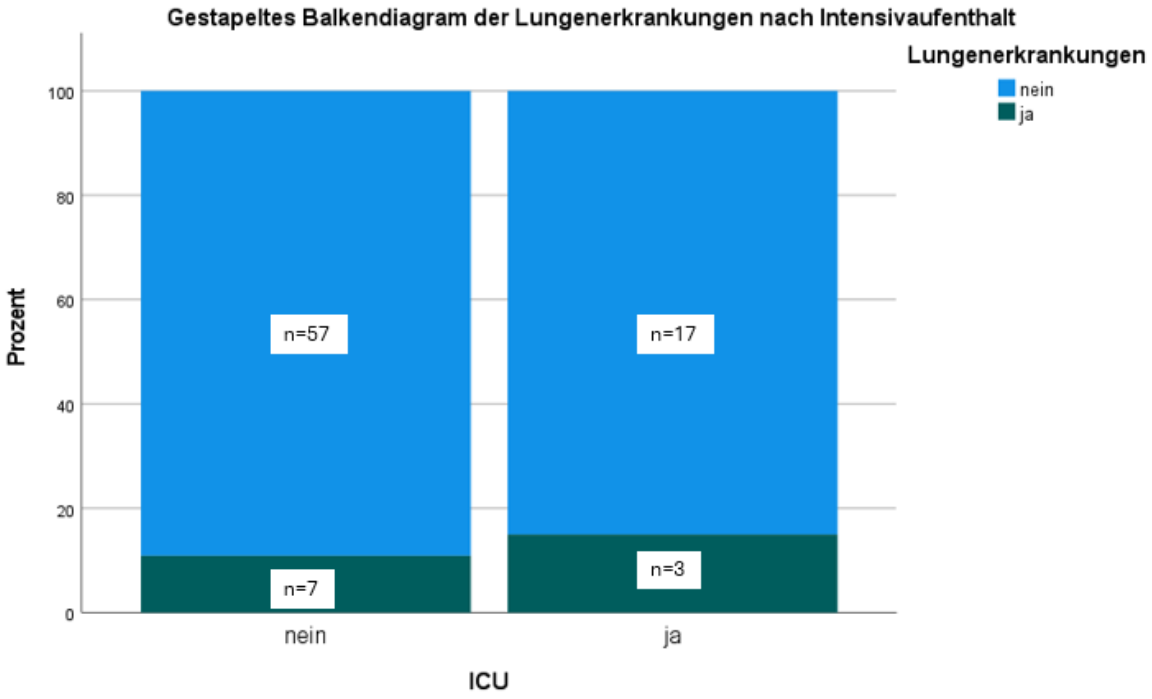


Abbildung 27: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Lungenerkrankungen am Intensivaufenthalt

Sauerstoff brauchten signifikanter häufiger Personen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (38,3% vs. 13,5%, p=0,011) und Diabetes mellitus (70% vs. 21,6%, p=0,001). Wenn Personen eine Lungenerkrankung hatten, benötigten diese ebenfalls tendenziell häufiger Sauerstoff (50% vs. 24,3%, p=0,087).

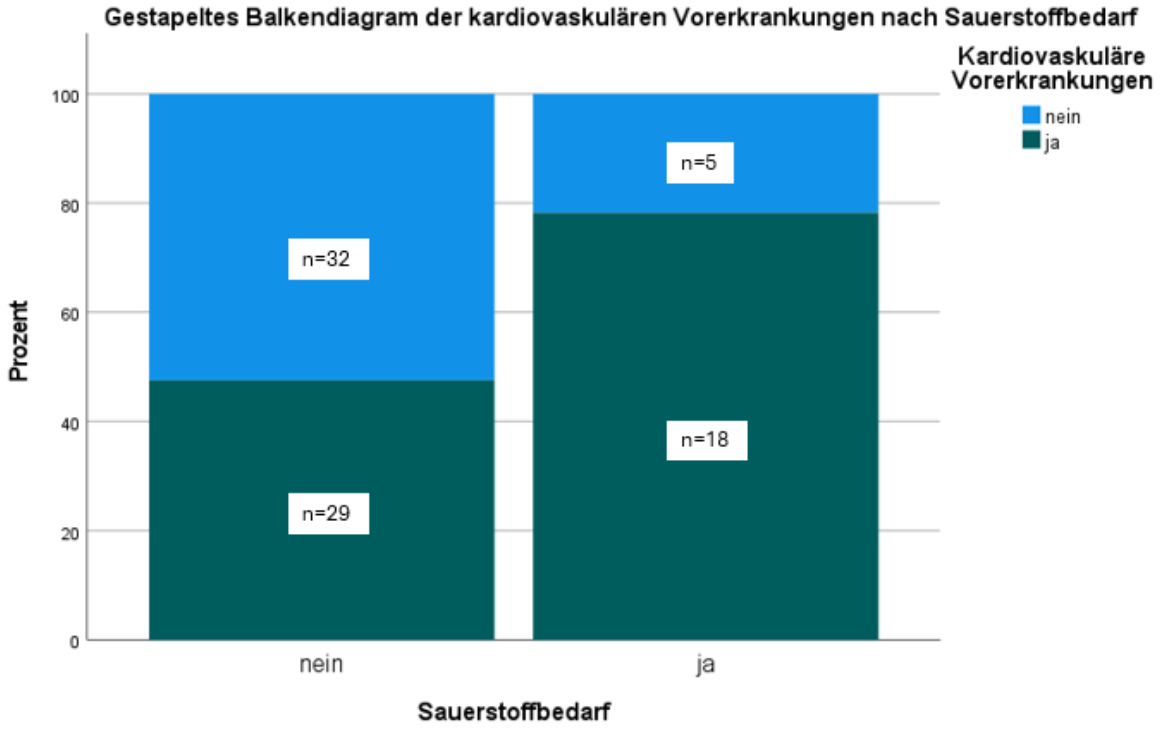


Abbildung 28: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen am Sauerstoffbedarf

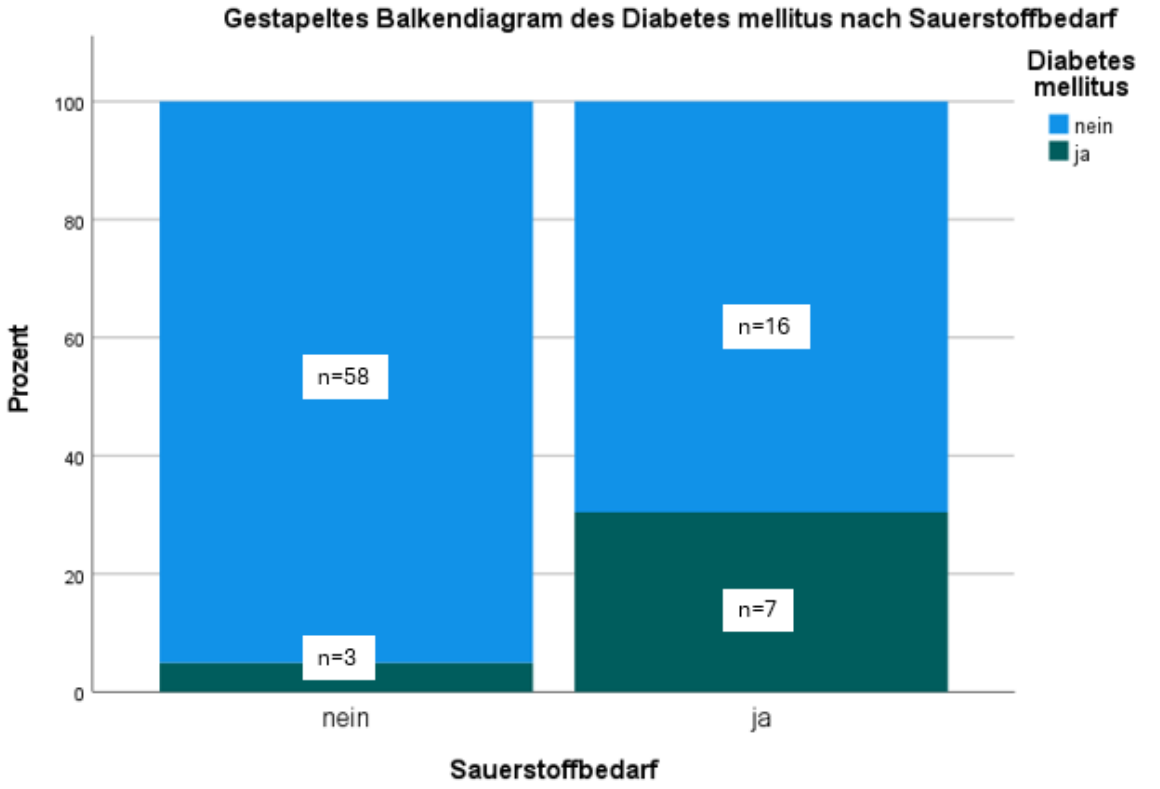


Abbildung 29: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Diabetes mellitus am Sauerstoffbedarf

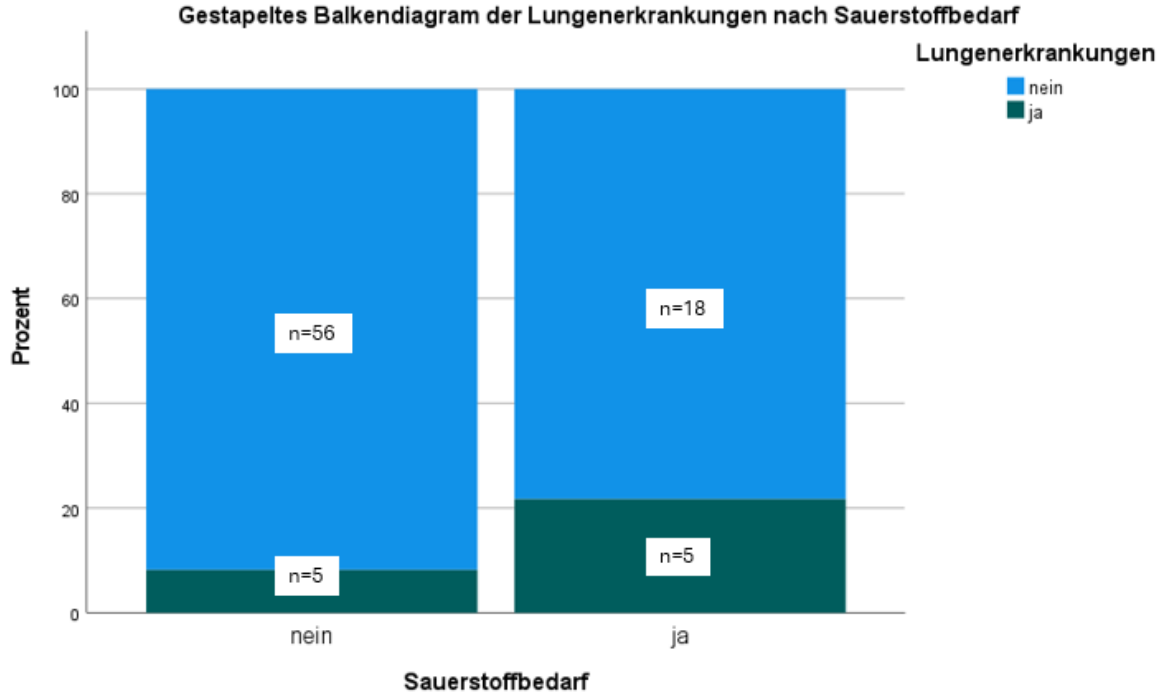


Abbildung 30: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Lungenerkrankungen am Sauerstoffbedarf

Patient:innen mit Vorerkrankungen mussten außerdem tendenziell häufiger länger als drei Tage stationär behandelt werden. Das zeigten die Ergebnisse sowohl für kardiovaskuläre Vorerkrankungen (55,3% vs. 37,8%, p=0,111) und Diabetes mellitus (70% vs. 44,6%, p=0,131) als auch für Vorerkrankungen der Lunge (70% vs. 44,6%, p=0,131).

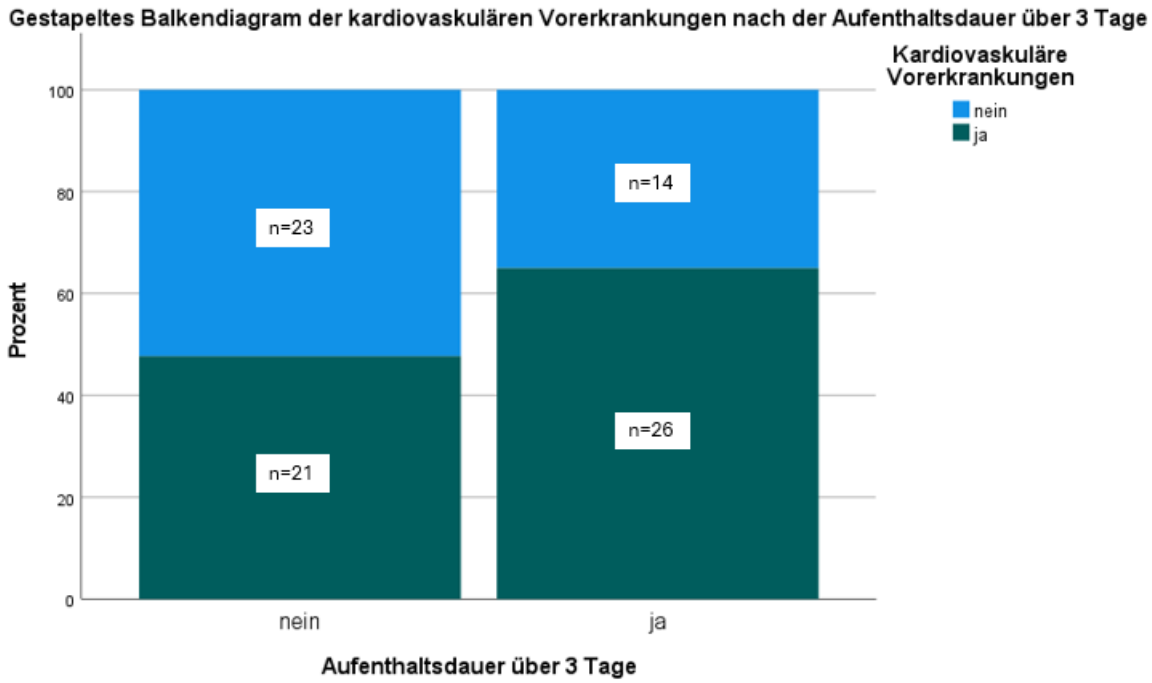


Abbildung 31: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen

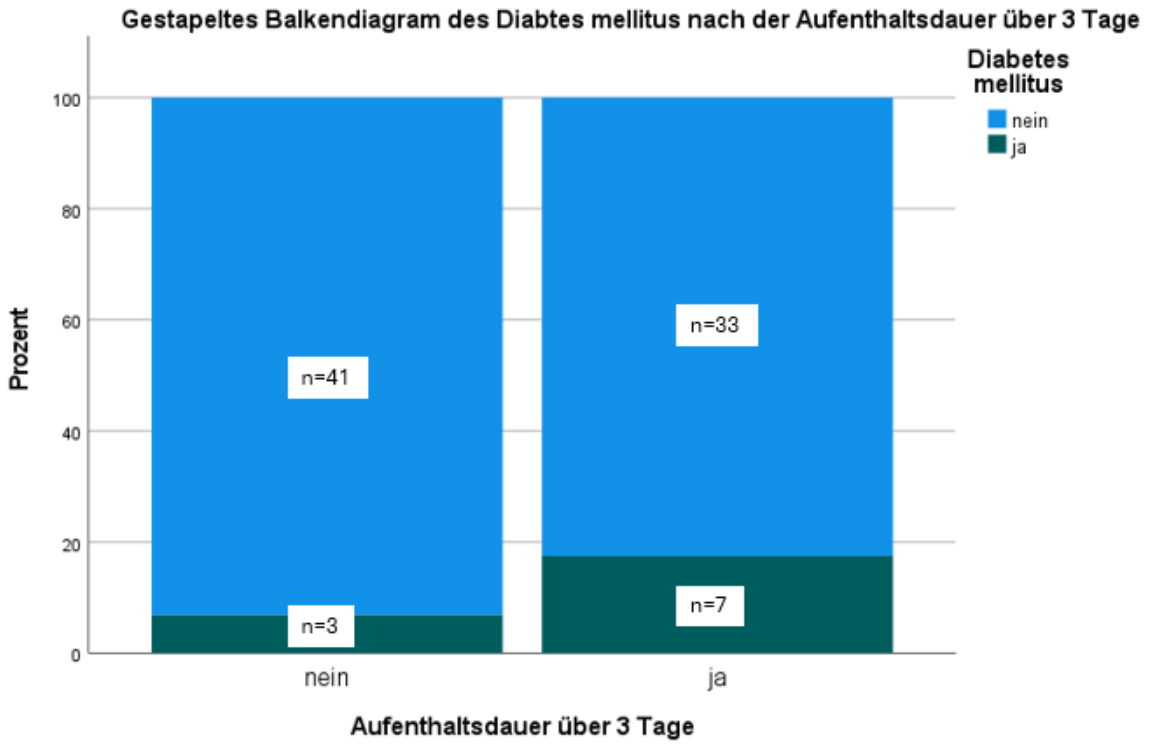


Abbildung 32: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Diabetes mellitus an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen

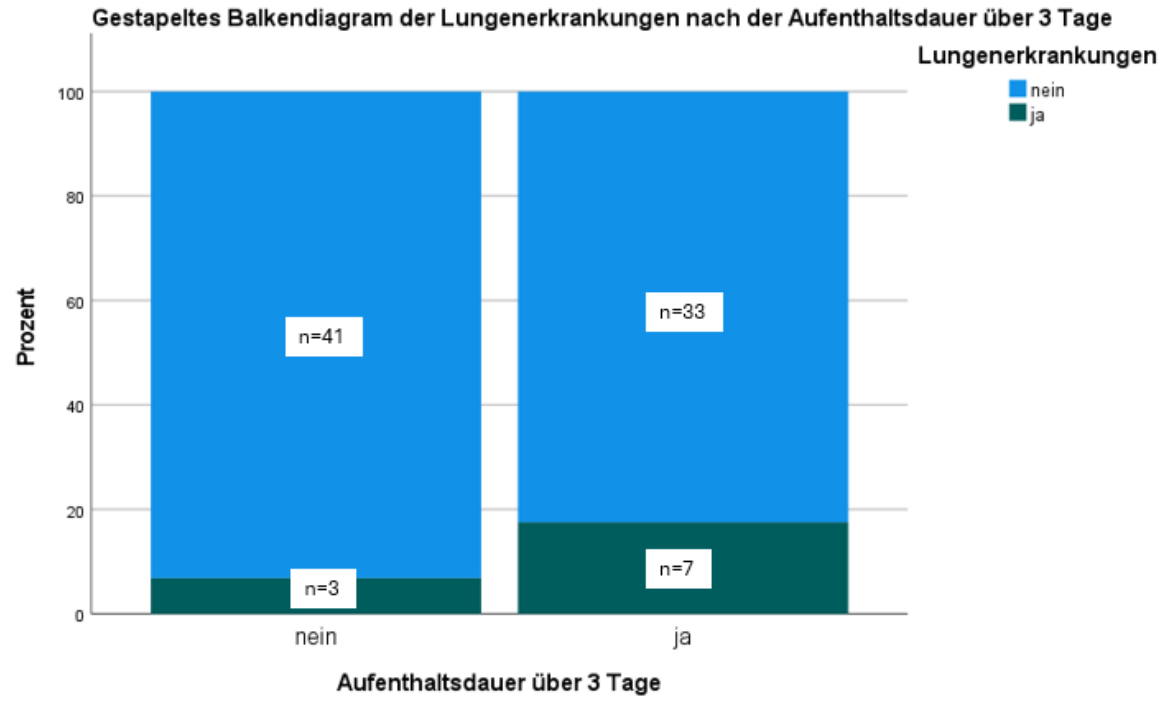


Abbildung 33: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Lungenerkrankungen an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen

4.2.5 Einfluss der SARS-CoV-2-Variante auf die Schwere der Coronainfektion

Um den Einfluss der SARS-CoV-2-Variante auf die Schwere der Infektion zu untersuchen wurden die Patient:innen in Gruppen vor Omikron und nach Omikron unterteilt. Die Grenze hierfür wurde am 27.12.2021 gesetzt, da nicht bei allen Patient:innen eine Typisierung erfolgte. Die Analyse ergab, dass Patient:innen mit einer Infektion mit der SARS-CoV-2-Variante Omikron tendenziell häufiger intensivmedizinische Behandlung benötigten (26,7% vs. 16,7%, p=0,331). Dies galt ebenso für den Sauerstoffbedarf (30% vs. 20,8%, p=0,395). Patient:innen, die vor der Zeit der Variante Omikron infiziert waren mussten dagegen tendenziell häufiger länger als drei Tage stationär behandelt werden (41,7% vs. 62,5%, p=0,084).

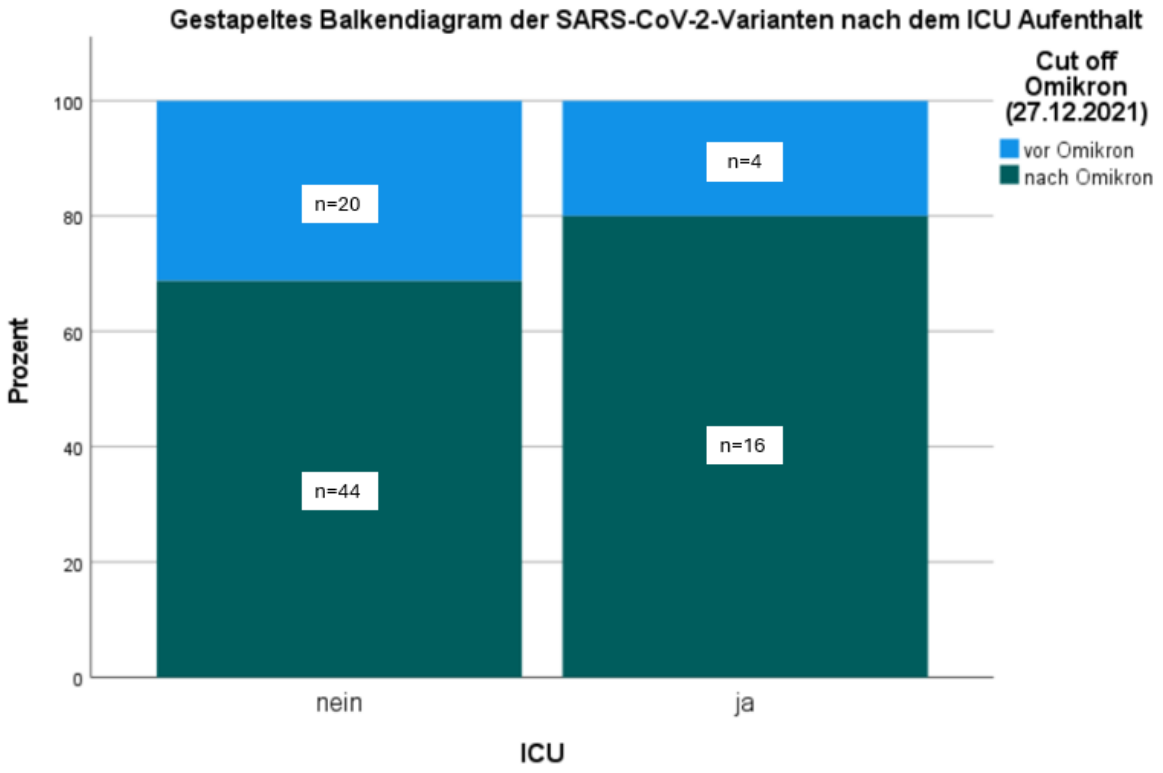


Abbildung 34: Prozentualer Anteil der SARS-CoV-2-Varianten am Intensivaufenthalt

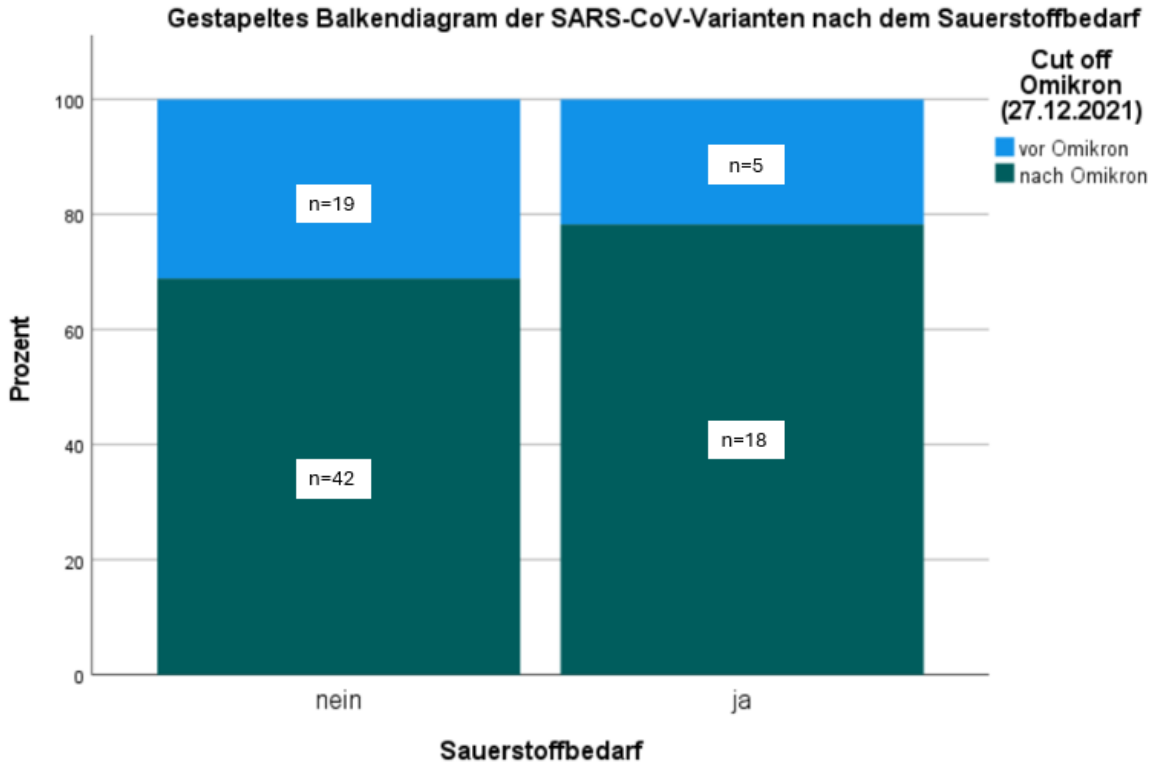


Abbildung 35: Prozentualer Anteil der SARS-CoV-2-Varianten am Sauerstoffbedarf

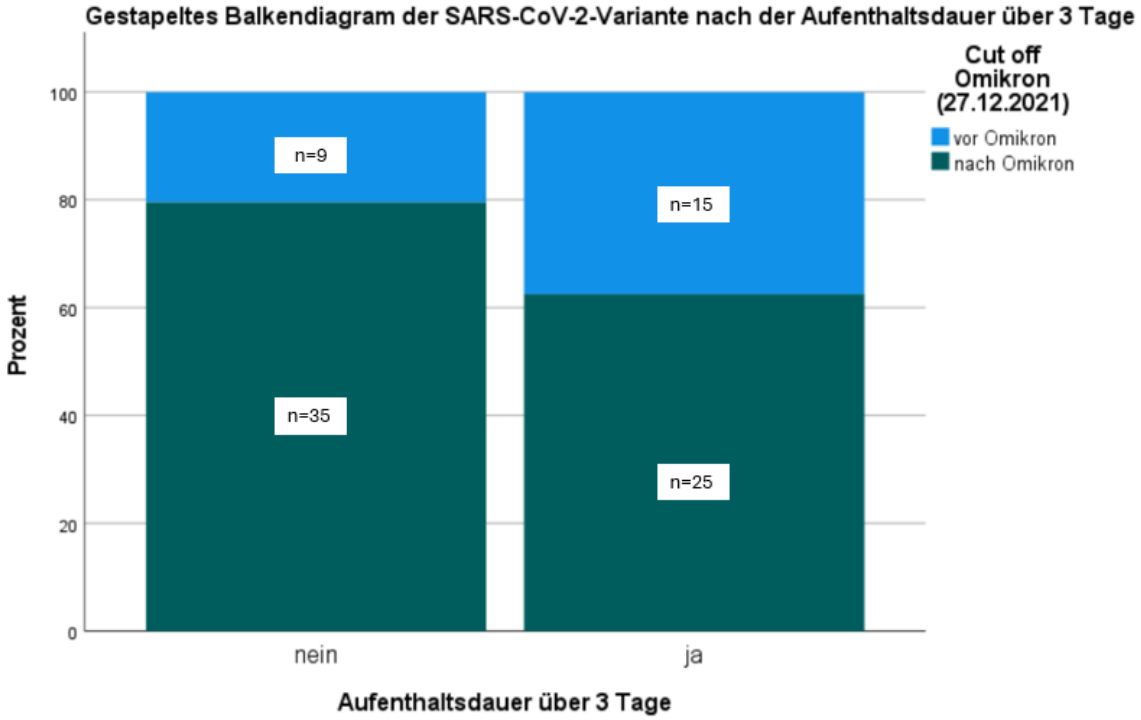


Abbildung 36: Prozentualer Anteil der SARS-CoV-2-Varianten an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen

4.2.6 Einfluss der Impftiter auf die Schwere der Coronainfektion

Mit Blick auf den Schutz vor einem schweren COVID-19-Verlauf durch eine Drittimpfung wurden Patient:innen, die vor der Infektion geboostert waren, mit solchen verglichen, die ihre Drittimpfung zum Zeitpunkt ihrer SARS-CoV-2-Infektion noch nicht erhalten haben. Dabei war signifikant, dass Menschen, die bereits eine Boosterung erhalten haben, häufiger Sauerstoff brauchten (38,1% vs. 16,7%, p=0,028). Es stellte sich eine Tendenz heraus, dass Personen mit Drittimpfung häufiger auf die ICU kamen (31% vs. 16,7%, p=0,124). Geboosterte mussten jedoch tendenziell seltener länger als drei Tage bleiben (52,4% vs. 42,9%, p=0,382).

Hinsichtlich der Titerhöhen zeigte sich, dass Personen auf der ICU tendenziell höhere Spike-RBD-Titer aufwiesen (4444,81 AU/ml vs. 3027,01 AU/ml, p=0,226). Das Spike-Trimer dagegen war bei Personen, die intensivpflichtig waren in der Tendenz niedriger als bei denen ohne Intensivaufenthalt (1051,77 BAU/ml vs. 1244,25 BAU/ml, p=0,503). Bei Patient:innen mit Sauerstoffbedarf fielen sowohl der Spike-RBD- als auch der Spike-Trimer-Titer tendenziell niedriger aus (2998,62 AU/ml vs. 3446,07 AU/ml, p=0,271 und 936,18 BAU/ml vs. 1288,94 BAU/ml, p=0,842). Ebenso waren die Titer derjenigen Patient:innen eher niedriger, die länger als drei Tage stationär behandelt werden mussten (2677,65 AU/ml vs. 4036,03 AU/ml, p=0,877 und 722,56 BAU/ml vs. 1412,49 BAU/ml, p=0,269).

In der Gruppe der drittgeimpften Personen war der durchschnittliche Wert der Spike-RBD-Titer bei den intensivpflichtigen Patient:innen tendenziell höher (6400,24 AU/ml vs. 3670,95 AU/ml, p=0,094). Der Spike-Trimer-Titer war bei diesen Patient:innen dagegen tendenziell niedriger (1220,8 BAU/ml vs. 1408,97 BAU/ml, p=0,901). Hinsichtlich des Sauerstoffbedarfs haben sauerstoffpflichtige Patient:innen jeweils niedrigere Titer, als Patient:innen ohne Sauerstoffbedarf (4049,54 AU/ml vs. 4744,59 AU/ml, p=0,42 und 1220,8 BAU/ml vs. 1408,97 BAU/ml, p=0,765). In der Tendenz verhält es sich ebenso mit dem Spike-RBD-Titer der Patient:innen, die länger als drei Tage stationär behandelt wurden (3855,58 AU/ml vs. 4912,51 AU/ml, p=0,419). Der Spike-Trimer-Titer war dagegen bei den Personen höher, die über drei Tage lang stationär behandelt werden mussten (1405,76 BAU/ml vs. 1329,47 BAU/ml, p=0,622).

In der Gruppe der Personen ohne Drittimpfung waren die Impftiter der intensivpflichtigen Patient:innen in der Tendenz niedriger, als bei denjenigen Personen, die nicht auf der ICU lagen (45,1 AU/ml vs. 2506,91AU/ml, p=0,245 und 37,6 BAU/ml vs. 1079,52 BAU/ml,

p=0,714). Ebenso verhält es sich bezüglich des Sauerstoffbedarfs, da auch hier die Titer in der Tendenz bei sauerstoffpflichtigen Personen niedriger ausfallen im Vergleich zu Personen ohne Sauerstoffbedarf (108,58 AU/ml vs. 2497,14 AU/ml, p=0,359 und 82,3 BAU/ml vs. 1158,9 BAU/ml, p=0,659). In der Tendenz war der Spike-RBD-Titer bei Personen die über drei Tage stationär behandelt wurden niedriger (1933,7 AU/ml vs. 2601,8 AU/ml, p=0,497). Signifikant niedriger war der Spike-Trimer-Titer bei den Patient:innen mit einer Behandlungsdauer von über drei Tagen (39,36 BAU/ml vs. 1541,62 BAU/ml, p=0,029).

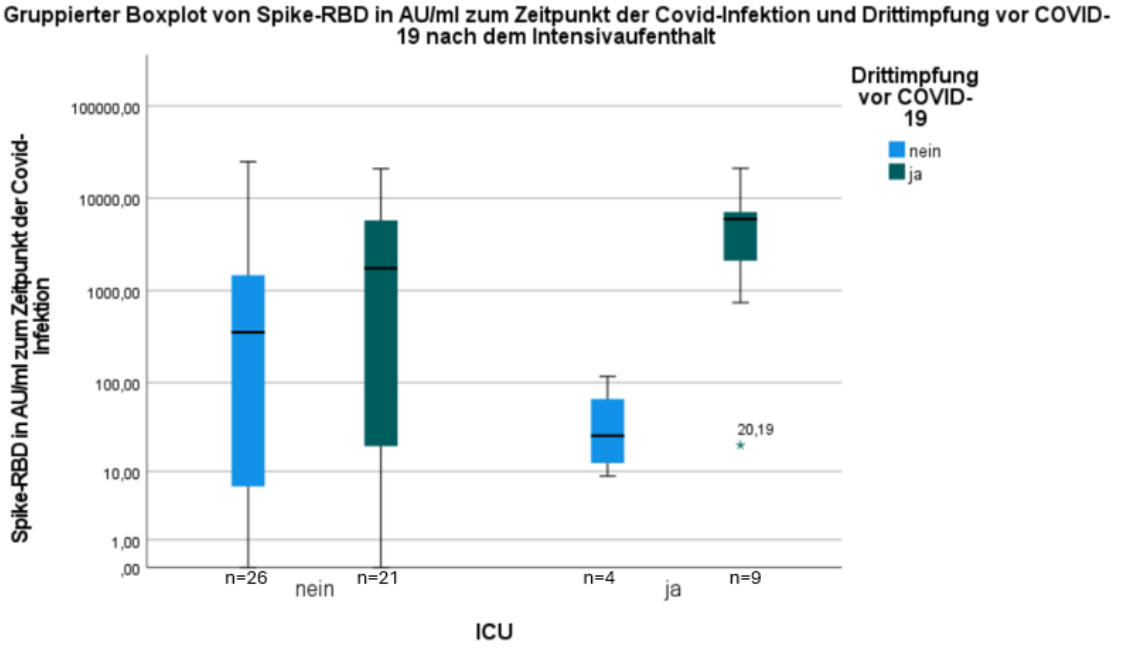


Abbildung 37: Höhe der Spike-RBD-Antikörpertiter in Abhängigkeit vom Intensivaufenthalt und gruppiert nach dem Status der Drittimpfung

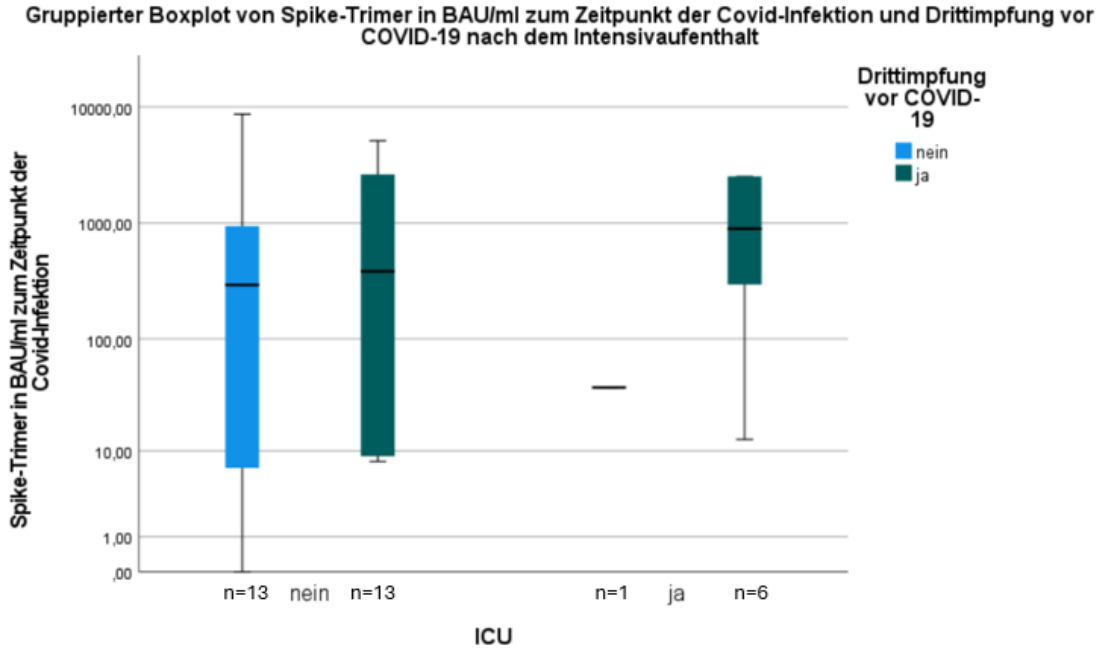


Abbildung 38: Höhe der Spike-Trimer-Antikörpertiter in Abhängigkeit vom Intensivaufenthalt und gruppiert nach dem Status der Drittimpfung

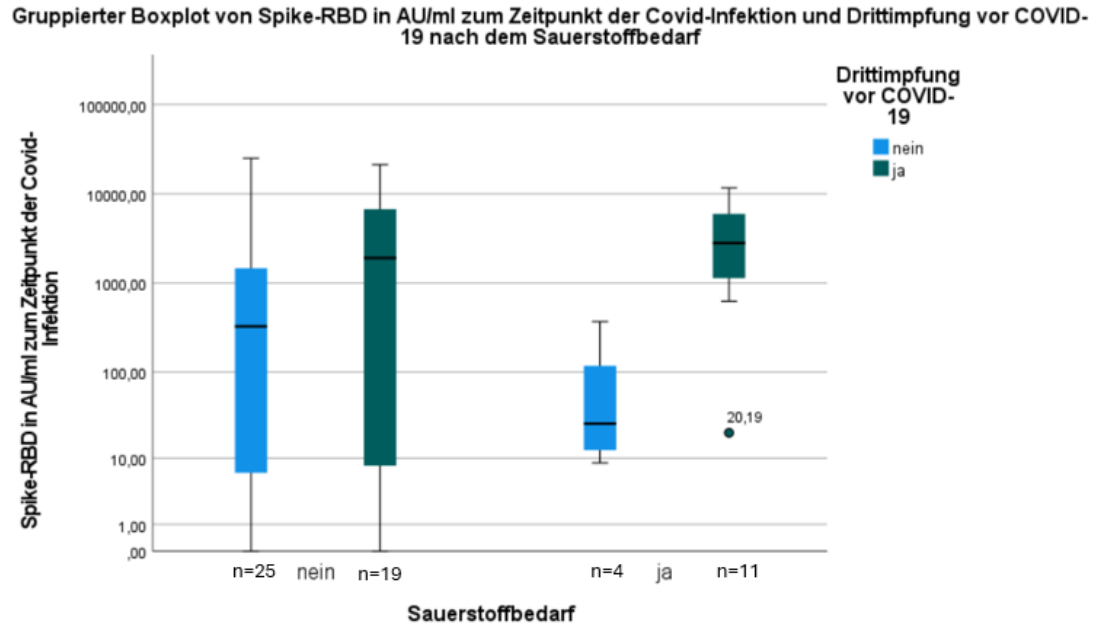


Abbildung 39: Höhe der Spike-RBD-Antikörpertiter in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf und gruppiert nach dem Status der Drittimpfung

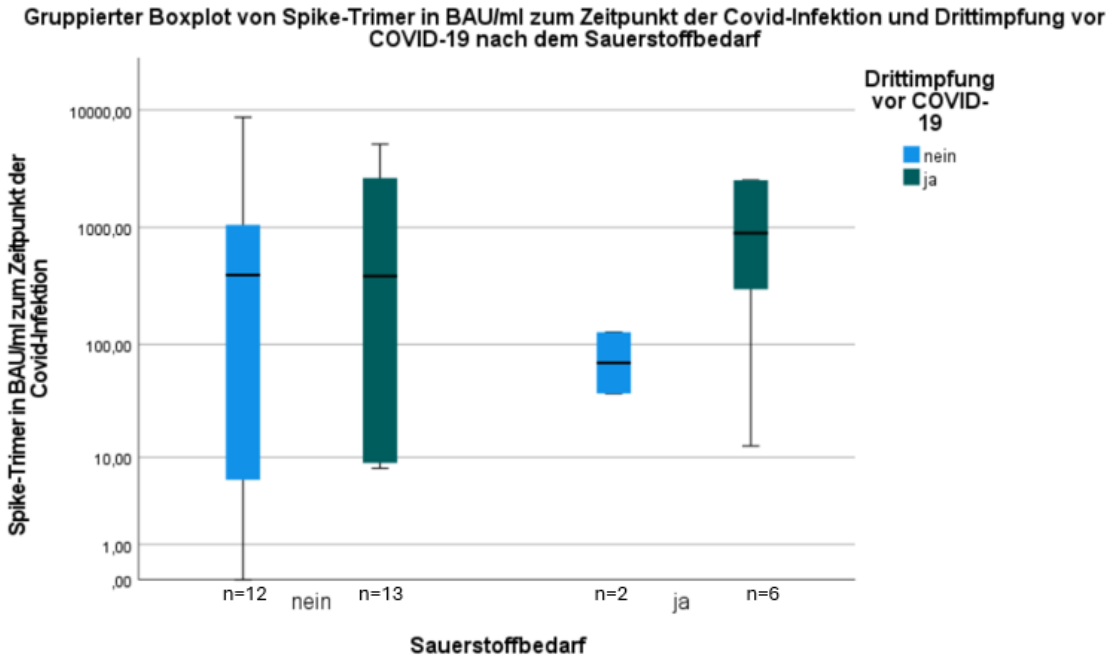


Abbildung 40: Höhe der Spike-Trimer-Antikörpertiter in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf und gruppiert nach dem Status der Drittimpfung

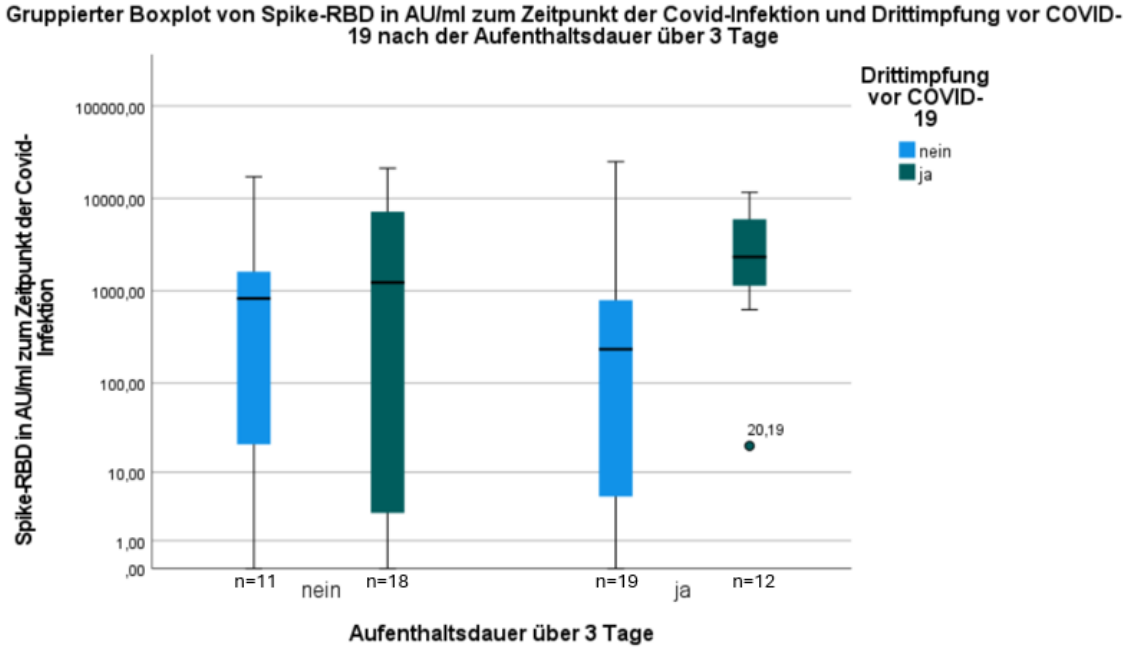


Abbildung 41: Höhe der Spike-RBD-Antikörpertiter in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer über drei Tage und gruppiert nach dem Status der Drittimpfung

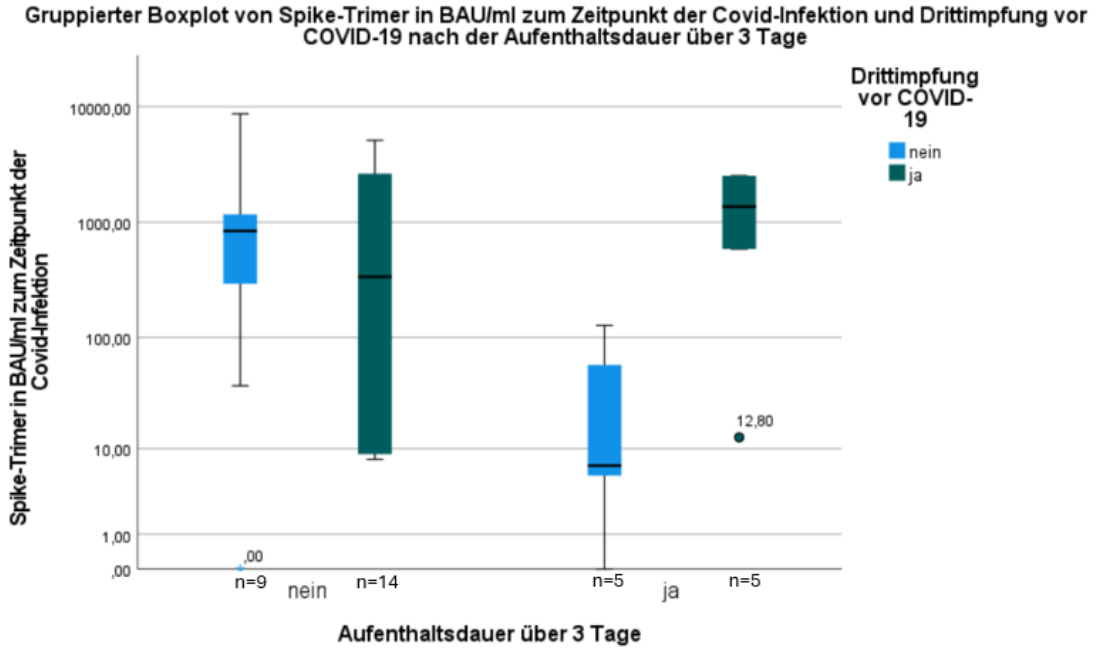


Abbildung 42: Höhe der Spike-Trimer-Antikörpertiter in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer über drei Tage und gruppiert nach dem Status der Drittimpfung

4.2.7 Einfluss des Blutbildes auf die Schwere der Coronainfektion

Das Blutbild zeigt unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Endpunkte. Auf die ICU kamen signifikant häufiger Patient:innen mit einer niedrigen Lymphozytenzahl (1,35 Mrd/l vs. 3,76 Mrd/l, p=0,046). Auch bei der Neutrophilenzahl und den Leukozyten ist eine Tendenz zu erkennen. So kamen Patient:innen mit hoher Neutrophilenzahl eher auf ICU als solche mit niedriger (9,5 Mrd/l vs. 5,61 Mrd/l, p=0,156). Ebenso verhält es sich mit den Leukozyten (12,21 Mrd/l vs. 8,65 Mrd/l, p=0,121).

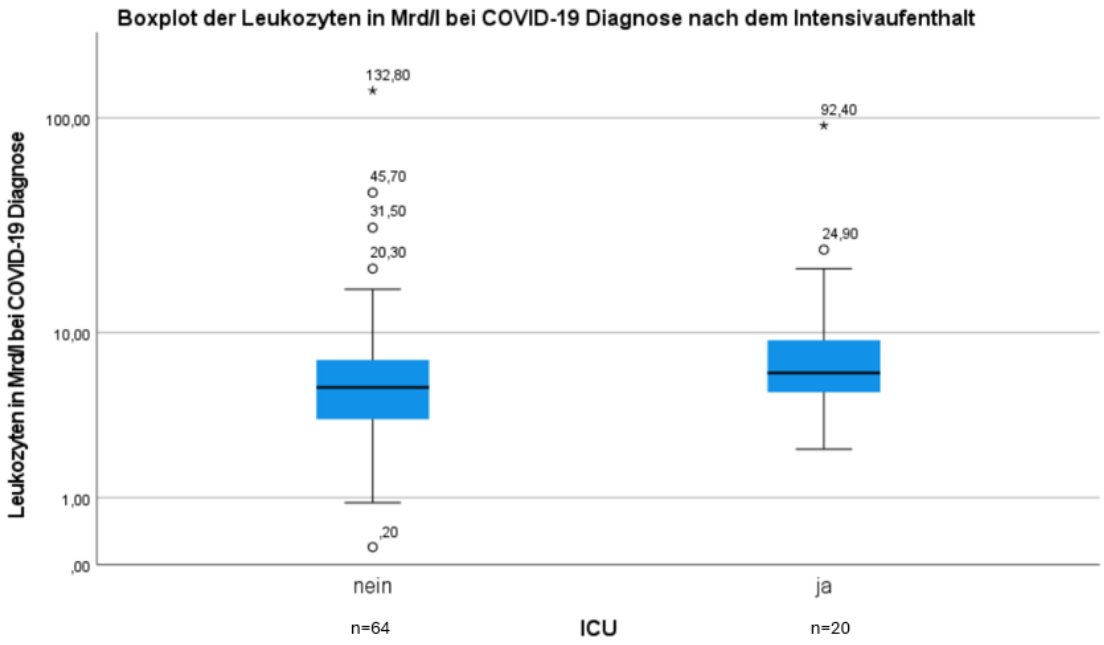


Abbildung 43: Höhe der Leukozyten in Abhängigkeit vom Intensivaufenthalt

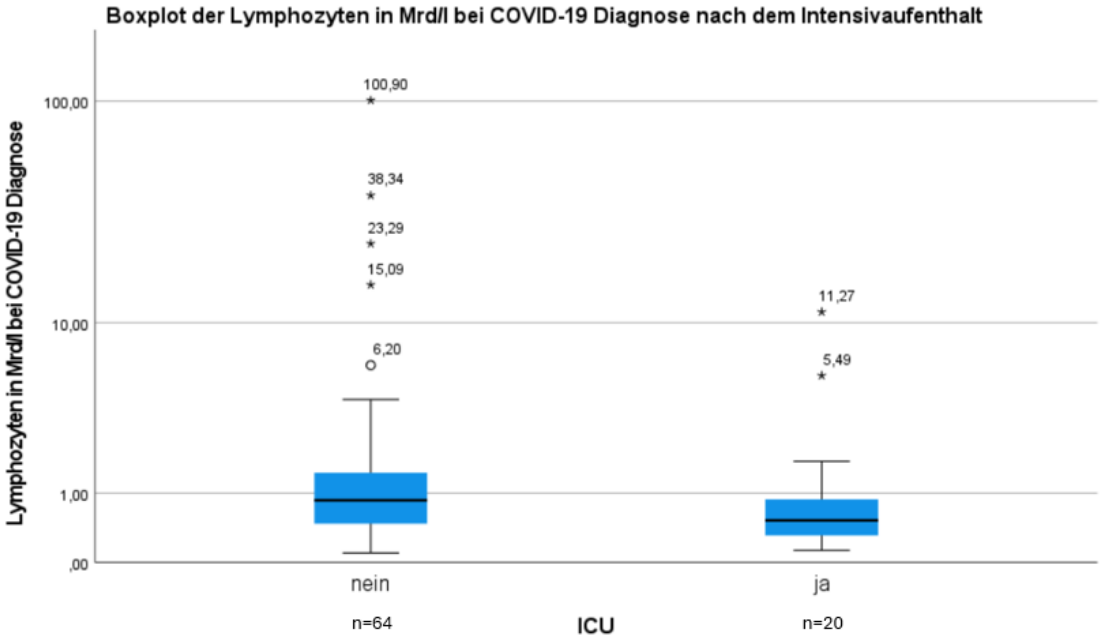


Abbildung 44: Höhe der Lymphozyten in Abhängigkeit vom Intensivaufenthalt

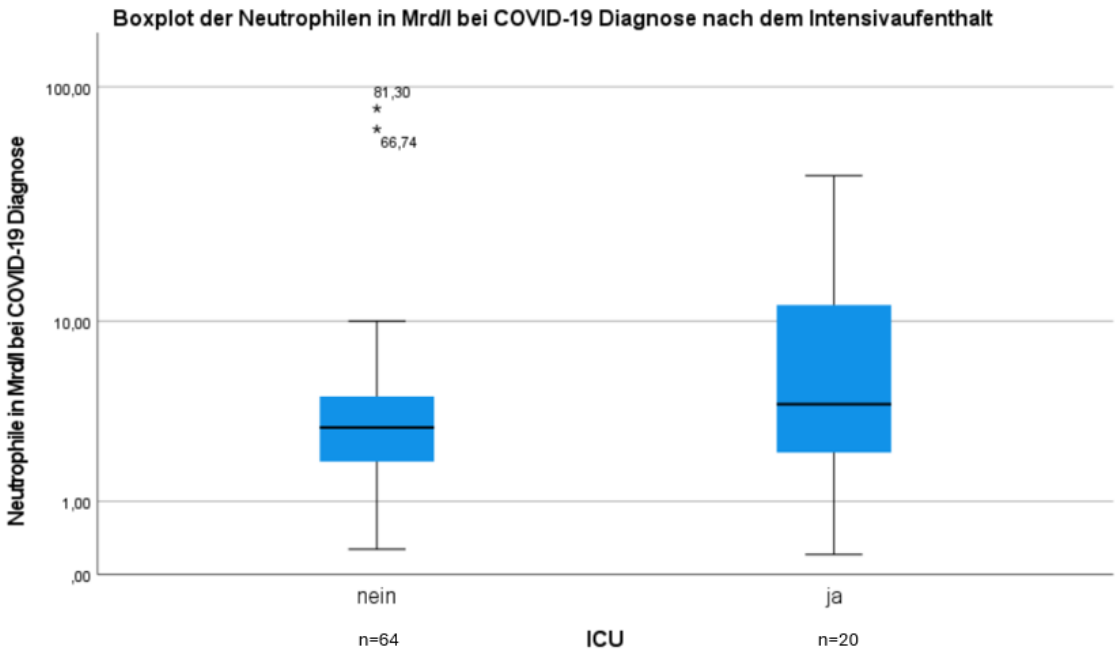


Abbildung 45: Höhe der Neutrophilen in Abhängigkeit vom Intensivaufenthalt

Personen mit höheren Leukozyten bekamen zudem signifikant häufiger Sauerstoff (16,93 Mrd/l vs. 6,7 Mrd/l, p=0,045) und auch diejenigen mit einer höheren Neutrophilen- (11,82 Mrd/l vs. 4,55 Mrd/l, p=0,02) und Lymphozytenzahl (5,58 Mrd/l vs. 2,29 Mrd/l, p=0,029) betraf dies.

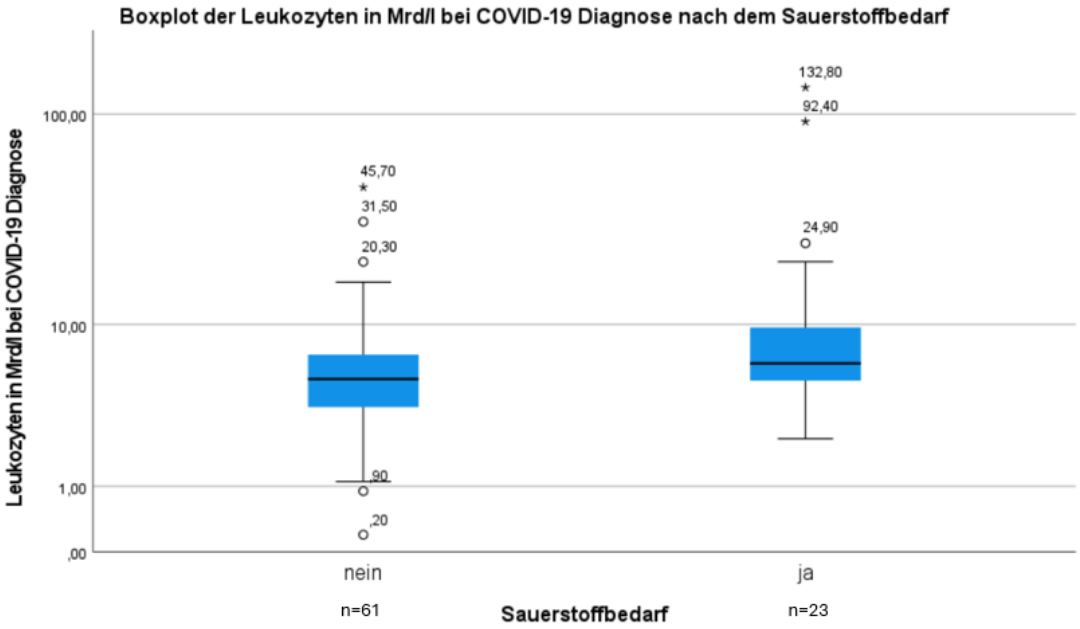


Abbildung 46: Höhe der Leukozyten in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf

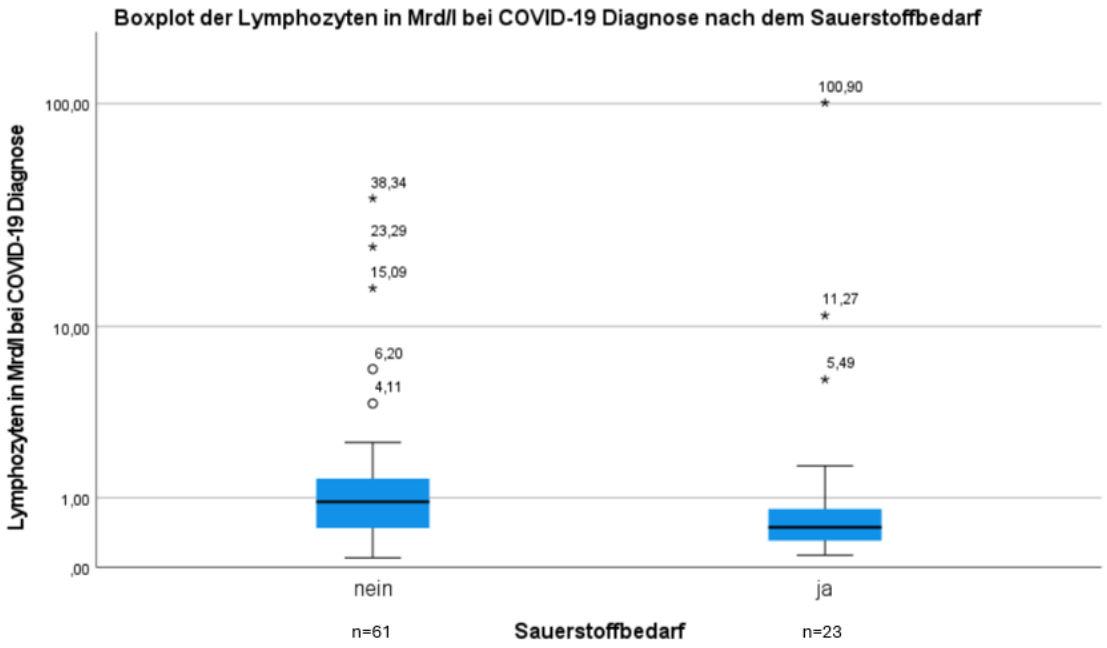


Abbildung 47: Höhe der Lymphozyten in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf

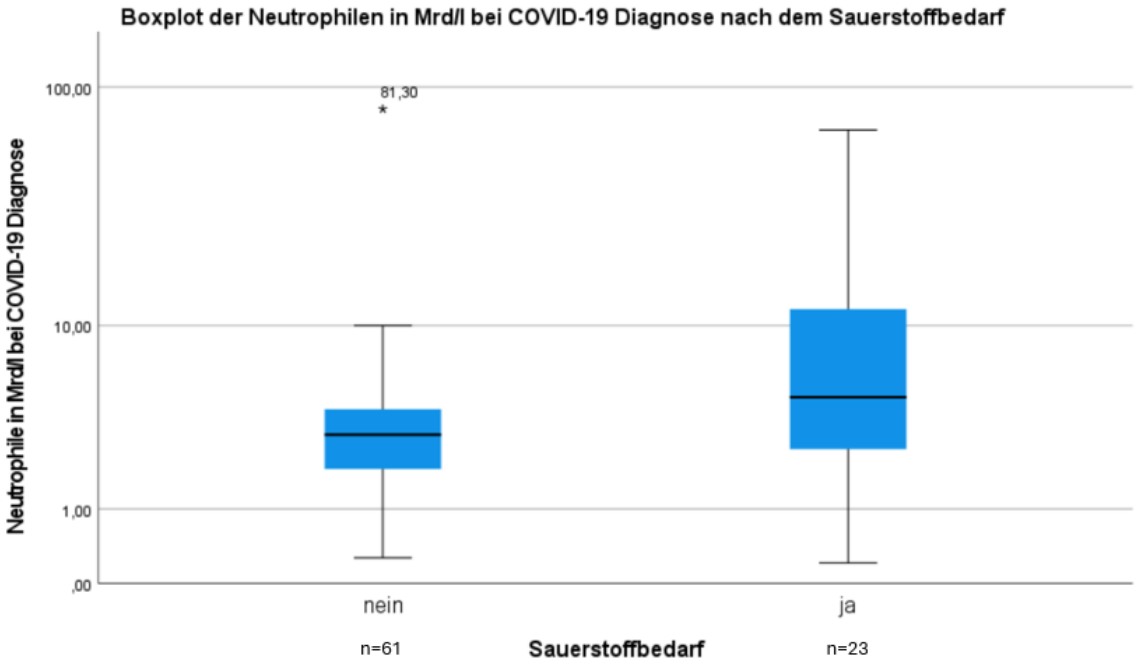


Abbildung 48: Höhe der Neutrophilen in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf

Auch ein Aufenthalt über drei Tage war eher häufiger bei Personen mit hohen Leukozyten (11,84 Mrd/l vs. 7,38 Mrd/l, p=0,169) und signifikant häufiger bei Patient:innen mit hoher Neutrophilenzahl (9,56 Mrd/l vs. 3,79 Mrd/l, p=0,007) und hohen Lymphozyten (4,99 Mrd/l vs. 1,57 Mrd/l, p=0,002).

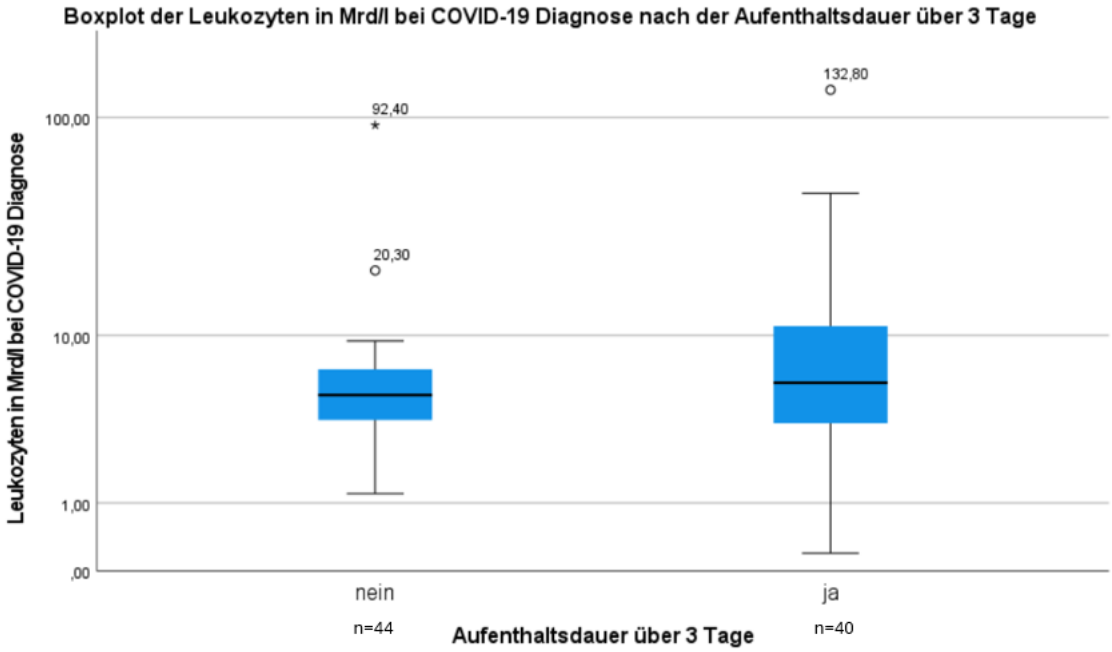


Abbildung 49: Höhe der Leukozyten in Abhängigkeit der Aufenthaltsdauer über drei Tage

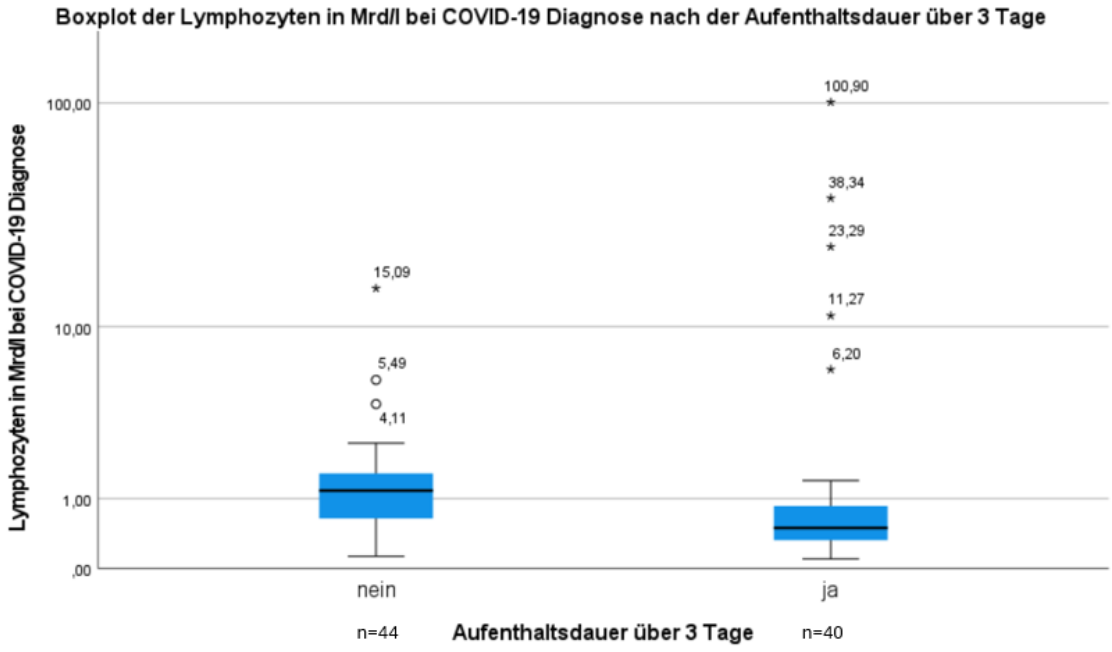


Abbildung 50: Höhe der Lymphozyten in Abhängigkeit der Aufenthaltsdauer über drei Tage

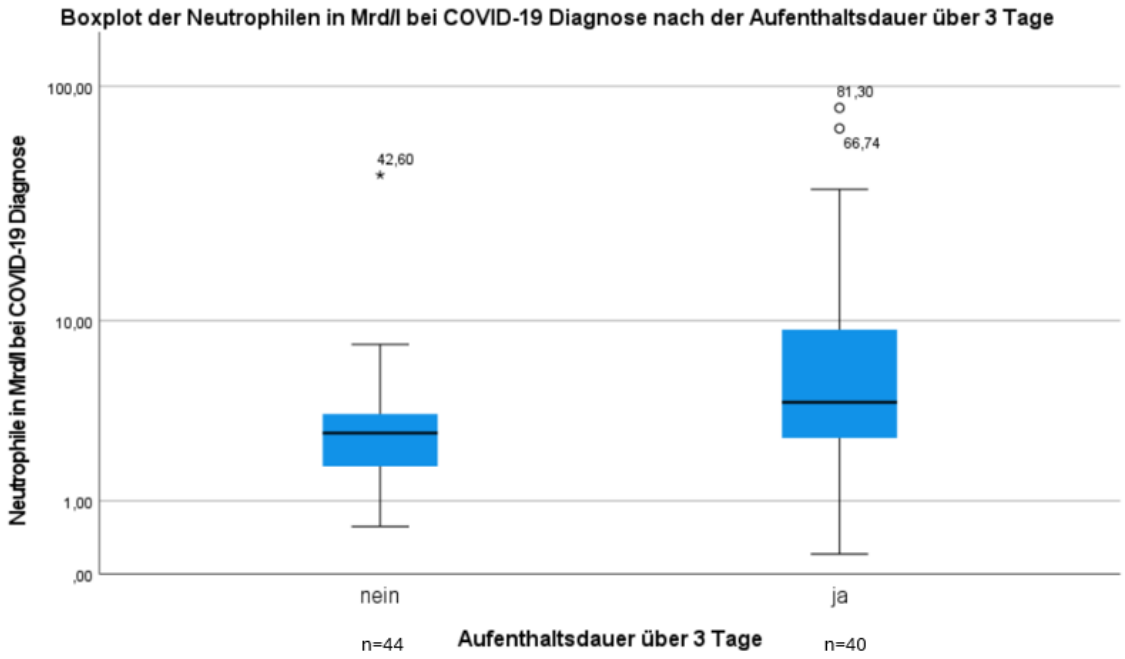


Abbildung 51: Höhe der Neutrophilen in Abhängigkeit der Aufenthaltsdauer über drei Tage

4.3 Multivariatanalysen

4.3.1 Aufenthalt auf der Intensivstation

Nachfolgend werden die Ergebnisse der multivariaten Analyse mit dem Aufenthalt auf ICU als konstanter Variable beschrieben.

Die Chance, auf der ICU behandelt werden zu müssen, ist für Männer tendenziell geringer als für Frauen (OR: 0,168; 95% KI: 0,018-1,584; p=0,119). Pro Anstieg des Alters um ein Jahr, erhöht sich das Risiko auf die ICU zu kommen um 7,5% (OR: 1,075; 95% KI: 1,001-1,154; p=0,045). Im Vergleich zu den soliden Tumoren ist die Wahrscheinlichkeit mit einer AL oder MDS auf der ICU behandelt werden zu müssen tendenziell höher (OR: 2,379; 95% KI: 0,054-132,781; p=0,621). Ebenso verhält es sich mit MM Patient:innen (OR: 1,269; 95% KI: 0,099-16,254; p=0,855) und Erkrankte mit einem Lymphom haben ein signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patient:innen mit soliden Tumoren intensivmedizinisch behandelt zu werden (OR: 50,014; 95% KI: 2,414-1036,163; p=0,011). Patient:innen mit einer MPN wurden überhaupt nicht intensivmedizinisch (OR: 0; 95% KI: 0-.; p=0,998).

Mit der SARS-CoV-2-Variante Omikron infiziert zu sein, erhöht die Wahrscheinlichkeit auf der ICU behandelt werden zu müssen signifikant (OR: 44,886; 95% KI: 1,822-1206,334:

p=0,02). Im Vergleich zu einer einfachen Impfung verringern die Grundimmunisierung (OR: 0,042; 95% KI: 0,001-1,485: p=0,081) oder mindestens eine Boosterung (OR: 0,122; 95% KI: 0,003-4,535; p=0,254) dieses Ereignis nicht signifikant.

Betrachtet man die Vorerkrankungen, so erhöhen eine kardiovaskuläre Vorerkrankung (OR: 2,69; 95% KI: 0,438-16,518; p=0,285), ein Diabetes mellitus (OR: 19,827; 95% KI: 1,432-274,546; p=0,026) und eine Lungenerkrankung (OR: 1,926; 95% KI: 0,101-36,733; p=0,663) die Wahrscheinlichkeit, eine intensivmedizinische Behandlung zu benötigen. Wobei das Ergebnis nur im Falle des Diabetes mellitus signifikant ist.

Bezüglich des Blutbildes erhöht eine um den Faktor eins steigende Leukozytenzahl die Wahrscheinlichkeit intensivpflichtig zu werden signifikant um 32% (OR: 1,32; 95% KI: 1,016-1,715; p=0,037) und eine steigende Neutrophilenzahl knapp nicht signifikant um 11,1% (OR: 1,111; 95% KI: 0,998-1,237; p=0,054), während eine höhere Lymphozytenzahl den Intensivaufenthalt um 47,1% signifikant unwahrscheinlicher macht (OR: 0,529; 95% KI: 0,298-0,938; p=0,029).

Die univariate Analyse zeigte sich lediglich der Diabetes mellitus als signifikanter Faktor. Die multivariate Analyse konnte nach Einschluss aller Faktoren zeigen, dass ein hohes Alter, eine Erkrankung mit einem Lymphom, eine Infektion durch die SARS-CoV-2 Variante Omikron oder ein Diabetes als vorbestehende Grunderkrankung und höhere Leukozytenzahlen signifikante Faktoren für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung sind. Patient:innen mit einer Lymphopenie kamen dagegen häufiger auf die ICU.

Tabelle 8: Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse der abhängigen Variable Intensivaufenthalt

Unabhängige Variable	**Univariate Analysen**				**Multivariate Analysen**			
	B	**OR**	**95% KI**	**p**	**B**	**OR**	**95% KI**	**p**
Geschlecht								
Weiblich	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Männlich	0,654	1,923	[0,621; 5,952]	0,257	-1,782	0,168	[0,018; 1,584]	0,119
Alter	0,03	1,03	[0,995; 1,067]	0,097	**0,072**	**1,075**	**[1,001; 1,154]**	**0,045**
Tumorentität								
Solide Tumoren	NA	NA	NA	0,456	NA	NA	NA	0,083
AL/MDS	-0,223	0,8	[0,129; 4,96]	0,811	0,985	2,679	[0,054; 132,781]	0,621
MPN	-20,51	0	[0; .]	0,999	-24,016	0,000	[0; .]	0,998
MM	-1,504	0,222	[0,042; 1,175]	0,077	0,238	1,269	[0,099; 16,254]	0,855
Lymphom	0,074	1,077	[0,318; 3,642]	0,905	**3,912**	**50,014**	**[2,414; 1036,163]**	**0,011**
Omikron Cut-off								
Vor Omikron	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nach Omikron	0,598	1,818	[0,539; 6,137]	0,335	**3,848**	**46,886**	**[1,822; 1206,334]**	**0,02**
Impfstatus								

Einfach geimpft	NA	NA	NA	0,194	NA	NA	NA	0,169
Grundimmunisert	-1,131	0,323	[0,046; 2,25]	0,254	-3,171	0,042	[0,001; 1,485]	0,081
Geboostert +	-0,109	0,897	[0,145; 5,528]	0,906	-2,107	0,122	[0,003; 4,535]	0,254
Vorerkrankungen								
kardiovaskulär	1,099	3	[0,974; 9,236]	0,056	0,989	2,69	[0,438; 16,518]	0,285
Diabetes mellitus	1,861	6,429	[1,597; 25,874]	0,009	**2,987**	**19,827**	**[1,432; 274,546]**	**0,026**
Lunge	0,363	1,437	[0,335; 6,169]	0,626	0,656	1,926	[0,101; 36,733]	0,663
Blutbild								
Leukozyten	0,01	1,01	[0,985; 1,035]	0,451	**0,278**	**1,32**	**[1,016; 1,715]**	**0,037**
Lymphozyten	-0,05	0,951	[0,821; 1,101]	0,502	**-0,637**	**0,529**	**[0,298; 0,938]**	**0,029**
Neutrophile	0,021	1,021	[0,985; 1,057]	0,255	0,105	1,111	[0,998; 1,237]	0,054

Legende: Regressionskoeffizient (B), Odds ratio (OR), Konfidenzintervall (KI), p-Wert (p), Akute Leukämie (AL), Myelodysplastisches Syndrom (MDS), Myeloproliferative Neoplasien (MPN), Multiples Myelom (MM)

4.3.2 Sauerstoffbedarf

Nachfolgend werden die Ergebnisse der multivariaten Analyse mit dem Sauerstoffbedarf als konstanter Variable beschrieben.

Bei der Multivariatanalyse des Einflusses der Variablen auf den Sauerstoffbedarf der Patient:innen zeigte sich, dass die Chance der Männer Sauerstoff zu benötigen im Vergleich zu Frauen um 4,1% nicht signifikant geringer war (OR: 0,959; 95% KI: 0,124-7,394; p=0,968). Pro Anstieg des Alters um ein Jahr steigt die Chance tendenziell Sauerstoffbedarf während einer COVID19-Infektion zu benötigen (OR: 1,097; 95% KI: 0,996-1,208; p=0,06).

Bei der Betrachtung der Tumorentitäten wird deutlich, dass Patient:innen, die an AL oder MDS (OR: 0,168; 95% KI: 0,002-18,199; p=0,456), an MPN (OR: 0,086; 95% KI: 0-92,275; p=0,49) oder an MM (OR: 0,211; 95% KI: 0,014-3,264; p=0,266) erkrankt sind, im Vergleich zu Patient:innen mit soliden Tumoren tendenziell weniger häufig sauerstoffpflichtig waren. Patient:innen mit einem Lymphom benötigten dagegen tendenziell häufiger Sauerstoff als Patient:innen mit soliden Tumoren (OR: 4,692; 95% KI: 0,454-48,5; p=0,195).

Mit einer SARS-CoV-2 Variante Omikron infiziert zu sein, erhöht die Wahrscheinlichkeit Sauerstoff zu benötigen im Vergleich zu vorherigen Varianten nicht signifikant (OR: 15,022; 95% KI: 0,645-349,947; p=0,092). Bezogen auf den Impfstatus wird gezeigt, dass eine Grundimmunisierung, im Vergleich zu einer einfachen Impfung, die Wahrscheinlichkeit des Sauerstoffbedarfs signifikant um 99,9% senkt (OR: 0,001; 95% KI: 0-0,212; p=0,011). In

der Tendenz zeigen dies auch die Ergebnisse des Vergleichs einer mindestens einmal stattgefundenen Boosterung mit einer Einfachimpfung (OR: 0,01; 95% KI: 0-1,61; p=0,075).

Die Vorerkrankungen haben insofern Einfluss auf den Sauerstoffbedarf bei einer COVID19-Infektion, als dass kardiovaskuläre Vorerkrankungen (OR: 3,194; 95% KI: 0,466-21,899; p=0,237), ein Diabetes mellitus (OR: 22,158; 95% KI: 1,214-430,645; p=0,041) und eine vorbestehende Lungenerkrankung (OR: 2,86; 95% KI: 0,17-48,196; p=0,466) die Wahrscheinlichkeit erhöhen sauerstoffpflichtig zu werden. Signifikant ist hierbei nur das Ergebnis des Diabetes mellitus.

Höhere Leukozyten (OR: 1,208; 95% KI: 0,939-1,554; p=0,142) und höhere Neutrophile (OR: 1,061; 95% KI: 0,987-1,14; p=0,106) erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Sauerstoffbedarfs tendenziell, wohingegen höhere Lymphozyten diese Wahrscheinlichkeit tendenziell senken (OR: 0,798; 95% KI: 0,578-1,103; p=0,172).

Die Univariatanalyse zeigte das männliche Geschlecht, ein höheres Alter und Vorerkrankungen kardiovaskulärer Art sowie einen Diabetes mellitus als Risikofaktoren und die Erkrankung mit einem MM oder die Grundimmunisierung als protektive Faktoren. Die Multivariatanalyse konnte zeigen, dass Patient:innen, die grundimmunisiert waren signifikant seltener und Patient:innen, die einen Diabetes hatten signifikant häufiger Sauerstoff während einer COVID19-Infektion benötigten.

Tabelle 9: Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse der abhängigen Variable Sauerstoffbedarf

Unabhängige Variable	**Univariate Analysen**				**Multivariate Analysen**			
	B	**OR**	**95% KI**	**p**	**B**	**OR**	**95% KI**	**p**
Geschlecht								
Weiblich	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Männlich	1,261	3,529	[1,072; 11,618]	0,038	-0,041	0,959	[0,124; 7,394]	0,968
Alter	0,041	1,042	[1,005; 1,08]	0,026	0,093	1,097	[0,996; 1,208]	0,06
Tumorentität								
Solide Tumoren	NA	NA	NA	0,158	NA	NA	NA	0,21
AL/MDS	-0,542	0,582	[0,095; 3,557]	0,558	-1,782	0,168	[0,002; 18,199]	0,456
MPN	-1,823	0,162	[0,018; 1,464]	0,105	-2,458	0,086	[0; 92,275]	0,49
MM	-1,823	0,162	[0,031; 0,842]	0,03	-1,554	0,211	[0,014; 3,264]	0,266
Lymphom	-0,244	0,783	[0,237; 2,593]	0,689	1,546	4,692	[0,454; 48,5]	0,195
Omikron Cut-off								
Vor Omikron	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nach Omikron	0,488	1,629	[0,526; 5,038]	0,397	2,71	15,002	[0,645; 349,947]	0,092
Impfstatus								
Einfach geimpft	NA	NA	NA	0,021	**NA**	**NA**	**NA**	**0,021**
Grundimmunisiert	-2,079	0,125	[0,019; 0,843]	0,033	**-6,781**	**0,001**	**[0; 0,212]**	**0,011**
Geboostert +	-0,486	0,615	[0,111; 3,427]	0,579	-4,641	0,01	[0; 1,61]	0,075

Vorerkrankungen								
kardiovaskulär	1,379	3,972	[1,308; 12,065]	0,015	1,161	3,149	[0,466; 21,899]	0,237
Diabetes mellitus	2,135	8,458	[1,962; 36,471]	0,004	**3,098**	**22,158**	**[1,214; 430,645]**	**0,041**
Lunge	1,135	3,111	[0,808; 11,984]	0,099	1,051	2,86	[0,17; 48,196]	0,466
Blutbild								
Leukozyten	0,037	1,038	[0,993; 1,085]	0,102	0,189	1,208	[0,939; 1,554]	0,142
Lymphozyten	0,02	1,02	[0,981; 1,062]	0,32	-0,225	0,798	[0,578; 1,103]	0,172
Neutrophile	0,045	1,046	[0,998; 1,096]	0,059	0,059	1,061	[0,987; 1,14]	0,106

Legende: Regressionskoeffizient (B), Odds ratio (OR), Konfidenzintervall (KI), p-Wert (p), Akute Leukämie (AL), Myelodysplastisches Syndrom (MDS), Myeloproliferative Neoplasien (MPN), Multiples Myelom (MM)

4.3.3 Aufenthaltsdauer über drei Tage

Nachfolgend werden die Ergebnisse der multivariaten Analyse mit der Aufenthaltsdauer über drei Tage als konstanter Variable beschrieben.

Bei der multivariaten Analyse der Aufenthaltsdauer über drei Tage wurde deutlich, dass die Männer eine tendenziell höhere Chance im Vergleich zu den Frauen hatten über drei Tage stationär behandelt werden zu müssen (OR: 3,426; 95% KI: 0,701-16,742; p=0,128). Pro Anstieg des Alters um ein Jahr erhöhte sich diese Chance signifikant um 5,4% (OR: 1,054; 95% KI: 1,009-1,101; p=0,017).

Hinsichtlich der Tumorentitäten zeigte sich, im Vergleich zu Patient:innen mit soliden Tumoren, eine tendenziell erhöhte Chance der an einer AL oder MDS Erkrankten, über drei Tage stationär behandelt zu werden (OR: 1,249; 95% KI: 0,091-17,066; p=0,868). Dies galt ebenso für Patient:innen mit einem Lymphom höher (OR: 1,028; 95% KI: 0,203-5,21; p=0,973). Die Wahrscheinlichkeit der an MPN (OR: 0,209; 95% KI: 0,001-0,677; p=0,028) oder MM Erkrankten (OR: 0,089; 95% KI: 0,016-0,487; p=0,005) war dagegen um 79,1% (MPN) und um 91,1% (MM) signifikant geringer.

Bei einer Infektion mit der SARS-CoV-2 Variante Omikron war die Wahrscheinlichkeit länger als drei Tage stationär behandelt zu werden tendenziell geringer, im Vergleich zu vorherigen Varianten (OR: 0,517; 95% KI: 0,092-2,891; p=0,453). Die Chance grundimmunisierter (OR: 0,946; 95% KI: 0,053-16,873; p=0,97) oder geboosterter Personen (OR: 0,211; 95% KI: 0,009-4,801; p=0,329) war im Vergleich zu einfach Geimpften tendenziell geringer.

Hinsichtlich der Vorerkrankungen zeigten Personen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen eine tendenziell geringere (OR: 0,946; 95% KI: 0,263-3,405; p=0,932), Patient:innen mit einem Diabetes mellitus (OR: 1,228; 95% KI: 0,173-8,739; p=0,837) oder einer vorbestehenden Lungenerkrankung (OR: 6,23; 95% KI: 0,433-89,726; p=0,179) dagegen eine tendenziell höhere Wahrscheinlichkeit, im Vergleich zu Personen ohne die jeweiligen Vorerkrankungen, länger als drei Tage stationär behandelt zu werden.

In Bezug auf das Blutbild zeigten Patient:innen mit einer höheren Leukozytenzahl eine um 22,1% signifikant geringere Wahrscheinlichkeit über drei Tage stationär behandelt zu werden (OR: 0,779; 95% KI: 0,626-0,968; p=0,024). Patient:innen mit höheren Lymphozyten hatten dagegen eine um 39,1% signifikant höhere (OR: 1,391; 95% KI:1,052-1,84; p=0,021) und solche mit höheren Neutrophilenzahlen eine um 50,1% signifikant höhere Chance (OR: 1,501; 95% KI: 1,008-2,237; p=0,046).

Die Univariatanalyse detektierte lediglich das hohe Alter als Risikofaktoren und eine Erkrankung mit einem MM oder einer MPN als protektive Faktoren. Die Multivariatanalyse konnte dagegen zeigen, dass ein höheres Alter sowie höhere Lymphozyten- und Neutrophilenzahlen signifikant häufiger zu einem Aufenthalt über drei Tagen führten und die Erkrankung mit einem MM oder MPN und höhere Leukozytenzahlen signifikant seltener in einem Krankenhausaufenthalt über drei Tage resultierten.

Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse der abhängigen Variable Aufenthaltsdauer über drei Tage

Unabhängige Variable	**Univariate Analysen**				**Multivariate Analysen**			
	B	**OR**	**95% KI**	**p**	**B**	**OR**	**95% KI**	**p**
Geschlecht								
Weiblich	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Männlich	0,695	2,004	[0,802; 5,003]	0,137	1,231	3,426	[0,701; 16,742]	0,128
Alter	0,048	1,05	[1,017; 1,084]	0,003	**0,053**	**1,054**	**[1,009; 1,101]**	**0,017**
Tumorentität								
Solide Tumoren	NA	NA	NA	0,023	**NA**	**NA**	**NA**	**0,024**
AL/MDS	-0,981	0,375	[0,069; 2,047]	0,257	0,222	1,249	[0,091; 17,066]	0,868
MPN	-2,079	0,125	[0,022; 0,715]	0,019	**-3,525**	**0,029**	**[0,001; 0,677]**	**0,028**
MM	-1,792	0,167	[0,046; 0,606]	0,006	**-2,422**	**0,089**	**[0,016; 0,487]**	**0,005**
Lymphom	-0,288	0,75	[0,226; 2,491]	0,639	0,028	1,028	[0,203; 5,21]	0,973
Omikron Cut-off								
Vor Omikron	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nach Omikron	-0,847	0,429	[0,162; 1,134]	0,088	-0,66	0,517	[0,092; 2,891]	0,453
Impfstatus								
Einfach geimpft	NA	NA	NA	0,524	NA	NA	NA	0,149
Grundimmunisiert	-0,693	0,5	[0,081; 3,082]	0,455	-0,056	0,946	[0,053; 16,873]	0,97
Geboostert +	-0,981	0,375	[0,062; 2,278]	0,287	-1,557	0,211	[0,009; 4,801]	0,329
Vorerkrankungen								

kardiovaskulär	0,71	2,034	[0,845; 4,897]	0,113	-0,055	0,946	[0,355; 3,683]	0,822
Diabetes mellitus	1,064	2,899	[0,695; 12,091]	0,144	0,205	1,228	[0,173; 8,739]	0,837
Lunge	1,064	2,899	[0,695; 12,091]	0,144	1,829	6,23	[0,433; 89,726]	0,179
Blutbild								
Leukozyten	0,017	1,017	[0,985; 1,05]	0,299	**-0,25**	**0,779**	**[0,626; 0,968]**	**0,024**
Lymphozyten	0,042	1,043	[0,961; 1,132]	0,314	**0,33**	**1,391**	**[1,052; 1,84]**	**0,021**
Neutrophile	0,066	1,069	[0,986; 1,158]	0,105	**0,406**	**1,501**	**[1,008; 2,237]**	**0,046**

Legende: Regressionskoeffizient (B), Odds ratio (OR), Konfidenzintervall (KI), p-Wert (p), Akute Leukämie (AL), Myelodysplastisches Syndrom (MDS), Myeloproliferative Neoplasien (MPN), Multiples Myelom (MM)

4.4 Metaanalyse der prognostischen Faktoren

32 Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. 28 (87,5%) der Studien waren retrospektiv und vier (12,5%) prospektiv angelegt. 24 Studien (75%) wurden multizentrisch durchgeführt und acht (25%) an nur einer Institution.

Insgesamt umfassten diese 32 Studien 87.692 onkologische Patient:innen. Die Kohortengröße variierte von 34 bis 63.413 Patient:innen. 19 Studien (59,4%) schlossen alle Tumorentitäten ein, neun (28,1%) schlossen nur hämatologische Erkrankungen ein, zwei (6,3%) nur solide und eine Studie (3,1%) beschäftigte sich ausschließlich mit gynäkologischen Tumoren.

Mortalität wählten 24 Studien (75%) als Outcome, zehn (31,3%) einen schweren Verlauf, fünf (15,6%) die 30- bzw. 28-Tages-Überlebensrate und vier (12,5%) die Hospitalisierung.

Tabelle 11: Risiko- und protektive Faktoren sowie Faktoren ohne signifikanten Einfluss weiterer Studien (Review)

Studie	N	Tumorentität	Outcome	Ergebnisse
Albiges et al., 2020	178	Alle	Schwerer Verlauf, Mortalität	*Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität* • ECOG >2 (HR: 3,25; 95% KI: 1,81–5,85; p<0,001) • CRP >50mg/dl (HR: 2,80; 95% KI: 1,01–7,78; p=0,048) • D-Dimere >3ug/l (HR: 2,63; 95% KI: 1,15–6,01; p=0,02) *Risikofaktoren für einen schweren Verlauf* • ECOG >2 (HR: 5,83; 95% KI: 2,6–13,1; p<0,001) • CRP >50mg/dl (HR: 2,62; 95% KI: 1,24–5,56; p=0,012) • Laktatdehydrogenase >250IU/l (HR: 2,31; 95% KI: 1,09–4,88; p=0,029) *Faktoren ohne signifikanten Einfluss* • Hämatologische Erkrankungen • Hormontherapie • zielgerichtete Therapie • Immuntherapie
Aries et al., 2020	35	Hämatologisch	Schwerer Verlauf, Mortalität	*Risikofaktoren* • Hohes Alter: mittleres Alter (gestorben vs. genesen): 78 Jahre vs. 59 Jahre; p<0,001 • Anzahl weiterer Vorerkrankungen: mittlere Anzahl der Vorerkrankungen (gestorben vs. genesen): 2,5 vs. 1; p<0,001 • Hypoxie: mittlerer Sauerstoffgehalt (gestorben vs. genesen): 88 % vs. 96 %; p=0,004 • Erhöhtes CRP: mittleres CRP (gestorben vs. genesen): 279 mg/dl vs. 102 mg/dl; p<0,001 Protektive Faktoren • niedrige Neutrophile: (gestorben vs. genesen): 5 Mrd/l vs. 2,1 Mrd/l; p=0,002

				• niedrige Lymphozyten: (gestorben vs. genesen): 1,2 Mrd/l vs. 0,5 Mrd/l; p=0,048 *Faktoren ohne signifikanten Einfluss* • Chemotherapie • Hämoglobin • Thrombozyten • Neutrophile/Lymphozyten-Rate
Cattaneo et al., 2020	102	Hämatologisch	30-Tages-ÜLR	*Risikofaktoren* • Aktive Behandlung (OR: 4,83; 95% KI: 1,6-11,59) • Sauerstoffbedarf (OR: 3,05; 95% KI: 1,16-8,03)
De Joode et al., 2020	351	Alle	Mortalität	*Risikofaktoren* • Alter >65 Jahre (OR: 4,26; 95% KI: 1,89-9,58;p<0,001) • Männliches Geschlecht (OR: 1,84; 95% KI: 1,04-3,23; p=0,035) • Zweittumor (OR: 2,02; 95% KI: 1,02-4,02; p=0,045) • Hämatologische Erkrankung (OR: 1,89; 95% KI: 1,01-3,53; p=0,046) • Lungentumoren (OR: 3,40; 95% KI: 1,51-7,64; p=0,003) *Faktoren ohne signifikanten Einfluss* • Chemotherapie
Di Cosimo et al., 2021	231	Alle	Mortalität, Hospitalisierung	*Risikofaktoren der Hospitalisierung* • Männliches Geschlecht (OR: 2,57; 95% KI: 1,01–6,59; p=0,04) • Desaturation (OR: 17,5; 95% KI: 5,23–58,8; p<0,001) • Intestinale Pneumonie (OR: 2,95; 95% KI: 0,98–8,84; p=0,05) *Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität* • Alter > 60 Jahre (OR: 2,92; 95% KI: 1,14–7,5; p=0,026) • Metastasen (OR: 2,09; 95% KI: 0,99–4,44; p=0,05) *Protektive Faktoren*

				• Antivirale Behandlung (OR: 0,48; 95% KI: 0,24–0,94; p=0,03)
Ferrari et al., 2021	198	Alle	Mortalität	*Risikofaktoren* • Alter >60 Jahre (OR: 3,1; 95% KI: 1,1-9,7) • Rauchen (OR: 3,4; 95% KI: 1,3-8,6) • Palliatives Stadium (OR: 20,6; 95% KI: 4-378,5) *Faktoren ohne signifikanten Einfluss* • Vorerkrankungen • Tumorentität
Fox et al., 2020	55	Hämatologisch	Schwerer Verlauf, Mortalität	*Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität* • Hohes Alter (OR: 1,96; 95% KI: 1,14- 3,37; p=0,015) • CRP >100 mg/dl (OR: 5,63; 95% KI: 1,35- 23,45; p=0,018) *Risikofaktoren für einen schweren Verlauf* • CRP >100 mg/dl (OR: 5,94; 95% KI: 1,52- 23,18; p=0,01) *Faktoren ohne signifikanten Einfluss* • Vorerkrankungen
Garassino et al., 2020	200	Thorax	Mortalität	*Risikofaktoren* • Rauchen (OR: 3,18; 95% KI: 1,11–9,06)
García-Suárez et al., 2020	697	Hämatologisch	Mortalität	*Risikofaktoren* • Alter >60 Jahre (vs. <50 Jahre) (HR: 3,17–10,1; p=0,015-<0,001) • AML (vs. NHL) (HR: 2,22; 95% KI: 1,31–3,74; p=0,003) • Zielgerichtete Therapie (HR: 2,02; 95% KI: 1,14–3,60; p=0,016) *Protektive Faktoren* • MPN (HR: 0,33; 95% KI: 0,14–0,81; p=0,015) • Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen (HR: 0,47; 95% KI: 0,23–0,94; p=0,032)

Grivas et al., 2021	4966	Alle	Schwerer Verlauf, 30-Tages-Überlebensrate	*Risikofaktoren für einen schweren Verlauf* • Hohes Alter (OR: 1,38; 95% KI: 1,31-1,45) • Männliches Geschlecht (OR: 1,47; 95% KI: 1,31-1,65) • Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (OR: 1,46; 95% KI: 1,29-1,67) • Lungenerkrankungen (OR: 1,52; 95% KI: 1,33-1,74) • Nierenerkrankungen (OR: 1,38; 95% KI: 1,19-1,6) • Diabetes mellitus (OR: 1,53; 95% KI: 1,35-1,73) • schlechter ECOG-Status (OR: 3,44; 95% KI: 2,88-4,1) • Kürzliche Chemotherapie (OR: 1,28; 95% KI: 1,04-1,58) • Hämatologische Erkrankungen (OR: 1,7; 95% KI: 1,46-1,99) • Infektion zu Beginn der Pandemie • Niedrige und hohe Lymphozyten • Hohe Neutrophile • Niedrige Thrombozyten Risikofaktoren für eine hohe 30-Tages Mortalität • Chemotherapie (OR: 1,61; 95% KI: 1,15-2,24)
Jee et al., 2020	309	Alle	Schwerer Verlauf, Mortalität	*Risikofaktoren* • Hämatologische Erkrankungen (HR: 1,9; 95% KI: 1,3-2,8; p=0,01) • Lungentumoren (HR: 2; 95% KI: 1,2-3,3; p=0,03) • Lymphozytopenie (HR: 2,1; 95% KI: 1,5-3,1; p<0,001) • Neutropenie (HR: 4,2; 95% KI: 1,7-11; p=0,01) *Faktoren ohne signifikanten Einfluss* • Chemotherapie
Johannesen et al., 2021	547	Alle	Hospitalisierung, Mortalität	*Risikofaktoren* • Erstdiagnose <1 Jahr (OR: 2,08; 95% KI: 1,14–3,8) • Tumorbehandlung <3 Monate (OR: 1,8; 95% KI: 1,07–3,01)

				• Große Operation <3 Monate (OR: 2,19; 95% KI: 1,4–3,44)
Kuderer et al., 2020	928	Alle	30-Tages-Mortalität	*Risikofaktoren* • Hohes Alter (OR: 1,84; 95% KI: 1,53–2,21) • Männliches Geschlecht (OR: 1,63; 95% KI: 1,07–2,48) • Rauchen (OR: 1,60; 95% KI: 1,03–2,47) • Anzahl der Vorerkrankungen (2 vs. 0) (OR: 4,50; 95% KI: 1,33–15,28) • ECOG-Status >2 (OR: 3,89; 95% KI: 2,11–7,18) • Aktive Tumorerkrankung (OR: 5,2; 95% KI: 2,77–9,77) • Behandlung mit Azithromycin + Hydroxychloroquine (Antimalaria) (OR: 2,93; 95% KI: 1,79–4,79) *Faktoren ohne signifikanten Einfluss* • Tumorentität • Tumortherapie • Kürzliche Operation
Lara et al., 2022	193	Gynäkologisch	Hospitalisierung, Mortalität	*Risikofaktoren* • Alter >65 Jahre (OR: 2,12; 95% KI: 1,11, 4,07) • ECOG >2 (OR: 3,67; 95% KI: 1,25, 13,55) • >3 Vorerkrankungen (OR: 2; 95% KI: 1,05-3,84) • Rauchen (OR: 2,75; 95% KI: 1,21-6,22) *Faktoren ohne signifikanten Einfluss* • Chemotherapie
Lee et al., 2020a	800	Alle	Mortalität	*Risikofaktoren* • Hohes Alter (OR: 9,42; 95% KI: 6,56–10,02; p<0,001) • Männliches Geschlecht (OR: 1,67; 95% KI: 1,19–2,34; p=0,003) • Hypertonus (OR: 1,95; 95% KI: 1,36–2,80; p<0,001) • Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (OR: 2,32; 95% KI: 1,47–3,64; p=0,002) *Faktoren ohne signifikanten Einfluss*

				• Tumortherapie
Lee et al., 2020b	1044	Alle	Mortalität	*Risikofaktoren* • Hämatologische Erkrankungen (OR: 1·57; 95% KI: 1,15–2,15; p<0,004) • Leukämie (OR: 2,25; 95% KI: 1,13–4,57; p=0,023) • Chemotherapie (OR: 2,09; 95% KI: 1,09–4,08; p=0,028)
Lièvre et al., 2020	1289	Solide	Schwerer Verlauf, Mortalität	*Risikofaktoren* • Männliches Geschlecht (OR: 1,73; 95%KI: 1,18-2,52) • ECOG-Status >2 (OR: 3,23; 95%KI: 2,27-4,61) • Charlson-Index (OR: 1,08; 95%KI: 1,01-1,16) • ICU Aufenthalt (OR: 3,62; 95%KI: 2,14-6,11) • Chemotherapie (OR: 1,53; 95%KI: 1-2,34; p=0,05)
Martín-Moro et al., 2020	34	Hämatologisch	Mortalität	*Risikofaktoren* • Hohes Procalcitonin (gestorben vs. genesen): 1 ng/ml vs. 0,2 ng/ml; p=0,013 • Niedriges Hb (gestorben vs. genesen): 9,9 g/dl vs. 12,3 g/dl; p=0,05 • Thrombozytopenie (gestorben vs. genesen): 50 Mrd/l vs. 201 Mrd/l; p=0,016 • schlechter ECOG (gestorben vs. genesen) 63,6% vs. 17,4%; p=0,016 • ARDS (gestorben vs. genesen): 36,4% vs. 0%; p=0,007
Mehta et al., 2020	218	Alle	Mortalität	*Risikofaktoren* • Hohes Alter (genesen vs. gestorben): 66 Jahre vs. 76 Jahre; p=0,001 • Hypertonus (genesen vs. gestorben): 64% vs. 77%; p=0,047 • Lungenkrankheit (genesen vs. gestorben): 22% vs. 46%; p<0,001

				• Koronare Herzkrankheit (genesen vs. gestorben): 15% vs. 31%; p=0,012 • Herzinsuffizienz (genesen vs. gestorben): 11% vs. 25%; p=0,002 • Hohe D-Dimere (genesen vs. gestorben): 4,1 ug/ml vs. 8,8 ug/ml; p=0,002 • Hohe Laktatdehydrogenase (genesen vs. gestorben): 438 U/l vs. 683 U/l; p=0,01 • Hohes Lactat (genesen vs. gestorben): 2 mmol/l vs. 4 mmol/l; p=0,001
Özdemir et al., 2021	1523	Solide	30-Tages-Mortalität	*Risikofaktoren* • Alter >65 Jahre (OR: 5,16; 95% KI: 1,75-15,24; p=0,003) • Männliches Geschlecht (OR: 2,28; 95% KI: 1,24-4,19; p=0,008) • Diabetes (OR: 2,18; 95% KI: 1,23-3,8; p=0,007) • Chemotherapie (OR: 2,15; 95% KI: 1,20-3,86; p=0,01) • Leukozytose (OR 6,7; 95% KI: 3,3-13,7; p<0,001) • Lymphozytopenie (OR 3,1; 95% KI: 1,6-6,1; p=0,001) • Thrombozytopenie (OR 3,4; 95% KI: 1,5-8,1; p=0,005) *Protektive Faktoren* • Brusttumoren (OR: 0,13; 95% KI: 0,03-0,60; p=0,009) • Prostatatumoren (OR: 0,36; 95% KI: 0,15-0,89; p=0,027)
Pagano et al., 2021	3801	Hämatologisch	Mortalität	*Risikofaktoren* • Hohes Alter (HR: 1,03; 95% KI: 1,03-1,04; p<0,001) • Aktive Krankheit (HR: 1,86; 95% KI: 1,62-2,14; p<0,001) • Chronische Kradiopathie (HR: 1,41; 95% KI: 1,22-1,62; p<0,001) • Lebererkrankungen (HR: 1,39; 95% KI: 1,05-1,83; p=0,02) • Renale Einschränkungen (HR: 1,4; 95% KI: 1,14-1,72; p<0,001)

				• Rauchen (HR: 1,22; 95% KI: 1,02-1,47; p=0,031) • schwerer Verlauf von COVID-19 (HR: 4,23; 95% KI: 3,29–5,43; p<0,001) • AML (HR: 2,05; 95% KI: 1,18-3,56; p=0,011) *Protektive Faktoren* • Lymphozyten ≥ 0,5 Mrd/l (HR: 0,6; 95% KI: 0,5–0,72; p<0,001)
Passamonti et al., 2020	536	Hämatologisch	Mortalität	*Risikofaktoren* • Hohes Alter (HR: 1,03; 95% KI: 1,01–1,05) • Fortgeschrittene Erkrankung (HR: 2,1; 95% KI: 1,41–3,12) • AML (HR: 3,49; 95% KI: 1,56–7,81) • Indolent NHL:HR: 2·19; 95% KI: 1,07–4,48) • Aggressive NHL (HR: 2,56; 95% KI: 1,34–4,89) • Plasmazellneoplasien (HR: 2,48; 95% KI: 1,31–4,69) • Schwerer Verlauf von COVID-19 (HR: 4,08; 95% KI: 2,73–6,09)
Pinato et al., 2020	890	Alle	Schwerer Verlauf, Mortalität	*Risikofaktoren* • Alter >65 Jahre (OR: 1,9; 95% KI: 1,37-2,65; p<0,001) • Männliches Geschlecht (OR: 2,01; 95% KI: 1,46-2,77; p<0,001) • Anzahl der Vorerkrankungen (OR: 1,75; 95% KI: 1,24-2,46; p=0,001) *Protektive Faktoren* • Antimalaria Einnahme (HR: 0,41; 95% KI: 0,26-0,66; p<0,001) *Faktoren ohne signifikanten Einfluss* • Tumortherapie
Pinato et al., 2022a	3820	Alle	28-Tages-Mortalität	*Protektive Faktoren* • Infektion während der Omikron-Phase (OR: 0,34; 95% KI: 0,16–0,79)

				• Geboosterte Patient:innen (HR: 0,48; 95% KI: 0,34–0,67)
Robilotti et al., 2020	423	Alle	Hospitalisierung, schwerer Verlauf	*Risikofaktoren* • Alter >65 Jahre (HR: 1,67; 95% KI: 1,07–2,6; p=0,024) • Immuntherapie (HR: 2,74; 95% KI: 1,37–5,46; p<0,001) *Faktoren ohne signifikanten Einfluss* • Chemotherapie • Große Operation
Sanchez-Pina et al., 2020	39	Hämatologisch	Mortalität	*Risikofaktoren* • Alter >70 Jahre (OR: 34,86; 95% KI: 3,41-356,8; p=0,003) • CRP >10mg/dl (OR: 13,56; 95% KI: 1,28-143,45; p=0,03) *Faktoren ohne signifikanten Einfluss* • Chemotherapie • Viruslast bei Diagnosestellung
Shah et al., 2020	80	Hämatologisch	Mortalität	*Risikofaktoren* • Leukozytose: 158 Mrd/l vs. 49 9 Mrd/l; p<0,001 • Hohe Neutrophile: 57 Mrd/l vs. 38,9 Mrd/l, p=0,004 • Hohes CRP: 200 mg/dl vs. 82 mg/dl; p<0,001 • Tumorbehandlung: intensiv HR: 466; 95% KI: 229-947; p<0,001 und nicht intensiv HR: 190; 95% KI: 105-348; p<0,001 *Faktoren ohne signifikanten Einfluss* • Entität der hämatologischen Erkrankung
Sharafeldin et al., 2021	63413	Alle	Mortalität	*Risikofaktoren* • Alter >65 Jahre (HR: 1,99; 95% KI: 1,27-3,10; p<0,001) • Charlson-Score >4 (HR: 2,04; 95% KI: 1,79-2,33; p<0,001) • Hämatologische Erkrankungen (HR: 1,15; 95% KI: 1,02-1,29; p=0,021) • Zweittumoren (HR: 1,25; 95% KI: 1,10-1,41; p<0,001) • Chemotherapie (HR: 1,52; 95% KI: 1,13-2,06; p<0,001)

				Faktoren ohne signifikanten Einfluss • Immuntherapie • Zielgerichtete Therapie
Song et al., 2021	248	Alle	Mortalität	*Risikofaktoren* • Chemotherapie (OR: 7,5; 95% KI: 1,4-34,19; p=0,015) • Operation (OR: 8,24; 95% KI: 1,64-42; p=0,012) • Radiatio (OR: 15,21; 95% KI: 2,1-110,7; p=0,007)
Tian et al., 2020	232	Alle	Schwerer Verlauf	*Risikofaktoren* • Fortgeschrittene Erkrankung (OR: 2,60; 95% KI: 1,05-6,43; p=0,039) • Erhöhter Tumornekrosefaktor-alpha (OR: 1,22; 95% KI: 1,01-1,47; p=0,037) • Erhöhtes pro-BNP (OR: 1,65; 95% KI: 1,03-2,78; p=0,032) • Erniedrigte CD4+-T-Zellen (OR: 0,84; 95% KI: 0,71-0,98; p=0,031) • Erniedrigter Albumin-Globulin-Quotient (OR: 0,12; 95% KI: 0,02-0,77; p=0,024)
Yang et al., 2020	205	Alle	Mortalität	*Risikofaktoren* • Hämatologische Erkrankungen (HR: 3,28; 95% KI: 1,56-6,91; p<0,001) • Männliches Geschlecht (OR: 3,86; 95% KI: 1,57-9,5; p<0,001) • Chemotherapie (OR: 3,51; 95% KI: 1,16-10,59; p=0,026)
Zhang et al., 2020	107	Alle	Schwerer Verlauf	*Risikofaktoren* • Tumortherapie (HR: 3,37; 95% KI: 1,46-7,78; p=0,005)

4.5 Fallvignetten der an COVID-19 verstorbenen Patient:innen

Insgesamt sind von den 84 Patient:innen vier (4,8%) an COVID-19 verstorben. Im Folgenden sind die Fälle der Patient:innen genauer beschrieben.

4.5.1 Patient 1

Patient 1 war männlich und wurde 1955 geboren. 2014 erkrankte er im Alter von 59 Jahren an einem Prostatakarzinom. Das Karzinom war an drei von zwölf Entnahmeorten nachweisbar, hatte einen Gleason-Score von 3+4 und konnte noch im selben Jahr operativ entfernt werden. Seitdem bekam der Patient eine ADT. Neben dem Prostatakarzinom hatte der Patient sowohl eine kardiovaskuläre Vorerkrankung als auch einen diätisch geführten Diabetes mellitus. Am 29. April 2021 wurde er einmalig mit AstraZeneca geimpft. Am 12. Juli 2021 konnte eine SARS-CoV-2-Infektion mit der Deltavariante bestätigt werden. Der Patient entwickelte sowohl pulmonale als auch extrapulmonale Symptome und befand sich seit dem 19. Juli 2021 in intensivmedizinischer Behandlung. Die Antikörper vom gleichen Tag sahen wie folgt aus: Nukleokapsid-Ig negativ, Spike-RBD-IgG/M 25000 AU/ml und Spike-Trimer-Ig 7610 BAU/ml. Sein Blutbild zeigte Leukozyten von 11,6 Mrd/l, Neutrophile von 9,78 Mrd/l und Lymphozyten von 0,75 Mrd/l. Dabei war der Patient sauerstoffpflichtig und musste von Beginn an nicht-invasiv beatmet werden. Ab dem 25. Juli 2021 verschlechterte sich der Zustand des Patienten so weit, dass er intubiert werden musste. Er bekam keine spezielle antivirale Therapie. Im Verlauf entwickelte der Patient ein schweres ARDS bei COVID-19-Pneumonie und einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt Typ II bei Vorhofflimmern, sodass eine Kardioversion notwendig wurde. Zudem entstand ein infektgetriggertes Nierenversagen mit Hyperkaliämie und Laktatazidose, weshalb er dialysiert werden musste. Am 04. August 2021 verstarb der Patient im Alter von 66 Jahren an der SARS-CoV-2-Infektion und septischem Schock mit Multiorganversagen.

4.5.2 Patient 2

Ein weiterer männlicher Patient wurde 1941 geboren. Außer einer Uretherstriktur, die mit einer Doppel-J-Schiene versorgt wurde und Z.n. Operation eines grauen Stars, hatte der Patient keine weiteren Vorerkrankungen. Bei Aufnahme auf eine urologische Station extern wegen der Uretherstriktur, wurde bei einem Routineabstrich am 11. August 2021 COVID-19 nachgewiesen. Auf der Station fielen veränderte Blutwerte auf, die hinweisend auf eine AML waren. Aufgrund dessen wurde er auf die onkologische Station des UKEs verlegt und die AML konnte dort bestätigt und mit Hydroxycarbamid anbehandelt werden. Die SARS-

CoV-2-Infektion verlief, bei zuvor zweimaliger Impfung mit Biontech, asymptomatisch, weshalb eine antivirale Therapie nicht durchgeführt wurde. Eine Blutuntersuchung zwei Tage nach Infektion ergab ein negatives Nukleokapsid-Ig, ein Spike-RBD-IgG/M von 37,1 AU/ml und ein Spike-Trimer-Ig von 37,6 BAU/ml. Das Blutbild zeigte Leukozyten von 92,4 Mrd/l, Neutrophile von 42,6 Mrd/l und Lymphozyten von 5,49 Mrd/l. Nach respiratorischem Versagen am 14. August 2021 wurde der Patient auf die ICU verlegt, wo er intubiert werden musste. Bei septischem Schockgeschehen mit pneumogenem Fokus wurde der Patient antibiotisch mit Ceftazidim behandelt. Trotz dieser Maßnahmen verstarb der Patient am 15. August 2021 an der SARS-CoV-2-Infektion und Tumorlysesyndrom bei AML und Multiorganversagen.

4.5.3 Patient 3

Der dritte Patient war ebenfalls männlich und wurde 1959 geboren. 2005 wurde er mit mehreren spinozellulären Karzinomen multilokulär an Kopf und Gesicht diagnostiziert, die 2015 operativ entfernt wurden. Zudem wurde der Patient 1986, im Alter von 27 Jahren, bei dilatativer Kardiomyopathie, herztransplantiert. 2010 fand eine Re-Transplantation statt. Daher nahm der Patient verschiedene Immunsuppressiva ein. Dazu zählten Cyclosporin und Cellcept, das kurzzeitig auf Everolimus umgestellt, jedoch wieder abgesetzt wurde, da es eine everolimusinduzierte Enzephalopathie mit Vigilanzminderung, Geh- und Schluckstörungen auslöste. Zudem bestand ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II, Z.n. Thrombose der Vena saphena magna und eine chronische Niereninsuffizienz. Die SARS-CoV-2-Infektion mit der Omikronvariante BA.1 konnte am 13. März 2022 nachgewiesen werden. Der Patient wurde im Vorfeld fünf Mal gegen SARS-CoV-2 geimpft, zuletzt am 09. Februar 2022. Trotzdem hatte er sowohl pulmonale als auch extrapulmonale Symptome und wurde beim Auffiebern während seiner regulären Dialyse am 28. März auf die ICU aufgenommen. Noch am selben Tag wurden die Antikörper bestimmt. Das Nukleokapsid-Ig war negativ, das Spike-RBD-IgG/M lag bei 0,00 AU/ml und das Spike-Trimer-Ig bei 143,00 BAU/ml. Seine Hämatologie zeigte Leukozyten von 4,7 Mrd/l, Neutrophile von 4,11 Mrd/l und Lymphozyten von 0,17 Mrd/l. Zunächst wurde der Patient nicht-invasiv beatmet und bekam als antivirale Therapie Sotrovimab und Dexamethason intravenös. Aufgrund der chronischen Niereninsuffizienz war der Patient ab einem Tag nach der Aufnahme an die Gneiusdialyse angeschlossen. Vier Tage nach der Aufnahme besserte sich sein Zustand, weshalb er auf die periphere Normalstation verlegt werden konnte. Jedoch verschlechterte sich der Zustand des Patienten rapide, weshalb er am 07. April 2022 wieder auf die ICU aufgenommen werden

musste. Der Grund dafür war ein akutes Rechtsherzversagen mit instabiler Kreislaufsituation bei Lungenarterienembolie und akutem Koronarsyndrom. Der kardiogene Schock führte zu einer Laktatazidose und Hypoglykämie. Trotz Antibiotikagabe bei V.a. eine bakterielle Superinfektion bei respiratorischer Insuffizienz unter der COVID-19-Pneumonie, verschlechterte sich der Zustand stetig, sodass er am 08. April 2022 im Alter von 62 Jahren verstarb.

4.5.4 Patientin 4

Die vierte Patientin war weiblich und wurde 1938 geboren. Sie erkrankte mit ungefähr 40 Jahren an einem Mammakarzinom, zudem hatte sie einen arteriellen Hypertonus, Asthma bronchiale und eine Hypothyreose. Am 31. Mai 2022 wurde COVID-19 mit der Variante Omikron BA.2 bei der Patientin nachgewiesen. Zuvor wurde sie drei Mal gegen SARS-CoV-2 geimpft. Sie entwickelte pulmonale und extrapulmonale Symptome und wurde so am selben Tag stationär aufgenommen. Aufgrund suspekter Blutwerte, Leukozyten 29,4 Mrd/l, Neutrophile 0,21 Mrd/l und Lymphozyten 11,27 Mrd/l, wurde am 01. Juni 2022 eine Knochenmarkspunktion durchgeführt, die den Verdacht einer AML bestätigte. Daraufhin erhielt die Patientin Azacitidine und Venetoclax. Einen Tag später wurden die Antikörpertiter gemessen. Das Nukleokapsid-Ig war negativ, Spike-RBD-IgG/M 741 AU/ml und das Spike-Trimer-Ig wurde nicht bestimmt. Daraufhin erhielt die Patientin als antivirale Therapie Paxlovid, das aufgrund von Wechselwirkungen jedoch auf Remdesivir umgestellt wurde, welches die Patientin eine Woche lang erhielt. Da sich der Zustand der Patientin unter der COVID-19-Pneumonie verschlechterte, wurde sie am 04. Juni 2022 auf die ICU verlegt. Dort bekam sie Sotrovimab und Dexamethason als antivirale Therapie sowie Piperacillin/Tazobactam als Antibiotikum bei beginnender pneumogener Sepsis. Zudem setzte ein akutes Nierenversagen a. e. bei Tumorlysesyndrom bei AML ein, weshalb sie ab dem 07. Juni 2022 dialysiert werden musste. Während ihres Intensivaufenthaltes wurde die Patientin nicht-invasiv beatmet. Am 07. Juli 2022 musste sie intubiert werden und dekompensierte kardial wegen einer Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern. Die Patientin verstarb am selben Tag im Alter von 83 Jahren.

Tabelle 12: Charakteristika der an COVID-19 verstorbenen Patient:innen

Geschlecht	
Weiblich	1 (25)
Männlich	3 (75)
Diagnosen	

AML	2 (50)
Prostatakarzinom	1 (25)
Kopf-Hals-Tumor	1 (25)
Impfstatus	
ChAdOx1-S	1 (25)
2x BNT-162b2	1 (25)
3. Impfung unbekannt	1 (25)
5. Impfung unbekannt	1 (25)
Variante	
BA1	1 (25)
BA2	1 (25)
Delta	1 (25)
unbekannt	1 (25)
Therapie	
Antikörper	2 (50)
Venetoclax	1 (25)
Androgen Deprivation Therapy	1 (25)
5-Azacitidin	1 (25)
Erstdiagnose	2 (50)
Operation	2 (50)
Vorerkrankungen	
Kardiovaskulär	3 (75)
Diabetes mellitus	2 (50)
Lungenerkrankung	1 (25)
ICU	4 (100)
Antivirale Therapie	
Sotrovimab	1 (25)
Remdesivir+Sotrovimab+Paxlovid	1 (25)
Dexamethason	2 (50)
Symptome	
Pulmonal	4 (100)
Extrapulmonal	4 (100)

Legende: Akute myeloische Leukämie (AML), Intensivstation (ICU)

4.6 Beschreibung der über 30 Tage positiv getesteten Patient:innen

Aus der Kohorte der 84 Patient:innen wurden sieben (8,3%) über 30 Tage lang positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Davon waren drei weiblich (42,9%) und vier männlich (57,1%). Dabei war die jüngste positiv getestete Person 24 und die älteste 87 Jahre alt, wobei das durchschnittliche Alter bei 69,57 Jahren lag. Unter den Diagnosen waren vier Lymphome (57,1%) und je einmal die AML (14,3%), MM (14,3%) und Cancer of unknown primary (14,3%). Dementsprechend waren 85,7% der Erkrankungen hämatologisch. Außerdem waren zwei davon Erstdiagnosen (28,6%).

Zwei Patient:innen bekamen zum Zeitpunkt ihrer COVID-19-Infektion keine Therapie (28,6%). Zwei Personen erhielten ausschließlich Anti-CD20 Antikörper (28,6%). Eine andere Person erhielt Anti-CD20-Antikörper in Kombination mit zytotoxischer und Immuntherapie (14,3%). Eine bekam Venetoclax kombiniert mit einer Immuntherapie (14,3%) und eine weitere Person Elotuzumab und 5-Azacitidin (14,3%).

Vier Patient:innen hatten neben ihren Tumorerkrankungen weitere Vorerkrankungen (57,1%). Davon waren alle kardiovaskulär vorerkrankt und zwei hatten zusätzlich Lungenerkrankungen (28,6%).

Die Leukozyten bei COVID-19-Diagnose lagen im Durchschnitt bei 11,97 Mrd/l (2,3 Mrd/l - 31,5 Mrd/l), die Lymphozyten bei durchschnittlich 5,16 Mrd/l (0,13 Mrd/l - 23,29 Mrd/l) und die Neutrophilen lagen durchschnittlich bei 3,24 Mrd/l (0,21 Mrd/l - 6,62 Mrd/l).

Der Impfstatus der Personen war sehr heterolog. So war eine Person nur einmal geimpft (14,3%), insgesamt drei Personen waren grundimmunisiert (42,9%), zwei waren geboostert (28,6%) und eine Person war bereits viermal geimpft (14,3%). Die Antikörpermessungen konnten nicht bei allen Patient:innen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchgeführt werden. Das Spike-Trimer wurde im Verlauf einmal bestimmt und lag bei 0,00 BAU/ml. Das Spike-RBD-IgG/M wurde viermal bestimmt und lag im Durchschnitt bei 189,08 AU/ml (0,00 AU/ml - 741 AU/ml).

Die Patient:innen waren hauptsächlich mit der Variante Omikron infiziert. Zweimal mit BA.1 (28,6%), viermal mit BA.2 (57,1%) und einmal mit der Variante Delta (14,3%). Alle Patient:innen hatten pulmonale (100%), fünf zudem extrapulmonale Symptome (71,4%) und mussten stationär behandelt werden, wobei die durchschnittliche Aufenthaltsdauer 23 Tage

betrug. Fünf Patient:innen mussten intensivmedizinisch versorgt werden (71,4%) und waren sauerstoffpflichtig.

Die antivirale Therapie bestand einmal aus der alleinigen Gabe von Sotrovimab (14,3%) und zwei Personen bekamen je Sotrovimab in der Kombination mit Remdesivir (28,6%) und Casivirimab/Imdevimab (28,6%). Eine Person erhielt Sotrovimab, Pentaglobin, Paxlovid und Remdesivir und eine andere Remdesivir, Sotrovimab und Paxlovid (14,3%). Fünf Personen wurden mit Dexamethason behandelt (71,4%) und eine mit Evusheld (14,3%).

Eine Person (14,3%) ist an der SARS-CoV-2-Infektion verstorben.

Tabelle 13: Charakteristika der über 30 Tage positiv getesteten Patient:innen

Geschlecht	
Weiblich	3 (42,9)
Männlich	4 (57,1)
Diagnosen	
AML	1 (14,3)
Lymphom	4 (57,1)
MM	1 (14,3)
Cancer of unknown primary	1 (14,3)
Impfstatus	
1x geimpft	1 (14,3)
2x BNT-162b2	1 (14,3)
2x geimpft	2 (28,6)
3. Impfung unbekannt	1 (14,3)
3. Impfung Moderna homolog	1 (14,3)
4. Impfung Moderna heterolog	1 (14,3)
Variante	
BA1	2 (28,6)
BA2	4 (57,1)
Delta	1 (14,3)
Therapie	
Antikörper	5 (71,4)
Anti-CD20	3 (42,9)

Elotuzumab	1 (14,3)
Venetoclax	1 (14,3)
Zytotoxische Therapien	1 (14,3)
Immuntherapie	2 (28,6)
5-Azacitidin	1 (14,3)
Erstdiagnose	2 (28,6)
Vorerkrankungen	
Kardiovaskulär	4 (57,1)
Lungenerkrankung	2 (28,6)
ICU	5 (71,4)
Antivirale Therapie	
Casivirimab/Imdevimab	2 (28,6)
Dexamethason	5 (71,4)
Evusheld	1 (14,3)
Paxlovid + Pentaglobin + Remdesivir + Sotrovimab	1 (14,3)
Paxlovid + Remdesivir + Sotrovimab	1 (14,3)
Sotrovimab	1 (14,3)
Sotrovimab + Remdesivir	2 (28,6)
Symptome	
Pulmonal	7 (100)
Extrapulmonal	5 (74,1)
Verstorben an COVID-19	1 (14,3)

Legende: Akute myeloische Leukämie (AML), Multiples Myelom (MM), Intensivstation (ICU)

4.7 Behandlungsrealität

38 Patient:innen (45,2%) wurden auf Grund ihrer SRAS-CoV-2-Infektion antiviral behandelt. Insgesamt wurden neun Personen (23,7%) mit Casivirimab / Imdevimab behandelt, sieben (18,4%) mit der Kombination aus Remdesivir und Sotrovimab, je fünf Personen (13,2%) einzeln mit Remdesivir und Sotrovimab, drei Personen (7,9%) mit Paxlovid, zwei (5,3%) mit der Kombination aus Paxlovid und Sotrovimab und je eine Person (2,6%) erhielt eine Kombination aus Bamkanivimab und Etesevimab, aus Barticinib, Casivirimab / Imdevimab und Olumiant, aus Barcitinib und Sotrovimab, Molnupiravir, Paxlovid, Pentaglobin,

Remdesivir und Sotrovimab sowie Paxlovid, Remdesivir und Sotrovimab. Zudem erhielten 19 Personen (50%) Dexamethason und eine Person (2,6%) Evusheld.

Tabelle 14: Behandlungsrealität der antiviralen Therapie

Antivirale Behandlung	**Anzahl (%)**
keine	46 (52,9)
Antivirale Therapie unbekannt	2 (2,3)
Bamkanivimab + Etesevimab	1 (1,1)
Barticinib + Casivirimab / Imdevimab + O-lumiant	1 (1,1)
Barcitinib + Sotrovimab	1 (1,1)
Casivirimab / Imdevimab	10 (11,5)
Molnupiravir	2 (2,3)
Molnupiravir + Paxlovid + Pentaglobin + Remdesivir + Sotrovimab	1 (1,1)
Paxlovid	3 (3,4)
Paxlovid + Remdesivir + Sotrovimab	1 (1,1)
Paxlovid + Sotrovimab	2 (2,3)
Remdesivir	5 (5,7)
Remdesivir + Sotrovimab	7 (8)
Sotrovimab	5 (5,7)

4.8 Zusammenfassung der signifikanten prädiktiven Faktoren

Nachfolgend sind die signifikanten protektiven bzw. Risikofaktoren der Endpunkte Intensivaufenthalt, Sauerstoffbedarf und Aufenthaltsdauer über drei Tage aus den Analysen gegenübergestellt, um die Überschneidungen zu verdeutlichen.

Tabelle 15: Übersicht der signifikanten Faktoren

	Intensivaufenthalt	**Sauerstoffbedarf**	**Aufenthaltsdauer über drei Tage**
Deskriptiv	- Erstdiagnose (69,2% vs. 15,5%, p<0,001) - IMiDe seltener (0% vs. 27,8%, p=0,036) - Kardiovaskuläre Erkrankungen (31,9% vs. 13,5%, p=0,049) - Diabetes mellitus (60% vs. 18,9%, p=0,004) - Niedrige Lymphozyten (1,35 Mrd/l vs. 3,76 Mrd/l, p=0,046)	- Männliches Geschlecht (35,2% vs. 13,3%, p=0,031) - MM seltener (10% vs. 32,8%, p=0,046) - Erstdiagnose (69,2% vs. 19,7%, p<0,001) - IMiDe seltener (0% vs. 31,9%, p=0,022) - Geboosterte (38,1% vs. 16,7%, p=0,028) - Kardiovaskuläre Erkrankungen (38,3% vs. 13,5%, p=0,011) - Diabetes mellitus (70% vs. 21,6%, p=0,001) - Hohe Lymphozyten (5,58 Mrd/l vs. 2,29 Mrd/l, p=0,029) - Hohe Leukozyten (16,93 Mrd/l vs. 6,7 Mrd/l, p=0,045) - Hohe Neutrophile (11,82 Mrd/l vs. 4,55 Mrd/l, p=0,02)	- Hohes Alter (68,2 Jahre vs. 56,8 Jahre, p=0,001) - Solide Tumoren (66,7% vs. 38,6%, p=0,016) - MM seltener (25% vs. 54,7%, p=0,02) - Niedriger Spike-Trimer-Titer bei Nicht-geboosterten (39,36 BAU/ml vs. 1541,62 BAU/ml, p=0,029) - Hohe Lymphozyten (4,99 Mrd/l vs. 1,57 Mrd/l, p=0,002) - Hohe Neutrophile (9,56 Mrd/l vs. 3,79 Mrd/l, p=0,007)

UVA	- Diabetes mellitus (OR: 6,429; p=0,009)	- Männliches Geschlecht (OR: 3,529; p=0,038) - MM seltener (0,162; p=0,03) - Grundimmunisiert seltener (OR: 0,125; p=0,033) - Kardiovaskuläre Erkrankungen OR: 3,972; p=0,015 - Diabetes mellitus (OR: 8,458; p=0,004)	- MPN seltener (OR: 0,125; p=0,019) - MM seltener (OR: 0,167; p=0,006)
MVA	- Hohes Alter (OR: 1,075; p=0,045) - Lymphom (OR: 50,014; p=0,011) - Omikron (OR: 46,886; p=0,02) - Diabetes mellitus (OR: 19,827; p=0,026) - Niedrige Lymphozyten (OR: 0,529; p=0,029) - Hohe Leukozyten (OR: 1,32; p=0,037)	- Grundimmunisiert seltener (OR: 0,001; p=0,011) -Diabetes mellitus (OR: 22,158; p=0,041)	- Hohes Alter (OR: 1,054; p=0,017) - MPN seltener (OR: 0,029; p=0,028) - MM seltener (OR: 0,089; p=0,005) - Hohe Lymphozyten (OR: 1,501; p=0,046) - Niedrige Leukozyten (OR: 0,779; p=0,024) - Hohe Neutrophile (OR: 1,501; p=0,046)

Legende: Immunmodulatorische Imid-Medikamente (IMiDe), Odds ratio (OR), Myeloproliferative Neoplasie (MPN), Multiples Myelom (MM)

5 Diskussion

5.1 Kurzzusammenfassung

Diese Arbeit erforscht prognostische Faktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 an einer Patient:innenkohorte mit breitem onkologischen Krankheitsspektrum. Alle Patient:innen waren dabei sowohl geimpft als auch in der Vergangenheit mindestens einmal mit SARS-CoV-2 infiziert. Es konnte gezeigt werden, dass das fortgeschrittene Alter, Patient:innen mit einem Lymphom, Erstdiagnosen, bei den Vorerkrankungen vor allem Diabetes mellitus sowie erhöhte Neutrophile und eine Infektion mit der SARS-CoV-2-Variante Omikron, Risikofaktoren darstellen. Signifikant seltener schwere Verläufe hatten Patient:innen mit einem MM oder einer MPN als hämatologische Grunderkrankung und solche, die mit IMiDen behandelt wurden. Ebenso seltener schwer betroffen waren Patient:innen, die bereits gegen das Virus grundimmunisiert waren im Vergleich zu Patient:innen mit nur einer Impfung.

Es ist essenziell, die genauen Zusammenhänge und Einflüsse der Tumorentität-, -therapie, weiterer Vorerkrankungen und individueller Gegebenheiten aufzuzeigen. So können frühzeitig Risikofaktoren und Warnsignale in den Kliniken und Praxen erkannt und gezielt Aufklärung bei Patient:innen mit entsprechenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf geleistet werden, um bestmöglich vor einem schweren SARS-CoV-2-Verlauf zu schützen und frühzeitig individuelle Therapien einzuleiten.

5.2 Interpretation der Ergebnisse

Hinsichtlich der personenspezifischen Faktoren haben sich in dieser Arbeit das männliche Geschlecht und ein höheres Alter als Risikofaktoren herausgestellt. Das Alter blieb auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Faktor in Bezug auf den Intensivaufenthalt und die Aufenthaltsdauer über drei Tagen. 18 der 32 eingeschlossenen Studien der Metaanalyse beschrieben ebenfalls ein höheres Alter (meist definiert als >65 Jahre) als einen Risikofaktor. Dabei variierte die OR von 1,38 (95% KI: 1,31-1,45) bis 34,86 (95% KI: 3,41-356,8; p=0,003) (Grivas et al., 2021, Sanchez-Pina et al., 2020). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ältere Menschen in der Regel ein schwächeres Immunsystem haben als jüngere (Nikolich-Žugich, 2018). In dieser Arbeit konnte eine Tendenz beschrieben werden, dass das männliche Geschlecht einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf darstellt, diese Ergebnisse waren jedoch nur in der deskriptiven und der univariaten Analyse in Bezug auf den Sauerstoffbedarf signifikant. Neun Studien beschrieben das männliche Geschlecht ebenfalls

als einen Risikofaktor, wobei die OR zwischen 1,47 (95% KI: 1,31-1,65) und 3,86 (95% KI: 1,57–9,5; p<0,001) variierte (Grivas et al., 2021, Yang et al., 2020).

Bezüglich der Tumorentität ist die Studienlage nicht eindeutig. Die Mehrheit der Studien beschreibt hämatologische Erkrankungen im Vergleich zu soliden als Prädiktor für einen schweren COVID-19-Verlauf. Hier reichen die OR bzw. HR von OR: 1,57 (95% KI: 1,15–2,15; p<0,004) bis HR: 3,28 (95% KI: 1,56–6,91; p<0,001) (Yang et al., 2020, Lee et al., 2020b). Zudem diskutieren vier Studien die Leukämie bzw. AML als Risikofaktor, wobei die HR zwischen 2,05 (95% KI: 1,18-3,56; p=0,011) und 3,49 (95% KI: 1,56–7,81) liegt (Passamonti et al., 2020, Pagano et al., 2021). Passamonti et al. beschreiben außerdem, dass Plasmazellneoplasien (HR: 2,48; 95% KI: 1,31–4,69) sowie indolentes (HR: 2,19; 95% KI: 1,07–4,48) und aggressives NHL (HR: 2,48; 95% KI: 1,31–4,69) einen negativen Einfluss auf das Überleben mit einer SARS-CoV-2-Infektion haben (Passamonti et al., 2020). In zwei retrospektiven single-center Studien mit insgesamt 258 Patient:innen hatten die hämatologischen Erkrankungen jedoch keinen signifikanten Einfluss (Albiges et al., 2020, Shah et al., 2020).

Die Multivariatanalyse dieser Arbeit zeigte, dass die Erkrankung mit einem Lymphom signifikant mit einem ICU-Aufenthalt assoziiert ist. Sowohl deskriptiv als auch in der Uni- und Multivariatanalyse zeigte sich, dass Patient:innen mit einem MM dagegen signifikant seltener einen schweren Verlauf entwickelten, insbesondere in Bezug auf den Sauerstoffbedarf und die Länge des Klinikaufenthaltes. Patient:innen mit einer MPN mussten laut Uni- und Multivariatanalyse signifikant seltener länger als drei Tage stationär bleiben und gar nicht intensivmedizinisch versorgt werden. Zum einen könnte dieser Umstand dadurch zu erklären sein, dass bei Lymphomen und Leukämien, anders als bei den MPN, vorwiegend das lymphatische System betroffen ist (Van Egeren et al., 2021, Momotow et al., 2021, Alaggio et al., 2022). Bei den MPN ist die Serokonversionsrate nach Impfung höher als bei Lymphomen (Marchesi et al., 2022, Schönlein et al., 2022). Zudem waren in dieser Kohorte der MPN Patient:innen 30% nicht behandlungsbedürftig und im Vergleich zu den anderen Kohorten in dieser Arbeit durchschnittlich mindestens acht Jahre jünger (MPN: 52,1 Jahre; Lymphom: 60,6 Jahre; Solide Tumoren: 63,5 Jahre; MM: 67,5 Jahre; AL/MDS: 69,4 Jahre), was ebenfalls einen protektiven Einfluss auf das Outcome haben könnte (Nikolich-Žugich, 2018).

Lenalidomid wird beim MM als Erhaltungstherapie bei Standardrisikopatient:innen gegeben was den weniger schweren Verlauf der Patient:innen mit MM bzw. der Personen, die mit

IMiDen therapiert werden erklären könnte. Somit könnte die Behandlung Ausdruck einer stabilen Erkrankung sein (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

De Joode et al. (OR: 3,40; 95% KI: 1,51-7,64; p=0,003) und Jee et al. (HR: 2; 95% KI: 1,2-3,3; p=0,03) konnten zeigen, dass Patient:innen mit Lungentumoren ein schlechteres Outcome haben (de Joode et al., 2020, Jee et al., 2020). In dieser Arbeit ergaben die deskriptiven Analysen, dass Personen mit soliden Tumoren signifikant häufiger länger als drei Tage stationär behandelt werden und in der Tendenz auch häufiger Sauerstoff benötigen (p=0,059), diese Ergebnisse blieben in der Multivariatanalyse jedoch nicht signifikant. Als protektive Faktoren beschreiben Özdemir et al. und Garcia-Suarez et al. ebenfalls MPN (HR: 0,33; 95% KI: 0,14–0,81; p=0,015)) sowie Brust- (OR: 0,13; 95% KI: 0,03-0,60; p=0,009) und Prostatatumoren (OR: 0,36; 95% KI: 0,15-0,89; p=0,027) (García-Suárez et al., 2020, Özdemir et al., 2021). Es gibt jedoch auch große Kohortenstudien, die keinen signifikanten Einfluss einer Tumorentität auf eine SARS-CoV-2-Infektion fanden (Ferrari et al., 2021, Kuderer et al., 2020).

Die Studienlage ist sich einig, dass eine aktive oder weit fortgeschrittene Tumorerkrankung einen Risikofaktor für die Mortalität darstellt. Hier reichen die OR bzw. HR von HR: 2,1 (95% KI: 1,41–3,12) bis OR: 20,6 (95% KI: 4-378,5) (Passamonti et al., 2020, Ferrari et al., 2021). Zudem wurde, wie auch in dieser Arbeit, gezeigt, dass eine Erstdiagnose, die weniger als ein Jahr zurück liegt, ebenfalls das Risiko eines schweren Verlaufs erhöht (Johannesen et al., 2021).

Besonders auffällig war, dass Patient:innen mit einer Infektion während ihrer Erstdiagnose der hämatologischen Grunderkrankung besonders gefährdet waren, einen schweren Verlauf zu entwickeln. So ist die Hälfte der an COVID-19 Verstorbenen mit einer AML erstdiagnostiziert gewesen. Die Fallvignetten zeigen, dass alle Patient:innen bis auf Patient 1 nicht nur an COVID-19 gestorben sind sondern auch an einer fulminant verlaufenden hämatologischen Erkrankung. Fraglich ist hier, ob die Todesursache die AML oder COVID-19 war. Vermutlich muss hier die Tumorlyse durch die AML als Ursache gesehen werden mit dann septischem Schock durch eine zusätzliche COVID-19-Infektion. Marchesi et. al untersuchten in einer multizentrischen Studie mit 388 AML Patient:innen, die mit SARS-CoV-2 infiziert waren, die Gesamtsterblichkeit und die Ursache hierfür. 46,4% der Patient:innen sind nach einem medianen Follow-up von 325 Tagen verstorben. Dabei wurde die Ursache in 43,3% der Fälle COVID-19, in 26,1% der Fälle AML und in 26,7% einer Kombination der

beiden zugeschrieben 79 Patient:innen waren in der Studie mit AML erstdiagnostiziert und von denen starben 67,1%. Die Ursachen waren hier sehr ähnlich auf COVID-19 (37,7%), AML (32,1%) und einer Kombination der beiden (30,2%) verteilt. Dabei sei die Gesamtmortalität der verlässlichere Faktor, da bei der Ursachenfindung immer auch die subjektive Meinung der behandelnden Ärzt:innen einfließen kann. Ein besseres Gesamtüberleben konnte insgesamt, aber auch bei den Erstdiagnostizierten festgestellt werden, wenn es möglich war die Induktionstherapie hinauszuzögern, was aber auch für eine weniger fulminant verlaufende AML sprechen könnte. So scheint die Erstdiagnose einer Leukämie bei gleichzeitiger Infektion mit SARS-CoV-2 eine Hochrisikosituation darzustellen (Marchesi et al., 2023).

Bei den unterschiedlichen Tumortherapien zeigte sich, dass Patient:innen, die mit IMiDen behandelt wurden, tendenziell einen milderen COVID-19-Verlauf haben. So benötigten Patient:innen, die diese Therapie erhielten keinen Sauerstoff und keine intensivmedizinische Behandlung. IMiDe werden zur Behandlung des MM eingesetzt, weshalb dies kohärent zu den weniger schweren Verläufen der Patient:innen mit einem MM ist. Die Therapie mit IMiDen kann hierbei Ausdruck eines stabilen Erkrankungszustandes sein (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Zudem hemmt bspw. Lenalidomid proinflammatorische Zytokine (Herbel, 2021), was theoretisch einen positiven Einfluss auf den COVID-19-Verlauf haben könnte. Alle anderen Ergebnisse der Tumortherapien waren nicht signifikant.

Die Studienlage ist bezüglich eines Einflusses der Tumorbehandlungen auf den COVID-19-Verlauf besonders kontrovers diskutiert. Vier Studien stellen zunächst allgemein fest, dass eine Tumortherapie einen signifikanten Einfluss auf die Schwere eine SARS-CoV-2-Infektion hat. Hier reichen die OR bzw. HR von OR: 1,8 (95% KI: 1,07–3,01) bis 466 (95% KI: 229–947; p<0,001) (Johannesen et al., 2021, Shah et al., 2020). In anderen Studien ist der Einfluss der Tumortherapie jedoch nicht signifikant (Pinato et al., 2020, Kuderer et al., 2020, Lee et al., 2020a).

Gerade in Bezug auf die Chemotherapie ist der Einfluss intensiv diskutiert. Hier kamen in sieben Studien signifikante Ergebnisse heraus, während die Chemotherapie in sechs Studien nicht signifikant mit einem schlechteren Outcome assoziiert war. Die OR bzw. HR der Studien, die die Chemotherapie als signifikanten Risikofaktor identifizierten, reichten von HR: 1,52 (95% KI: 1,13-2,06; p<0,001) bis OR: 3,5 (95% KI: 1,16–10,59; p=0,026) (Sharafeldin et al., 2021, Yang et al., 2020). In dieser Arbeit war eine zytotoxische Therapie in allen

Endpunkten nicht signifikant mit einem schweren Verlauf assoziiert. García-Suarez et al. beschrieben die Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen sogar als protektiven Faktor (HR: 0,47; 95% KI: 0,23-0,94; p=0,032) (García-Suárez et al., 2020). Auch hinsichtlich weiterer Therapieoptionen kommen die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. So war in der Studie von Garzía-Suarez et al. die zielgerichtete Therapie ein Risikofaktor (HR: 2,02; 95% KI: 1,14–3,60; p=0,016), während sie bei Albiges und Sharafeldin et al. keine Signifikanz zeigte, ebenso wenig wie die Immuntherapie (García-Suárez et al., 2020, Albiges et al., 2020, Sharafeldin et al., 2021). In der Studie von Robilotti et al. hat die Immuntherapie hingegen einen signifikanten Einfluss (HR: 2,74; 95% KI: 1,37–5,46; p<0,001) (Robilotti et al., 2020). Song et al. untersuchten den Einfluss von einer kürzlich durchgeführten Operation oder Radiatio. Sowohl die Operation (OR: 8,24; 95% KI: 1,64-42; p=0,012) als auch die Radiatio (OR: 15,21; 95% KI: 2,1-110,7; p=0,007) hatten einen signifikanten Einfluss (Song et al., 2021). Auch Johannesen et al. fanden heraus, dass eine große Operation, vor weniger als drei Monaten, einen negativen Einfluss hat (OR: 2,19; 95% KI: 1,4–3,44) (Johannesen et al., 2021). In den Studien von Kuderer und Robilotti et al. konnte dieser Effekt jedoch nicht nachgewiesen werden (Kuderer et al., 2020, Robilotti et al., 2020).

In Bezug auf die Vorerkrankungen ist die Studienlage eindeutiger. In lediglich zwei Studien war der Einfluss von Vorerkrankungen auf die Schwere einer Infektion nicht signifikant (Fox et al., 2020, Ferrari et al., 2021). Die überwiegende Mehrheit befand jedoch, dass Vorerkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität, bei mit SARS-CoV-2 infizierten Tumorpatient:innen, haben. Teilweise wurde die Anzahl bestehender Vorerkrankungen untersucht. So verglichen z.B. Kuderer et al. die Mortalität von Patient:innen mit zwei vs. keiner Vorerkrankung (OR: 4,50; 95% KI: 1,33–15,28) (Kuderer et al., 2020). Fünf Studien untersuchten auch den Einfluss des Rauchens. Hier schwankten die OR bzw. HR von HR: 1,22 (95% KI: 1,02-1,47; p=0,031) bis OR: 3,4 (95% KI: 1,3-8,6) (Ferrari et al., 2021, Pagano et al., 2021). Zudem befassten sich sieben Studien mit der Morbidität der Patient:innen und werteten den Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)- oder den Charlson-Score aus. Hierbei war ein höherer Score, der eine höhere Morbidität anzeigt, signifikant mit der Mortalität assoziiert. Die OR schwankten hier von 1,08 (95% KI: 1,01-1,16) bis 3,67 (95% KI: 1,25, 13,55) (Lièvre et al., 2020, Lara et al., 2022). Als Vorerkrankungen wurden insbesondere kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ II und renale Erkrankungen untersucht. Vor allem kardiovaskuläre Vorerkrankungen (OR: 2,32; 95% KI: 1,47–3,64; p=0,002) und ein Diabetes mellitus (OR: 2,18; 95% KI: 1,23-

3,8; p=0,007) können die Chance auf ein schlechtes Outcome mehr als verdoppeln (Lee et al., 2020a, Özdemir et al., 2021). Zu signifikanten Ergebnissen bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und Diabetes mellitus ist diese Arbeit in der deskriptiven und der Univariatanalyse ebenfalls gekommen. In dieser Kohorte blieb in der Multivariatanalyse nur der Diabetes mellitus signifikant. So sind multimorbide Patient:innen anfälliger für Infektionen und schwerere Verläufe von COVID-19 (Williamson et al., 2020). Die Personen mit Lungenerkrankungen zeigten nur in der Tendenz einen schwereren Verlauf, diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

In Bezug auf die Impfungen zeigte die deskriptive Statistik, dass Personen mit einer Drittimpfung häufiger Sauerstoff benötigten, als Personen ohne Booster. Dies muss vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage am ehesten als Bias der retrospektiven Datenerfassung gewertet werden. Eine Kausalität ist aus den Daten nicht abzuleiten. Sie können wichtige Hinweise auf Zusammenhänge liefern, die dann prospektiv weiter erforscht werden müssen. So ist in Bezug auf die Drittimpfung als Risikofaktor nicht von einer Kausalität auszugehen. Vermutlich wurden eher Patient:innen drittgeimpft, bei denen die Ärzt:innen im Vorfeld das Gefühl hatten, dass diese einen schweren Verlauf entwickeln könnten (Piechotta et al., 2024). Sowohl in der Uni- als auch in der Multivariatanalyse zeigte sich, dass grundimmunisierte Patient:innen signifikant seltener Sauerstoff benötigten. Beide Antikörper-Titer waren bei Patient:innen mit milderen Verläufen, jeweils getrennt betrachtet für geboosterte und nicht-geboosterte Personen, höher. Eine Ausnahme bildete der Spike-RBD bei Patient:innen mit einer Drittimpfung, die auf der ICU lagen. Ebenso profitierten in der Studie von Passamonti et al. geboosterte Patient:innen (HR: 0,48; 95% KI: 0,34-0,67) (Passamonti et al., 2020). Eine Grundimmunität war auch in dieser Arbeit ein signifikant protektiver Faktor hinsichtlich des Sauerstoffbedarfs.

Bezüglich der SRAS-CoV-2-Varianten beschreiben Grivas et al. eine erhöhte Mortalität bei Infektion zu Beginn der Pandemie (Grivas et al., 2021). Dies ist mit dem protektiven Effekt zu vereinbaren, den Passamonti et al. bei einer Infektion mit der SARS-CoV-2-Variante Omikron feststellten (OR: 0,34; 95% KI: 0,16-0,79) (Passamonti et al., 2020). Die Infektion mit der Variante Omikron ist in dieser Arbeit im Gegensatz dazu als Risikofaktor beschrieben. Auch hier muss am ehesten von einem kohortenspezifischen Problem ausgegangen werden, da die Variante Omikron in der Literatur vielfach als weniger virulent und deutlich milder verlaufend beschrieben wird (Pinato et al., 2022a, Passamonti et al., 2020, Nyberg et al., 2022).

In Bezug auf die Auswertungen des Blutbildes sind die Ergebnisse nicht eindeutig. Deskriptiv sind niedrige Lymphozyten ein Risikofaktor für einen ICU Aufenthalt, hohe jedoch ein Risikofaktor für Sauerstoffbedarf und einen Aufenthalt über drei Tage. Für den Sauerstoffbedarf und den Aufenthalt länger als drei Tage sind zudem hohe Neutrophile und hohe Leukozyten ein Risikofaktor. In der Multivariatanalyse sind hohe Lymphozyten ein protektiver Faktor für den ICU Aufenthalt und hohe Leukozyten ein Risikofaktor, während für die Aufenthaltsdauer über drei Tage hohe Lymphozyten und Neutrophile einen Risikofaktor darstellen und hohe Leukozyten protektiv wirken. Erwarten würde man bedingt durch die Virusinfektion eine Leukozytose, und erhöhte Neutrophile (Johansson and Kirsebom, 2021, Wang et al., 2020a). Die Lymphopenie wird bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 ebenfalls beschrieben (Wang et al., 2020a), kann aber auch Ausdruck der Nebenwirkungen der onkologischen Therapien sein. Dass die Ergebnisse dieser Messung uneindeutig sind, kann an den vielen unterschiedlichen Therapien und Tumorerkrankungen liegen, die die Patient:innen erhalten bzw. haben. Die Lymphopenie, die als Nebenwirkung der onkologischen Therapie zu sehen ist, kann deshalb hier am ehesten als Risikofaktor für einen schweren Verlauf bewertet werden (Jee et al., 2020, Özdemir et al., 2021). Die hohen Neutrophilen könnten wahrscheinlich Ausdruck einer schweren Infektion oder beginnenden Sepsis sein (Faix, 2013, Resende et al., 2020). Deshalb sind sie hier wohl eher als Folge der schweren Erkrankung zu sehen und weniger als Auslöser oder Risikofaktor zu bewerten und sollten daher nicht zur Risikoprädiktion herangezogen werden. Durch die retrospektive Datenerfassung ist es nicht möglich kausal zu beschreiben welcher Parameter Auslöser bzw. Risikofaktor und welcher eher Resultat der Erkrankung ist, weshalb es umso entscheidender ist die Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage zu bewerten und einzuordnen.

Viele unterschiedliche Blutwerte wurden hinsichtlich ihrer prognostischen Funktion untersucht, vor allem das Blutbild und das CRP. So konnten fünf Studien ein erhöhtes CRP als Risikofaktor herausarbeiten. Die Cut-offs wurden hier von >10 mg/dl (OR: 13,56; 95% KI: 1,28-143,45; p=0,03) bis >100 mg/dl (OR: 5,63; 95% KI: 1,35- 23,45; p=0,018) gewählt (Sanchez-Pina et al., 2020, Fox et al., 2020). In Bezug auf das Blutbild sind sich die Studien teilweise uneins. Özdemir et al. beschreiben hohe Leukozyten (OR: 6,7; 95% KI: 3,3-13,7; p<0,001) und niedrige Lymphozyten (OR: 3,1; 95% KI: 1,6-6,1; p=0,001) als Risikofaktoren, genau wie Shah et al. (hohe Leukozyten: 158 Mrd/l vs. 49,9 Mrd/l; p<0,001) und Jee et al. (niedrige Lymphozyten: HR: 2,1; 95% KI: 1,5-3,1; p<0,001) (Shah et al., 2020, Jee et al., 2020, Özdemir et al., 2021). Grivas et al. beschreiben sowohl die Lymphozytose als auch

die Lymphozytopenie als Risikofaktoren (Grivas et al., 2021). Drei Studien beschreiben niedrige Thrombozyten als Risikofaktor mit einer OR von bis zu 3,4 (95% KI: 1,5-8,1; p=0,005) (Özdemir et al., 2021). Hinsichtlich der Neutrophilen werden sowohl hohe als auch niedrige Neutrophile als Risikofaktoren beschrieben. Die Ergebnisse von Jee et al. zeigen eine HR von 4,2 (95% KI: 1,7-11; p=0,01) bei einer Neutropenie, während Shah et al. eine erhöhte Mortalität bei hohen Neutrophilen feststellten (57 Mrd/l vs. 38,9 Mrd/l, p=0,004) (Jee et al., 2020, Shah et al., 2020). Aries et al. konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Einfluss des Hämoglobins oder der Thrombozyten feststellen. Niedrige Neutrophile (gestorben: 5 Mrd/l vs. genesen: 2,1 Mrd/l; p=0,002) und Lymphozyten (gestorben: 1,2 Mrd/l vs. genesen: 0,5 Mrd/l; p=0,048) hatten jedoch einen protektiven Effekt (Aries et al., 2020). Diesen konnten Pagano et al. bei Lymphozyten >0,5 Mrd/l ebenfalls feststellen (HR: 0,6; 95% KI: 0,5–0,72; p<0,001) (Pagano et al., 2021). Auch in dieser Arbeit waren hohe Neutrophile ein Risikofaktor. Jedoch waren in Bezug auf den ICU-Aufenthalt einmal hohe Leukozyten als Risikofaktor und hohe Lymphozyten als protektiver Faktor und in Bezug auf die Aufenthaltsdauer über drei Tage hohe Leukozyten als protektiv und hohe Lymphozyten als Risikofaktor mit einem schweren Verlauf von COVID-19 assoziiert.

Die Studien von Albiges et al. und Mehta et al. beschreiben erhöhte D-Dimere (HR: 2,63; 95% KI: 1,15–6,01; p=0,02) und eine erhöhte Laktatdehydrogenase (HR: 2,31; 95% KI: 1,09–4,88; p=0,029) als Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome (Albiges et al., 2020, Mehta et al., 2020). Mehta et al. fanden außerdem eine erhöhte Mortalität bei höherem Lactat (genesen: 2 mg/dl vs. gestorben: 4 mg/dl; p=0,001) (Mehta et al., 2020). Martín-Moro et al. beschrieben zudem ein hohes Procalcitonin (gestorben: 1 ng/ml vs. genesen: 0,2 ng/ml; p=0,013) und ein niedriges Hb (gestorben: 9,9 g/dl vs. genesen: 12,3 g/dl; p=0,05) als negative Prädiktoren (Martín-Moro et al., 2020). Tian et al. fanden zudem als signifikante Risikofaktoren erhöhtes Tumornekrosefaktor-alpha (OR: 1,22; 95% KI: 1,01-1,47; p=0,037), erhöhtes pro-(B-Typ natriuretisches Peptid) BNP (OR: 1,65; 95% KI: 1,03–2,78; p=0,032), erniedrigte CD4+-T-Zellen (OR: 0,84; 95% KI: 0,71-0,98; p=0,031) und einen erniedrigten Albumin-Globulin-Quotienten (OR: 0,12; 95% KI: 0,02-0,77; p=0,024) (Tian et al., 2020).

Hinsichtlich der Faktoren bei einer SARS-CoV-2-Infektion hatten die Patient:innen ein schlechteres Outcome, die einen schweren Verlauf erlitten (HR: 4,23; 95% KI: 3,29–5,43; p<0,001) und auf der ICU behandelt werden mussten (OR: 3,62; 95% KI: 2,14-6,11), sauerstoffpflichtig wurden (OR: 3,05; 95% KI: 1,16-8,03) oder ein ARDS entwickelten (gestorben: 36,4% vs. genesen: 0%; p=0,007) (Lièvre et al., 2020, Martín-Moro et al., 2020,

Cattaneo et al., 2020, Pagano et al., 2021). Eine Antimalaria-Einnahme wurde einmal als Risikofaktor (OR: 2,93; 95% KI: 1,79-4,79) und einmal als protektiv beschrieben (HR: 0,41; 95% KI: 0,26-0,66; p<0,001) (Kuderer et al., 2020, Robilotti et al., 2020). Eine antivirale Behandlung wirkt sich laut Di Cosimo et al. positiv auf das Überleben aus (OR: 0,48; 95% KI: 0,24–0,94; p=0,03) (Di Cosimo et al., 2021). Sanchez-Pina et al. konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Outcome und der Viruslast bei Diagnosestellung nachweisen (Sanchez-Pina et al., 2020).

5.3 Limitationen

Die Arbeit weist sowohl durch das heterogene Patient:innenkollektiv als auch durch die retrospektive Erfassung unterschiedliche Limitationen auf.

Durch den Einschluss primär onkologisch ambulant behandelter Patient:innen ist die Vollständigkeit der erhobenen Parameter nicht durchgehend gegeben. So konnten z.B. externe Vorstellungen nicht ausgeschlossen werden oder z.B. durch das Einholen einer Zweitmeinung bei Studieneinschluss in der Ambulanz nur Momentaufnahmen erhoben werden. Dies führte dazu, dass Parameter aus der statistischen Analyse ausgeschlossen werden mussten. Durch die deskriptive Statistik konnten bei diesen Parametern dennoch wichtige Tendenzen herausgearbeitet werden. Zudem waren die Abstände der Kontrolluntersuchungen der Patient:innen nicht einheitlich und nicht prospektiv definiert. Des Weiteren konnten bei verstorbenen Patient:innen nicht durchgehend alle notwendigen Informationen retrospektiv erhoben werden.

Einige Parameter konnten nur unzureichend genau erfasst und daher rein deskriptiv analysiert werden, wie z.B. die Erhebung extrapulmonaler oder pulmonaler Symptome. So stand in einigen Patient:innenakten ausschließlich die Information, dass eine SARS-CoV-2-Infektion vor zwei Wochen „gut überstanden“ wurde. Eine telefonische Kontaktaufnahme erfolgte nur bei fehlenden Impfangaben. Zudem sind einige der erhobenen Parameter über die Zeit veränderlich. So floss zum Beispiel nicht in die Analyse ein über welchen Zeitraum jemand eine Therapie bereits erhält oder wie lang die Drittimpfung her war.

Eine weitere Limitation stellt die Verwendung der Anti-S-Titer für eine Aussage über ein Bestehen des Impfschutzes dar. Aussagekräftiger für den potentiellen Schutz vor einer schweren Infektion sind T-Zell-Assays, die aber nur vereinzelt bei den eingeschlossenen Patient:innen vorlagen und so keine Grundlage für eine Analyse hergaben. Ein T-Zell-Assay bei jeder Person durchzuführen, war kosten- und personaltechnisch nicht umzusetzen.

Die Kohorte ist durch die Einschlusskriterien, wie geimpft und in der Vergangenheit mit SARS-CoV-2 infiziert, deutlich limitiert. So wurde eine vergleichsweise kleine Kohorte mit 84 Patient:innen analysiert. Es konnte ein breites Spektrum an onkologischen Erkrankungen beurteilt werden, dadurch dezimiert sich aber zugleich die Anzahl der Patient:innen innerhalb einer Tumorentität.

Trotz der kombinierten prospektiven und retrospektiven Rekrutierung kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle onkologischen COVID-19-Patient:innen erfasst wurden. Durch die Einbeziehung sowohl ambulanter als auch stationärer Verläufe wurde jedoch eine möglichst umfassende und repräsentative Kohorte angestrebt. Gründe für eine mögliche Nichterfassung umfassen u. a. positiv getestete Patient:innen, die sich ausschließlich außerhalb des UKE behandeln ließen, fehlende Meldungen an die Infektiologie, ambulante Erkrankungsverläufe ohne Kontakt zur Ambulanz, externe Testungen ohne Akteneintrag, verspätete oder ausstehende Nachmeldungen sowie Patient:innen, die sich während der Infektion in palliativer oder externer Betreuung befanden.

Zuletzt ist es durch die retrospektive Datenerfassung nicht möglich kausal festzustellen, was Ursache und was Wirkung eines schweren Verlaufs ist. Es können jedoch Zusammenhänge aufgezeigt werden, die dann prospektiv weiter erforscht werden können.

Der Gesundheitsnotstand wurde am 05.05.2023 aufgehoben und COVID-19 ist mittlerweile von der pandemischen in die endemische Lage übergegangen (RKI, 2024).

So starben in der ersten Januarwoche 2026 54 Menschen an oder mit COVID-19 und die Hospitalisierungsrate lag bei 1,9 pro 100.000 Einwohner:innen. Im Vergleich dazu waren es in der ersten Januarwoche 2021 6.027 Menschen, die starben und die Hospitalisierungsrate lag bei 13,5 pro 100.000 Einwohner:innen (Bundesministerium für Gesundheit, 2026).

Impfungen, antivirale Therapien und breitere Immunität in der Bevölkerung sorgen für eine zukünftig weniger akute Bedrohung. Nichtsdestotrotz bleiben Krebspatient:innen eine vulnerable Gruppe mit einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe. Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe bei Tumorpatient:innen bleibt relevant, um wichtige Erkenntnisse für Risikostratifizierung, Prävention und individualisierte Versorgung zu gewinnen.

5.4 Schlussfolgerungen

Sowohl das SARS-CoV-2 als auch weitere Viruserkrankungen werden die Menschheit in Zukunft höchstwahrscheinlich begleiten (Markov et al., 2023). Da die Menschen immer älter werden, wird auch die Inzidenz von Tumorerkrankungen insgesamt zunehmen (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2023). Und da Tumorerkrankungen chronisch verlaufen und mit einer Immunsuppression einhergehen, die diese Patient:innengruppe besonders vulnerabel gegenüber zukünftiger Virusinfektionen macht, ist es von großem Interesse, prognostische Faktoren zu erforschen, die einen schweren Krankheitsverlauf begünstigen, um so gezielt Therapieinterventionen für Risikogruppen zu ermöglichen.

Die Daten dieser Arbeit identifizieren ein hohes Alter, Lymphome, die Infektion mit der Variante Omikron, einen vorbestehenden Diabetes mellitus sowie hohe Neutrophile als Risikofaktoren einen schweren Verlauf von COVID-19 zu entwickeln. Dabei ist es wichtig, im klinischen Kontext zu beurteilen, dass die Mehrheit der Daten gegen einen kausalen Zusammenhang mit der Variante Omikron sprechen und dies am ehesten als kohortenspezifisch zu werten ist. Des Weiteren sind erhöhte Neutrophile am ehesten Ausdruck einer schweren Erkrankung, wodurch dieser Faktor eher als Folge und nicht als prädiktiver Faktor zu verstehen ist. Entsprechend ist sowohl im ambulanten als auch klinischen Setting besonders auf diese Faktoren zu achten, um das individuelle Risikoprofil der Patient:innen zu erkennen. Darauf aufbauend kann dann die geeignete Edukation stattfinden sowie präventive oder therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

Es ist von großer Bedeutung, Patient:innen bei der Erstdiagnose mit gleichzeitiger Infektion engmaschig zu kontrollieren, da hier besonders schwere Verläufe möglich sind. Zudem kommt den chronischen Vorerkrankungen eine tragende Rolle zu, weshalb vor allem ein Diabetes mellitus sowie kardiovaskuläre Erkrankungen abzuklären sind.

Die Grundimmunisierung scheint ein schützender Faktor zu sein, jedoch konnte aus der Titerhöhe keine sichere Prognose bezüglich des Verlaufs abgeleitet werden, weshalb es sinnvoll erscheint, sich nicht allein darauf zu verlassen.

Es sollte vor allem ein Augenmerk auf die Kontinuität der Tumortherapie gelegt werden, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Gleichzeitig ist eine ganzheitliche Einschätzung des Risikostatus unter Betrachtung weiterer Risikofaktoren, wie z.B. fortgeschrittenes Alter und weitere Vorerkrankungen notwendig, um das aktuelle Risiko eines schweren

COVID-19-Verlaufs abschätzen zu können. Gegebenenfalls muss dann präventiv eingegriffen oder bei akuter Infektion konsequent mit virostatischer Therapie anbehandelt werden.

Die genannten Risikofaktoren müssen auch in Zukunft genau beobachtet und weiter erforscht werden. So sind inzwischen viele Patient:innen über die Booster-Impfung hinaus geimpft und mehrfach mit dem SARS-CoV-2 infiziert gewesen. Und auch das Virus entwickelt sich stetig weiter. Es ist von großer Bedeutung, hier fortlaufend zu beobachten, wodurch schwere Verläufe verursacht werden. Zudem ist es sinnvoll in weiteren größer angelegten Studien, der Frage der prognostischen Faktoren für einen schweren Krankheitsverlauf bei onkologischen Patient:innen nachzugehen, um das individuelle Risikoprofil so konkret wie möglich einschätzen zu können. Dafür bedarf es noch größerer Datenmengen und multizentrisch angelegter prospektiver Studien.

6 Zusammenfassung

Die Dissertation beschäftigt sich mit der Erforschung prognostischer Faktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf bei onkologischen Patient:innen. Dass onkologische Patient:innen ein erhöhtes Risiko haben, sich mit dem SARS-CoV-2-Virus anzustecken und einen schweren Verlauf zu entwickeln, ist inzwischen gut erforscht. Die Herausforderung besteht nun darin, die Risikofaktoren für einen solchen schweren Verlauf auszumachen.

Für diese Arbeit wurden Daten von insgesamt 84 Patient:innen von Dezember 2020 bis einschließlich Juni 2022 untersucht. Die Patient:innen wurden entweder in der onkologischen Ambulanz des UKEs und/oder stationär oder auf der ICU behandelt.

Der Zusammenhang verschiedener personen-, krankheits- und therapiespezifischer Faktoren mit einem schweren COVID-19-Verlauf wurde mit Hilfe von Multivariatanalysen untersucht. Als schwer galt ein Verlauf, sobald ein Intensivaufenthalt, ein Aufenthalt länger als drei Tage oder Sauerstoff notwendig waren. Signifikante Risikofaktoren für einen Aufenthalt auf der ICU waren ein höheres Alter (OR: 1,075; 95% KI: 1,001-1,154; p=0,045), die Erkrankung mit einem Lymphom (OR: 50,014; 95% KI: 2,414-1036,163; p=0,011), die Infektion mit der SARS-CoV-2-Variante Omikron (OR: 44,886; 95% KI: 1,822-1206,334: p=0,02), Diabetes mellitus (OR: 19,827; 95% KI: 1,432-274,546; p=0,026), hohe Leukozyten (OR: 1,32; 95% KI: 1,016-1,715; p=0,037) und niedrige Lymphozyten (OR: 0,529; 95% KI: 0,298-0,938; p=0,029). Für den Sauerstoffbedarf blieben eine Grundimmunisierung (OR: 0;001 95% KI: 0-0,212; p=0,011) und ein Diabetes mellitus (OR: 22,158; 95% KI: 1,214-430,645; p=0,041) in der Multivariatanalyse signifikant. Risikofaktoren für eine Aufenthaltsdauer über drei Tage waren ein hohes Alter (OR: 1,054; 95% KI: 1,009-1,101; p=0,017), hohe Lymphozyten (OR: 1,391; 95% KI:1,052-1,84; p=0,021) und hohe Neutrophile (OR: 1,501; 95% KI: 1,008-2,237; p=0,046). Eine kürzere Aufenthaltsdauer hatten Patient:innen mit einer MPN (OR: 0,209; 95% KI: 0,001-0,677; p=0,028), MM (OR: 0,089; 95% KI: 0,016-0,487; p=0,005) oder hohen Leukozyten (OR: 0,779; 95% KI: 0,626-0,968; p=0,024).

Diese Arbeit trägt dazu bei, Vorhersagen über die Risikofaktoren für einen schweren Verlauf treffen zu können und diesen im besten Fall abzuwenden. Die gewonnenen Erkenntnisse und Empfehlungen können nun an die Post-Pandemiezeit angepasst werden. Weitere Daten zu generieren ist sinnvoll, um durch größere Patient:innenkohorten und multizentrisch angelegte prospektive Studien eine größere Sicherheit für die Patient:innen zu gewährleisten.

7 English Summary

The aim of this dissertation is to identify predictive factors for a severe course of COVID-19 in oncological patients. That these patients have an increased risk of becoming infected with the SARS-CoV-2 and developing a severe course is already well researched. The task is to identify the risk factors for such a severe course.

For this study, data from a total of 84 patients from December 2020 to June 2022 were examined. The patients were treated either in the UKE's oncology outpatient clinic and/or as inpatients or in the intensive care unit.

The association of various personal, disease and therapy-specific factors with a severe course of COVID-19 was investigated using multivariate analyses. A course was considered severe if an intensive care treatment or a stay longer than three days was necessary or oxygen supply was required.

Significant risk factors for a stay in the intensive care unit were older age (OR: 1.075; 95% KI: 1.001-1.154; p=0.045), lymphoma (OR: 50.014; 95% KI: 2.414-1036.163; p=0.011), infection with the SARS-CoV-2 variant Omicron (OR: 44.886; 95% KI: 1.822-1206.334: p=0.02), pre-existing diabetes (OR: 19.827; 95% KI: 1.432-274.546; p=0.026), high white blood cells (OR: 1.32; 95% KI: 1.016-1.715; p=0.037) and low lymphocytes (OR: 0.529; 95% KI: 0.298-0.938; p=0.029). For oxygen requirement, baseline immunization (OR: 0;001 95% KI: 0-0.212; p=0.011) and diabetes (OR: 22.158; 95% KI: 1.214-430.645; p=0.041) remained significant in the multivariate analysis. Risk factors for a length of stay longer than three days were advanced age (OR: 1.054; 95% KI: 1.009-1.101; p=0.017), high lymphocytes (OR: 1.391; 95% KI: 1.052-1.84; p=0.021) and high neutrophiles (OR: 1.501; 95% KI: 1.008-2.237; p=0.046) in the blood count. In contrast, patients with MPN (OR: 0.209; 95% KI: 0.001-0.677; p=0.028) or multiple myeloma (OR: 0.089; 95% KI: 0.016-0.487; p=0.005) and high white blood cells (OR: 0.779; 95% KI: 0.626-0.968; p=0.024) had a shorter length of stay.

This work contributes to being able to make predictions about the risk factors for a severe course and thus, in the best case, to avert it. The collected data has to be adapted to the situation after the pandemia. Further data has to be researched in order to generate greater safety for patients. Therefore larger patient cohorts and prospective multicenter studies are needed.

8 Literaturverzeichnis

Abu-Raddad et al. 2021. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. N Engl J Med, 385, 187-189.

Addeo et al. 2021. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. Cancer Cell, 39, 1091-1098.e2.

Addetia et al. 2023. Therapeutic and vaccine-induced cross-reactive antibodies with effector function against emerging Omicron variants.

[Online im Internet.] URL: https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2023/02/27/2023.01.17.523798.full.pdf [Stand: 13.02.2026, 14:17].

Alaggio et al. 2022. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia, 36, 1720-1748.

Albiges et al. 2020. Determinants of the outcomes of patients with cancer infected with SARS-CoV-2: results from the Gustave Roussy cohort. Nat Cancer, 1, 965-975.

Alm et al. 2020. Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. Euro Surveill, 25.

Andersen et al. 2022. Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative. Lancet Rheumatol, 4, e33-e41.

Andrews et al. 2022. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. N Engl J Med, 386, 340-350.

Aries et al. 2020. Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. Br J Haematol, 190, e64-e67.

Au et al. 2020. Cancer, COVID-19, and Antiviral Immunity: The CAPTURE Study. Cell, 183, 4-10.

Avivi et al. 2021. Humoral response rate and predictors of response to BNT162b2 mRNA COVID19 vaccine in patients with multiple myeloma. Br J Haematol, 195, 186-193.

Baden et al. 2021. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med, 384, 403-416.

Bar-On et al. 2021. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. N Engl J Med, 385, 1393-1400.

Barrière et al. 2021. Acceptance of SARS-CoV-2 vaccination among French patients with cancer: a cross-sectional survey. Ann Oncol, 32, 673-674.

Benda et al. 2021. Serological SARS-CoV-2 antibody response, potential predictive markers and safety of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in haematological and oncological patients. Br J Haematol, 195, 523-531.

Benjamini et al. 2022. Safety and efficacy of the BNT162b mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica, 107, 625-634.

Bertoletti et al. 2021. SARS-CoV-2-specific T cells in infection and vaccination. Cell Mol Immunol, 18, 2307-2312.

Bilich et al. 2021. T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides mediating long-term immune responses in COVID-19 convalescent individuals. Sci Transl Med, 13.

Bordry et al. 2022. Humoral and cellular immunogenicity two months after SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. iScience, 25, 103699.

Brockman et al. 2022. Reduced Magnitude and Durability of Humoral Immune Responses to COVID-19 mRNA Vaccines Among Older Adults. J Infect Dis, 225, 1129-1140.

Bundesministerium für Gesundheit. 2022. COVID-19 Impfdashboard. [Online im Internet.] URL: https://impfdashboard.de/ [Stand: 13.02.2026, 15:30].

Bundesministerium für Gesundheit. 2026. Infektionsradar. [Online im Internet.] URL: https://infektionsradar.gesund.bund.de/de/covid/ [Stand: 13.02.2026, 14:57].

Buttiron Webber et al. 2021. Predictors of poor seroconversion and adverse events to SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 vaccine in cancer patients on active treatment. Eur J Cancer, 159, 105-112.

Cattaneo et al. 2020. Clinical characteristics and risk factors for mortality in hematologic patients affected by COVID-19. Cancer, 126, 5069-5076.

Cavanna et al. 2021. Re: The first report on coronavirus disease 2019 vaccine refusal by patients with cancer in Italy: Early data from a single-institute survey: Consideration of recent findings on COVID-19 vaccine adherence in cancer patients. Eur J Cancer, 158, 251-252.

Chatzilena et al. 2023. Effectiveness of BNT162b2 COVID-19 vaccination in prevention of hospitalisations and severe disease in adults with SARS-CoV-2 Delta

(B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) variant between June 2021 and July 2022: A prospective test negative case-control study. Lancet Reg Health Eur, 25, 100552.

Chumsri et al. 2022. Humoral Responses After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination and Breakthrough Infection in Cancer Patients. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes, 6, 120-125.

Chung et al. 2021. Disease- and Therapy-Specific Impact on Humoral Immune Responses to COVID-19 Vaccination in Hematologic Malignancies. Blood Cancer Discov, 2, 568-576.

Collie et al. 2022. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. N Engl J Med, 386, 494-496.

COVID-19 Forecasting Team. 2023. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 401, 833-842.

Dai et al. 2020. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. Cancer Discov, 10, 783-791.

Dan et al. 2021. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science, 371.

Davies et al. 2021. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7.
[Online im Internet.] URL: https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/03/05/2021.02.01.21250959.full.pdf [Stand: 13.02.2026, 15:03].

De Joode et al. 2020. Dutch Oncology COVID-19 consortium: Outcome of COVID-19 in patients with cancer in a nationwide cohort study. Eur J Cancer, 141, 171-184.

Del Poeta et al. 2021. COVID-19 vaccination: Evaluation of risk for protection failure in chronic lymphocytic leukemia patients. Hematol Oncol, 39, 712-714.

Di Cosimo et al. 2021. Baseline Characteristics and Outcomes of Cancer Patients Infected with SARS-CoV-2 in the Lombardy Region, Italy (AIOM-L CORONA): A Multicenter, Observational, Ambispective, Cohort Study. Cancers (Basel), 13.

Di Giacoomo et al. 2021. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination and cancer therapy: A successful but mindful mix. Eur J Cancer, 156, 119-121.

Di Noia et al. 2021a. Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccine BNT162b2 for Patients with Solid Cancer: A Large Cohort Prospective Study from a Single Institution. Clin Cancer Res, 27, 6815-6823.

Di Noia et al. 2021b. The first report on coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine refusal by patients with solid cancer in Italy: Early data from a single-institute survey. Eur J Cancer, 153, 260-264.

Deutsches Krebsforschungszentrum. 2023. Krebsstatistiken: So häufig ist Krebs in Deutschland.
[Online im Internet.] URL:
https://www.krebsinformationsdienst.de/forschung/krebszahlen [Stand: 13.02.2026, 15:07].

Ehmsen et al. 2021. Antibody and T cell immune responses following mRNA COVID-19 vaccination in patients with cancer. Cancer Cell, 39, 1034-1036.

Eliakim-Raz et al. 2021. Durability of Response to SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccination in Patients on Active Anticancer Treatment. JAMA Oncol, 7, 1716-1718.

European Medicines Agency. 2020a. Comirnaty Pruduct Information.
[Online im Internet.] URL:
file:///C:/Users/victo/OneDrive/Desktop/Doktorarbeit/Diss%20Quellen/EMA_comirnaty-product-information.pdf [Stand: 13.02.2026, 15:22].

European Medicines Agency. 2020b. Vaxzevria Product Information.
[Online im Internet.] URL:
file:///C:/Users/victo/OneDrive/Desktop/Doktorarbeit/Diss%20Quellen/EMA-vaxzevria-produktinfo.pdf [Stand: 13.02.2026, 15:23].

Faix. 2013. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci, 50, 23-36.

Falsey et al. 2021. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. N Engl J Med, 385, 2348-2360.

Fehr und Perlman. 2015. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol, 1282, 1-23.

Feldt et al. 2023. STAKOB: Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 (8.2.2023).
[Online im Internet.] URL: www.rki.de/covid-19-therapie-stakob [Stand: 13.02.2026, 15:26].

Fendler et al. 2021. Adaptive immunity and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants of concern following vaccination in patients with cancer: The CAPTURE study. Nat Cancer, 2, 1321-1337.

Feng et al. 2021. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med, 27, 2032-2040.

Ferrari et al. 2021. Determinants of COVID-19 Mortality in Patients With Cancer From a Community Oncology Practice in Brazil. JCO Glob Oncol, 7, 46-55.

Folegatti et al. 2020. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet, 396, 467-478.

Fox et al. 2020. Clinical outcomes and risk factors for severe COVID-19 in patients with haematological disorders receiving chemo- or immunotherapy. Br J Haematol, 191, 194-206.

Garassino et al. 2020. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. Lancet Oncol, 21, 914-922.

García-Suárez et al. 2020. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. J Hematol Oncol, 13, 133.

Geurtsvankessel et al. 2022. Divergent SARS-CoV-2 Omicron-reactive T and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. Sci Immunol, 7, eabo2202.

Ghione et al. 2021. Impaired humoral responses to COVID-19 vaccination in patients with lymphoma receiving B-cell-directed therapies. Blood, 138, 811-814.

Goshen-Lago et al. 2021. Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer. JAMA Oncol, 7, 1507-1513.

Gottlieb et al. 2022. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med, 386, 305-315.

Greinacher et al. 2021. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med, 384, 2092-2101.

Grivas et al. 2021. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. Ann Oncol, 32, 787-800.

Guimaraes et al. 2021. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med, 385, 406-415.

Gupta et al. 2020. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. JAMA Intern Med, 180, 1436-1447.

Gupta et al. 2021. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. N Engl J Med, 385, 1941-1950.

Gupta et al. 2022. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama, 327, 1236-1246.

Gurion et al. 2022. Humoral serological response to the BNT162b2 vaccine is abrogated in lymphoma patients within the first 12 months following treatment with anti-CD2O antibodies. Haematologica, 107, 715-720.

Hamming et al. 2004. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol, 203, 631-7.

Hammond et al. 2022. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med, 386, 1397-1408.

Harvey et al. 2021. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. Nat Rev Microbiol, 19, 409-424.

Hawley et al. 2022. Assessment of Regional Variability in COVID-19 Outcomes Among Patients With Cancer in the United States. JAMA Netw Open, 5, e2142046.

Heath et al. 2021. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med, 385, 1172-1183.

Herbel. 2021. Gelbe Liste Lenalidomid.
[Online im Internet.] URL: Lenalidomid - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste [Stand: 13.02.2026, 15:15].

Herishanu et al. 2021. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood, 137, 3165-3173.

Herzog Tzarfati et al.2021. BNT162b2 COVID-19 vaccine is significantly less effective in patients with hematologic malignancies. Am J Hematol, 96, 1195-1203.

Hikmet et al. 2020. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. Mol Syst Biol, 16, e9610.

Hoffmann et al. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell, 181, 271-280.e8.

Ito et al. 2022. Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARS-CoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark. J Med Virol, 94, 2265-2268.

Jarczak et al. 2023. Effect of Hemadsorption Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19 (CYTOCOV-19): A Prospective Randomized Controlled Pilot Trial. Blood Purif, 52(2), 183-192.

Jee et al. 2020. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. J Clin Oncol, 38, 3538-3546.

Johannesen et al. 2021. COVID-19 in Cancer Patients, Risk Factors for Disease and Adverse Outcome, a Population-Based Study From Norway. Front Oncol, 11, 652535.

Johansson und KIRSEBOM. 2021. Neutrophils in respiratory viral infections. Mucosal Immunol, 14, 815-827.

Kalil et al. 2021. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med, 384, 795-807.

Kluge et al. 2024. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19. [Online im Internet.] URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-001l_S3_Empfehlungen-zur-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2025-07-verlaengert.pdf [Stand: 13.02.2026, 15:39].

Kuderer et al. 2020. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet, 395, 1907-1918.

Lara et al. 2022. COVID-19 outcomes of patients with gynecologic cancer in New York City: An updated analysis from the initial surge of the pandemic. Gynecol Oncol, 164, 304-310.

Lasagna et al. 2022. Analysis of the humoral and cellular immune response after a full course of BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 vaccine in cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors with or without chemotherapy: an update after 6 months of follow-up. ESMO Open, 7, 100359.

Laue et al. 2021. Morphometry of SARS-CoV and SARS-CoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures. Sci Rep, 11, 3515.

Lauring et al. 2022. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. Bmj, 376, e069761.

Le Bert et al. 2021. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. J Exp Med, 218.

Lee et al. 2020a. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet, 395, 1919-1926.

Lee et al. 2020b. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. Lancet Oncol, 21, 1309-1316.

Lee et al. 2021. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. Am J Hematol, 96, 534-537.

Lee et al. 2022a. Prolonged SARS-CoV-2 Infection in Patients with Lymphoid Malignancies. Cancer Discov, 12, 62-73.

Lee et al. 2022b. Vaccine effectiveness against COVID-19 breakthrough infections in patients with cancer (UKCCEP): a population-based test-negative case-control study. Lancet Oncol, 23, 748-757.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). 2022. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom.

[Online im Internet.] URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-02.pdf [Stand: 13.02.2026, 14:53].

Liebers et al. 2022. Humoral and cellular responses after COVID-19 vaccination in anti-CD20-treated lymphoma patients. Blood, 139, 142-147.

Lièvre et al. 2020. Risk factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity and mortality among solid cancer patients and impact of the disease on anticancer treatment: A French nationwide cohort study (GCO-002 CACOVID-19). Eur J Cancer, 141, 62-81.

Lockmer et al. 2021. Antibody response to COVID-19 mRNA vaccine (Comirnaty) in myeloma patients treated with high-dose melphalan and/or immunotherapy. Am J Hematol, 96, E443-e446.

Lopez Bernal et al. 2021a. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. N Engl J Med, 385, 585-594.

Lopez Bernal et al. 2021b. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. Bmj, 373, n1088.

Lu und Yamasaki. 2022. Current understanding of T cell immunity against SARS-CoV-2. Inflamm Regen, 42, 51.

Madhi. 2021. COVID-19 herd immunity v. learning to live with the virus. S Afr Med J, 111, 852-856.

Mair et al. 2022. Enhanced SARS-CoV-2 breakthrough infections in patients with hematologic and solid cancers due to Omicron. Cancer Cell, 40, 444-446.

Mairhofer et al. 2021. Humoral and cellular immune responses in SARS-CoV-2 mRNA-vaccinated patients with cancer. Cancer Cell, 39, 1171-1172.

Marasco et al. 2022. T-cell immune response after mRNA SARS-CoV-2 vaccines is frequently detected also in the absence of seroconversion in patients with lymphoid malignancies. Br J Haematol, 196, 548-558.

Marchesi et al. 2022. The 12-week kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibodies in different haematological cancers after vaccination with BNT162b2. Br J Haematol, 196, 362-367.

Marchesi et al. 2023. COVID-19 in adult acute myeloid leukemia patients: a long-term follow-up study from the European Hematology Association survey (EPICOVIDEHA). Haematologica, 108, 22-33.

Markov et al. 2023. The evolution of SARS-CoV-2. Nat Rev Microbiol, 21, 361-379.

Martín-Moro et al. 2020. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. Br J Haematol, 190, e16-e20.

Massarweh et al. 2021. Evaluation of Seropositivity Following BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. JAMA Oncol, 7, 1133-1140.

Mehta et al. 2020. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. Cancer Discov, 10, 935-941.

Molica et al. 2022. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Serologic and Cellular Study. Chemotherapy, 67, 91-95.

Momotow et al. 2021. Hodgkin Lymphoma-Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. J Clin Med, 10.

Montgomery et al. 2022. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med, 10, 985-996.

Nikolich-Žugich. 2018. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. Nat Immunol, 19, 10-19.

Nishiura et al. 2021. Relative Reproduction Number of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Compared with Delta Variant in South Africa. J Clin Med, 11.

Nyberg et al. 2022. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. Lancet, 399, 1303-1312.

Offergeld et al. 2023. Monitoring the SARS-CoV-2 Pandemic: Prevalence of Antibodies in a Large, Repetitive Cross-Sectional Study of Blood Donors in Germany—Results from the SeBluCo Study 2020–2022. Pathogens, 12, 17.

Oosting et al. 2021. mRNA-1273 COVID-19 vaccination in patients receiving chemotherapy, immunotherapy, or chemoimmunotherapy for solid tumours: a prospective, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Oncol, 22, 1681-1691.

Özdemir et al. 2021. Clinical features and outcomes of COVID-19 in patients with solid tumors: Turkish National Registry Data. Int J Cancer, 148, 2407-2415.

Pagano et al. 2021. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). J Hematol Oncol, 14, 168.

Parry et al. 2021. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Blood Cancer J, 11, 136.

Passamonti et al. 2020. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol, 7, e737-e745.

Pavord et al. 2021. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. N Engl J Med, 385, 1680-1689.

Perry et al. 2021. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv, 5, 3053-3061.

Piechotta et al. 2024. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung in den allgemeinen Empfehlungen der STIKO 2024 und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epid Bull, 2, 3-16.

Pimpinelli et al. 2021a. Fifth-week immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with multiple myeloma and myeloproliferative malignancies on active treatment: preliminary data from a single institution. J Hematol Oncol, 14, 81.

Pimpinelli et al. 2021b. Lower response to BNT162b2 vaccine in patients with myelofibrosis compared to polycythemia vera and essential thrombocythemia. J Hematol Oncol, 14, 119.

Pinato et al. 2020. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients. Cancer Discov, 10, 1465-74.

Pinato et al. 2022a. Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study. Lancet Oncol, 23, 865-875.

Pinato et al. 2022b. Time-Dependent COVID-19 Mortality in Patients With Cancer: An Updated Analysis of the OnCovid Registry. JAMA Oncol, 8, 114-122.

Planas et al. 2022. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature, 602, 671-675.

Polack et al. 2020. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med, 383, 2603-2615.

Pulliam et al. 2022. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. Science, 376, eabn4947.

Rajewsky. 1996. Clonal selection and learning in the antibody system. Nature, 381, 751-8.

Re et al. 2021. Low rate of seroconversion after mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccination in patients with hematological malignancies. Leuk Lymphoma, 62, 3308-3310.

Resende et al. 2020. Neutrophil activity in sepsis: a systematic review. Braz J Med Biol Res, 53, e7851.

Robert Koch-Institut. 2021a. Welche Impfquote ist notwendig, um COVID-19 zu kontrollieren?. Epid Bull, 27, 3-11.

Robert Koch-Institut. 2021b. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19.

[Online im Internet.] URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888#doc13776792bodyText2 [Stand: 13.02.2026, 15:59].

Robert Koch-Institut. 2022a. Täglicher COVID-19-Lagebericht vom 30.06.2022. [Online im Internet.] URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jun_2022/2022-06-30-de.pdf?__blob=publicationFile [Stand: 13.02.2026, 16:13].

Robert Koch-Institut. 2022b. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) vom 05.01.2022. [Online im Internet.] URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jan_2022/2022-01-05-de.pdf?__blob=publicationFile [Stand: 13.02.2026, 16:15].

Robert Koch-Institut. 2024. RKI-Ratgeber COVID-19. [Online im Internet.] URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_COVID-19.html?nn=16777040#doc16925338bodyText2 [Stand: 13.02.2026, 16:17].

Robilotti et al. 2020. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. Nat Med, 26, 1218-1223.

Roeker et al. 2021. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia, 35, 2703-2705.

Rößler et al. 2021. Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen. Epid Bull, 19, 3-13.

Sadoff et al. 2021. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med, 384, 2187-2201.

Sanchez-Pina et al. 2020. Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with haematological malignancies. Eur J Haematol, 105, 597-607.

Schiller Salton et al. 2021. Attenuated humoral immune response following anti-SARS-CoV-2 vaccine in heavily pretreated patients with multiple myeloma and AL amyloidosis. Am J Hematol, 96, E475-e478.

Schönlein et al. 2022. Risk factors for poor humoral response to primary and booster SARS-CoV-2 vaccination in hematologic and oncological outpatients-COVIDOUT study. Cancer Cell, 40, 581-583.

Schrag et al. 2020. Oncology Practice During the COVID-19 Pandemic. Jama, 323, 2005-2006.

Shah et al. 2020. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. Br J Haematol, 190, e279-e282.

Shah et al. 2022. COVID-19 Vaccine Responses in Patients With Plasma Cell Dyscrasias After Complete Vaccination. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 22, e321-e326.

Sharafeldin et al. 2021. Outcomes of COVID-19 in Patients With Cancer: Report From the National COVID Cohort Collaborative (N3C). J Clin Oncol, 39, 2232-2246.

Sheikh et al. 2021. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. Lancet, 397, 2461-2462.

Shen et al. 2022. COVID-19 vaccine failure in chronic lymphocytic leukaemia and monoclonal B-lymphocytosis; humoural and cellular immunity. Br J Haematol, 197, 41-51.

Shulman et al. 2014. Dynamic signaling by T follicular helper cells during germinal center B cell selection. Science, 345, 1058-62.

Song et al. 2021. Association between recent oncologic treatment and mortality among patients with carcinoma who are hospitalized with COVID-19: A multicenter study. Cancer, 127, 437-448.

Stampfer et al. 2021. Response to mRNA vaccination for COVID-19 among patients with multiple myeloma. Leukemia, 35, 3534-3541.

Starr et al. 2020. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. Cell, 182, 1295-1310.e20.

Sungnak et al. 2020. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med, 26, 681-687.

Tadmor et al. 2021. Antibody persistence 100 days following the second dose of BNT162b mRNA Covid19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia, 35, 2727-2730.

Techniker Krankenkasse. 2023. Impfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2. [Online im Internet.] URL: https://www.tk.de/techniker/gesundheit-und-medizin/praevention-und-frueherkennung/impfungen-medizinische-hintergruende/impfung-gegen-das-coronavirus-sars-cov-2-2106442 [Stand: 13.02.2026, 16:28].

Thakkar et al. 2021. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. Cancer Cell, 39, 1081-1090.e2.

Thiele et al. 2022. Laboratory confirmed vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: Retrospective analysis of reported cases after vaccination with ChAdOx-1 nCoV-19 in Germany. Lancet Reg Health Eur, 12, 100270.

Tian et al. 2020. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol, 21, 893-903.

Twohig et al. 2022. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. Lancet Infect Dis, 22, 35-42.

UK Health Security Agency. 2021a. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 31.
[Online im Internet.] URL:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1042367/technical_briefing-31-10-december-2021.pdf [Stand: 13.02.2026, 14:20].

UK Health Security Agency. 2021b. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing: Update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529).
[Online im Internet.] URL:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf [Stand: 13.02.2026, 14:24].

Van Egeren et al. 2021. Reconstructing the Lineage Histories and Differentiation Trajectories of Individual Cancer Cells in Myeloproliferative Neoplasms. Cell Stem Cell, 28, 514-523.e9.

Van Oekelen et al. 2021. Highly variable SARS-CoV-2 spike antibody responses to two doses of COVID-19 RNA vaccination in patients with multiple myeloma. Cancer Cell, 39, 1028-1030.

Vanblargan et al. 2022. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. Nat Med, 28, 490-495.

Vöhringer et al. 2021. Genomic reconstruction of the SARS-CoV-2 epidemic in England. Nature, 600, 506-511.

Volz et al. 2021. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Nature, 593, 266-269.

Voysey et al. 2021. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet, 397, 99-111.

Wang et al. 2020a. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. J Leukoc Biol, 108, 17-41.

Wang et al. 2020b. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. J Clin Invest, 130, 5235-5244.

Wang et al. 2022. Breakthrough SARS-CoV-2 Infections, Hospitalizations, and Mortality in Vaccinated Patients With Cancer in the US Between December 2020 and November 2021. JAMA Oncol, 8, 1027-1034.

Weinreich et al. 2021. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med, 384, 238-251.

World Health Organization. 2022. Coronavirus disease (COVID-19). [Online im Internet.] URL: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1 [Stand: 13.02.2026, 16:32].

Williamson et al. 2020. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature, 584, 430-436.

Wolter et al. 2022. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. Lancet, 399, 437-446.

World Health Organization. 2023a. Historical working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants WHO. [Online im Internet.] URL: https://www.who.int/publications/m/item/historical-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants [Stand: 13.02.2026, 16:37].

World Health Organization. 2023b. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard - Overview. [Online im Internet.] URL: https://covid19.who.int/ [Stand: 13.02.2026, 16:34].

World Health Organization. 2025. COVID-19 Epidemiological Update.

[Online im Internet.] URL: file:///C:/Users/victo/OneDrive/Desktop/Doktorarbeit/Diss%20Quellen/WHO_COVID-19_epidemiological_updates_17012025.pdf [Stand: 13.02.2026, 16:39].

Yang et al. 2020. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol, 21, 904-913.

Yek et al. 2022. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series - 465 Health Care Facilities, United States, December 2020-October 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 71, 19-25.

Zahradnik et al. 2021. SARS-CoV-2 variant prediction and antiviral drug design are enabled by RBD in vitro evolution. Nat Microbiol, 6, 1188-1198.

DIE ZEIT. 2023. Corona-Impfungen: aktuelle Zahlen für Deutschland und die Welt. [Online im Internet.] URL: https://www.zeit.de/wissen/gesundheit/corona-impfungen-aktuelle-zahlen-deutschland-karte [Stand: 13.02.2026, 16:41].

Zhang et al. 2020. Outcomes of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in 107 patients with cancer from Wuhan, China. Cancer, 126, 4023-4031.

Zhou et al. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet, 395, 1054-1062.

Zuo et al. 2021. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. Nat Immunol, 22, 620-626.

9 Abkürzungsverzeichnis

AA:	Aplastische Anämie
ACE 2:	Angiotensin-converting emzyme 2
ADT:	Androgendeprivationstherapie
AL:	Akute Leukämie
ALL:	Akute lymphatische Leukämie
AML:	Akute myeloische Leukämie
ARDS:	Acute Respiratory Distress Syndrome
B:	Regressionskoeffizient
BNP:	B-Typ natriuretisches Peptid
CLL:	Chronisch lymphatische Leukämie
CML:	Chronisch myeloische Leukämie
COVID-19:	Coronavirus-Krankheit-2019
CRP:	C-reaktives Protein
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA:	European Medicines Agency
ET:	Essentielle Thrombozythämie
HR:	Hazard Ratio
ICU:	Intensivstation
Ig:	Immunglobulin
IMiDe:	Immunmodulatorische Imid-Medikamente
JAK:	Janus-Kinase
KI:	Konfidenzintervall
MDS:	Myelodysplastisches Syndrom
MERS-CoV:	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MM:	Multiples Myelom
MPN:	Myeloproliferative Neoplasien
mRNA:	Messenger-Ribonukleinsäure
NHL:	Non-Hodgkin-Lymphom
OR:	Odds Ratio

p:	p-Wert
PCD:	Plasmazelldyskrasie
PV:	Polycythaemia vera
RBD:	Ribosomale Bindedomäne
RNA:	Ribonukleinsäure
SARS-CoV-2:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
TKI:	Tyrosinkinaseinhibitor
UKE:	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VEGF:	Vascular endothelial growth factor
VOC:	Variant of concern
VOI:	Variant of interest
WHO:	World Health Organization

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiemodalitäten der Patient:innen mit soliden Tumoren 29
Abbildung 2: Therapiemodalitäten der Patient:innen mit AL oder MDS 30
Abbildung 3: Therapiemodalitäten der Patient:innen mit MPN..... 31
Abbildung 4: Therapiemodalitäten der Patient:innen mit MM 32
Abbildung 5: Therapiemodalitäten der Patient:innen mit einem Lymphom..... 33
Abbildung 6: Intensivaufenthalt in Abhängigkeit vom Alter und gruppiert nach Geschlecht 38
Abbildung 7:Sauerstoffbedarf in Abhängigkeit vom Alter und gruppiert nach Geschlecht39
Abbildung 8: Aufenthaltsdauer über drei Tage in Abhängigkeit vom Alter und gruppiert nach Geschlecht..... 40
Abbildung 9: Intensivaufenthalt der Tumorentitäten in Abhängigkeit vom Alter 41
Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Tumorentitäten auf der ICU 42
Abbildung 11: Prozentualer Anteil der Tumorentitäten am Sauerstoffbedarf 43
Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Tumorentitäten an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen 44
Abbildung 13: Prozentualer Anteil der IMiDe an dem Intensivaufenthalt 45
Abbildung 14: Prozentualer Anteil der zytotoxischen Therapien an dem Intensivaufenthalt 45
Abbildung 15: Prozentualer Anteil der Immuntherapien an dem Intensivaufenthalt..... 46
Abbildung 16: Prozentualer Anteil der Anti-CD20-Antikörper an dem Intensivaufenthalt46
Abbildung 17: Prozentualer Anteil der IMiDe an dem Sauerstoffbedarf..... 47
Abbildung 18: Prozentualer Anteil der zytotoxischen Therapien an dem Sauerstoffbedarf48
Abbildung 19: Prozentualer Anteil der Immuntherapien an dem Sauerstoffbedarf..... 48
Abbildung 20: Prozentualer Anteil der Anti-CD20-Antikörper an dem Sauerstoffbedarf . 49
Abbildung 21: Prozentualer Anteil der IMiDe an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen .. 50
Abbildung 22: Prozentualer Anteil der zytotoxischen Therapie an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen..... 50
Abbildung 23: Prozentualer Anteil der Immuntherapie an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen 51
Abbildung 24: Prozentualer Anteil der Anti-CD-20-Antikörper an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen..... 51

Abbildung 25: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen am Intensivaufenthalt 52
Abbildung 26: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Diabetes mellitus am Intensivaufenthalt 53
Abbildung 27: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Lungenerkrankungen am Intensivaufenthalt 53
Abbildung 28: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen am Sauerstoffbedarf 54
Abbildung 29: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Diabetes mellitus am Sauerstoffbedarf..... 55
Abbildung 30: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Lungenerkrankungen am Sauerstoffbedarf..... 55
Abbildung 31: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen 56
Abbildung 32: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Diabetes mellitus an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen 57
Abbildung 33: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Lungenerkrankungen an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen 57
Abbildung 34: Prozentualer Anteil der SARS-CoV-2-Varianten am Intensivaufenthalt.... 58
Abbildung 35: Prozentualer Anteil der SARS-CoV-2-Varianten am Sauerstoffbedarf..... 59
Abbildung 36: Prozentualer Anteil der SARS-CoV-2-Varianten an der Aufenthaltsdauer über drei Tagen..... 59
Abbildung 37: Höhe der Spike-RBD-Antikörpertiter in Abhängigkeit vom Intensivaufenthalt und gruppiert nach dem Status der Drittimpfung 61
Abbildung 38: Höhe der Spike-Trimer-Antikörpertiter in Abhängigkeit vom Intensivaufenthalt und gruppiert nach dem Status der Drittimpfung 62
Abbildung 39: Höhe der Spike-RBD-Antikörpertiter in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf und gruppiert nach dem Status der Drittimpfung 62
Abbildung 40: Höhe der Spike-Trimer-Antikörpertiter in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf und gruppiert nach dem Status der Drittimpfung 63
Abbildung 41: Höhe der Spike-RBD-Antikörpertiter in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer über drei Tage und gruppiert nach dem Status der Drittimpfung 63

Abbildung 42: Höhe der Spike-Trimer-Antikörpertiter in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer über drei Tage und gruppiert nach dem Status der Drittimpfung 64
Abbildung 43: Höhe der Leukozyten in Abhängigkeit vom Intensivaufenthalt 65
Abbildung 44: Höhe der Lymphozyten in Abhängigkeit vom Intensivaufenthalt 65
Abbildung 45: Höhe der Neutrophilen in Abhängigkeit vom Intensivaufenthalt 66
Abbildung 46: Höhe der Leukozyten in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf..... 66
Abbildung 47: Höhe der Lymphozyten in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf 67
Abbildung 48: Höhe der Neutrophilen in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf 67
Abbildung 49: Höhe der Leukozyten in Abhängigkeit der Aufenthaltsdauer über drei Tage 68
Abbildung 50: Höhe der Lymphozyten in Abhängigkeit der Aufenthaltsdauer über drei Tage 68
Abbildung 51: Höhe der Neutrophilen in Abhängigkeit der Aufenthaltsdauer über drei Tage 69

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Serokonversionsraten onkologischer Patient:innen (Review) 15
Tabelle 2: Patient:innenenspezifische Charakteristika 25
Tabelle 3: Krankheitsspezifische Charakteristika 26
Tabelle 4: Therapiespezifische Charakteristika 28
Tabelle 5: Vorerkrankungen und hämatologische Parameter 33
Tabelle 6: Impfspezifische Charakteristika 35
Tabelle 7: Infektionsspezifische Charakteristika 36
Tabelle 8: Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse der abhängigen Variable Intensivaufenthalt 70
Tabelle 9: Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse der abhängigen Variable Sauerstoffbedarf 72
Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse der abhängigen Variable Aufenthaltsdauer über drei Tage 74
Tabelle 11: Risiko- und protektive Faktoren sowie Faktoren ohne signifikanten Einfluss weiterer Studien (Review) 76
Tabelle 12: Charakteristika der an COVID-19 verstorbenen Patient:innen 88
Tabelle 13: Charakteristika der über 30 Tage positiv getesteten Patient:innen 91
Tabelle 14: Behandlungsrealität der antiviralen Therapie 93
Tabelle 15: Übersicht der signifikanten Faktoren 94

12 Erklärung des Eigenanteils

Die vorliegende Arbeit habe ich selbständig geschrieben. Bei der Themenfindung und konkreten Identifikation der Fragestellung waren mir meine Doktormutter PD Dr. Marianne Sinn und mein Betreuer Dr. Martin Schönlein behilflich. Beide habe die vorliegende Arbeit supervidiert.

Die Exceltabellen zur Identifikation von Patient:innen und zur Erhebung von Patient:innendaten für die COVIDOUT Studie haben Dr. Martin Schönlein und ich gemeinsam zusammengestellt. Hieraus habe ich alleine die Daten für meine Arbeit gezogen.

Die statistischen Analysen habe icheigenständig durchgeführt. Zwei Mal habe ich das kostenlose Unterstützungsangebot für Forschende des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE unterstützend in Anspruch genommen. Hier wurde die Richtigkeit meiner Rechnungswege bestätigt. Die Interpretation der Daten habe ich eigenständig durchgeführt, die Supervision erfolgte durch meine Doktormutter PD Dr. Marianne Sinn und meinen Betreuer Dr. Martin Schönlein.

Die Tabellen und Grafiken habe ich selbständig erstellt und auch die Literaturrecherchen habe ich eigenständig durchgeführt und ausgewertet.

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, 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. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen. Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet. 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 damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum Unterschrift

14 Danksagung

Zuallererst möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Doktormutter PD Dr. Marianne Sinn für die wirklich hervorragende Betreuung über den gesamten Zeitraum meines Promotionsvorhabens bedanken. Sie war immer ehrlich interessiert an dem Fortschritt der Arbeit und mir durch Ihren Input eine große Hilfe. Durch ihre herzliche, zugewandte Art war es mir immer möglich, mit Fragen oder Problemen auf sie zuzukommen. Für diese besonders gute Betreuung bin ich ihr sehr dankbar.

Ein großer Dank gilt auch Dr. Martin Schönlein, der maßgeblich an der Betreuung dieser Arbeit mitgewirkt hat. Von stundenlangem Datensammeln für die COVIDOUT Studie über SPSS Einführungen bis hin zum Grafikdesign stand er mit zur Seite. Sogar nach seinem Wechsel nach Wien war es weiterhin möglich, die Arbeit engmaschig zu besprechen. Dafür danke ich ihm sehr.

Außerdem möchte ich meinen Mitbewohnerinnen danken, die die Höhen und Tiefen eng mitbegleitet und in genau den richtigen Momenten auch einmal für Ablenkung gesorgt haben.

Sehr danken möchte ich zudem meiner Tante und meiner Cousine, mit denen durch ihren medizinischen Input bzw. ähnliche Lebenslage ein enger Austausch möglich war und die mich sehr bestärkt haben.

Ein ganz herzlicher Dank gilt auch meinen Schwestern und meiner Großmutter, die mich mit ihrem liebevollen Interesse, statistischen Know-How und ihren Bestärkungen ganz eng begleitet haben.

Von ganzem Herzen danke ich Christian, der mich unermüdlich unterstützt und immer wieder aufgemuntert und vorangebracht hat. Den Prozess seiner Doktorarbeit zu verfolgen, hat mich durchgehend motiviert und inspiriert. Aus seinem beständigen Interesse habe ich viel Kraft geschöpft. Dafür danke ich ihm sehr.

Zuletzt gilt ein riesiger Dank meinen lieben Eltern, die mich in unzähligen Gesprächen bestärkt haben und mir versicherten, dass es seine Zeit dauern darf „so ein dickes Brett zu bohren“. Für die bedingungslose Liebe und Unterstützung bin ich ihnen unendlich dankbar. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.