

COVID-19: Aktuelles für Menschen mit Krebserkrankungen

Aufbereitung der Vorträge „COVID-19: Aktuelles für Menschen mit Krebserkrankungen“ auf der Mitgliederfortbildungsveranstaltung der DLH am 12. März 2022 und „COVID-19 und Impfung: Aktuelles für Menschen mit Krebserkrankungen“ auf der DLH-Fortbildungsveranstaltung am 5. Dezember 2022, Referentin: Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologische und Internistische Onkologie, AG „Infektionen in der Hämatologie/Onkologie“, Am Klinikum 1, 07747 Jena

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

Einleitung

Seit Anfang 2020 verbreitet sich weltweit das Corona-Virus SARS-CoV-2, das die Erkrankung COVID-19 hervorruft. Aufgrund seiner hohen Wandlungsfähigkeit sind bereits verschiedene Virusvarianten aufgetreten, zu nennen sind Alpha, Beta, Gamma, Delta und Omikron - wobei sich bei Omikron bereits mehrere Untervarianten finden. So verbreitete sich seit Ende 2022 die Omikron-Variante XBB.1.5 in den USA; auch in Europa und Deutschland steigen die Zahlen. Diese Virusvarianten unterscheiden sich bezüglich der Übertragbarkeit und der Schwere der Erkrankung, die sie hervorrufen. So werden die Omikron-Varianten und insbesondere die Variante XBB.1.5 am schnellsten verbreitet, während Delta die schwersten Erkrankungen und die höchste Zahl an Hospitalisierungen und Aufnahmen auf die Intensivstation hervorgerufen hat. Erstaunlich ist dabei, dass die Virusvarianten nur für einen kurzen Zeitraum nebeneinander auftreten und sodann eine Variante das Krankheitsgeschehen in einem lokalen Bereich dominiert.

SARS-CoV-2 infiziert primär die Atemwege, wobei die Variante Delta eher das tiefe Lungengewebe und die Variante Omikron eher die oberen Atemwege befällt. So werden beispielsweise von Delta die Lungenbläschen teilweise zerstört, sodass es zu einer erheblichen Sauerstoffunterversorgung kommen kann; entsprechend müssen die Erkrankten beatmet werden. Weiterhin werden auch das Herz-Kreislauf-System, die Nieren, der Magen-Darm-Trakt und das Gehirn infiziert mit den entsprechenden Schäden am Gewebe.

Bei einigen Patienten kommt es nach COVID-19 zu einem Long- bzw. Post-COVID-Syndrom, d.h. Beschwerden, die auch noch 4 bzw. 12 Wochen nach Beginn der SARS-CoV-2-Infektion anhalten. Charakteristisch sind Atemwegsbeschwerden mit u.a. Atemnot und chronischem Husten, chronische Erschöpfung (Fatigue), Einbußen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis, Sprache, Bewegung sowie Wahrnehmen und Erkennen von Menschen (neurokognitive Störungen), Gewichtsverlust und die Störung weiterer Organe wie Herz, Nieren, Leber und Magen-Darm-Trakt.

Im Vergleich zu Gesunden haben Krebspatienten ein höheres Risiko, an COVID-19 zu erkranken. Zudem verläuft bei ihnen die Erkrankung häufig schwerer als bei Gesunden einschließlich der Möglichkeit, an der Erkrankung zu versterben. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen zu. Unter diesen wiederum sind besonders jene Patienten betroffen, deren B-Zellen erkrankt sind und bei denen diese veränderten B-Zellen im Zuge einer Therapie abgebaut werden. Weiterhin treten bei Krebspatienten mit Long- bzw. Post-COVID insbesondere chronische Erschöpfung und Atemnot als Symptome auf.

Anhand des Krankheitsgeschehens in den letzten Jahren ist davon auszugehen, dass SARS-CoV-2 wie auch andere die Atemwege befallende Viren sich nicht mehr verdrängen lässt. Es wird voraussichtlich in Deutschland heimisch werden und immer wieder COVID-19-Erkrankungen auslösen, ohne dabei das gesamte Krankheitsgeschehen zu beherrschen. So wur-

den Ende 2022 die Erkrankungen der Atemwege dominiert von den Grippeviren, gefolgt vom Respiratorischen Synzytial-Virus und den Rhino-Viren. SARS-CoV-2 war von untergeordneter Bedeutung. Damit sind die für die Vermeidung einer Atemwegsinfektion zu wählenden Strategien jeweils an die konkreten Gegebenheiten anzupassen.

Impfstoffe und Impfungen

Weltweit sind verschiedene Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 und somit COVID-19 zugelassen. Hierbei sind RNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe, Proteinimpfstoffe und Totimpfstoffe zu unterscheiden, die wie folgt charakterisiert sind:

RNA-Impfstoffe

Die RNA-Impfstoffe enthalten eine Abschrift (mRNA) des Gens bzw. von Teilen des Gens, das die „Bauanleitung“ für eine charakteristische Proteinstruktur des Virus - im Falle von SARS-CoV-2 das Spike-Protein - enthält. Eingehüllt ist die mRNA in eine Lipidhülle. Wird der Impfstoff gespritzt, verschmilzt die Lipidhülle mit der Zellmembran der betroffenen Zellen. Es kommt zur Freisetzung der mRNA in die Zellen, jedoch gelangt die mRNA nach den bisherigen Erkenntnissen nicht in den Zellkern und kann somit nicht in die Erbanlagen übergehen. Die mRNA veranlasst die Zellen, das Spike-Protein oder Teile des Spike-Proteins zu bilden und freizusetzen. In der Folge wird das Spike-Protein von den Zellen des Immunsystems aufgenommen und auf den Zellmembranen präsentiert. Es kommt zur Aktivierung des Immunsystems.

Vektorimpfstoffe

Die Vektorimpfstoffe beinhalten eine cDNA, welche die „Bauanleitung“ für das Spike-Protein oder Teile des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 enthält. Eingehüllt ist die cDNA in ein die menschlichen Zellen befallendes, aber nicht mehr vermehrungsfähiges Virus (Vektorvirus). Wird der Impfstoff gespritzt, infiziert das Vektorvirus die Zellen und setzt die SARS-CoV-2-cDNA in die Zellen frei. Die cDNA gelangt in den Zellkern. Sie wird jedoch nicht in das menschliche Erbgut integriert. Im Zellkern erfolgt die Umschreibung der cDNA in eine mRNA. In den Zellen wird sodann das Spike-Protein gebildet und freigesetzt. In der Folge wird das Spike-Protein von den Zellen des Immunsystems aufgenommen und auf den Zellmembranen präsentiert. Es kommt zur Aktivierung des Immunsystems.

Proteinimpfstoffe

Ein Proteinimpfstoff enthält das Protein bzw. Teile des Proteins, das für einen Krankheitserreger typisch ist; im Falle von SARS-CoV-2 handelt es sich um das Spike-Protein. Da die immunaktivierende Wirkung eines Proteins in der Regel relativ schwach ist, beinhaltet der Impfstoff zusätzlich einen Hilfsstoff (Adjuvans). Wird der Impfstoff gespritzt, wird das Spike-Protein von den Zellen des Immunsystems aufgenommen und auf den Zellmembranen präsentiert. Es kommt zur Aktivierung des Immunsystems.

Totimpfstoffe

Ein Totimpfstoff enthält das abgetötete Virus oder abgetötete Teile des Virus sowie einen Hilfsstoff. Wird der Impfstoff gespritzt, wird das abgetötete Virus (bzw. Teile davon) von den Zellen des Immunsystems aufgenommen und auf den Zellmembranen präsentiert. Es kommt zur Aktivierung des Immunsystems.

Bivalente Impfstoffe

Da sich die Spike-Proteine der Omikron-Varianten von SARS-CoV-2 teilweise deutlich von den Spike-Proteinen der übrigen Virusvarianten unterscheiden, war von einem nur unzureichenden Ansprechen der Impfung mit den zunächst entwickelten Impfstoffen gegen die Infektion mit den Omikron-Varianten auszugehen. Entsprechend wurden an die Omikron-Varianten BA.1 sowie BA.4 und BA.5 angepasste mRNA-Impfstoffe entwickelt und mit den mRNA-Impfstoffen gegen das Originalvirus zu bivalenten Impfstoffen kombiniert.

Neue Impfstoffe

Aktuell befinden sich weitere Impfstoffe in der Entwicklung. Von Interesse ist insbesondere für Menschen mit Blutkrebserkrankungen ein Impfstoff, der am Universitätsklinikum Tübingen entwickelt wurde und gezielt eine Antwort der T-Zellen hervorruft.

In Europa zugelassene Impfstoffe

In Europa und somit in Deutschland sind, Stand Februar 2023, folgende Impfstoffe zugelassen und erhältlich:

mRNA-Impfstoffe

- Comirnaty® (BioNTech)
- Spikevax® (Moderna)

Bivalente mRNA-Impfstoffe

- Comirnaty Original/Omicron BA.1® (BioNTech)
- Comirnaty® Original/Omicron BA.4/BA.5® (BioNTech)
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1® (Moderna)

- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ® (Moderna)

Vektorimpfstoffe

- Vaxzevria® (Astra Zeneca)
- Jcovden (COVID19 Vaccine Janssen)® (Janssen-Cilag)

Proteinimpfstoffe

- Nuvaxovid® (Novavax)
- VidPrevtyn Beta® (Sanofi Pasteur)

Totimpfstoffe

- COVID-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva® (Valneva Austria)

Eine Übersicht über die Impfstoffe mit Stand vom Februar 2023 gibt Tabelle 1.

Aktivierung der Immunantwort

In Folge der Impfung gegen SARS-CoV-2 kommt es in den Lymphknoten durch die Immunzellen, die das Spike-Protein präsentieren, zu einer nicht-zellulären (humoralen) und zu einer zellulären Immunantwort. B-Zellen sowie CD4-positive und CD8-positive T-Zellen werden aktiviert, indem das Spike-Protein an Rezeptoren auf diesen Zellen bindet.

Im Falle einer **Infektion** mit SARS-CoV-2 kommt es zur Bindung des Spike-Proteins an den Rezeptor ACE2, der sich auf den Oberflächen von

Zellen der Lunge, des Herzens, des Magen-Darm-Trakts und des zentralen Nervensystems befindet. Diese Bindung ermöglicht die Virusaufnahme in die Zellen und in der Folge die Bildung und Freisetzung neuer Viren. Im Zuge der nicht-zellulären (**humoralen**) **Immunantwort** werden von den aktivierten B-Zellen bzw. den aus diesen hervorgegangenen Plasmazellen **neutralisierende Antikörper** gebildet. Diese neutralisieren den Antikörper binden an die Spike-Proteine und blockieren so die Bindung des Virus an den Rezeptor ACE2. Entsprechend wird das Virus nicht von den menschlichen Zellen aufgenommen. Die Virusvermehrung unterbleibt.

In diesem Zusammenhang ist das Auftreten von SARS-CoV-2-Varianten von Bedeutung. Geimpft wird Anfang 2023 mit der mRNA, der cDNA und den Proteinen zu dem Spike-Protein sowie den abgetöteten Viren des Viruswildtyps, der Anfang 2020 aufgetreten ist, sowie mit der mRNA zu den Spike-Proteinen der Omikron-Varianten BA.1, BA.4 und BA.5, die im Verlauf von 2022 das Krankheitsgeschehen beherrschten. Die Erfahrung zeigt, dass die aufgrund der Impfung gebildeten neutralisierenden Antikörper das Spike-Protein des Wildtyps sehr gut erkennen und das Virus neutralisieren; hingegen ist die Wirkung gegen die übrigen Varianten von SARS-Cov-2 aufgrund der abweichenden Oberflächenstruktur der Spike-Proteine verringert. Entsprechend verringert sich die Bindung der neutralisierenden Antikörper, so dass die Virusaufnahme und -vermehrung weniger effektiv unterbunden wird.

Tabelle 1: Übersicht über die COVID-19-Impfstoffe (Stand Februar 2023)

Handelsname	Freiname	Impfstofftyp	Hersteller	Zulassung in Europa
Comirnaty®	BNT162b2	RNA-Impfstoff	BioNTech	Ja
Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5®	BNT162b2 Bivalent	bivalenter RNA-Impfstoff	BioNTech	Ja
Comirnaty Original/Omicron BA.1®		bivalenter RNA-Impfstoff	BioNTech	Ja
Spikevax®	m-RNA1273	RNA-Impfstoff	Moderna	Ja
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5®	mRNA-1273.214	bivalenter RNA-Impfstoff	Moderna	Ja
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1®		bivalenter RNA-Impfstoff	Moderna	Ja
Vaxzevria®	ChAdOx1nCoV19	Vektorimpfstoff	AstraZeneca	Ja
Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen)®	Ad26.COVS.2	Vektorimpfstoff	Janssen-Cilag International	Ja
Nuvaxovid®	NVX-CoV2373	Proteinimpfstoff	Novavax	Ja
VidPrevtyn Beta®		Proteinimpfstoff	Sanofi Pasteur	Ja
COVID-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva®		Totimpfstoff	Valneva Austria GmbH	Ja
Sputnik V®	Gam-COVID-Vac	Vektorimpfstoff	Biocad (Russland)	Nein
COVID-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva®		Totimpfstoff	Valneva Austria	Ja
Covilo	BBIBP-CorV	Totimpfstoff	Sinopharm (China)	Nein
CoronaVac	CoronaVac	Totimpfstoff	Sinovac Biotech (China)	Nein
Covaxin	Covaxin	Totimpfstoff	Bharat Biotech International (Indien)	Nein

Im Zuge der **zellulären Immunantwort** töten die **aktivierten T-Zellen** die Zellen ab, die das SARS-CoV-2-Virus produzieren und freisetzen, und stoppen so die Virusvermehrung.

Die neutralisierenden Antikörper lassen sich labor-technisch einfach im Blut bestimmen. Auch ihre Wirkung gegen die SARS-CoV-2-Varianten kann erfasst werden. Hingegen ist die Aktivität der T-Zellen nur schwer zu messen.

Allgemeine Effektivität der Impfung

Die in Europa in 2021 und 2022 zugelassenen Impfstoffe ausschließlich gegen den Wildtyp von SARS-CoV-2 zeigen kurz nach der Impfung eine gute Grundimmunisierung gegen SARS-CoV-2. In der Regel werden für diese Grundimmunisierung zwei Impfdosen im Abstand von ca. einem Monat verabreicht. Die Wirksamkeit bezüglich der Vermeidung einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung liegt zwischen ca. 67% für den Impfstoff Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen)[®] und ca. 94% für den Impfstoff Comirnaty[®]. Für alle Impfstoffe beträgt die Wirksamkeit gegen eine schwere Erkrankung und gegebenenfalls den Tod über 90%. Jedoch nimmt die Wirksamkeit relativ rasch ab. So beträgt ca. drei Monate nach der Impfung die Wirksamkeit von Vaxzevria[®] gegen eine schwere Erkrankung durch die SARS-CoV-2-Variante Delta noch ca. 42%. Bei Comirnaty[®] beträgt dieser Wert ca. 62%. Im Falle der Variante Omikron sind es sogar nur noch ca. 35%. Somit nimmt über die Zeit die Wirksamkeit der Impfung gegen die Virusvariante Omikron deutlich rascher ab als gegen die Variante Delta und ist nach 6 Monaten fast erloschen. Wird sodann ein weiteres (in der Regel drittes) Mal geimpft, kommt es - unabhängig von der Virusvariante - zu einem Anstieg der Impfwirksamkeit. Dies nennt man „Booster-Effekt“ [von engl. „booster“ = Verstärker]. Auch nach der Auffrisch-Impfung kommt es erneut zu einer Abnahme der Wirkung, wobei die Stärke der Abnahme von der Virusvariante bestimmt wird. Daher ist an weitere Auffrischimpfungen im Abstand von sechs Monaten und langfristig an die ein- bis zweimalige Impfung pro Jahr zu denken. Sofern zwischenzeitlich eine Covid-19-Infektion auftritt, ist dies wie eine Impfung zu werten.

Das **Konzept aus Grundimmunisierung und Auffrisch-Impfung nach ca. drei Monaten** (sog. „Prime-Boost-Konzept“) zeigt für alle Impfstoffkombinationen eine **gute Wirkung**. In der Tendenz ist der Booster-Effekt der RNA-Impfstoffe Comirnaty[®] und Spikevax[®] am stärksten. Die Wirkung dieser Boosterung gegen eine schwere COVID-19-Erkrankung liegt bei ca. 94%.

Vor diesem Hintergrund setzt sich **Anfang 2023** eine **wirksame Impfung gegen SARS-CoV-2** aus einer **Grundimmunisierung und einer Auffrischung** zusammen. Insbesondere bei Menschen mit einer schlechten Impfreaktion sollten weitere Boosterungen angeschlossen werden. Hierbei können die neuen bivalenten Impfstoffe zu Einsatz kommen.

Neben den in Europa zugelassenen Impfstoffen sind auch **die seitens der Weltgesundheitsorganisation (WHO) akzeptierten Impfstoffe** Sputnik[®] (in Russland entwickelt) sowie CoronaVac und BBIBP-CorV (beide in China entwickelt) effektiv und bieten bei regelrechter Durchführung der Impfungen Schutz gegen schwere COVID-19-Erkrankungen. Entsprechend brauchen vollständig geimpfte Menschen aus anderen Ländern - wie beispielsweise Flüchtlinge aus der Ukraine - keine neue Grundimmunisierung gegen SARS-CoV-2, sondern lediglich Auffrisch-Impfungen. Bei ungeimpften Menschen muss hingegen eine Grundimmunisierung erfolgen.

Effektivität der Impfung bei Menschen mit Krebs

Auch bei den meisten Menschen mit Krebs ist die Impfung gegen SARS-CoV-2 - bestehend aus **Grundimmunisierung und Auffrisch-Impfung** - **effektiv**. So liegt die Wirksamkeit der Grundimmunisierung gegen eine symptomatische COVID-19-Erkrankung bei Verwendung des Impfstoffs Comirnaty[®] bei 62-72% und bei Verwendung des Impfstoffs Spikevax[®] bei 85%. Wie auch bei nicht an Krebs Erkrankten beträgt die Wirksamkeit gegen eine schwere Erkrankung und gegebenenfalls den Tod bei allen Impfstoffen über 90%. Durch eine Auffrisch-Impfung lässt sich - unabhängig von den verwendeten Impfstoffen - die Wirksamkeit verstärken. Generell scheinen die RNA-Impfstoffe die wirksamsten Impfstoffe zu sein.

Weitere Auffrisch-Impfungen sind bei Menschen mit Krebs **dringend anzuraten**, da diese Patienten in der Regel eher als ansonsten Gesunde an COVID-19 erkranken, die Erkrankung schwerer verläuft und sich die Wirksamkeit der Impfung deutlich schneller als bei Gesunden verringert. Daher sollte insbesondere bei hohen Inzidenzen die nächste Booster-Impfung ca. sechs Monate nach der letzten Auffrischung erfolgen, während bei niedrigen Inzidenzen die Auffrischung herausgezögert werden kann. In jedem Fall sollte rechtzeitig vor Ereignissen mit einer hohen Personen- und / oder Teilnehmerzahl wie z.B. Familienfeiern eine Boosterung vorgenommen werden. Hierbei können an spezifische Virusvarianten angepasste Impfstoffe wie die

bispezifischen Impfstoffe verwendet werden, da nach deren Verimpfung ein höherer Antikörpertiter gegen die Omikron-Varianten von SARS-CoV-2 zu verzeichnen war als bei Verwendung des Originalimpfstoffs. Zudem waren die Nebenwirkungen der bivalenten und Originalimpfstoffe vergleichbar.

Weiterhin können neue SARS-CoV-2-Varianten wie z.B. die Omikron-Variante XBB.1.5 der Immunabwehr trotz Impfung entgehen. Auch ist nicht bekannt, wann die nächsten besorgniserregenden Virusvarianten auftreten und wie rasch Impfstoffe gegen diese entwickelt und zugelassen werden können.

Auch hilft die Impfung gegen Long- bzw. Post-COVID. So liegt bei den ungeimpften Krebspatienten der Anteil der Patienten mit Long- bzw. Post-COVID bei 17,2%, bei den teilweise geimpften Krebspatienten bei 15,2% und bei den vollständig geimpften Krebspatienten bei 6,7%.

Somit sollte Wert auf eine möglichst **starke Immunantwort durch die regelmäßige Nutzung der vorhandenen Impfstoffe** gelegt werden. Nur wenn eine COVID-19-Erkrankung aufgetreten ist, kann auf eine zeitnahe Auffrisch-Impfung verzichtet werden. Die Erkrankung ersetzt in diesem Fall die Impfung.

Diese Impfeempfehlungen gelten insbesondere für **Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen**. Während nach drei bis sechs Monaten die Impfung bei 62% der Erkrankten mit soliden Tumoren noch wirksam ist, liegt dieser Wert bei hämatologischen Krebserkrankungen bei ca. 35%. Besonders betroffen sind Patienten mit akuten Leukämien, Patienten unter einer aktiven Krebsbehandlung und Patienten mit einer B-Zell-abbauenden Therapie.

Das **Prime-Boost-Konzept für Menschen mit Krebs** ist in der Onkopedia-Leitlinie „Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patient*innen mit Blut- und Krebserkrankungen“ festgehalten. Hier wird für Menschen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf und **ohne Risiko** für ein Impfversagen die Impfung, eventuell mit einer weiteren Auffrisch-Impfung, empfohlen. Im Falle von Menschen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf und **einem erhöhten Risiko** für ein Impfversagen wird geraten, zunächst die Impfung durchzuführen und bei einer fehlenden Produktion neutralisierender Antikörper ein weiteres Mal zu impfen oder als vorbeugende Maßnahme (Prä-Expositionsprophylaxe) neutralisierende Antikörper als Medikament zuzuführen.

Generell stellen bei Menschen mit Krebs ein hohes Alter (> 70 Jahre), männliches Geschlecht, eine aktive oder unkontrollierte Krebserkrankung sowie die Krebstherapie selbst **Risikofaktoren für ein schlechteres Ansprechen auf die SARS-CoV-2-Impfung** dar. So kommt es zu einer deutlichen Reduzierung der Impfwirkung bei Therapien mit B-Zell-hemmenden und -abtötenden Medikamenten wie Rituximab, Obinutuzumab, Ibrutinib, Venetoclax, Ruxolitinib und Daratumumab. Hiervon sind mehr als 50% der Patienten mit einer entsprechenden Therapie betroffen. Eine mäßige Reduktion der Impfwirkung rufen konventionelle ambulante Chemotherapien und konventionelle Steroide (Cortison) hervor. Hiervon betroffen sind weniger als 50% der Patienten mit einer entsprechenden Therapie. Im Vergleich hierzu beeinflussen Lenalidomid, Pomalidomid und bestimmte Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. solche zur Behandlung der CML) kaum die Impfwirkung.

Keinen Einfluss auf den Impferfolg bei Patienten hat hingegen der **Zeitpunkt der Impfung**. Diese kann während oder außerhalb einer Chemotherapie erfolgen. Zu empfehlen ist, die Krebsbehandlung standardisiert und wie ursprünglich geplant durchzuführen und die SARS-CoV-2-Impfungen in den Therapieplan einzupassen. Lediglich in wenigen seltenen Fällen - wie z.B. vor dem Beginn der Therapie einer nicht sofort behandlungsbedürftigen Erkrankung - kann die Krebstherapie für die Durchführung der SARS-CoV-2-Impfung verzögert begonnen werden. Jedoch sollte nach einer stark immunsuppressiven Therapie wie z.B. einer Chemotherapie bei Akuter Myeloischer Leukämie (AML) mit der SARS-CoV-2-Impfung gewartet werden, bis sich das Blutbild gebessert hat.

Im Falle einer **Dauerbehandlung mit Medikamenten, die die B-Zellen hemmen bzw. abbauen** - wie z.B. Rituximab, Obinutuzumab oder Ibrutinib -, sollte trotz dieser Behandlung eine SARS-CoV-2-Impfung erfolgen, da es bei ca. 30% der Patienten zur Bildung von Antikörpern kommt und bei mehr als 50% der Betroffenen das T-Zell-System deutlich aktiviert wird.

Zudem können **Impfungen gegen SARS-CoV-2 und Grippe gleichzeitig** vorgenommen werden.

Während allgemein in der Bevölkerung die **Zahl der T-Zellen mit dem Gehalt der Antikörper IgG im Blut korreliert**, verschiebt sich bei Patienten mit Blutkrebserkrankungen dieses Verhältnis. So finden sich bei Patienten unter einer Erhaltungstherapie mit B-Zell-abbauenden Medikamenten verringerte Mengen an Antikörpern gegen SARS-CoV-2, während nach einer allogenen Stammzelltransplan-

tation die Zahl der aktivierten T-Zellen vermindert ist.

Besondere Nebenwirkungen der Impfung gegen SARS-CoV-2 sind bei Menschen mit Krebs **nicht zu verzeichnen**. Insbesondere kommt es nicht zu gehäuften Rückfällen oder Reaktivierungen der Krebserkrankung im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Impfung. Es kann - wie auch bei ansonsten Gesunden - zu einer reaktiven Schwellung der Lymphknoten unter der Achsel oder im Halsbereich auf der Seite des geimpften Arms kommen. Vor weitergehenden Untersuchungen sollte einige Wochen abgewartet werden, da es in der Regel zum Rückgang der Lymphknotenschwellungen kommt. Bei ca. 10% der allogenen stammzelltransplantierten Patienten können vorübergehend Blutbildveränderungen oder eine (Verstärkung der) Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) auftreten. Zudem können sich Hautveränderungen nach einer Strahlentherapie entzünden (radiation recall). Alle genannten Veränderungen können aber auch - und dann in einem deutlich stärkeren Ausmaß - bei einer COVID-19-Erkrankung auftreten. Diese möglichen Folgeerscheinungen sprechen also nicht gegen eine SARS-CoV-2-Impfung.

Auch bei autoimmun ausgelösten Veränderungen des Blutbildes wie Aplastischer Anämie oder Immunthrombozytopenie (ITP) kommt es durch die Impfung nicht gehäuft zu einer Verschlechterung der Erkrankung. Jedoch können vorübergehende Verschiebungen im Blutbild auftreten. Hier sollte vor weiteren Untersuchungen abgewartet werden, ob sich die Abweichungen zurückentwickeln.

Grundsätzlich ist von einer **Überprüfung der Impfwirkung** anhand der Bestimmung der Antikörper gegen SARS-CoV-2 abzuraten, da die neutralisierende Aktivität der vorhandenen Antikörper im Labor nicht routinemäßig erfasst wird und bislang keine genaue Kenntnis bezüglich des Verhältnisses zwischen der Menge der Antikörper und dem Ausmaß der Schutzwirkung gegenüber COVID-19 vorliegt. So kann es auch bei Menschen, die in Folge

der Impfung Antikörper gebildet haben, zu Durchbruchinfektionen kommen. Der Hintergrund hierfür ist, dass die bislang genutzten Impfstoffe auf dem Wildtyp von SARS-CoV-2 sowie auf den Omikron-Varianten BA.1, BA.4 und BA.5 basieren. Entsprechend werden von den geimpften Menschen neutralisierende Antikörper gegen diese Virusvarianten gebildet. Diese Antikörper vermögen jedoch nicht immer auch neue Virusvarianten wie die Omikron-Variante XBB.1.5 zu neutralisieren, sodass es trotz Impfung zu einer COVID-19-Erkrankung kommen kann. Darüber hinaus ist wahrscheinlich, dass selbst bei Krebspatienten ohne neutralisierende Antikörper - beispielsweise aufgrund einer Rituximab-Therapie - die Zellen des T-Zell-Systems aktiviert wurden und somit eine Impfwirkung vorliegt. Aktuell wird seitens der Experten diskutiert, ob die aktivierten T-Zellen möglicherweise effektiver gegen COVID-19 sind als die neutralisierenden Antikörper. Somit könnten sie sogar wichtiger für die Krankheitsbekämpfung sein als die Antikörper.

Neue Therapien

In Europa wurden verschiedene Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 zugelassen, die in Deutschland verfügbar sind. Ihre Anwendung sollte sich jedoch auf Patienten beschränken, bei denen ein hohes Risiko für eine COVID-19-Erkrankung - z.B. aufgrund einer ausbleibenden Antikörperbildung trotz vierfacher SARS-CoV-2-Impfung - besteht. Zu diesen Arzneimitteln zählen Antikörper sowie antivirale Medikamente, die die Vermehrung der Viren in den menschlichen Zellen unterbinden. Diese Antikörper und Medikamente sind in der Frühphase von COVID-19 einzusetzen, d.h. die Therapie sollte innerhalb der ersten fünf Tage der Erkrankung beginnen. Dabei wirken die Medikamente gegen alle Virusvarianten, während die Antikörper passend zu der lokal dominierenden Virusvariante gewählt werden müssen. Eine Übersicht über die Antikörper und Medikamente geben die Tabellen 2 und 3.

Tabelle 2: Übersicht über Antikörper gegen COVID-19 (Stand Februar 2023)

Handelsname	Freiname	Anwendung	Wirkdauer	Hersteller	Wirksamkeit gegen Omikron	Zulassung in Europa
Evusheld®	Tixagevimab / Cilgavimab	Injektion	ca. 6 Monate	AstraZeneca	Keine Wirkung gegen die Omikron-Variante XBB.1.5	Ja
Xevudy®	Sotrovimab	Injektion	wenige Wochen	GlaxoSmith-Kline / Vir	Keine Wirkung gegen die Omikron-Variante BA.2	Ja
Ronapreve®	Casirivimab / Imdevimab	Injektion	Nicht mehr gegeben	Regeneron	Nein	Ja

Tabelle 3: Übersicht über virushemmende Medikamente gegen COVID-19 (Stand Februar 2023)

Handelsname	Freiname	Anwendung	Reduzierung des Risikos einer schweren Erkrankung	Hersteller	Wirksamkeit gegen alle Virusvarianten	Zulassung in Europa
Paxlovid®	Nirmatrelvir und Ritonavir	Tablette 5 Tage	90%	Pfizer	Ja	Ja
Veklury®	Remdesivir	Injektion 5 – 10 Tage	87%	Gilead Sciences	Ja	Ja
Lagevrio®	Molnupiravir	Tablette 5 Tage	30%	MSD	Ja	Ja

Therapie bei Risikopatienten

Die Therapie zur Vermeidung eines schweren COVID-19-Verlaufs bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf ist in der Onkopedia-Leitlinie „Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patient*innen mit Blut- und Krebserkrankungen“ festgehalten. Ausgehend von einer symptomatischen Erkrankung und dem positiven Nachweis von SARS-CoV-2 mittels PCR-Test wird bei einem leichten Krankheitsverlauf ohne Sauerstoffbedarf und ohne Krankenhausaufnahme die Anwendung von monoklonalen Antikörpern (je nach lokal dominierender SARS-CoV-2-Variante) oder der virushemmenden Arzneimittel Nirmatrelvir + Ritonavir, Remdesivir oder Molnupiravir empfohlen. Eine gute Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 einschließlich der Omikron-Varianten hat das virenhemmende Medikament Nirmatrelvir + Ritonavir. Gegen die ursprünglichen SARS-CoV-2-Varianten helfen auch die monoklonalen Antikörper und Remdesivir. Gering ist jedoch der Effekt von Molnupiravir. Alle Medikamente können ambulant angewendet werden, jedoch erfordert die Injektion der monoklonalen Antikörper und von Remdesivir den Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung. Hingegen sollen bei einem mittelschweren Krankheitsverlauf und der Aufnahme der Patienten ins Krankenhaus blutverdünnende Medikamente und weitere, an die Krankheitssituation der Patienten angepasste Arzneimittel eingesetzt werden.

Antikörper

Bei Patienten ohne eigene oder mit einer sehr geringen eigenen Antikörperbildung und einem sehr hohen Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung können Antikörper als passive Immunisierung und somit als Vorbeugung zum Einsatz kommen. Empfohlen wird eine Antikörperbehandlung bei diesen Patienten, wenn diese Kontakt mit einer erkrankten Person hatten. In diesem Fall spricht man von einer Post-Expositionsprophylaxe.

Verwendet werden hierbei die **aufgereinigten Antikörper von Genesenen** oder **monoklonale Antikörper**. Zu beachten ist jeweils die SARS-CoV-2-Variante, die lokal dominiert und gegen die die Antikörper wirken sollen. So konnten gegen die Variante Delta verschiedene Antikörper eingesetzt werden. Bei der Variante Omikron zeigten Anfang März 2022 lediglich die über ca. ein halbes Jahr wirksame Antikörperkombination Tixagevimab / Cilgavimab (Evusheld®, AstraZeneca) und der über einen kurzen Zeitraum wirksame Antikörper Sotrovimab (Xevudy®, GlaxoSmithKline) eine - wenn auch im Vergleich zu anderen Virusvarianten verminderte - Wirkung. Laut Erkenntnissen Ende März 2022 hat Sotrovimab die neutralisierende Wirkung gegen die Omikron-Variante BA.2 verloren. Anfang 2023 erwies sich die bis zu diesem Zeitpunkt wirksame Antikörperkombination Tixagevimab / Cilgavimab als wirkungslos gegen die Omikron-Variante XBB.1.5.

Medikamente

Seit Januar 2022 ist für die Behandlung COVID-19-Erkrankter mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf das Medikament Paxlovid® (Pfizer), das über 5 Tage in Tablettenform eingenommen wird, in Europa zugelassen. Paxlovid® enthält die Wirkstoffe **Nirmatrelvir + Ritonavir**, wobei Nirmatrelvir speziell die SARS-CoV-2-Vermehrung hemmt und Ritonavir dessen Wirkung verstärkt. Nirmatrelvir + Ritonavir reduzieren das Risiko einer Krankenhauseinweisung oder des Todes um fast 90% bei allen Patientenuntergruppen und bei Patienten über 65 Jahren um 73%, wobei der Nutzen für ältere Patienten und ungeimpfte Patienten besonders groß ist. Jedoch zeigt Nirmatrelvir + Ritonavir Wechselwirkungen mit einer Vielzahl anderer Arzneimittel und ist entsprechend nur eingeschränkt anwendbar. Im Bereich der Krebsarzneimittel sind die Wirkstoffe Neratinib (gegen Brustkrebs) und Venetoclax (gegen Chronische Lymphatische Leukämie und Akute Myeloische Leukämie) betroffen. Weiterhin kann Nirmatrelvir + Ritonavir die Wirkstoffspiegel verschiedener

Medikamente aus den Bereichen der Hämatologie und Onkologie erhöhen. Hierzu zählen bestimmte Krebs-Arzneimittel, das Immunsystem schwächende Arzneimittel (wie z.B. Ciclosporin), Antibiotika, blutverdünnende Arzneimittel und Tyrosinkinaseinhibitoren. Wird Nirmatrelvir + Ritonavir zusammen mit diesen Medikamenten angewendet, sollten die Wirkstoffspiegel während der Behandlung kontrolliert und mögliche Nebenwirkungen beachtet werden.

Seit Anfang 2022 ist für die Behandlung der genannten Risikopatienten ebenfalls **Molnupiravir** (Lagevrio®, MSD) in Europa zugelassen. Molnupiravir wird über 5 Tage in Tablettenform verabreicht und hemmt die Virusvermehrung, indem es eine Anhäufung von Fehlern in der viralen Erbsubstanz auslöst. Molnupiravir reduziert das Risiko einer Krankenhauseinweisung oder des Todes um ca. 50% bei allen Patientenuntergruppen.

Vorbeugung, Nestschutz und Hygienemaßnahmen

In einer COVID-19-Erkrankungssituation mit hoher Inzidenz wird Menschen mit einer Krebser-

krankung - und insbesondere Patienten mit Blutkrebserkrankungen sowie hoher Wahrscheinlichkeit einer nur geringen Impfreaktion - geraten, alle **Allgemeinmaßnahmen** - wie Abstand halten, Hygiene beachten, im Alltag Maske tragen, Lüften sowie Nutzung der Antikörper-Selbsttests und der Corona-Warn-App - **anzuwenden**. Außerdem sollte ein **Nestschutz aufgebaut werden**, indem die Personen, mit denen sie engeren Kontakt haben, sich impfen und boostern lassen. Insbesondere sollte das **Tragen von FFP2-Masken** eine Selbstverständlichkeit sein. Zudem sollte auf eine **gute allgemeine Gesundheit, eine sehr gute Kontrolle der hämatologisch-onkologischen Erkrankung** und **einen ausreichenden Vitamin D-Spiegel** von ca. 50 ng/ml Blut geachtet werden. Auch macht es Sinn, bereits im Vorfeld einer COVID-19-Erkrankung mit den behandelnden Ärzten die im Krankheitsfall anzuwendende Therapie mit Antikörpern oder antiviralen Medikamenten sowie gegebenenfalls einer Blutverdünnung zu besprechen und sich zu informieren, an welche Einrichtung man sich im Krankheitsfall für die Therapie wenden muss. Im Falle von COVID-19 sollten bei ambulanter Behandlung die Sauerstoffsättigung des Blutes kontrolliert sowie allgemeine pflegende Maßnahmen ergriffen werden.

Glossar

allogene Stammzelltransplantation

Stammzelltransplantation mit Zellen eines Familien- oder Fremdspenders

B-Zellen

Zellen des Immunsystems; sie dienen der Antikörperbildung

bivalenter Impfstoff

Impfstoff aus zwei eine Immunantwort auslösenden Komponenten

Booster-Effekt

Verstärkungseffekt

Booster-Impfung

Auffrischimpfung

CD4-positive T-Zellen

T-Lymphozyten mit Oberflächenstruktur CD4; T-Helferzellen

CD8-positive T-Zellen

T-Lymphozyten mit Oberflächenstruktur CD8; eine Untergruppe der CD8-positiven T-Zellen sind die zytotoxischen T-Zellen, die eine besondere Rolle bei der Abtötung von körpereigenen Zellen, die von Viren befallen sind, spielen

cDNA (complementary DNA, komplementäre DNA)

mittels des Enzyms Reverse Transkriptase aus RNA synthetisierte DNA

Endemie

Infektionskrankheit, die in einer Region heimisch ist und an der ein größerer Teil der Bevölkerung regelmäßig erkrankt

Immunsuppressiv

das Immunsystem unterdrückend

Inzidenz

Häufigkeit von auftretenden Krankheitsfällen pro 100.000 Einwohner

Lipid

Fett

mRNA (messenger RNA, Boten-RNA)

Abschrift eines Gens, die im Zellkern gebildet und in der Zelle in das entsprechende Protein umgesetzt wird

monoklonale Antikörper

Antikörper, die von einer Zelllinie (Zellklon) produziert werden, die auf einem einzelnen B-Lymphozyten beruht; monoklonale Antikörper sind gegen eine einzelne Oberflächenstruktur (z.B. auf der Virusoberfläche) gerichtet

IgG

Antikörper vom Typ Immunglobulin-G

monovalenter Impfstoff

Impfstoff aus einer eine Immunantwort auslösenden Komponente

neurokognitive Störung

Einbußen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis, Sprache, Wahrnehmen und Erkennen von Menschen, Bewegung

neutralisierende Antikörper

Antikörper, die die Aufnahme eines bestimmten Virus in die Zellen verhindern; diese Blockade erfolgt durch die Bindung der Antikörper an bestimmte Virusstrukturen

Pandemie

Infektionskrankheit, die die ganze Welt betrifft und sich über Kontinente hinweg, aber zeitlich begrenzt ausbreitet

Prime-Boost-Konzept

Konzept aus Grundimmunisierung und Auffrischung

Protein

Eiweiß

Rezeptor ACE2

Protein auf den Oberflächen von Zellen der Lunge, des Herzens, des Magen-Darm-Trakts und des zentralen Nervensystems; die Bindung eines Virus an diesen Rezeptor führt zur Virusaufnahme in die Zellen und in der Folge zur Bildung und Freisetzung neuer Viren

Vektorvirus

Nicht mehr vermehrungsfähiges Virus, das als Hülle für die DNA oder RNA in einem Impfstoff verwendet wird. Es setzt die DNA oder RNA in die Zellen frei, löst aber selbst keine Infektion aus. Häufig werden Adenoviren als Vektoren genutzt.