

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin,
Infektiologie und Tropenmedizin der München Klinik Schwabing
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Clemens-Martin Wendtner



**Wirksamkeit der monoklonalen Antikörperkombination
Tixagevimab/Cilgavimab als COVID-19-spezifische
Präexpositionsprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen
Erkrankungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eva-Maria Hollwich

aus

Mannheim

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt-Baildon
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Lucie Heinzerling
Drittes Gutachten: Prof. Dr. Lutz Gürtler

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.09.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	COVID-19-Pandemie	1
1.2	Charakterisierung von SARS-CoV-2	1
1.3	Epidemiologie von SARS-CoV-2	2
1.4	Pathogenese von SARS-CoV-2	3
1.5	Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion	4
1.6	Krankheitsverlauf und Risikofaktoren einer SARS-CoV-2-Infektion	5
1.6.1	Krankheitsverlauf	5
1.6.2	Risikofaktoren für einen schweren Verlauf	7
1.6.3	Krankheitsverlauf bei immunsupprimierten Patienten	8
1.7	Vakzinierung gegen SARS-CoV-2	9
1.7.1	Vakzinierung immunkompetenter Personen	9
1.7.2	Vakzinierung bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen	10
1.8	Behandlung von COVID-19	11
1.9	Tixagevimab/Cilgavimab	13
2	Fragestellung	16
3	Patienten, Material und Methoden	17
3.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	17
3.1.1	Studiendesign	17
3.1.2	Patientenauswahl	17
3.1.3	Einschlusskriterien	18
3.1.4	Ausschlusskriterien	18
3.1.5	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	18
3.2	Verwendete Charakteristika	19
3.2.1	ECOG Performance Status	19
3.2.2	Body Mass Index	20

3.2.3	SARS-CoV-2-Infektion	20
3.2.4	Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Exposition	20
3.2.5	Long-COVID-Syndrom und Post-COVID-Syndrom	20
3.3	Erhobene Parameter	21
3.4	Laborchemische Untersuchungen	22
3.4.1	Probengewinnung	22
3.4.2	SARS-CoV-2-Antikörper-Testung	22
3.5	Intramuskuläre Injektion von Tixagevimab und Cilgavimab	22
3.6	Versorgungsforschung	23
3.6.1	Erhobene Parameter in der Versorgungsforschung	23
3.7	Anonymisierung der Patientendaten	23
3.8	Statistische Auswertung und graphische Darstellung der Daten	23
4	Ergebnisse	25
4.1	Soziodemographische Daten	25
4.1.1	Altersverteilung	25
4.1.2	Geschlechtsverteilung	25
4.1.3	Anzahl der Personen im Haushalt	25
4.1.4	Risikofaktoren für eine erhöhte SARS-CoV-2-Exposition	26
4.2	Patientencharakteristika	26
4.2.1	ECOG Performance Status	26
4.2.2	Body Mass Index	26
4.2.3	Komorbiditäten	26
4.2.4	COVID-19-Infektion vor Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab	27
4.2.5	COVID-19-Impfung	27
4.2.6	Tixagevimab/Cilgavimab-Dosis und Zeitpunkt der Gabe	29
4.2.7	Anzahl der Gaben von Tixagevimab/Cilgavimab	30
4.2.8	Testverfahren zum Nachweis einer COVID-19-Durchbruchinfektion	30
4.2.9	Einnahme von COVID-spezifischer antiviraler Medikation	31
4.2.10	Antikoagulation	31
4.3	Hämatologische Diagnose und Erkrankungsstatus	32

4.3.1	Hämatologische Diagnose	32
4.3.2	Erkrankungsstatus	33
4.4	Hämatologische Therapie	33
4.4.1	B-Zell-depletierende Antikörpertherapie	33
4.4.2	Hämatologische Therapie und Anzahl der Therapielinien	34
4.5	Nebenwirkungen nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab	34
4.6	Durchbruchinfektionen	36
4.6.1	Anzahl und Zeitpunkt der Durchbruchinfektionen	36
4.6.2	Symptome bei Durchbruchinfektion	39
4.6.3	Erkrankungsdauer	40
4.6.4	Erkrankungsdauer bei Einnahme von Nirmatrelvir/Ritonavir	40
4.6.5	Stationäre oder ambulante Versorgung bei Durchbruchinfektion	41
4.6.6	Long-COVID-Syndrom / Post-COVID-Syndrom	42
4.7	Untersuchung möglicher Einflussfaktoren für eine Durchbruchinfektion	43
4.7.1	Einflussfaktor Geschlecht	43
4.7.2	Einflussfaktor Alter	43
4.7.3	Einflussfaktor Body Mass Index	44
4.7.4	Einflussfaktor Tixagevimab/Cilgavimab-Dosis	45
4.7.5	Einflussfaktor Hämatologische Diagnose	47
4.7.6	Einflussfaktor Hämatologische Therapie	47
4.7.7	Einflussfaktor Erkrankungsstatus	49
4.7.8	Einflussfaktor Komorbiditäten und Erkrankungsdauer	50
4.7.9	Einflussfaktor Anzahl der Komorbiditäten	51
4.7.10	Einflussfaktor Anzahl der Personen im Haushalt	51
4.7.11	Einflussfaktor Risikofaktoren	51
4.8	Vergleich der SARS-CoV-2-Infektionen innerhalb von 6 Monaten und nach mehr als 6 Monaten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab	52
4.8.1	Mittlere Dauer bis zur Durchbruchinfektion	52
4.8.2	Erkrankungsdauer bei SARS-CoV-2-Infektion	52
4.8.3	Ambulante/Stationäre Behandlung und Todesfälle bei SARS-CoV-2-Infektion	52
4.8.4	Symptome bei SARS-CoV-2-Infektion	53
4.9	IgG-Spike-Antikörper	54

4.9.1	IgG-Spike-Antikörper vor und nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab	54
4.9.2	IgG-Spike-Antikörper nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab 150 mg / 150 mg und 300 mg / 300 mg	56
4.10	Abgabe von Tixagevimab/Cilgavimab durch die Zentrale Krankenhausapotheke der München Klinik Schwabing (Sternapotheke)	57
5	Diskussion	58
5.1	Auswahl der Methode	58
5.2	Statistische Auswertung und Fallzahl	58
5.3	Beobachtungszeitraum	59
5.4	Patientenkollektiv	59
5.4.1	Altersverteilung	59
5.4.2	Geschlechtsverteilung	60
5.5	Detektion einer SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion	60
5.6	Nebenwirkungen nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab	61
5.7	Durchbruchinfektionen	62
5.7.1	Anzahl der Durchbruchinfektionen	62
5.7.2	Symptome bei Durchbruchinfektion, Hospitalisierungsrate und Letalität	64
5.7.3	Erkrankungsdauer	67
5.7.4	COVID-19-spezifische antivirale Medikation	69
5.7.5	Long-COVID-Syndrom / Post-COVID-Syndrom	70
5.8	Einflussfaktoren für eine Durchbruchinfektion	71
5.8.1	Geschlecht	71
5.8.2	Alter	72
5.8.3	Body Mass Index	72
5.8.4	Tixagevimab/Cilgavimab-Dosis	73
5.8.5	Hämatologische Diagnose	74
5.8.6	Erkrankungsstatus	75
5.8.7	B-Zell-depletierende Therapie	76
5.8.8	Anzahl der Personen im Haushalt	77
5.8.9	Soziale Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion	78
5.9	IgG-Spike-Antikörper	78

Zusammenfassung	80
Abstract	83
Literaturverzeichnis	86
Abbildungsverzeichnis	105
Tabellenverzeichnis	107
Abkürzungsverzeichnis	109
Danksagung	112
Affidavit	113

1 Einleitung

1.1 COVID-19-Pandemie

Die COVID-19-Pandemie (Coronavirus Disease 2019) wurde durch ein neues humanes Coronavirus, das Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), verursacht [1]. Dieser Erreger trat erstmalig im Dezember 2019 in Wuhan, China auf [2]. Dabei legte die Basisreproduktionszahl, welche signifikant über eins lag (2,24-3,58), rasch nahe, dass SARS-CoV-2 das Potential für ein pandemisches Ausbruchsgeschehen besaß [3]. COVID-19 wurde am 11. März 2020 durch die WHO zu einer Pandemie erklärt [4]. Als die chilenische Armee am 22. Dezember 2020 36 COVID-19-Fälle in ihrer Forschungsstation in der Antarktis meldete, waren somit alle sieben Kontinente von COVID-19-Fällen betroffen [5].

1.2 Charakterisierung von SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 ist ein umhülltes RNA-Virus und wird zur Gattung der Betacoronaviren gezählt, ebenso wie SARS-CoV und MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) [6], mit welchen SARS-CoV-2 eine genetische Ähnlichkeit zu 79% (SARS-CoV) beziehungsweise 50% (MERS-CoV) aufweist [7]. Mit einer Genomlänge von 30 kb ist CoV das größte bekannte RNA-Virus [6].

Die Familie der Coronaviren gehört zu jenen Viren, die bei Menschen und Tieren respiratorische und intestinale Infektionen verursachen können [2]. Sie besteht aus den vier Unterfamilien der Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Coronaviren. Von den sieben krankheitserregenden Coronaviren können SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2 schwere respiratorische Infektionen verursachen [8].

SARS-CoV-2 enthält vier Kapsid-formende strukturelle Proteine (Nukleokapsid-Protein, Spike-Protein, Membran-Protein und Envelope-Protein) sowie 16 nicht-strukturelle Proteine [8]. Bei der Virusinfektion und in der Pathogenese spielt das

Spike-Protein (S-Protein) von SARS-CoV-2 die wichtigste Rolle [9]. Bei diesem handelt es sich um ein Typ-I-Membran-Protein, mit den Untereinheiten S1 und S2. Die S1-Untereinheit besteht aus vier Domänen; dazu gehören die N-terminale Domäne (NTD) und die Rezeptor-bindende Domäne (RBD) [10, 11].

1.3 Epidemiologie von SARS-CoV-2

Die Erstbeschreibung von humanen Coronaviren erfolgte erstmals in den 1960er Jahren bei Patienten mit einer Erkältung; seit dieser Zeit wurden weitere Coronaviren entdeckt, zu diesen gehören auch das SARS-Coronavirus und das MERS-Coronavirus [12]. Bei SARS-CoV-2 handelt es sich nun um das siebte bekannte Coronavirus, mit dem sich auch Menschen infizieren können [13].

Mit SARS-CoV in den Jahren 2002 bis 2003 [14, 15] und MERS-CoV [16] im Jahr 2012 kam es in diesem Jahrhundert bereits zu drei zoonotischen Ausbrüchen, welche von Betacoronaviren ausgingen [17]. Jene Coronaviren, die vor dieser Zeit im Menschen zirkulierten, verursachten bei immunkompetenten Personen hauptsächlich milde Infektionen [18]. Die COVID-19-Pandemie ist nun die erste bekannte Pandemie, welche durch das Neuauftreten eines Coronavirus verursacht wurde [19].

Das SARS-Coronavirus trat zum ersten Mal in der Guangdong Provinz in China auf und verursachte von dort ausgehend eine Epidemie im Zeitraum 2002-2003 [2]. Ein weiteres hochpathogenes Virus, das MERS-Coronavirus, erschien zehn Jahre später, im Jahr 2012, im Mittleren Osten [16]. Sowohl das SARS-Coronavirus als auch das MERS-Coronavirus stammen wahrscheinlich von Fledermäusen und wurden durch Zibetkatzen und Dromedare direkt auf den Menschen übertragen [2]. Von den neu auftretenden Krankheitserregern, die den Menschen infizieren können, haben ca. 70% ihren Ursprung im Tierreich [17]. Wahrscheinlich handelt es sich bei Fledermäusen um das natürliche Hauptreservoir von Alpha- und Betacoronaviren [20].

Die Ausbreitung von SARS-CoV-2 erfolgt durch eine Übertragung von Mensch zu Mensch [21]. Dies geschieht hauptsächlich durch direkten Kontakt oder durch Tröpfchen, welche durch Husten oder Niesen von einer infizierten Person verbreitet werden [22].

1.4 Pathogenese von SARS-CoV-2

Das Eindringen von SARS-CoV-2 in die Wirtszelle wird durch das transmembrane Spike-Glycoprotein vermittelt [23]. Dieses enthält eine Rezeptor-bindende Domäne (RBD), welche den humanen ACE2-Rezeptor (Angiotensin Converting Enzyme 2 Rezeptor) erkennt und an ihn bindet [23, 24]. So kann SARS-CoV-2 in die Zielzelle eindringen [24]. Strukturelle Veränderungen der Rezeptor-bindenden Domäne von SARS-CoV-2 verbessern die Bindungsaffinität an den humanen ACE2-Rezeptor im Vergleich zu SARS-CoV [24].

Jedes Monomer des S-Protein-Trimers hat eine Molekülmasse von circa 180 kDa und besteht aus zwei Untereinheiten (S1 und S2), die die Bindung bzw. die Membranfusion vermitteln [17]. S1 besteht bei den meisten Coronaviren aus einer C-terminalen Domäne und einer N-terminalen Domäne [17].

Durch die Bindung des Virus an den ACE2-Rezeptor entstehen zunächst Konformationsänderungen an der S1-Untereinheit, welche wiederum zu einer Spaltung der S2-Untereinheit führen. Diese wiederum legt das Fusionspeptid frei und eine Dissoziation von S1 und S2 führt zu weiteren Konformationsänderungen in der S2-Untereinheit. Dadurch kann das Fusionspeptid in die Membran der Zielzelle gelangen. Dies führt zu einer Fusion der Membranen von SARS-CoV-2 und der Zielzelle. Durch eine dadurch entstehende Fusionspore gelangt die virale RNA in die Wirtszelle und kann dort entpackt und repliziert werden [25].

Coronaviren greifen primär das menschliche Atemwegssystem an [22]. Nach seinem Eindringen in das Lungenparenchyms kann SARS-CoV-2 in der Lunge zu einer interstitiellen Inflammation führen [26]. In der Autopsie ließen sich ein diffuser Schaden der Alveolen inklusive einer Verstopfung der Kapillaren sowie entzündliche Infiltrate nachweisen [27].

Die Spike-Glykoproteine des Coronavirus sind die Hauptziele von neutralisierenden Antikörpern [23]. Neutralisierende Antikörper, die das Spike-Protein zum Ziel haben, blockieren die Rezeptorbindung oder Membranfusion und verhindern so den Viruseintritt in die Zelle [9]. Monoklonale Antikörper gegen das virale Spike-Protein

können sowohl für die Verhinderung (Präexpositionsprophylaxe) als auch die frühe Behandlung (Postexpositionsprophylaxe) von COVID-19 wirksam sein und das Risiko eines schweren Erkrankungsverlaufs und die Mortalität vermindern [28].

Der Großteil der Patienten, die eine milde oder moderate SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, entwickeln eine kräftige IgG-Antikörperantwort gegen das virale Spike-Protein [29]. Zur Unterscheidung einer postinfektiösen Immunantwort versus einer Impfantwort eignen sich die Antikörper gegen das Nukleokapsid N, welche typischerweise nur nach einer Infektion, nicht aber nach einer Impfung, vom Körper entwickelt werden [30].

1.5 Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion

Es existieren verschiedene Arten von Tests für die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion. Hierzu zählt für die Diagnosestellung einer akuten Infektion der PCR-Test (Polymerase Chain Reaction), welcher die virale RNA erkennt [31]. Der PCR-Test ist die zuverlässigste und am weitesten verbreitete Testmethode; für diesen werden gewöhnlich ein nasopharyngealer Abstrich oder andere Proben aus dem oberen Respirationstrakt verwendet [32].

Darüber hinaus sind auch Antigen-Schnelltests vielfach im Einsatz. Diese erkennen virales Protein, wie zum Beispiel Nukleokapsid oder Spike-Protein [31]. Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität der Antigenschnelltests auch stark von der Viruslast abhängig ist [33, 34], beispielsweise fand sich bei einem CT-Wert (Cycle Threshold) < 25 eine Sensitivität von 100% für den Antigenschnelltest (in diesem Fall von der Firma Roche), wohingegen diese bei einem CT-Wert von > 35 nur noch bei 22,2% lag [33].

Zum Nachweis von Antikörpern als Reaktion auf eine Infektion (oder eine Impfung) können serologische Tests verwendet werden, allerdings mit einer Latenzzeit von ein bis zwei Wochen nach Beginn der Symptome [31]. Eine vorangegangene Infektion kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, ebenso kann keine Aussage über einen Schutz vor einer erneuten Infektion getroffen werden [32].

Hilfreich für die Beurteilung der Schwere der COVID-19-Infektion sowie einer möglichen Therapieeinleitung ist zudem eine computertomographische Bildgebung (CT), welche jedoch für die Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich ist [35]. Die häufigsten Veränderungen im Thorax-CT waren Milchglastrübungen (56,4%) sowie beidseitige Verschattungen (51,8%) [36].

1.6 Krankheitsverlauf und Risikofaktoren einer SARS-CoV-2-Infektion

1.6.1 Krankheitsverlauf

Eine Pneumonie war das erste klinische Zeichen, das zur Erkennung von COVID-19-Fällen führte [37]. Als weitere COVID-19-Symptome wurden im Verlauf Fieber, Beschwerden des oberen Respirationstraktes und gastrointestinale Symptome wie Diarrhoen beschrieben; jedoch wurden auch asymptomatische Verläufe beobachtet [38]. Die Rate der asymptomatischen Patienten lag bei circa 25% [39].

Das Chinesische Center for Disease Control and Prevention veröffentlichte Anfang 2020 eine große Fallserie mit 72.314 Personen, die zeigte, dass eine Infektion mit SARS-CoV-2 zu Beginn der Pandemie in ca. 80% der im Labor bestätigten Fälle milde bis moderate Symptome verursachte, wohingegen 14% der Patienten einen schweren Verlauf erlebten; weitere 5% der Patienten waren kritisch krank mit einer Mortalitätsrate von 49% bei diesen Patienten. Die Gesamtmortalitätsrate betrug 2,3%, wobei diese bei Patienten über 70 Jahre mit 8% und bei Patienten über 80 Jahre mit 14,8% deutlich höher lag [40].

Huang et al. untersuchten 41 Patienten, bei denen bis zum 2. Januar 2020 eine SARS-CoV-2-Infektion im Labor bestätigt wurde und die in ein Krankenhaus in Wuhan aufgenommen wurden. Die häufigsten Symptome bei Erkrankungsbeginn waren Fieber (98%), Husten (76%) und Myalgie oder Fatigue (44%). Weniger häufig waren produktiver Husten (28%), Kopfschmerzen (8%), Hämoptysen (5%) und Diarrhoe (3%). 55% der Patienten hatten Dyspnoe, 63% entwickelten eine Lymphopenie [41]. Den Großteil der infizierten Patienten machten Männer aus (73%), weniger als die Hälfte (32%) der Patienten wiesen Komorbiditäten wie einen Diabetes mellitus (20%), eine arterielle Hypertonie (15%) und kardiovaskuläre Erkrankungen (15%) auf [41].

Ca. 80% der Patienten konnten ambulant behandelt werden, während die restlichen 20% der SARS-CoV-2-positiv getesteten Personen für eine stationäre Krankenhausbehandlung eingewiesen wurden [42]. Von den 41 von Huang et al. analysierten Patienten mussten 13 Patienten (32%) aufgrund einer Hypoxämie zur Sauerstoffgabe auf eine Intensivstation aufgenommen werden [41].

Die Inkubationszeit für COVID-19 beträgt, abhängig von der Immunkompetenz des Patienten, zwischen drei und vierzehn Tagen, meistens jedoch um die fünf Tage [21, 38, 43, 44]. 97,5% der Patienten, die im Verlauf Symptome entwickelten, taten dies nach spätestens 11,5 Tagen [44].

Die mediane Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Aufnahme in ein Krankenhaus betrug sieben Tage (4,0-8,0), bis zum Auftreten von Dyspnoe acht Tage (5,0-13,0), bis zu einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) neun Tage (8,0-14,0), bis zu einer mechanischen Beatmung 10,5 Tage (7,0-14,0) und bis zur Aufnahme auf eine Intensivstation 10,5 Tage (8,0-17,0) [41].

Die Hauptkomplikationen von COVID-19 sind eine Pneumonie sowie ein ARDS [1]. Zu den weiteren beobachteten Komplikationen zählen thromboembolische Ereignisse, Arrhythmien, akute Herz-, Leber- und Nierenschäden und ein Schockgeschehen sowie sekundäre Infektionen [1, 45-47].

Die Schwere der Verläufe war je nach vorherrschender Variante unterschiedlich ausgeprägt. Während der Dominanz der Omikron-Variante war diese geringer. Die häufigsten Symptome waren Schnupfen (76,5%), Kopfschmerzen (74,7%), Halsschmerzen (70,5%), Niesen (63%), persistierender Husten (49,8%) und Heiserkeit (42,6%), mit einer mittleren Symptombdauer von 6,87 Tagen (Dezember 2021 bis Januar 2022) [48]. Auch zeigten sich bereits Unterschiede bei den Omikron-Subvarianten. Während die Subvarianten BA.4 und BA.5 vorherrschten, wurden nur noch 12,9% der Patienten auf eine Intensivstation aufgenommen, die Mortalitätsrate im Krankenhaus betrug 3,6% und mit 4 (2-7) Tagen hatten die Patienten eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer im Vergleich zu Patienten während des Vorherrschens der BA.1-Subvariante (Aufnahme auf die Intensivstation in 17,6% der Fälle, 8,4% Todesfälle im Krankenhaus, 5 (3-9) Tage stationärer Krankenhausaufenthalt) [49].

Bei allen SARS-CoV-2-Varianten war das häufigste Long-COVID-Syndrom (langanhaltende Symptome nach dem akuten Krankheitsverlauf) Müdigkeit, gefolgt von Schmerzen [50]. Weitere Long-COVID-Symptome sind Kurzatmigkeit, Husten, Brustschmerzen, Palpitationen, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Durchfälle, Ausschläge und Haarausfall sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen und Gleichgewichtsstörungen [51, 52]. Dazu kommen auch psychiatrische Störungen wie eine posttraumatische Belastungsstörung, eine Depression, Angst- und Schlafstörungen sowie zwanghaftes Verhalten [53].

Insgesamt wurden aber während des Vorherrschens der Omikron-Variante weniger Long-COVID-Symptome beobachtet als bei den vorhergehenden Varianten. Long-COVID-Symptome traten jedoch auch in dieser Zeit in bis zu 25% der Fälle auf [54-56].

1.6.2 Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

Verschiedene Studien haben bereits zeigen können, dass Patienten mit einer malignen hämatologischen Erkrankung ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf ihrer SARS-CoV-2-Infektion haben [57, 58]. Dies gilt auch für Patienten mit anderen Tumorerkrankungen [59], für Empfänger von autologen und allogenen Stammzellpräparaten sowie von soliden Organtransplantaten [60, 61] und für Patienten mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) [62].

He et al. zeigten bereits im Jahr 2020 an hospitalisierten Patienten in Wuhan, dass jene Patienten, die unter einer malignen hämatologischen Erkrankung litten, eine schwerere COVID-19-Erkrankung und eine höhere Sterblichkeitsrate aufwiesen [57]. Auch während des Vorherrschens der Omikron-Varianten, in deren Verlauf sich bei Immunkompetenten ein milderer Krankheitsverlauf gezeigt hat [49], fand sich immer noch eine Mortalitätsrate bei hospitalisierten Patienten mit einer hämatologischen Neoplasie von 16,5% [63].

Es wurden bereits eine ganze Reihe von weiteren Risikofaktoren identifiziert, welche bei einer SARS-CoV-2-Infektion ebenfalls zu einem schweren oder letalen Verlauf beitragen können. In einer multizentrischen prospektiven beobachtenden Kohortenstudie in Großbritannien mit über 20.000 hospitalisierten Patienten, die an

COVID-19 erkrankt waren, zeigte sich bei höherem Alter, männlichem Geschlecht und Komorbiditäten, zu denen chronische Erkrankungen des Herzens, der Lunge, der Niere und der Leber zählten sowie Übergewicht, eine erhöhte Krankenhausmortalität [64]. Weitere Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität sind ein Diabetes mellitus [65] sowie eine Raucheranamnese [66]. Daneben spielen auch die Anzahl der Komorbiditäten (zwei versus keine), ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) von zwei oder höher und eine aktive Krebserkrankung (Progress versus Remission) eine Rolle bei einer erhöhten 30-Tage-Mortalität [59].

1.6.3 Krankheitsverlauf bei immunsupprimierten Patienten

Generell besteht bei immunkompromittierten Patienten mit einer respiratorischen Virusinfektion ein höheres Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf sowie für eine Superinfektion durch Bakterien, Pilze und Viren als bei Immungesunden [67, 68]. Für Patienten mit einer Krebserkrankung, insbesondere für diejenigen mit einer malignen hämatologischen Erkrankung, wurde gezeigt, dass sie sowohl ein erhöhtes Risiko für eine schwere SARS-CoV-2-Erkrankung als auch für einen schweren und tödlichen Verlauf haben [57]. Vor allem eine aktive Erkrankung stellt hierfür einen Risikofaktor dar [66].

Vor Verfügbarkeit einer Impfung starben bis zu 40% der Patienten mit einer hämatologischen Grunderkrankung an COVID-19 [58].

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2020 zeigte ein Mortalitätsrisiko bei vorwiegend stationär behandelten Patienten von 34% für Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, wobei die Mortalitätsrate bei Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) mit 31% am niedrigsten war, ähnlich wie bei anderen Lymphomen, myeloproliferativen Neoplasien und Plasmazellerkrankungen, mit 41% etwas höher bei akuten Leukämien und am höchsten mit 51% bei Patienten mit einem erworbenen Knochenmarkversagen [69]. Insbesondere auch bei Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben, war das Risiko für einen schweren Verlauf erhöht. 30 Tage nach der Diagnose von COVID-19 waren nur noch 68% der allogenen Stammzellempfänger (im Median 17 Monate nach allogener Stammzelltransplantation) und 67% der autologen Stammzellempfänger (im Median 23 Monate nach autologer Stammzelltransplantation) am Leben [60]. Nur 18% der Patienten

hatten innerhalb von sechs Monaten ihrer COVID-19-Diagnose eine Immunsuppression erhalten [60].

Ähnlich wie bei Immunkompetenten waren die häufigsten Symptome der hämatologischen Patienten Fieber (77%), Husten (60%) und Kurzatmigkeit (54%) [58].

Während des Vorherrschens der Omikron-Variante war die Mortalitätsrate bei hospitalisierten hämatologischen Patienten niedriger als in den Coronawellen der Jahre 2020 und 2021, jedoch immer noch höher als bei Immunkompetenten [63]. Unter den Patienten, die stationär behandelt werden mussten, war der Anteil der Patienten mit einer Neutropenie oder Lymphopenie, einer aktiven malignen hämatologischen Erkrankung sowie einer Behandlung mit einem Anti-CD20-Antikörper erhöht [63].

1.7 Vakzinierung gegen SARS-CoV-2

1.7.1 Vakzinierung immunkompetenter Personen

Die zugelassenen mRNA-Vakzine zeigten sich hocheffektiv in der Verhinderung einer SARS-CoV-2-Erkrankung und verminderten die Viruslast, das Risiko von Fieber und verkürzten die Dauer der Erkrankung bei den Patienten, die trotz Vakzinierung an COVID-19 erkrankten [70].

Nach Erhalt von zwei Dosen mRNA-Impfstoff (mRNA-1273 oder BNT162b2) zeigte sich eine 94,1%ige respektive 95%ige Wirksamkeit in der Verhinderung von COVID-19, inklusive eines schweren Krankheitsverlaufs [71, 72].

Sowohl über die Zeit, als auch während des Vorherrschens der Omikron-Variante zeigte sich eine Abnahme der Wirksamkeit in der Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion, wobei zwei Impfungen mit einem anschließenden Booster einen besseren Schutz boten als die zweifache Impfung allein. Die Wirksamkeit nahm nach sechs Monaten jedoch deutlich ab und war geringer als bei der Delta-Variante [73].

Die Wirksamkeit einer vierten Dosis des mRNA-Impfstoffes BNT162b2 betrug noch 30% und 11% für mRNA-1273, wobei die meisten der mit SARS-CoV-2 infizierten Personen keine relevanten Symptome verspürten [74].

Die humorale Antwort auf das COVID-19-Vakzin kann mittels der Spike-Protein-Antikörpertiter gemessen werden; ob eine zelluläre Immunantwort vorliegt, kann damit jedoch nicht beurteilt werden [75].

1.7.2 Vakzinierung bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung, insbesondere bei Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), mit einem suboptimalen Ansprechen auf eine SARS-CoV-2-Impfung zu rechnen ist [76-78]. Ein vermindertes Impfansprechen wurde auch bereits für die Influenza-Vakzinierung bei Patienten mit einer CLL beobachtet [79].

Die Rate der Non-Responder betrug bei Patienten mit einer malignen hämatologischen Erkrankung, im Gegensatz zu immunkompetenten Patienten, bei denen nach zwei Impfungen mit einem mRNA-Impfstoff nahezu alle Patienten einen Antikörperantwort entwickelten, 46%, wobei die Rate der Non-Responder bei Patienten mit einer CLL besonders hoch war [76]. Hier zeigte sich, je nach Studie, lediglich eine Ansprechrate von 23,1% bis 52% [76-78]. Gründe hierfür sind die multifaktoriell bedingte, krankheitsassoziierte Dysregulation des Immunsystems sowie eine durch die Therapie verursachte Immunsuppression [77, 80].

Die Impfantwort in der Gruppe der Patienten mit einer CLL war dann besonders schlecht, wenn innerhalb der letzten zwölf Monate ein Anti-CD20-Antikörper verabreicht worden war (0-14%) [77, 78]. Dies gilt ebenso für Patienten, die mit einem BTKi (Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor) oder mit Venetoclax +/- einem Anti-CD20-Antikörper behandelt wurden, mit niedrigen Ansprechraten von 16% bis 21% respektive 13,6%, wobei tatsächlich keiner der Patienten, welche eine Kombinationstherapie aus Venetoclax und einem Anti-CD20-Antikörper in den zwölf Monaten vor der Impfung erhalten hatten, ein Ansprechen auf die SARS-CoV-2-Impfung zeigte [77, 78]. Bei den Patienten, die zum Impfzeitpunkt jegliche Art einer hämatologischen Therapie erhielten, war die Ansprechrate mit 16 bis 23% nur wenig besser [77, 78]. Die höchste Ansprechrate wurde bei Patienten erreicht, welche sich nach einer Therapie in klinischer Remission befanden (79,2%), vermutlich durch eine Wiederherstellung der humoralen Immunität durch die Krankheitskontrolle [77]; Therapie-naive Patienten zeigten ein Ansprechen in 55,2 bis 94% der Fälle [77, 78].

Das relative Risiko eines zweifach SARS-CoV-2-geimpften Patienten mit einer hämatologischen Grunderkrankung war sowohl für eine COVID-19-Infektion (1.60; 95% CI, 1.12–2.37) als auch eine konsekutive stationäre Behandlung (3.13; 95% CI, 1.68–7.08) signifikant erhöht, im Vergleich zu einer geimpften Kontrollgruppe [81].

1.8 Behandlung von COVID-19

Zur symptomatischen Behandlung sowie zur Prophylaxe von Komplikationen einer Erkrankung mit SARS-CoV-2 stehen diverse Therapien zur Verfügung. Hierzu zählt zum Beispiel die Gabe von Sauerstoff bei einer Sauerstoffsättigung unter 94% [35].

Die Häufigkeit einer bakteriellen Koinfektion (3,5%) und einer sekundären bakteriellen Infektion ist bei hospitalisierten Patienten eher gering (14,3% der Patienten); daher benötigt der Großteil dieser Patienten vermutlich keine empirische antibiotische Therapie [82].

Nach der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) mit Stand vom 2. März 2023 werden abhängig vom Schweregrad der Erkrankung eine Reihe von therapeutischen Optionen empfohlen [83].

Hierzu zählt bei den antiviralen Medikamenten insbesondere Nirmatrelvir/Ritonavir, welches bei Patienten mit einem Risiko für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten fünf Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden kann. Hier ist jedoch das hohe Wechselwirkungspotential, insbesondere auch mit Medikamenten, die bei hämatologischen Erkrankungen zum Einsatz kommen, zu berücksichtigen. In einer israelischen Studie mit 4.737 Teilnehmern, welche alle ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf aufwiesen (Alter über 60 Jahre, Body Mass Index über 30 kg/qm, Diabetes, arterieller Hypertonus, kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungen-, Nieren-, oder Lebererkrankung, neurologische Erkrankung, Immunsuppression, Krebserkrankung), konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Nirmatrelvir/Ritonavir die Anzahl der schweren Erkrankungen und Todesfälle signifikant verringert [84]. Bei etwas über 2.000 nicht geimpften Patienten zeigte sich

ein günstiger Effekt auf die Progression in eine schwere Erkrankung mit einem 89% geringeren Risiko als in der Placebo-Gruppe [85].

Ebenso kann Remdesivir bei Patienten mit Risikofaktoren innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Bei ambulant behandelten Patienten mit einem hohen Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung konnte eine dreitägige Behandlung ein um 87% geringeres Risiko für eine stationäre Behandlung oder das Versterben des Patienten zeigen [86].

Bis zum 24. Februar 2023 konnte in Deutschland als weitere Therapieoption Molnupiravir eingesetzt werden, sollten die bereits genannten Medikamente nicht zur Verfügung stehen. Dieses muss innerhalb der ersten fünf Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Jedoch wurde die Zulassung von der EMA (European Medicines Agency) zurückgenommen, da nicht gezeigt werden konnte, dass Molnupiravir das Risiko einer stationären Krankenhausbehandlung oder eines letalen Ausgangs signifikant verringert. Auch konnte die Erkrankungsdauer oder die Zeit bis zur Genesung bei Patienten mit einem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf nicht verkürzt werden [87].

Bei Patienten, die entweder eine Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine nicht-invasive oder invasive Beatmung benötigen, empfiehlt die S3-Leitlinie den Einsatz von Kortikosteroiden. In einer 2020 durchgeführten Studie mit 6.425 Patienten, welche stationär behandelt werden mussten, konnte eine niedrigere Rate an Todesfällen als in der Kontrollgruppe gezeigt werden (29,3% versus 41,4%), sowohl bei Patienten, die invasiv beatmet wurden als auch bei Patienten, die eine Sauerstofftherapie ohne invasive Beatmung erhielten (23,3% versus 26,2%). Ein Unterschied in der Gruppe der Patienten, die keine Sauerstofftherapie benötigten, ergab sich hingegen nicht [88]. Auch bei Patienten mit einem moderaten oder schweren ARDS konnten durch die Gabe von Dexamethason signifikant mehr beatmungsfreie Tage in einem 28-Tage-Zeitraum erzielt werden [89].

Eine weitere zur Verfügung stehende Substanz ist der JAK1/JAK2-Inhibitor (Januskinase-Inhibitor) Baricitinib, der ebenfalls bei Patienten, die entweder eine Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine nicht-invasive Beatmung erhalten,

verwendet werden kann. Die Gabe von JAK-Inhibitoren reduzierte in einer Meta-Analyse das Sterberisiko um 43%, das Risiko einer Beatmung oder einer ECMO-Therapie (Extrakorporale Membranoxygenierung) um 36% [90]. In der Phase-III-Studie COV-BARRIER konnte bei Patienten, die Baricitinib einnahmen, eine geringere Mortalität bei stationär behandelten Patienten mit COVID-19 gezeigt werden im Vergleich zu Patienten, die den Therapiestandard (inklusive Dexamethason) erhalten hatten. Eine Reduktion der Krankheitsprogression konnte jedoch nicht belegt werden [91].

Ferner kann der Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab bei einer progredienten schweren Erkrankung eingesetzt werden. Ein verbessertes Outcome, inklusive verbesserter Überlebensraten, konnte bei Patienten, die respiratorische oder kardiovaskuläre Organunterstützung benötigten, erzielt werden [92].

Auf die monoklonale Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab, sowohl als therapeutische Option als auch als Präexpositionsprophylaxe, wird im nachfolgenden Abschnitt separat eingegangen.

1.9 Tixagevimab/Cilgavimab

Die monoklonale Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab besteht aus jeweils komplett humanen, lang wirkenden, neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2 [93]. Die Isolation dieser Antikörper erfolgte aus B-Zellen von Patienten mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion [94].

Tixagevimab und Cilgavimab binden weder an zusammenhängende noch überlappende Epitope der Rezeptor-bindenden Domäne (RBD) mit einer hohen Affinität. Unabhängig voneinander gelingt es beiden Substanzen, die Bindung der Rezeptor-bindenden Domäne des Virus an ACE2 zu verhindern [28].

Durch Veränderungen in der Fc-Region des Antikörpers konnte eine in etwa neunmal größere Affinität der Antikörperkombination für den humanen neonatalen Fc-Rezeptor mit einer daraus resultierenden verlängerten Halbwertszeit der Substanz von circa 90 Tagen nach intravenöser oder intramuskulärer Applikation erreicht werden [28]. Hierdurch soll eine Wirksamkeit von mindestens sechs Monaten möglich sein [95].

Wie jedes andere RNA-Virus kann SARS-CoV-2 über die Zeit Mutationen anhäufen, und damit, durch Verhinderung der Bindung der Antikörper an das Epitop, der Neutralisation durch monoklonale Antikörper entkommen [96]. Durch Antikörperkombinationen, die wie Tixagevimab/Cilgavimab nicht an zusammenhängende und sich überlappende Epitope der Rezeptor-bindende Domäne (RBD) andocken, kann das Risiko der Selektion einer therapieinduzierten Escape-Mutation minimiert werden [11].

In der TACKLE-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer einmaligen Dosis (300 mg / 300 mg) von Tixagevimab/Cilgavimab bei der Behandlung von COVID-19 bei nicht-hospitalisierten Erwachsenen, die nicht mit einem COVID-19-Vakzin geimpft waren, mit milder bis moderater COVID-19 mit hohem Risiko eines Fortschreitens zu einer schweren Erkrankung, untersucht. Hierbei zeigte sich ein statistisch und klinisch signifikanter Schutz gegen eine Krankheitsprogression in eine schwere COVID-19-Erkrankung oder einen letalen Ausgang [97].

Die Zulassung der monoklonalen Antikörper-Kombination Tixagevimab/Cilgavimab erfolgte durch die Europäische Kommission am 25. März 2022 zur Prophylaxe einer COVID-19-Erkrankung [98]. Bereits seit Mitte Februar 2022 wurden durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Rahmen der sog. „Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung“ (MedBVSV) begrenzte Kontingente des Arzneimittels Tixagevimab/Cilgavimab zur Prophylaxe von COVID-19 für bestimmte Personengruppen zur Verfügung gestellt [98]. Die Zulassung beruht auf Ergebnissen aus der Phase-III-Studie PROVENT, die Tixagevimab/Cilgavimab bei Patienten mit dem Risiko einer nicht ausreichenden Impfantwort oder bei Personen, die eine erhöhtes Expositionsrisiko für SARS-CoV-2 besaßen, mit einem Placebo verglich [93]. Es konnte hierbei eine signifikante Reduktion des Auftretens einer symptomatischen SARS-CoV-2-Erkrankung mit einer relativen Risikoreduktion von 76,6% gezeigt werden, im erweiterten Follow-up nach sechs Monaten sogar von 82,8% [93].

Ein Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab ist nicht als Ersatz für eine COVID-19-Impfung gedacht. Patienten, die Tigaxevimab/Cilgavimab bekommen, sollten zusätzlich eine komplette Immunisierung, inklusive einer Booster-Dosis, zuvor erhalten, sofern die Immunisierung nicht aufgrund einer schweren allergischen

Reaktion auf ein COVID-19-Vakzin unmöglich ist [99]. Lee et al. zeigten bei Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie eine Antikörper-Ansprechrates nach zwei Impfdosen von 40%, nach einem Booster (hier definiert als 3. Impfung) von 53%; bei den T-Zellen betrug diese nach zwei Impfdosen 80%, nach einem Booster 93% [100].

Im Februar 2022 wurde die Emergency Use Authorisation (EUA) durch die US Food and Drug Administration (FDA) aufgrund reduzierter neutralisierender Wirkung gegen die Omikron-Subvarianten BA.1 und BA.1.1 *in vitro* geändert [101, 102]. Die empfohlene Dosierung betrug statt jeweils 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab nun die doppelte Dosis von jeweils 300 mg [99].

Am 26. Januar 2023 hat die US Food and Drug Administration (FDA) die Notfallzulassung von Tixagevimab/Cilgavimab zurückgenommen, da aufgrund vorliegender Daten keine Aktivität mehr gegen die vorherrschenden SARS-CoV-2-Varianten angenommen wurde [103].

Durch die US-Regierung wurde Einrichtungen und Anbietern jedoch empfohlen, Tixagevimab/Cilgavimab aufzubewahren, falls SARS-CoV-2-Varianten, die von dieser Antikörperkombination neutralisiert werden, in den USA in Zukunft wieder häufiger auftreten [103].

2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab als COVID-19-spezifische Präexpositionsprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen untersucht werden, insbesondere bei solchen mit B-Zell-depletierender Therapie und/oder fehlender eigener spezifischer SARS-CoV-2-Antikörper-Produktion.

Primäres Projektziel war die Dokumentation der Patientenzahl, die nach der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab eine Durchbruchinfektion mit SARS-CoV-2 erlitten haben und der Verlauf und die Ausprägung der COVID-19-Erkrankung sowie die Korrelation mit soziodemographischen und krankheits- und therapiespezifischen Faktoren.

Sekundäre Projektziele waren die Dokumentation des Antikörpertiters vor und nach der Präexpositionsprophylaxe sowie die Korrelation mit der Dosierung von Tixagevimab/Cilgavimab.

Zudem sollte die Sicherheit der Antikörperkombination bei hämatologischen Patienten evaluiert werden (Nebenwirkungen von besonderem Interesse waren vor allem Blutungsereignisse bei antikoagulierten Patienten).

Weiterhin sollten logistische Daten aus der lokalen Sternapotheke zur Abgabe von Tixagevimab/Cilgavimab zentrumsübergreifend untersucht werden; dazu gehörten die Gesamtzahl der Dosen ab Februar 2022, und die Erfassung, wie viele der Dosen jeweils von Kliniken und Praxen abgerufen wurden.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

3.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit war primär als retrospektive Analyse von Patientendaten aus der München Klinik im Zeitraum ab Verfügbarkeit der Substanz bis August 2022 angelegt. Seit Mitte Februar 2022 wurden durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Rahmen der sog. „Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung“ (MedBVSV) begrenzte Kontingente des Arzneimittels Tixagevimab/Cilgavimab zur Prophylaxe von COVID-19 für bestimmte Personengruppen zur Verfügung gestellt [98].

Aufgrund der Anzahl der Durchbruchinfektionen wurde eine prospektive Beobachtung angeschlossen. Positive Voten der zuständigen Ethikkommission lagen jeweils zum Zeitpunkt der Analyse vor (Projekt Nr. 22-0779 und 22-0751).

3.1.2 Patientenauswahl

In die Analyse wurden Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, insbesondere Patienten mit B-Zell-depletierender Therapie und/oder fehlender eigener spezifischer SARS-CoV-2-Antikörper-Produktion, die gemäß der Definition des Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für hochpathogene Erreger (STAKOB) als Hochrisikofaktoren gelten, eingeschlossen, die ab Verfügbarkeit der Substanz die monoklonale Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab intramuskulär als COVID-19-spezifische Präexpositionsprophylaxe (PrEP) erhalten haben.

Es wurden sowohl Patienten ausgewählt, die sich in ambulanter als auch in stationärer Behandlung befanden. Die Patientenauswahl erfolgte über die Dokumentation der Medikamentenabgabe in der Zentralen Krankenhausapotheke der München Klinik Schwabing.

3.1.3 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit der bestätigten Diagnose einer hämatologischen Erkrankung, die nach Vakzinierung eine fehlende oder unzureichende Produktion eigener spezifischer SARS-CoV-2-Antikörper aufwiesen und/oder eine B-Zell-depletierende Therapie erhalten hatten, und die auf Grund dessen die SARS-CoV-2-neutralisierende monoklonale Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab intramuskulär verabreicht bekamen. Die in die Analyse eingeschlossenen Patienten mussten volljährig sein. Die Lebenserwartung der Patienten musste mindestens sechs Monate betragen.

3.1.4 Ausschlusskriterien

Aus der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten, die in der Vorgeschichte die SARS-CoV-2-neutralisierenden monoklonalen Antikörper Casirivimab/Imdevimab erhalten hatten sowie Patienten mit bestätigter COVID-19-Erkrankung zum Zeitpunkt der geplanten Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab (die Diagnosestellung musste mittels PCR-Test erfolgt sein).

3.1.5 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In der Analyse wurden die Daten von insgesamt 86 Patienten ausgewertet. Hiervon waren 32 Patienten (37,2%) weiblich, bei 54 (62,8%) handelte es sich um Männer. Der Altersmedian in diesem Patientenkollektiv betrug 66,5 Jahre mit einer Spannweite von 20-87 Jahren.

3.2 Verwendete Charakteristika

3.2.1 ECOG Performance Status

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde mittels Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status eingeteilt.

Tabelle 1:

ECOG Performance Status

ECOG 0	normal, Aktivität ohne Einschränkungen wie vor der Erkrankung
ECOG 1	ambulant, kann sich selbst versorgen, Einschränkungen bei anstrengenden körperlichen Aktivitäten, leichte Haus- oder Büroarbeit möglich
ECOG 2	ambulant, tagsüber mobil in mehr als 50 % der Zeit, kann sich selbst versorgen, nicht arbeitsfähig
ECOG 3	mehr als 50 % der Zeit bettlägerig, pflegebedürftig
ECOG 4	bettlägerig, stationäre Behandlung erforderlich
ECOG 5	tot

(nach Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.)

3.2.2 Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) wurde für alle Patienten entsprechend folgender Formel berechnet: Körpergewicht (kg) / Körperlänge (m)².

Nach WHO wird Übergewicht als ein BMI ≥ 25 und Adipositas als ein BMI ≥ 30 definiert.

3.2.3 SARS-CoV-2-Infektion

Als SARS-CoV-2-Infektion wurden sowohl ein positiver Antigen-Schnelltest als auch ein positiver PCR-Test gewertet. Bei den Antigenschnelltests handelte es sich sowohl um Selbsttests für den häuslichen Gebrauch als auch um Antigenschnelltests, die in einer Teststation, Praxis oder Klinik durchgeführt wurden. Die PCR-Tests erfolgten dahingegen ausschließlich in einer Klinik oder in einer Teststation.

3.2.4 Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Exposition

Die Definition eines hohen Risikos für eine SARS-CoV-2-Exposition wurde von Levin et al. übernommen [93].

Hierbei gelten als Parameter für ein erhöhtes Expositionsrisiko neben der Tätigkeit als Mitarbeiter im Gesundheitswesen, beim Militär oder als Industriearbeiter, das Wohnen in einer Gemeinschaftseinrichtung (Wohnheim) oder in anderweitig beengten Wohnverhältnissen.

3.2.5 Long-COVID-Syndrom und Post-COVID-Syndrom

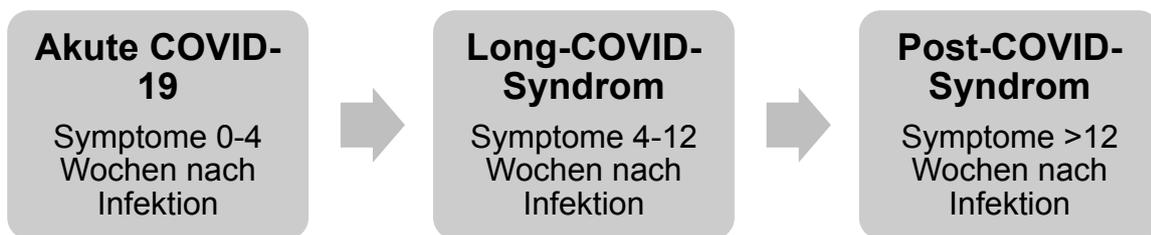
Zur Einteilung in ein Long-COVID- oder ein Post-COVID-Syndrom wurde die Definition der AWMF S1-Leitlinie Long-/Post-COVID (Stand 17.8.2022) herangezogen.

Hiernach gelten folgende Kategorien zur Diagnosestellung eines Long-COVID- oder Post-COVID-Syndroms:

1. Symptome, die nach der akuten COVID-19 oder deren Behandlung fortbestehen.
2. Neue Symptome, die nach dem Ende der akuten Phase auftreten, aber als Folge der SARS-CoV-2-Infektion verstanden werden können.
3. Die Verschlechterung einer vorbestehenden Erkrankung in Folge einer SARS-CoV-2-Infektion.

Abbildung 1

Definition des Long-COVID- und Post-COVID-Syndrom nach Symptombdauer



(nach AWMF-Leitlinie Long-/Post-COVID (Stand 17.8.2022))

3.3 Erhobene Parameter

Zu den erfassten Parametern gehören die Anzahl der Durchbruchinfektionen mit SARS-CoV-2 sowie der Verlauf und die Ausprägung der COVID-19-Erkrankung. Zudem wurden die Antikörpertiter vor und nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab betrachtet.

Weitere untersuchte Parameter waren Nebenwirkungen nach Verabreichung von Tixagevimab und Cilgavimab, wobei Nebenwirkungen von besonderem Interesse vor allem Blutungsereignisse bei antikoagulierten Patienten waren.

Basisdaten (Alter, Größe, Gewicht, ECOG Performance Status) sowie Daten zur hämatologischen Erkrankung (Art der Erkrankung, Erkrankungsstatus), zur Gesamtzahl der bisherigen Therapielinien, Art der vorangegangenen und derzeitigen Therapien (inklusive B-Zell-depletierender Therapien), zur Anzahl der SARS-CoV-2-Impfungen, zu Vorerkrankungen, Raucherstatus, Antikoagulation, Risikofaktoren für eine Exposition mit SARS-CoV-2 sowie zur Anzahl der Personen im Haushalt der

Patienten wurden aus den Krankenakten entnommen oder bei den Patientenkontakten erhoben und dokumentiert.

3.4 Laborchemische Untersuchungen

3.4.1 Probengewinnung

Die Probengewinnung für die SARS-CoV-2 Antikörpertestung erfolgte im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme aus einer peripheren Vene oder einem Portsystem zur Laborkontrolle während der ambulanten und/oder stationären Vorstellung.

3.4.2 SARS-CoV-2-Antikörper-Testung

Die Messung der SARS-CoV-2-IgG-Antikörper wurde sowohl im krankenhouseigenen Labor der München Klinik durchgeführt sowie in externen Laboren und zur Indikationsstellung für die Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab herangezogen.

Für die Auswertung der Antikörpertiter vor und nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab wurden ausschließlich die in der München Klinik bestimmten SARS-CoV-2-Spike-Antikörpertiter verwendet. Der verwendete Test des Labors war Atellica IM SARS-CoV-2 IgG (sCOVG) von Siemens Healthineers. Bei einem cut-off Index $\geq 1,00$ wurden die Proben als reaktiv (positiv) für SARS-CoV-2-IgG-Antikörper betrachtet. Falsch positive Testergebnisse sind jedoch möglich (Positive percent agreement (PPA) von 95,58%).

3.5 Intramuskuläre Injektion von Tixagevimab und Cilgavimab

Tixagevimab/Cilgavimab wurde entweder in einfacher (jeweils 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab) oder in doppelter Dosierung (jeweils 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab) als intramuskuläre (gluteale) Injektion verabreicht. Die Patienten wurden für 30 Minuten auf Nebenwirkungen nachbeobachtet sowie

angewiesen, sich bei jeglichen Beschwerden innerhalb der nächsten 48 Stunden telefonisch zu melden.

Die Antikoagulation wurde für den jeweiligen Zeitraum entsprechend den Fachinformationen/Leitlinien für die Gabe von intramuskulären Injektionen während der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab pausiert.

3.6 Versorgungsforschung

3.6.1 Erhobene Parameter in der Versorgungsforschung

Zu den in der Versorgungsforschung erhobenen Parametern gehörte neben der Anzahl der Kliniken und Praxen, die die monoklonale Antikörperkombination abgerufen haben, auch die Anzahl der stationär und ambulant behandelten Patienten. Dies wurde der Dokumentation der Zentralen Krankenhausapotheke der München Klinik Schwabing entnommen.

3.7 Anonymisierung der Patientendaten

Nach dem Erstellen einer Excel-Datenbank erfolgte die Verschlüsselung der Patientenfälle mithilfe eines sechsstelligen Nummerncodes.

3.8 Statistische Auswertung und graphische Darstellung der Daten

Die auszuwertenden Daten wurden zunächst in einer Excel-Datenbank gesammelt und anschließend in ein Statistik-Programm übertragen.

Die Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik mit der Software IBM SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics 29). Ergänzend wurde für die graphische Darstellung Microsoft Excel (Version 16.16.27) verwendet.

Häufigkeiten wurden mithilfe von Häufigkeitstabellen berechnet und anschließend graphisch oder tabellarisch aufbereitet.

Um Zusammenhänge zwischen Variablen darzustellen, wurden Kreuztabellen verwendet. Die Signifikanz wurde mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test sowie mit dem Exakten Test nach Fisher und dem t-Test für unabhängige Stichproben sowie dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben berechnet.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 86 Patienten in die Analyse einbezogen. Der Zeitraum erstreckt sich von der Verfügbarkeit von Tixagevimab/Cilgavimab als Präexpositionsprophylaxe im Februar 2022 bis April 2023. Das mediane Follow-up betrug 296,5 Tage ($M=257,3$, $SD=100,8$) mit einer Spannweite von 371 Tagen (13-384).

4.1 Soziodemographische Daten

4.1.1 Altersverteilung

Die Patienten waren im Mittel 65,5 Jahre alt ($Mdn=66,5$, $SD=15,2$), mit einem Maximum von 87 Jahren und einem Minimum von 20 Jahren, wobei die Frauen im Mittel mit 67,7 Jahren ($SD=16,5$) nur wenig älter waren als die männlichen Teilnehmer mit 64,2 Jahren ($SD=14,3$). Die Spannweite bei den weiblichen Teilnehmern betrug 65 Jahre (22-87 Jahre), bei den Männern 66 Jahre (20-86 Jahre).

4.1.2 Geschlechtsverteilung

Der Anteil der Frauen war mit 37,2% (32/86 Patienten) deutlich niedriger als der Anteil der Männer mit 62,8% (54/86 Patienten).

4.1.3 Anzahl der Personen im Haushalt

Bei 69/86 (80,2%) der Patienten konnte die Anzahl der Personen im Haushalt dokumentiert werden. Im Mittel lebten die Patienten in einem Haushalt mit insgesamt 2,2 Personen ($SD=1$). Die minimale Anzahl der Haushaltsmitglieder betrug eins, maximal lebten fünf Personen in einem Haushalt zusammen.

4.1.4 Risikofaktoren für eine erhöhte SARS-CoV-2-Exposition

Für 72/86 (83,7%) der Patienten konnte dokumentiert werden, ob Risikofaktoren für eine erhöhte SARS-CoV-2-Exposition bestanden. Dies war lediglich bei 2/86 (2,3%) der Patienten der Fall.

4.2 Patientencharakteristika

4.2.1 ECOG Performance Status

84/86 (97,7%) der Patienten wiesen eine ECOG Performance Status von 0 oder 1 auf. 2/86 (2,3%) hingegen hatten einen ECOG Performance Status von 2 oder höher.

4.2.2 Body Mass Index

Der Body Mass Index betrug bei den ausgewerteten Patienten im Mittel 24,9 ($SD=4,7$). Der niedrigste Wert für den BMI betrug 14,5, der höchste Wert 44,1. Bei 2/86 (2,3%) der Patienten konnte der BMI aufgrund fehlender Werte nicht berechnet werden.

4.2.3 Komorbiditäten

In Tabelle 2 und 3 sind die Komorbiditäten der Patienten aufgeführt, welche ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 darstellen sowie Angaben zum Raucherstatus. Einige der Patienten hatten mehrere Risikofaktoren.

Tabelle 2*Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf*

	N	%
Arterieller Hypertonus	36	41,9%
Kardiovaskuläre Erkrankung	32	37,2%
Chronische Lungenerkrankung	13	15,1%
Diabetes mellitus	6	7,0%
Chronische Nierenerkrankung	3	3,5%
Chronische Lebererkrankung	0	0%

Tabelle 3*Raucherstatus*

	N	%
Kein Nikotinabusus	68	79,1%
Nikotinabusus	6	7,0%
Fehlend	12	14,0%

4.2.4 COVID-19-Infektion vor Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab

12/86 (14%) der Patienten hatten bereits vor der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab eine Infektion mit SARS-CoV-2 durchgemacht.

4.2.5 COVID-19-Impfung

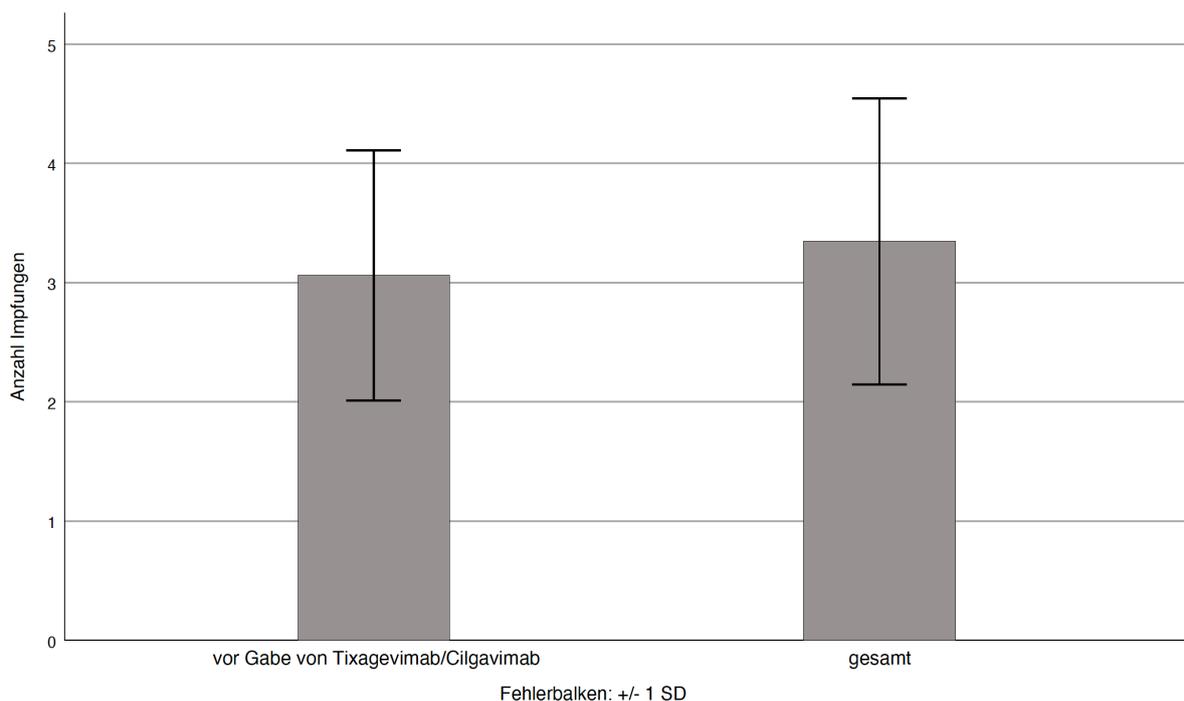
Für 66/86 (76,7%) der Patienten konnte die Anzahl der COVID-19-Impfungen vor der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab ermittelt werden. Im Mittel erhielten die Patienten 3,1 Impfungen ($SD=1$). Die minimale Anzahl der Impfungen betrug 0, die maximale Anzahl 5, der Median lag bei 3 COVID-19-Impfungen.

Für insgesamt 57/86 (66,3%) der Patienten konnte auch die Gesamtzahl der erhaltenen COVID-19-Impfungen (Anzahl der Impfungen vor und nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab) festgehalten werden. Im Mittel erhielten die Patienten 3,5 Impfungen ($SD=1,2$), bei einem Minimum von 0 Impfungen und einem Maximum von 6 Impfungen. Der Median lag bei 4 COVID-19-Impfungen.

Die mittlere Anzahl der COVID-19-Impfungen vor der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab und sowie der Gesamtzahl der Impfungen ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2

Mittlere Anzahl der COVID-19-Impfungen vor Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab und mittlere Gesamtanzahl der COVID-19-Impfungen (vor und nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab)



4.2.6 Tixagevimab/Cilgavimab-Dosis und Zeitpunkt der Gabe

54/86 (62,8%) der Patienten erhielten eine Dosis von 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab. 32/86 (37,2%) der Patienten hingegen, entsprechend der geänderten Empfehlung der FDA und der STIKO, eine Dosis von 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab.

Dies ist in Abbildung 3 dargestellt. Zudem werden in Abbildung 4 die Zeitpunkte abgebildet, zu denen die Gabe von jeweils 150 mg Tixagevimab/Cilgavimab und die Gabe von jeweils 300 mg Tixagevimab/Cilgavimab erfolgte.

Abbildung 3

Anzahl der Patienten mit Tixagevimab/Cilgavimab-Dosis 150 mg / 150 mg und 300 mg / 300 mg

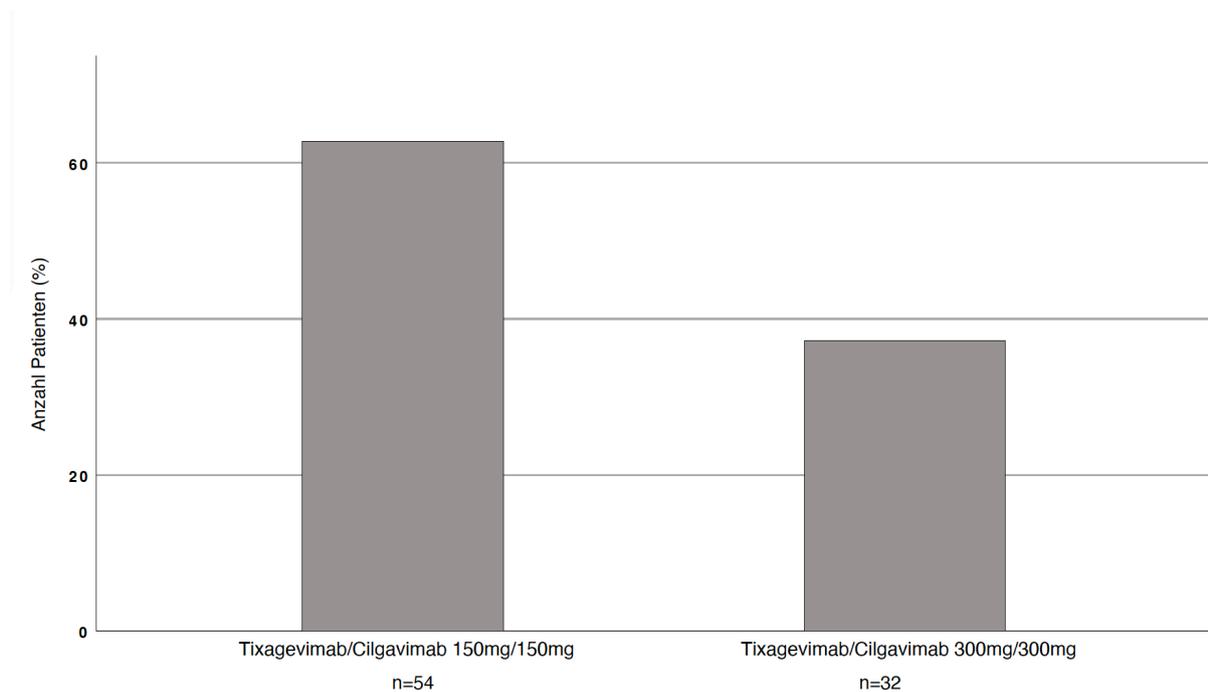
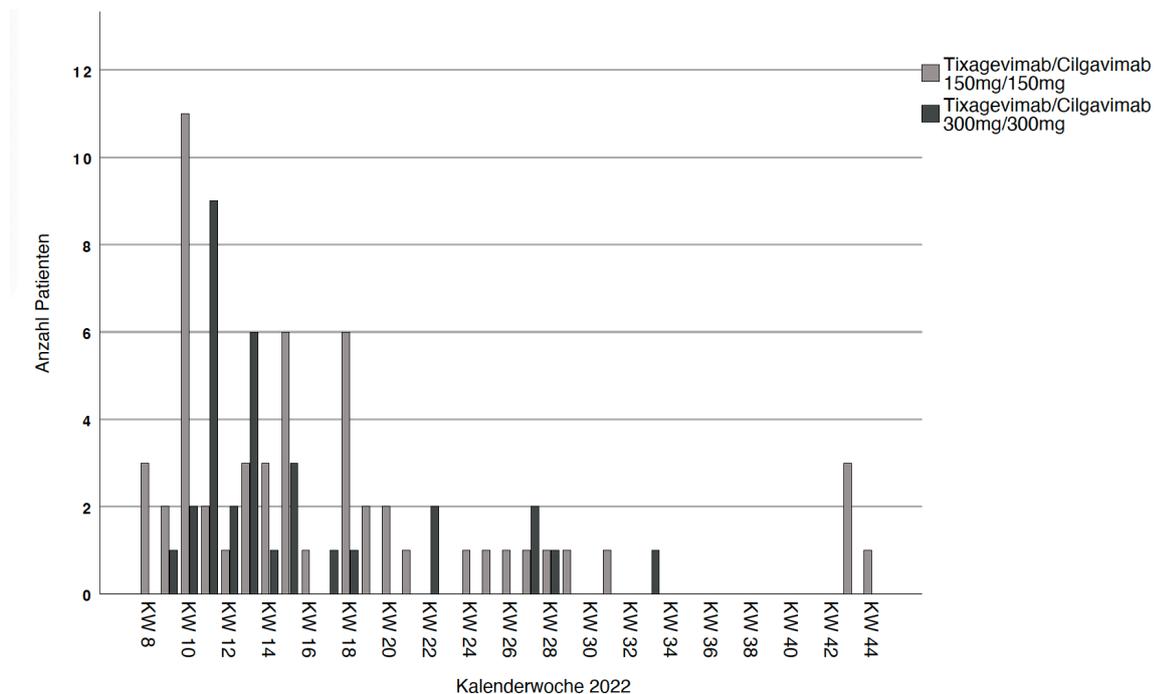


Abbildung 4

Zeitpunkte der Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe, unterschieden nach Dosis 150 mg / 150 mg und 300 mg / 300 mg (von KW 8, 2022 bis KW 44, 2022)



4.2.7 Anzahl der Gaben von Tixagevimab/Cilgavimab

18/86 Patienten (20,9%) erhielten im Verlauf eine zweite Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab. Bei 15/86 (17,4%) der Patienten konnte diese Information nicht erhoben werden.

4.2.8 Testverfahren zum Nachweis einer COVID-19-Durchbruchinfektion

Das Testverfahren zum Nachweis der COVID-19-Durchbruchinfektion konnte in 14/19 (73,7%) der Fälle ermittelt werden. 5/14 (35,7%) dieser Infektionen wurden über einen Antigen-Schnelltest (Selbsttest für zuhause) festgestellt, 3/14 (21,4%) über einen Antigen-Schnelltest in einer Klinik, in der Hausarztpraxis oder in einer Teststation, 6/14 (42,9%) der Infektionsnachweise erfolgten über einen PCR-Test.

4.2.9 Einnahme von COVID-spezifischer antiviraler Medikation

Bei 14/19 (73,7%) der Patienten konnte erfragt werden, ob bei COVID-19-Durchbruchinfektion Nirmatrelvir/Ritonavir oder eine andere COVID-spezifische antivirale Medikation eingenommen wurde. Dies war bei 8/14 (57,1%) dieser Patienten der Fall (davon hatten alle Patienten Nirmatrelvir/Ritonavir erhalten), wohingegen 6/14 (42,9%) der Patienten keinerlei COVID-spezifische antivirale Therapie erhalten hatten.

4.2.10 Antikoagulation

In 24/86 (27,9%) der Fälle erhielten die Patienten eine Antikoagulation als Dauermedikation. Dabei handelte es sich um ein DOAK (Direktes Orales Antikoagulans), Phenprocoumon, ein niedermolekulares Heparin, Aspirin und Clopidogrel. Ein Patient nahm eine Kombination aus einem DOAK und Clopidogrel ein. Die Häufigkeitsverteilung der Antikoagulantien ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4

Häufigkeitsverteilung der Antikoagulantien

	N	%
Keine Antikoagulation	62	72,1%
DOAK	12	14,0%
ASS und / oder Clopidogrel	7	8,1%
Niedermolekulares Heparin	3	3,5%
Phenprocoumon	1	1,2%
DOAK und Clopidogrel	1	1,2%

4.3 Hämatologische Diagnose und Erkrankungsstatus

4.3.1 Hämatologische Diagnose

In Tabelle 5 ist die Häufigkeitsverteilung der hämatologischen Diagnosen der ausgewerteten Patienten dargestellt.

Tabelle 5

Häufigkeitsverteilung der hämatologischen Diagnosen

	N	%
CLL/SLL/MBL	33	38,4%
FL	16	18,6%
MCL	7	8,1%
WM	5	5,8%
MZL	2	2,3%
Indolentes Lymphom, nicht näher klassifizierbar	1	1,2%
MM	3	3,5%
DLCBL	4	4,7%
T-NHL	1	1,2%
HD	2	2,3%
AML	2	2,3%
ALL	1	1,2%
Andere	9	10,5%

CLL (Chronische lymphatische Leukämie), SLL (Small Lymphocytic Lymphoma), MBL (Monoklonale B-Zell Lymphozytose), FL (Follikuläres Lymphom), MCL (Mantelzell-Lymphom), WM (Morbus Waldenström), MZL (Marginalzonen-Lymphom), MM (Multiples Myelom), DLBCL (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom), T-NHL (T-Non-Hodgkin-Lymphom), HD (Morbus Hodgkin), AML (Akute Myeloische Leukämie), ALL (Akute Lymphatische Leukämie)

Den Hauptteil stellten mit 64/86 (74,4%) der Patienten diejenigen mit einem indolenten Lymphom dar, 33/86 (38,4%) der Patienten hatten die Diagnose einer CLL/SLL/MBL.

4.3.2 Erkrankungsstatus

31/86 (36%) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab in einer kompletten Remission ihrer hämatologischen Erkrankung. 30/86 (34,9%) der Patienten hatten bereits ein Therapieansprechen gezeigt, 24/86 Patienten (27,9%) hatten eine aktive Erkrankung. Bei einem Patienten konnte der Erkrankungsstatus zum Zeitpunkt der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab nicht dokumentiert werden.

4.4 Hämatologische Therapie

Bei 85/86 (98,8%) Patienten konnte festgehalten werden, ob und in welchem Zeitraum eine Therapie mit einem B-Zell-depletierenden Antikörper erfolgte. Bei ebenso vielen Patienten liegt die Information vor, ob sie zum Zeitpunkt der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab jegliche hämatologische Therapie (inklusive B-Zell-depletierender Therapie) erhalten haben. Für den Zeitraum 0-6 Monate nach Therapie und >6-12 Monate nach Therapie liegen bei 84/86 (97,7%) bzw. 83/86 (96,5%) der Patienten Daten vor.

4.4.1 B-Zell-depletierende Antikörpertherapie

Zum Zeitpunkt der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab erhielten 27/86 (31,4%) der Patienten eine Therapie mit einem B-Zell-depletierenden Antikörper (Rituximab oder Obinutuzumab). 38/85 (44,7%) der Patienten hatten einen B-Zell-depletierenden Antikörper innerhalb von 6 Monaten vor der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab erhalten, 40/85 (47,1%) der Patienten innerhalb von 12 Monaten. In der Gruppe der Patienten, die einen B-Zell-depletierenden Antikörper innerhalb von 12 Monaten erhalten hatten, sind auch diejenigen Patienten vertreten, die diesen innerhalb von 6 Monaten, bzw. zum Zeitpunkt der Gabe des monoklonalen Antikörpers erhalten haben. Dies gilt entsprechend auch für die Gruppe der Patienten, die innerhalb von 6 Monaten vor Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab eine B-Zell-depletierende Therapie erhalten haben.

4.4.2 Hämatologische Therapie und Anzahl der Therapielinien

47/86 (54,7%) der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab eine hämatologische Therapie erhalten. Innerhalb der letzten 6 Monate vor Gabe waren es 55/84 (65,5%), darin sind auch die Patienten vertreten, die zum Zeitpunkt der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab eine hämatologische Therapie erhalten haben; bei 19/83 (22,9%) der Patienten war die letzte Therapie mehr als 6 Monate her.

Jeweils 2/86 (2,3%) der Patienten wurden innerhalb von 12 Monaten vor Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe entweder autolog oder allogene Stammzelltransplantiert.

Die Anzahl der hämatologischen Therapielinien betrug im Mittel 1,6 ($SD=1,5$) bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 8 Therapielinien. Der Median lag bei einer Therapielinie.

4.5 Nebenwirkungen nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab

Informationen zu Nebenwirkungen nach der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab konnten bei 56/86 (65,1%) Patienten dokumentiert werden. Davon hatten 28/56 (50%) der Patienten eine Dosis von jeweils 150 mg Tixagevimab/Cilgavimab erhalten und ebenfalls 28/56 (50%) der Patienten die Dosis von jeweils 300 mg. 46/56 (82,1%) der Patienten berichteten über keinerlei Nebenwirkung, 8/56 (14,3%) der Patienten über jeweils eine Nebenwirkung, 2/56 (3,6%) der Patienten berichteten über mehr als eine Nebenwirkung (ein Patient über zwei Nebenwirkungen, ein Patient über drei Nebenwirkungen). Insgesamt war die Anzahl der Nebenwirkungen gering, die häufigste Nebenwirkung waren lokale Symptome an der Injektionsstelle (zwei Patienten berichteten über Empfindlichkeitsstörungen an der Injektionsstelle, ein Patient über eine Rötung und zwei Patienten über Schmerzen nach der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab). Diese Nebenwirkungen waren selbstlimitierend. Auch bei Patienten mit einer Antikoagulation kam es in keinem Fall zu einer lokalen Blutungskomplikation. Eine Patientin mit Neuralgie im Trigeminusgebiet rechts musste stationär behandelt werden. Die Neuralgie wurde durch die behandelnden Kollegen der Neurologie als assoziiert mit der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab gewertet.

Kardiale Ereignisse fanden nach Präexpositionsprophylaxe nicht statt. Es traten keine Todesfälle auf. Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Zwischen der Dosis von jeweils 150 mg Tixagevimab/Cilgavimab und jeweils 300 mg Tixagevimab/Cilgavimab ergab sich bei keiner der Nebenwirkungen ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 6

Anzahl der Nebenwirkungen nach Injektion von Tixagevimab/Cilgavimab sowie unterteilt nach Dosis von Tixagevimab/Cilgavimab

	N	%	150 mg Tix/Cil	300 mg Tix/Cil	<i>p</i>
Lokal an Injektionsstelle	5	8,9%	1	4	.352
Kopfschmerzen	2	3,6%	1	1	1
Gliederschmerzen	1	1,8%	0	1	1
Müdigkeit	1	1,8%	0	1	1
Schwindel	1	1,8%	0	1	1
Neuralgie	1	1,8%	0	1	1
Fieber	1	1,8%	1	0	1
Lymphknoten-Schwellung	0	0%	0	0	
Sonstige	1	1,8%	1	0	

Ein CTC-Grad (Common Toxicity Criteria) wurde den Nebenwirkungen retrospektiv zugeordnet. Alle Nebenwirkungen außer der Neuralgie waren vom Grad 1. Bei der Neuralgie handelt es sich um eine Nebenwirkung vom CTC-Grad 3.

Die Neuralgie stellt ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dar. Diese trat 3 Tage nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab auf. Die Patientin wurde über mehrere Tage bei Schmerzen und Parästhesien rechts temporal stationär behandelt und erhielt Schmerzmedikamente. Mittels cMRT, Elektrophysiologie und Liquorpunktion konnten weitere mögliche Ursachen ausgeschlossen werden.

4.6 Durchbruchinfektionen

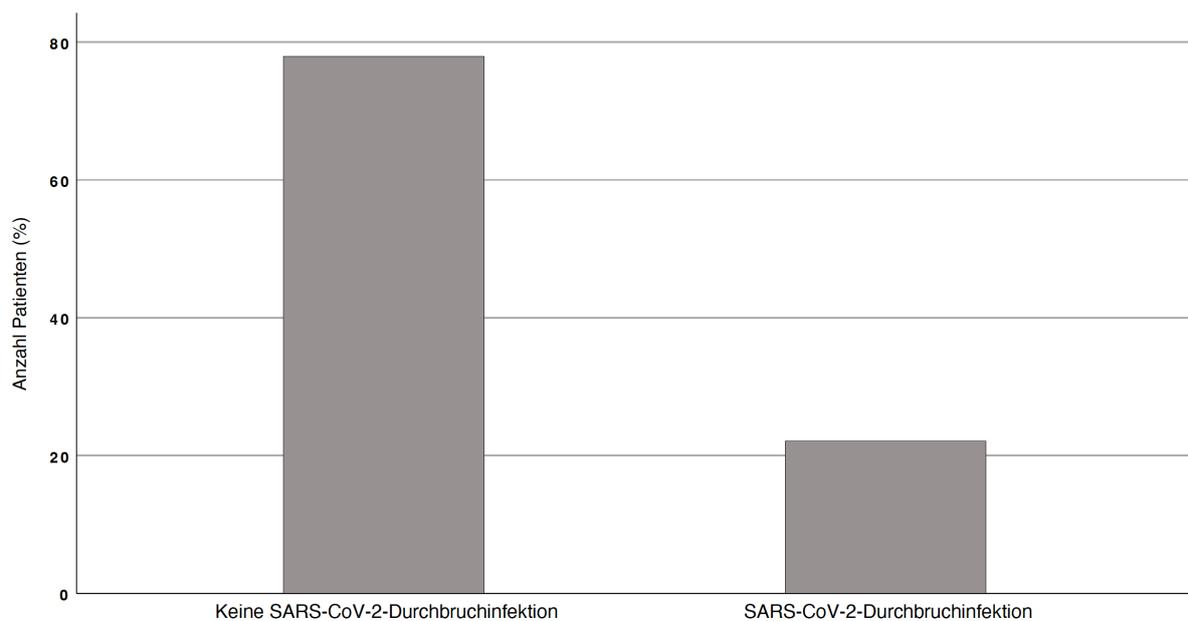
In diesem Abschnitt wurden aufgrund der Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab über 6 Monate nur Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab eine SARS-CoV-2-Infektion hatten, in die Auswertung miteinbezogen.

4.6.1 Anzahl und Zeitpunkt der Durchbruchinfektionen

Bei 19/86 (22,1%) der Patienten wurde eine Infektion mit SARS-CoV-2 innerhalb von 6 Monaten nachgewiesen (Abbildung 5). In Abbildung 6 ist der Zeitpunkt der Infektion (in Tagen) nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab dargestellt.

Abbildung 5

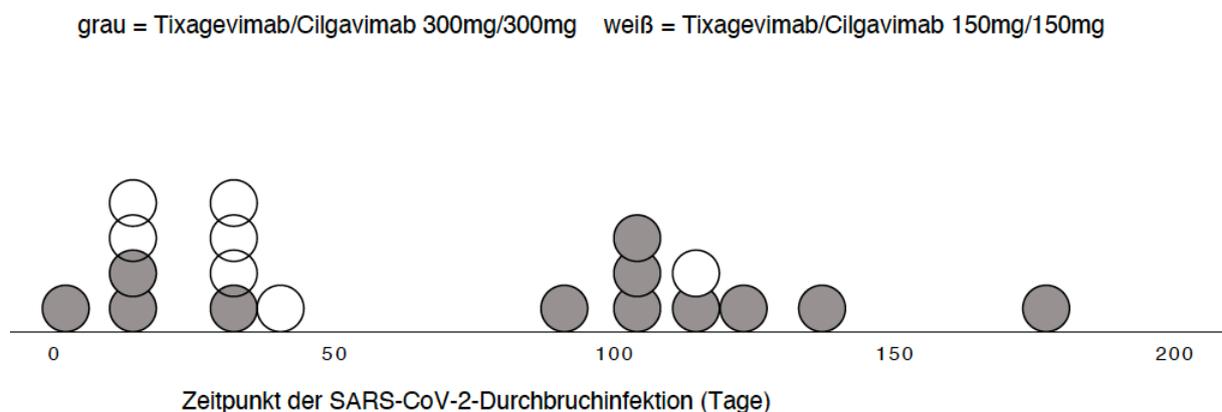
Häufigkeit der SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von 6 Monaten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab



Im Mittel trat die Durchbruchinfektion nach 68,1 Tagen auf ($SD=52,9$). Der Median lag bei 37 Tagen, die Spannweite betrug 175 Tage (2-177). 10/19 (52,6%) der Patienten hatten die Durchbruchinfektion vor Tag 50 nach Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe, 7/19 (36,8%) der Patienten zwischen Tag 100 und Tag 150, 1/19 (5,3%) der Patienten an Tag 91, 1/19 (5,3%) der Patienten an Tag 177.

Abbildung 6

Zeitpunkt der SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion in Tagen nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab



Bezüglich einer Durchbruchinfektion konnten für den Zeitraum 0-3 Monate nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab alle 86 Patienten ausgewertet werden. Für den Zeitraum >3-6 Monate nach Tixagevimab/Cilgavimab gelang dies bei 65/86 (75,6%) der Patienten.

Innerhalb von 3 Monaten hatten 11/86 (12,8%) der Patienten eine Durchbruchinfektionen. Innerhalb von >3-6 Monaten 10/65 (15,4%) der Patienten, wobei 2 Patienten innerhalb von 0-3 Monaten und innerhalb von >3-6 Monaten eine COVID-19-Infektion hatten. Dies ist in Tabelle 7 aufgeführt.

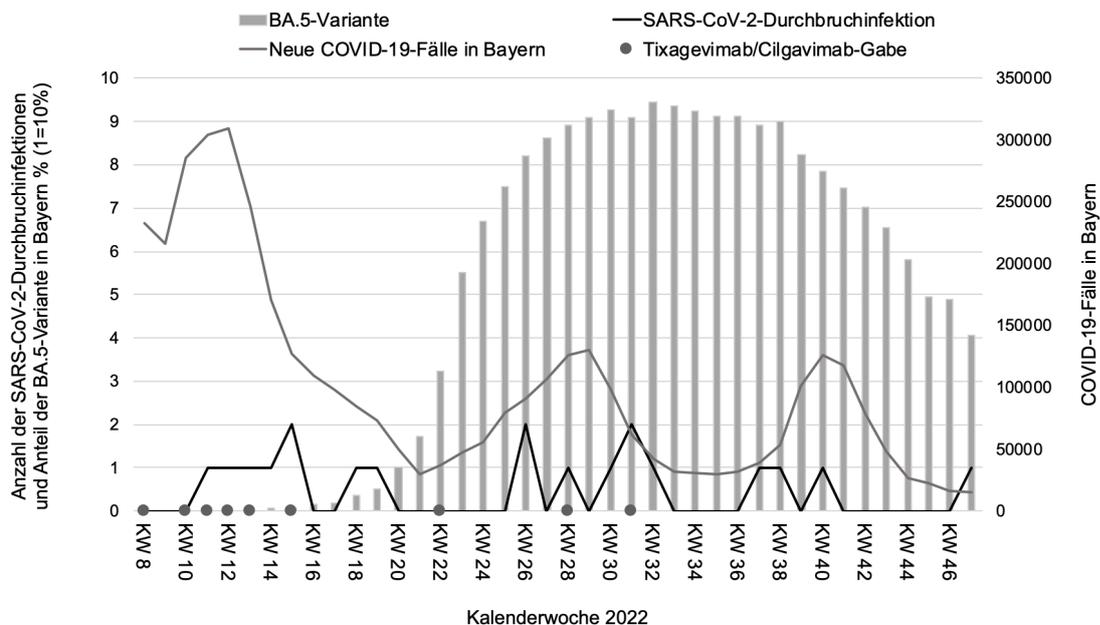
Tabelle 7

Anzahl der SARS-CoV-2-Durchbruchinfektionen innerhalb von 3 Monaten und innerhalb von >3-6 Monaten

	COVID-19 innerhalb 3 Monate		COVID-19 innerhalb >3-6 Monate	
	N	%	N	%
Ja	11	12,8	10	15,4
Nein	75	87,2	55	84,6

Abbildung 7

Darstellung der vorherrschenden Variante und Inzidenzen mit den Zeitpunkten der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab und dem Zeitpunkt der SARS-CoV-2-Infektion (adaptiert nach Davis et al. 2023)



Anmerkung: Die Anzahl der neuen COVID-19-Fälle sowie der Anteil der Omikron-Variante BA.5 wurden vom Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) und vom Molekulargenetischen SARS-CoV-2-Überwachungsnetzwerk in Bayern (Bay-VOC) übernommen.

Bei 8/19 (42,1%) der ersten Durchbruchinfektionen war die Variante Omikron_BA.2 in Deutschland vorherrschend, bei 11/19 (57,9%) der Infektionen Omikron_BA.5. Während der beiden zweiten Durchbruchinfektionen herrschte in Deutschland ebenfalls die Variante Omikron_BA.5 vor.

4.6.2 Symptome bei Durchbruchinfektion

Bei 14/19 (73,7%) der SARS-CoV-2-positiven Patienten konnten die Symptome der COVID-19-Infektion erfragt werden.

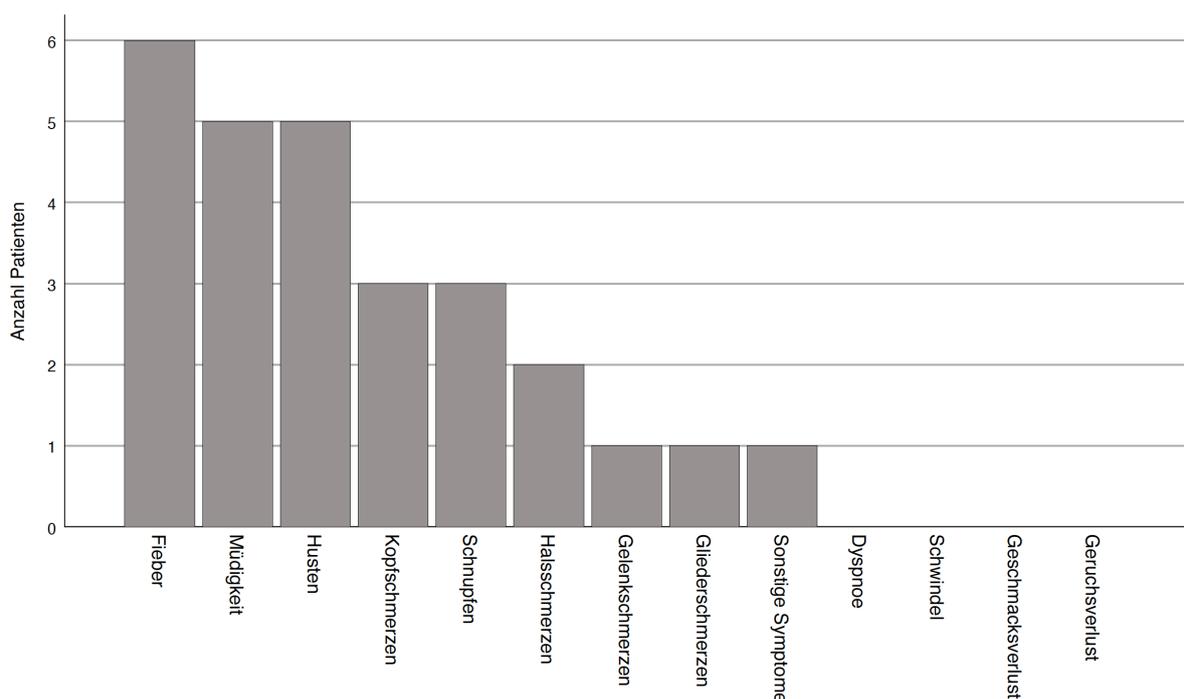
Am häufigsten berichteten die Patienten über Fieber (6/14 der Patienten (42,9%)), gefolgt von Müdigkeit und Husten (jeweils 5/14 der Patienten (35,7%)). Im Mittel hatten die Patienten 1,9 Symptome ($SD=1,4$).

2/14 (14,3%) der Patienten hatten eine asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion. Die maximale Anzahl von Symptomen betrug 5. Der Median lag bei 2.

Die Anzahl der Patienten pro Symptom ist in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8

Symptome bei SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion

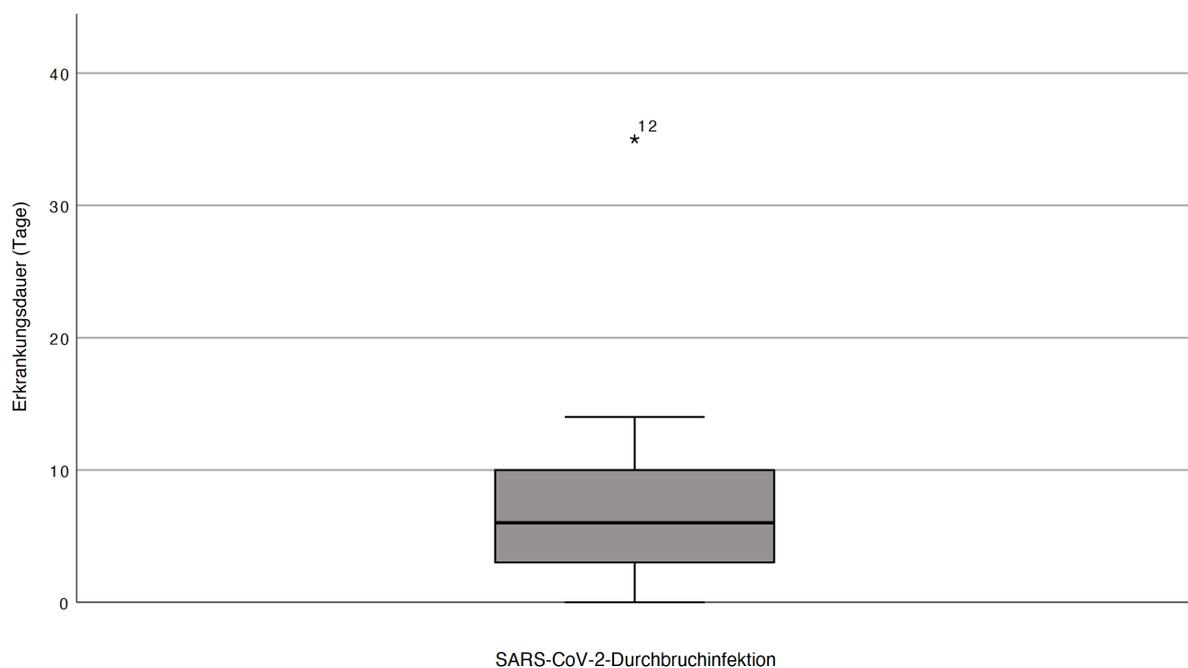


4.6.3 Erkrankungsdauer

Für 14/19 (73,7%) der Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion konnte die Erkrankungsdauer dokumentiert werden. Diese ist in Abbildung 9 dargestellt. Im Mittel hatten die Patienten 8,4 Tage lang Symptome ($SD=8,9$), bei einem Minimum von 0 Tagen und einem Maximum von 35 Tagen. Der Median lag bei 6 Tagen.

Abbildung 9

Mittlere Erkrankungsdauer bei SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion



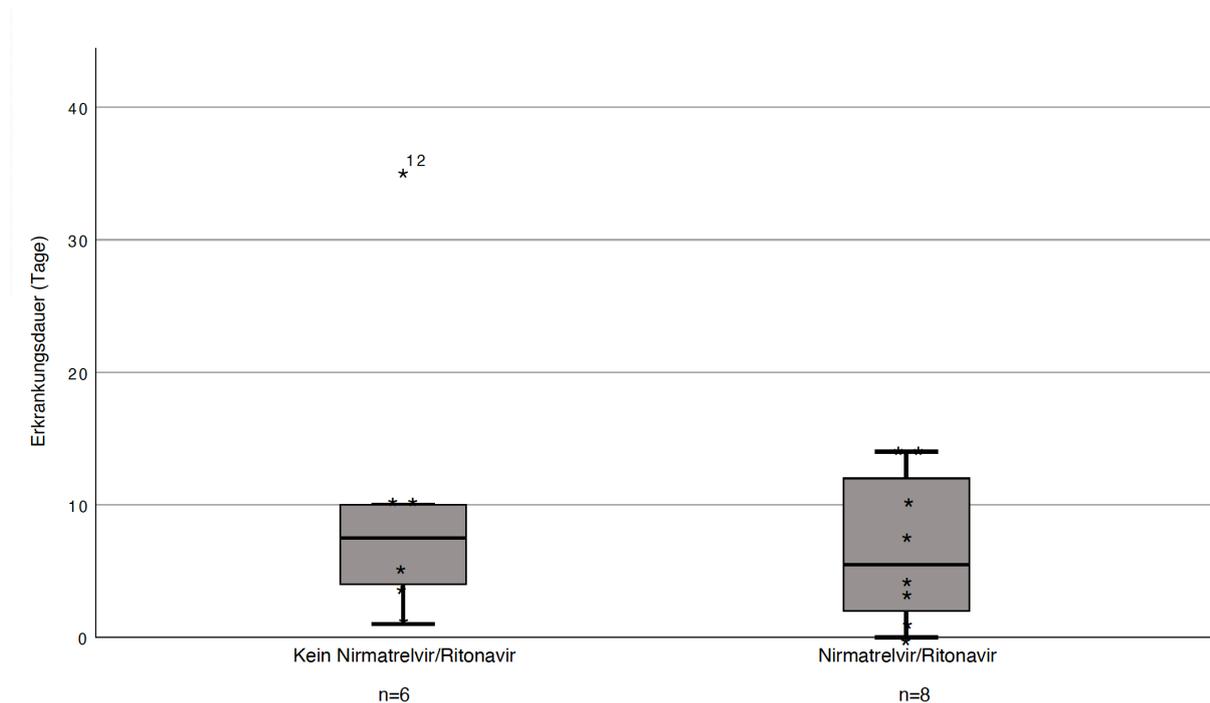
4.6.4 Erkrankungsdauer bei Einnahme von Nirmatrelvir/Ritonavir

Die Erkrankungsdauer mit und ohne Einnahme von Nirmatrelvir/Ritonavir wurde für Patienten, für die eine COVID-19-Durchbruchinfektion dokumentiert wurde, ausgewertet. Sie unterschied sich zwischen den Patienten, die Nirmatrelvir/Ritonavir eingenommen haben und denjenigen, die keine erkrankungsspezifische Medikation erhalten haben, nicht signifikant ($p=.46$). Bei Patienten, die kein Nirmatrelvir/Ritonavir eingenommen haben, betrug die Erkrankungsdauer im Mittel 10,8 Tage ($SD=12,4$),

bei einem Minimum von einem Tag und einem Maximum von 35 Tagen. Der Median lag bei 7,5 Tagen. Die mit Nirmatrelvir/Ritonavir therapierten Patienten waren im Mittel 6,6 Tage erkrankt ($SD=5,6$), bei einem Minimum von 0 Tagen und einem Maximum von 14 Tagen. Der Median lag bei 5,5 Tagen. Dies ist in Abbildung 10 dargestellt.

Abbildung 10

Erkrankungsdauer mit und ohne die Einnahme von Nirmatrelvir/Ritonavir



4.6.5 Stationäre oder ambulante Versorgung bei Durchbruchinfektion

Bei 15/19 (78,9%) der Patienten konnte ermittelt werden, ob sie ambulant oder stationär behandelt wurden. Nur 1/15 (6,7%) dieser Patienten musste stationär versorgt werden. Es gab einen Todesfall (dabei handelt es sich um denselben Patienten).

4.6.6 Long-COVID-Syndrom / Post-COVID-Syndrom

2/14 (14,3%) der Patienten berichteten über fortbestehende Symptome mehr als 4 Wochen (Definition Long-COVID) nach SARS-CoV-2-Infektion, 1/14 (7,1%) Patienten hatte Symptome über mehr als 12 Wochen (Definition Post-COVID) hinaus. Das Symptom war bei einem Patienten Husten, bei einem weiteren Patienten Müdigkeit.

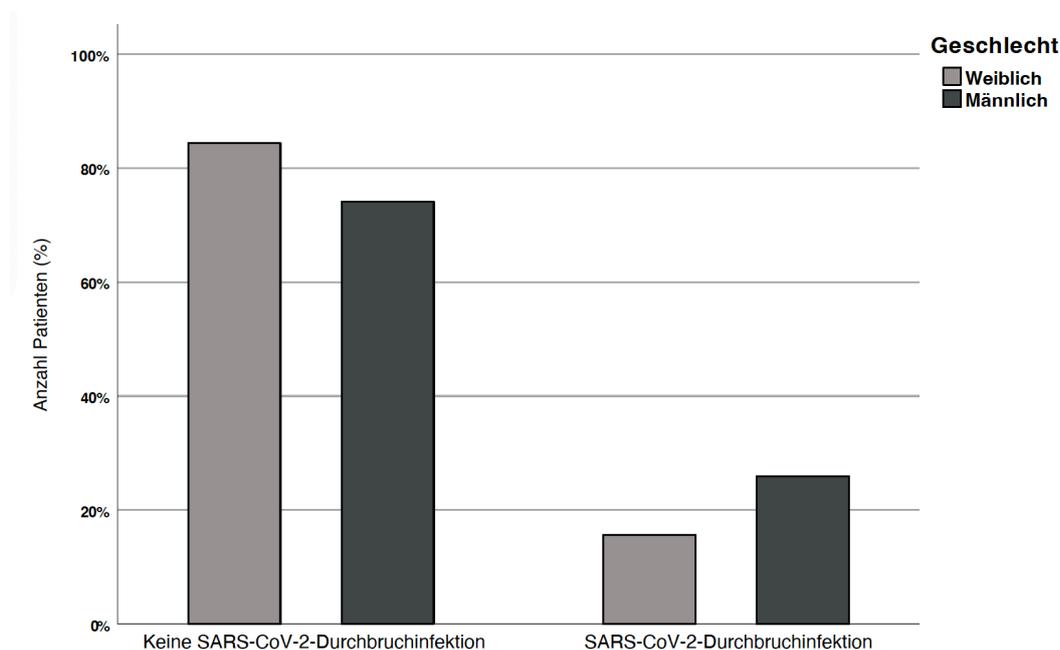
4.7 Untersuchung möglicher Einflussfaktoren für eine Durchbruchinfektion

4.7.1 Einflussfaktor Geschlecht

Zwischen dem Geschlecht und einer SARS-CoV-2-Infektion zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=.266$). 14/54 (25,9%) der Männer und 5/32 (15,6%) der Frauen hatten innerhalb von 180 Tagen eine nachgewiesene Infektion mit SARS-CoV-2. In Abbildung 11 ist der Anteil der SARS-CoV-2-positiven Patienten nach Geschlecht dargestellt.

Abbildung 11

Anteil der SARS-CoV-2-positiven Patienten nach Geschlecht



4.7.2 Einflussfaktor Alter

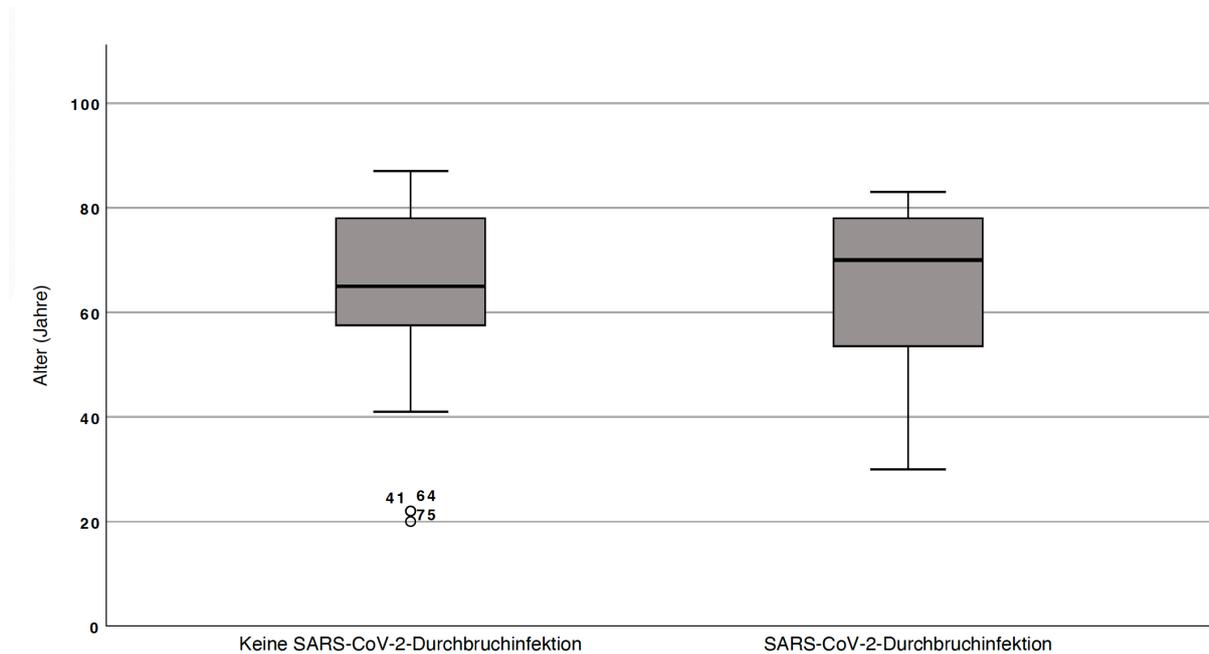
Im Mittel betrug das Alter bei den SARS-CoV-2-nicht-infizierten Patienten 65,6 Jahre ($SD=15,0$). Der Median lag bei 65,0 Jahren, die Spannweite betrug 67 Jahre. Bei den

SARS-CoV-2-positiven Patienten betrug das Alter im Mittel 65,2 Jahre ($SD = 16,2$), bei einem Median von 70,0 Jahren und einer Spannweite von 53 Jahren. Der Unterschied im mittleren Alter der Patienten war nicht signifikant ($p = .996$).

Abbildung 12 zeigt das mittlere Alter unterschieden nach SARS-CoV-2-Infektion.

Abbildung 12

Vergleich mittleres Alter (Jahre) bei Patienten mit und ohne SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion



4.7.3 Einflussfaktor Body Mass Index

Der mittlere BMI-Wert betrug bei Patienten mit einer Durchbruchinfektion innerhalb von 6 Monaten 25,4 (Median 24,8) versus 24,7 (Median 24,2) bei Patienten, die keine Durchbruchinfektion hatten. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = .302$).

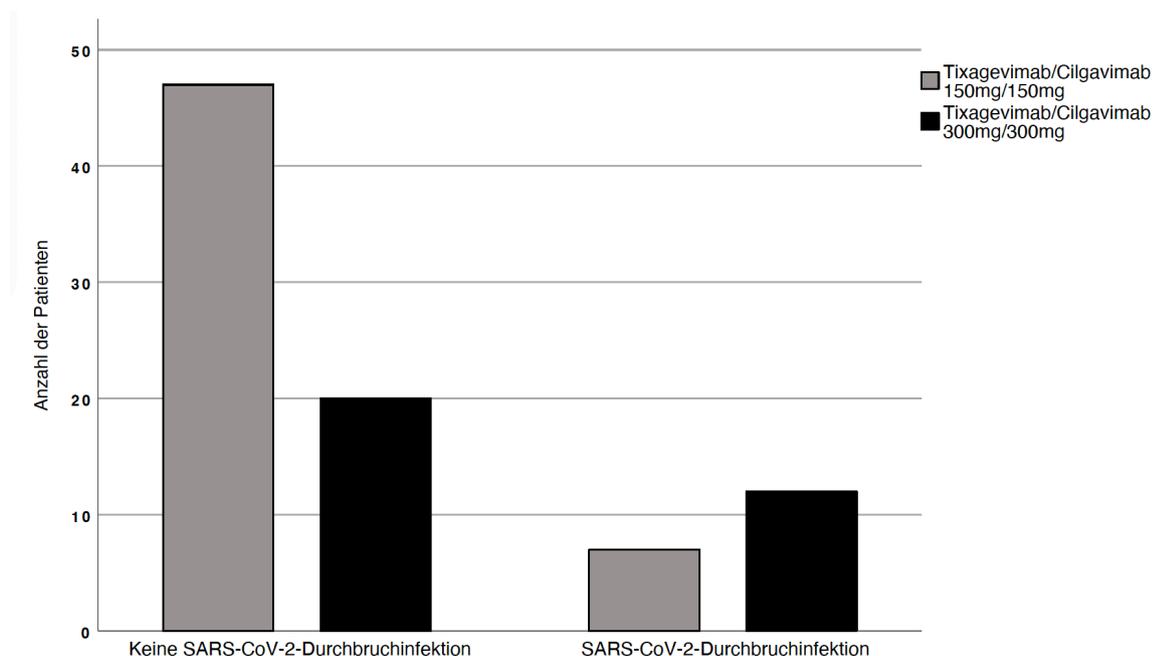
4.7.4 Einflussfaktor Tixagevimab/Cilgavimab-Dosis

12/19 (63,2%) der Patienten mit einer SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion hatten eine Dosis von 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab erhalten. 7/19 (36,8%) eine Dosierung von jeweils 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab.

Von den Patienten, die eine einfache Dosis erhalten haben (54/86 (62,8%)), hatten 7/54 (13,0%) eine Durchbruchinfektion, von den Patienten mit einer doppelten Dosis (32/86 (37,2%) der Patienten) waren dies 12/32 (37,5%) der Patienten. Dieses Ergebnis ist signifikant (* p =.008).

Abbildung 13

Anzahl der SARS-CoV-2-Durchbruchinfektionen nach Dosierung von Tixagevimab/Cilgavimab



Patienten mit einer doppelten Dosis (300 mg / 300 mg Tixagevimab/Cilgavimab) hatten etwas häufiger die Diagnose einer CLL (in 14/32 (43,8%) der Fälle im Vergleich zu 19/54 (35,2%) der Fälle bei den Patienten mit einer einfachen Dosis), zudem hatten diese Patienten etwas häufiger eine B-Zell-depletierende Therapie erhalten (17/32 (53,1%) der Patienten innerhalb von 12 Monaten vor Tixagevimab/Cilgavimab im

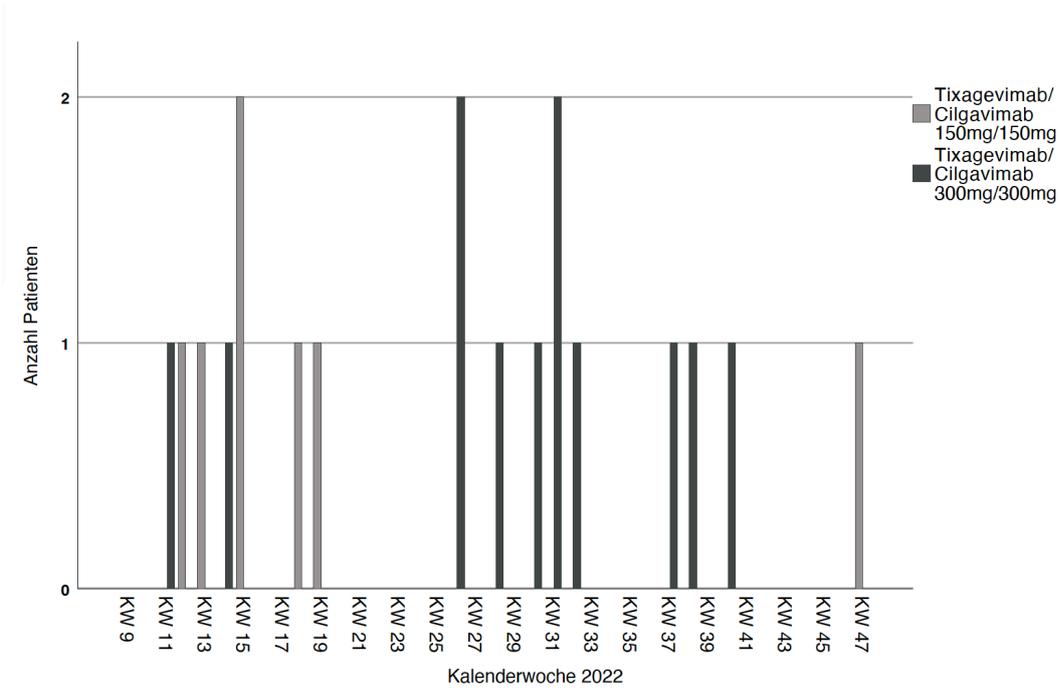
Vergleich zu 23/53 (43,4%) der Patienten), gering häufiger hatten jedoch die Patienten mit einer einfachen Dosis eine aktive Erkrankung (35/53 (66%) der Patienten versus 19/32 (59,4%) der Patienten), 20/32 (62,5%) der Patienten mit einer doppelten Dosis waren unter Therapie zum Zeitpunkt der Präexposition prophylaxe (versus 27/53 (50,9%) Patienten in der Gruppe der Patienten mit einer einfachen Dosis). Bei den Patienten mit einer doppelten Dosis lebten mehr Personen im Haushalt (im Mittel 2,39 versus 2,0). Diese Ergebnisse waren jeweils nicht signifikant.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich lediglich im Alter der Patienten. Im Mittel waren die Patienten, die eine einfache Dosis erhielten, 68,1 Jahre alt, wohingegen die Patienten mit einer doppelten Dosis im Mittel 61,0 Jahre zählten ($p=.031$).

Der Großteil (10/12 (83,3%) der SARS-CoV-2-Infektionen von Patienten, die eine Dosis von Tixagevimab/Cilgavimab 300 mg / 300 mg erhalten hatten, ereigneten sich jedoch kalendarisch betrachtet zu einem deutlich späteren Zeitraum (während des Vorherrschens der Omikron-Variante BA.5) als die Durchbruchinfektionen bei den Patienten mit einer Dosis von jeweils 150 mg Tixagevimab/Cilgavimab. Dies ist in Abbildung 14 dargestellt.

Abbildung 14

Zeitpunkt der Durchbruchinfektionen nach Dosierung von Tixagevimab/Cilgavimab



4.7.5 Einflussfaktor Hämatologische Diagnose

Der Anteil der Patienten, die innerhalb von 6 Monaten eine SARS-CoV-2-Infektion akquirierten, ist für die unterschiedlichen hämatologischen Diagnosen in Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 8

Anzahl der SARS-CoV-2-Durchbruchinfektionen nach hämatologischer Diagnose

	SARS-CoV-2 nicht-infiziert		SARS-CoV-2 positiv	
	N=67	%	N=19	%
CLL/SLL/MBL	24	72,7	9	27,3
FL	10	62,5	6	37,5
MCL	5	71,4	2	28,6
MZL	2	100	0	0
WM	5	100	0	0
Indolentes Lymphom, nicht näher klassifizierbar	1	100	0	0
MM	2	66,7	1	33,3
DLBCL	4	100	0	0
T-NHL	1	100	0	0
HD	2	100	0	0
AML	2	100	0	0
ALL	1	100	0	0
Andere	8	88,9	1	11,1

CLL (Chronische lymphatische Leukämie), SLL (Small Lymphocytic Lymphoma), MBL (Monoklonale B-Zell Lymphozytose), FL (Follikuläres Lymphom), MCL (Mantelzell-Lymphom), WM (Morbus Waldenström), MZL (Marginalzonen-Lymphom), MM (Multiples Myelom), DLBCL (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom), T-NHL (T-Non-Hodgkin-Lymphom), HD (Morbus Hodgkin), AML (Akute Myeloische Leukämie), ALL (Akute Lymphatische Leukämie)

4.7.6 Einflussfaktor Hämatologische Therapie

8/19 (42,1%) Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion hatten zum Zeitpunkt der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab eine B-Zell-depletierende Therapie erhalten. Von

den COVID-19-nicht-infizierten Patienten (67/86 (77,9%)) hatten lediglich 19/67 (28,4%) der Patienten eine B-Zell-Depletion erhalten. 12/18 (66,7%) der Patienten mit einer COVID-19-Infektion hatten innerhalb von 6 Monaten vor der Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe eine B-Zell-Depletion erhalten. Bei den SARS-CoV-2-nicht-infizierten Patienten waren dies nur 26/67 (38,8%). Innerhalb von 12 Monaten erhielten 13/18 (72,2%) der COVID-positiven Patienten eine B-Zell-depletierende Therapie sowie 27/67 (40,3%) der SARS-CoV-2-nicht-infizierten Patienten. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei Patienten, die innerhalb von 6 und 12 Monaten vor Tixagevimab/Cilgavimab einen B-Zell-depletierenden Antikörper erhalten haben hinsichtlich der Zahl der Patienten mit und ohne Durchbruchinfektion ($p=.035$ und $p=.016$).

Tabelle 9

Patienten mit B-Zell-depletierendem Antikörper mit und ohne SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion

	SARS-CoV -2 nicht-infiziert		SARS-CoV -2 positiv		<i>p</i>
	N	%	N	%	
B-Zell-depletierender Antikörper zum Zeitpunkt der Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe	19	28,4	8	42,1	.25
B-Zell-depletierender Antikörper innerhalb 6 Monate vor Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe	26	38,8	12	66,7	.035*
B-Zell-depletierender Antikörper innerhalb 12 Monate vor Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe	27	40,3	13	72,2	.016*

*Im Pearson-Chi-Quadrat-Test der Gruppenvergleiche signifikant für 6 und 12 Monate bei einem Signifikanzniveau von 0,05

Zum Zeitpunkt der Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe hatten 10/19 (52,6%) der Patienten mit einer Durchbruchinfektion jegliche Art einer hämatologischen Therapie erhalten. Innerhalb von 6 Monaten waren es 13/17 (76,5%) der Patienten, mehr als 6 Monate zurückliegend war die letzte Therapie nur bei 3/17 (17,6%) der Patienten.

37/47 (78,7%) der Patienten mit jeglicher hämatologischer Therapie zum Zeitpunkt der Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe hatten keine Durchbruchinfektion. Bei den Patienten, die innerhalb von 6 Monaten eine hämatologische Therapie erhalten haben, erlitten 42/55 (76,4%) keine Durchbruchinfektion, bei Patienten, bei denen die letzte Therapie mehr als 6 Monate her war, waren dies 16/19 (84,2%).

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe keine Therapie erhalten haben, wiesen 29/38 (76,3%) keine Durchbruchinfektion auf, innerhalb von 6 Monaten 25/29 (86,2%), mehr als 6 Monate 50/64 (78,1%). Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Insgesamt hatten 3/86 (3,5%) Patienten zum Zeitpunkt der Präexpositionsprophylaxe einen BCL2-Inhibitor ohne Anti-CD20-Antikörper erhalten. Davon hatte 1/3 (33,3%) Patienten eine Durchbruchinfektion innerhalb von 6 Monaten. Ebenfalls 1/8 (12,5%) Patienten hatte eine Durchbruchinfektion in der Gruppe der Patienten, die einen BTK-Inhibitor ohne Anti-CD20-Antikörper bekamen. Bei dem einzigen in dieser Analyse eingeschlossenen Patienten, der eine Kombination aus einem BCL2-Inhibitor und einem BTK-Inhibitor erhielt, wurde keine Durchbruchinfektion verzeichnet. Aufgrund der geringen Fallzahl kann hier keine weitere statistische Aussage getroffen werden.

Die mittlere Anzahl der Therapielinien betrug sowohl für die Patienten ohne Durchbruchinfektion als auch die Patienten mit einer Durchbruchinfektion jeweils 1,6.

4.7.7 Einflussfaktor Erkrankungsstatus

12/19 (63,2%) der Patienten mit einer Durchbruchinfektion hatten eine aktive Erkrankung, 7/19 (36,8%) der Patienten mit einer Durchbruchinfektion waren in einer kompletten Remission zum Zeitpunkt der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab. Dieses verhielt sich bei den Patienten ohne eine Durchbruchinfektion ähnlich. 42/66 (63,6%) der Patienten hatten eine aktive Erkrankung und 24/66 (36,4%) befanden sich in einer kompletten Remission ($p=.970$). Bei einem Patienten konnte der Erkrankungsstatus nicht ermittelt werden.

4.7.8 Einflussfaktor Komorbiditäten und Erkrankungsdauer

Bei den Patienten mit Komorbiditäten zeigte sich für einen arteriellen Hypertonus, eine kardiovaskuläre Erkrankung, eine chronische Lungenerkrankung, eine chronische Nierenerkrankung sowie für einen Diabetes mellitus eine erhöhte Durchbruchrate, jedoch war diese für keine der genannten Erkrankungen statistisch signifikant.

9/36 (25%) der Patienten mit einem arteriellen Hypertonus hatten eine Durchbruchinfektion (im Vergleich dazu 10/50 (20%) der Patienten ohne einen arteriellen Hypertonus), bezüglich einer kardiovaskulären Erkrankung waren dies 10/32 (31,3%) der Patienten (im Vergleich dazu 9/54 (16,7%) der Patienten ohne eine kardiovaskuläre Erkrankung).

5/13 (38,5%) Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung hatten eine Durchbruchinfektion (im Vergleich dazu 14/73 (19,2%) der Patienten ohne chronische Lungenerkrankung), bei einem Diabetes mellitus waren dies 1/6 (16,7%) Patienten (im Vergleich dazu hatten 18/80 (22,5%) der Patienten ohne eine Diabetes mellitus eine Durchbruchinfektion). 1/3 (33,3%) der Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung erlitt eine Durchbruchinfektion (18/83 (21,7%) der Patienten ohne chronischen Nierenerkrankung).

In Tabelle 10 ist die Erkrankungsdauer bei einer Durchbruchinfektion nach Komorbiditäten aufgeteilt dargestellt. Diese unterschied sich für Patienten mit und ohne eine chronische Lungenerkrankung signifikant.

Tabelle 10

Mittlere Erkrankungsdauer (M) in Tagen bei Durchbruchinfektion (n=14) nach Komorbidität

Komorbidität	Ja		Nein		p
	M	SD	M	SD	
Arterieller Hypertonus	12,6	13,6	6,1	4,5	.518
Kardiovaskuläre Erkrankung	11,7	12,4	6	4,8	.491
Chronische Lungenerkrankung	19,7	13,4	5,4	4,4	.022*
Diabetes mellitus	14	0	8	9,2	.286
Nikotinabusus	10	0	8,2	9,7	.615

*Im Mann-Whitney-U-Test signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05

Anmerkung: Keiner der Patienten mit einer Durchbruchinfektion litt unter einer chronischen Nieren- oder Lebererkrankung

4.7.9 Einflussfaktor Anzahl der Komorbiditäten

Im Mittel hatten Patienten ohne eine SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion innerhalb von 6 Monaten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab 4,9 Komorbiditäten; bei den Patienten mit einer Durchbruchinfektion waren dies 5,1 Komorbiditäten. Hier ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der Komorbiditäten und einer Durchbruchinfektion ($p=.377$).

4.7.10 Einflussfaktor Anzahl der Personen im Haushalt

Die COVID-19-positiven Patienten lebten im Mittel in einem 2,4-Personen-Haushalt, die COVID-19-nicht-infizierten Patienten in einem 2,1-Personen-Haushalt. Die Auswertung war für 69 Patienten möglich. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=.315$).

4.7.11 Einflussfaktor Risikofaktoren

Für 70/86 (81,4%) der Patienten konnten Risikofaktoren für eine Infektion mit SARS-CoV-2 ermittelt werden. 68/70 (97,2%) der Patienten hatten keinerlei Risikofaktoren für eine Infektion mit SARS-CoV-2. 15/70 (21,4%) Patienten ohne Risikofaktoren und 1/2 (50%) Patienten mit Risikofaktoren erlitten eine Durchbruchinfektion ($p=.397$).

4.8 Vergleich der SARS-CoV-2-Infektionen innerhalb von 6 Monaten und nach mehr als 6 Monaten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab

4.8.1 Mittlere Dauer bis zur Durchbruchinfektion

Bei Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von 6 Monaten nach Präexpositionsprophylaxe trat diese im Mittel nach 68,1 Tagen (Median= 37 Tage) auf, wohingegen jene Patienten, die ihre Infektion nach mehr als 6 Monaten hatten, im Mittel nach 255,1 Tagen (Median=250 Tage) erkrankten.

4.8.2 Erkrankungsdauer bei SARS-CoV-2-Infektion

Patienten, die eine SARS-CoV-2-Infektion nach mehr als 6 Monaten hatten, waren im Mittel 18,4 Tage erkrankt ($SD=15,3$). Patienten, die eine Durchbruchinfektion innerhalb von 6 Monaten hatten, waren im Mittel 8,4 Tage krank ($SD=8,9$). Der Unterschied in der Erkrankungsdauer ist statistisch nicht signifikant ($p=.070$).

4.8.3 Ambulante/Stationäre Behandlung und Todesfälle bei SARS-CoV-2-Infektion

3/9 (33,3%) der Patienten mit einer Infektion mehr als 6 Monate nach Präexpositionsprophylaxe mussten stationär behandelt werden. Bei den Patienten mit einer Durchbruchinfektion innerhalb von 6 Monaten war dies 1/15 Patienten (6,7%). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($*p=.130$). In der frühen Gruppe verstarb 1/19 (5,3%) Patienten; in der Gruppe der SARS-CoV-2-Infektionen nach mehr als 6 Monaten verstarben 2/9 (22,2%) Patienten an ihrer Infektion ($*p=.234$).

4.8.4 Symptome bei SARS-CoV-2-Infektion

Bei den Patienten, die ihre SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von 6 Monaten hatten und denen, deren Infektion mehr als 6 Monate nach Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe erfolgte, zeigten sich hinsichtlich der Symptome folgende Unterschiede, die in Tabelle 11 dargestellt sind. Hinsichtlich der Symptome Geschmacks- und Geruchsverlust sowie Dyspnoe ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 11

Vergleich der Symptome bei SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von 6 Monaten und nach mehr als 6 Monaten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab (nicht unterschieden nach Dosierung)

	SARS-CoV-2-Infektion ≤ 6 Monate nach Tixagevimab/Cilgavimab N=14 (%)	SARS-CoV-2-Infektion > 6 Monate nach Tixagevimab/Cilgavimab N=9 (%)	<i>p</i>
Fieber	42,9%	77,8%	.197
Schnupfen	21,4%	66,7%	.077
Husten	35,7%	55,6%	.417
Müdigkeit	35,7%	44,4%	1
Geschmacksverlust	0%	44,4%	.014*
Geruchsverlust	0%	44,4%	.014*
Kopfschmerzen	21,4%	33,3%	.643
Dyspnoe	0%	33,3%	.047*
Halsschmerzen	14,3%	11,1%	1
Schwindel	0%	11,1%	.391
Gliederschmerzen	7,1%	0%	1
Gelenkschmerzen	7,1%	0%	1
Sonstige	7,1%	11,1%	

*Im Exakten Test nach Fisher signifikant, bei einem Signifikanzniveau von 0,05

4.9 IgG-Spike-Antikörper

4.9.1 IgG-Spike-Antikörper vor und nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab

Bei 35/86 (40,7%) Patienten konnten die Antikörpertiter vor Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab ausgewertet werden, bei 20/86 (23,3%) Patienten lagen auch die Werte der Antikörpertiter nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab vor (die Patienten hatten bis zu diesem Zeitpunkt noch keine nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion).

Hatten noch vor Gabe der Präexpositionsprophylaxe 30/35 (85,7%) Patienten einen SARS-CoV-2-IgG-Spike-Antikörpertiter von < 264 BAU/ml, fanden sich bei 19/20 (95%) der Patienten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab Antikörpertiter > 264 BAU/ml, bei 16/20 (80%) Patienten auch > 1000 BAU/ml.

In Tabelle 12 und 13 ist der Mittelwert der SARS-CoV-2-IgG-Spike-Antikörper vor und nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab dargestellt sowie die Anzahl der Durchbruchinfektionen innerhalb von sechs Monaten, unterteilt nach einem Antikörperwert größer bzw. kleiner als der Median, um gleich große Gruppen zu erhalten. In der Zahl der Durchbruchinfektionen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einem SARS-CoV-2-IgG-Spike-Antikörpertiter größer bzw. kleiner als der Median vor und nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab ($p=.264$ und $p=.474$) bei insgesamt geringer Patientenzahl, wenngleich es jeweils bei Patienten mit einem SARS-CoV-2-Antikörpertiter \leq des Medians sogar etwas seltener zu einer Durchbruchinfektion kam. Ein hoher SARS-CoV-2-Antikörpertiter führte während der Omikron-Variante nicht zu einem selteneren Auftreten einer SARS-CoV-2-Infektion.

Tabelle 12*IgG-Spike-Antikörper vor Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab*

	Gesamt	SARS-CoV-2 nicht-infiziert	SARS-CoV-2 innerhalb von 6 Monaten positiv
N	35	26	9
IgG-Spike-Ak vor Tix/Cil (BAU/ml)			
Median	0	0	30,52
(Spannweite)	(3620)	(3620)	(323)
Mittelwert	261,12	316	102,7
> Median, n (%)	17 (48,6)	11 (64,7)	6 (35,3)
≤ Median, n (%)	18 (51,4)	15 (83,3)	3 (16,7)

Tabelle 13*IgG-Spike-Antikörper nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab*

	Gesamt	SARS-CoV-2 nicht-infiziert	SARS-CoV-2 innerhalb von 6 Monaten positiv
N	20	18	2
IgG-Spike-Ak nach Tix/Cil (BAU/ml)			
Median	1576,6	1500,3	2908,9
(Spannweite)	(3739,2)	(3739,2)	(396,9)
Mittelwert	1660,2	1521,5	2908,9
> Median, n (%)	10 (50)	8 (80)	2 (20)
< Median, n (%)	10 (50)	10 (100)	0 (0)

4.9.2 IgG-Spike-Antikörper nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab 150 mg / 150 mg und 300 mg / 300 mg

Die Höhe der SARS-CoV-2-Antikörpertiter nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab unterschied sich zwischen der Dosierung von 150 mg / 150 mg und der doppelten Dosis von 300 mg / 300 mg nicht signifikant. Dies ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14

IgG-Spike-Antikörper nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab, unterschieden nach Dosis

	150 / 150 mg	300 / 300 mg	<i>p</i>
N	8	12	
IgG-Spike-Ak nach Tixagevimab/Cilgavimab (BAU/ml)			
Median	1394,4	1715,6	.650
(Spannweite)	(3218,6)	(3076,3)	
Mittelwert	1506,3	1762,8	.564
> Median, n	3	7	
< Median, n	5	5	

Patienten, die eine doppelte Dosis erhalten hatten, hatten etwas häufiger auch einen SARS-CoV-2-Antikörpertiter oberhalb des Medians. Das Ergebnis ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=.650$).

4.10 Abgabe von Tixagevimab/Cilgavimab durch die Zentrale Krankenhausapotheke der München Klinik Schwabing (Sternapotheke)

Für die Abgabe von Tixagevimab/Cilgavimab fungierte die Zentrale Krankenhausapotheke der München Klinik Schwabing im Zeitraum ab Verfügbarkeit der Substanz im Februar 2022 bis August 2022 zentrumsübergreifend als Sternapotheke. Im Rahmen der Versorgungsforschung wurde dokumentiert, wie viele Dosen (150 mg / 150 mg Tixagevimab/Cilgavimab) an Kliniken, Praxen und andere Apotheken abgegeben wurden. Dies ist in Tabelle 15 aufgeführt. Patienten, die nicht in der München Klinik Tixagevimab/Cilgavimab erhalten haben, sind nur für die Versorgungsforschung berücksichtigt worden.

Tabelle 15

Abgabe von Tixagevimab/Cilgavimab aus der Zentralen Krankenhausapotheke der München Klinik Schwabing (Sternapotheke) im Zeitraum von Februar bis August 2022

	Klinik	Praxis	Lokale Apotheke	Gesamt
Anzahl der Dosen Tixagevimab/Cilgavimab (150 mg / 150 mg)	222	138	19	508

5 Diskussion

5.1 Auswahl der Methode

Zunächst erfolgt eine retrospektive Analyse bei hämatologischen Patienten mit einer Durchbruchinfektion von SARS-CoV-2 nach einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab. Bei einer retrospektiven Analyse sind die zu erhebenden Parameter auf die bereits vorhandenen Rohdaten der Patienten beschränkt, weitere Parameter können nur soweit vorhanden definiert und ausgewertet werden. Aufgrund der Anzahl der Durchbruchinfektionen wurde eine prospektive Analyse angeschlossen. Nicht alle Patienten (66/86 (76,7%)) nahmen an der prospektiven Analyse teil.

Der SARS-CoV-2-Antikörpertiter konnte nur für einen Teil der Patienten dargestellt werden, d.h. bei 35/86 (40,7%) der Patienten vor der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab und bei 20/86 (23,3%) der Patienten nach der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab. Aufgrund der zunächst retrospektiven Art der Analyse gab es keine definierten Zeitpunkte für die Abnahme des Antikörpertiters.

Die Daten zu Nebenwirkungen und Symptomen bei Durchbruchinfektionen unterliegen auch dem subjektiven Empfinden des jeweiligen Patienten. Zudem muss berücksichtigt werden, dass sich, je nachdem wie lange die Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab sowie die Durchbruchinfektion zurücklagen, Schwankungen aufgrund der z.T. eingeschränkten Erinnerung des Patienten ergeben.

5.2 Statistische Auswertung und Fallzahl

Es wurden bisher bereits einige Studien zu SARS-CoV-2-Durchbruchinfektionen nach Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab veröffentlicht. Bei den darin eingeschlossenen Patienten handelt es sich sowohl um Patienten mit einer malignen hämatologischen Erkrankung und Patienten nach einer Organ- oder Stammzelltransplantation als auch um Patienten mit nicht-hämato-onkologischen

Erkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für eine schwere COVID-19-Infektion darstellen, insbesondere Autoimmunerkrankungen, oder Patienten mit einem angeborenen humoralen Immundefekt sowie Patienten unter immunsuppressiver Therapie. Die Fallzahlen zeigten in den verschiedenen Studien eine große Bandbreite (21 Patienten [104] bis 5124 Patienten [105]). Patienten mit rein malignen hämatologischen Erkrankungen wurden von Davis et al. (251 Patienten) [106] und Struver et al. (52 Patienten) [107] untersucht. In dieser Analyse liegt die Fallzahl von 86 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen im Bereich vergleichbarer Studien.

5.3 Beobachtungszeitraum

Mit einem Median von 296,5 Tagen ist der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu bisher vorliegenden Studien lang. Vergleichbare Studien zu Durchbruchinfektionen nach Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab hatten einen medianen Beobachtungszeitraum von 20 bis 196 Tagen [93, 107-111] sowie einen gesamten Beobachtungszeitraum bis zu sieben Monaten [112]. Davis et al. beobachteten Patienten mit B-Zell-Malignomen im Median 141 Tage (8-221) [106], Ocon et al. erreichten bei Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung eine mediane Beobachtungszeit von 158 Tagen (29-221) [113], Stuver et al. ebenfalls bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen einen medianem Beobachtungszeitraum von lediglich 79 Tagen [107].

5.4 Patientenkollektiv

5.4.1 Altersverteilung

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten von 66,5 Jahren entspricht weitgehend demjenigen ähnlicher Untersuchungen zur einer SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion nach Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Medianes Alter von 59-68 Jahren [104, 106, 110, 114]). Ocon et al. hatten bei

Patienten mit hämatologischen Erkrankungen ein mit im Mittel 72 Jahren etwas älteres Patientenkollektiv [113].

5.4.2 Geschlechtsverteilung

Mit einem Frauenanteil von nur 37,2% (32/86 der Patienten) waren diese im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland deutlich unterrepräsentiert. In ähnlichen Studien zur Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab betrug der Anteil der Patientinnen 38,8% bis 49% [106, 110, 112-117]. Dies ist partiell dadurch bedingt, dass anteilmäßig viele Patienten mit CLL/SLL/MBL in dieser Analyse eingeschlossen wurden und eine erhöhte Inzidenz für diese Erkrankungsgruppe für Männer beschrieben ist [118].

5.5 Detektion einer SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion

Der Nachweis einer SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion erfolgte entweder mittels eines Antigen-Schnelltests für zuhause oder mit einem Antigen-Schnelltest in der Hausarztpraxis, in der Klinik oder in einer Teststation oder einem PCR-Test in der Hausarztpraxis, in einer Klinik oder in einer Teststation. Es gab keine definierten Zeitpunkte, an denen sich die Patienten einem Test auf das Coronavirus unterziehen mussten. Die Durchführung eines SARS-CoV-2-Tests erfolgte in der Regel nur bei Symptomen oder vor einer ambulanten oder stationären Aufnahme in die Klinik. Somit ist es wahrscheinlich, dass asymptomatische Infektionen entgangen sind. Zudem ist auch die Qualität der benutzten Test-Kits zu berücksichtigen. Krüttgen et al. untersuchten an der Universitätsklinik der RWTH Aachen 75 nasopharyngeale Abstriche, die mit dem Real Star SARS-CoV-2 RT-PCR Kit negativ getestet worden waren, sowie 75 nasopharyngeale Abstriche, die mit dem Real Star SARS-CoV-2 RT-PCR Kit positiv getestet worden waren, erneut mit dem Antigen-Schnelltest von Roche. Bei den zuvor mittels PCR negativ getesteten Patienten ergab sich bei drei Patienten im Antigen-Schnelltest ein positives Ergebnis (Spezifität 96%), bei den zuvor mittels PCR positiv getesteten Patienten wurden im Antigen-Schnelltest nur 53/75 (70,7%) Patienten ebenfalls positiv getestet (Sensitivität 70%). Jedoch zeigten Krüttgen et al.

auch, dass die Sensitivität eines Antigen-Schnelltest stark von der Anzahl der Messzyklen (CT-Wert) und damit der Viruslast abhängig ist. Bei einem CT-Wert von < 25 betrug die Sensitivität des Antigen-Schnelltest 100%, bei einem CT-Wert von 25 bis < 30 hingegen 95%, bei einem CT-Wert von 30 bis < 35 lediglich 44,8% und bei einem CT-Wert von > 35 nur noch 22,2% [33]. Diesen Unterschied in der Zuverlässigkeit eines Antigen-Schnelltests in der Detektion einer SARS-CoV-2-Infektion bei hoher und niedriger Viruslast zeigten auch Ciotti et al. bei einem Vergleich eines Antigen-Schnelltests mit einem Real-Time PCR-Test, bei dem der Antigen-Schnelltest bei niedriger Viruslast häufig falsch negativ ausfiel [34].

5.6 Nebenwirkungen nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab

Nach der intramuskulären Injektion von Tixagevimab/Cilgavimab traten nur sehr wenige Nebenwirkungen auf. 46/56 (82,1%) der ausgewerteten Patienten berichteten über keinerlei Nebenwirkungen. Die häufigste Nebenwirkung waren mit 5/56 (8,9%) lokale Symptome an der Injektionsstelle (Schmerzen, Empfindlichkeitsstörungen und Rötung). Die schwerste berichtete Nebenwirkung war eine Neuralgie, die stationär behandelt werden musste. Kardiale Ereignisse traten nicht auf. Auch Davis et al. beobachteten eine gute Verträglichkeit der Substanz. 2 der 251 untersuchten Patienten berichteten dort über Nebenwirkungen (Diarrhoe und Exanthem). Ein Patient hatte nur wenige Minuten nach der Injektion von Tixagevimab/Cilgavimab einen selbstlimitierenden Krampfanfall [106]. Kaminski et al. und Duminuco et al. fanden bei 333 Patienten nach Nierentransplantation bzw. 40 Patienten mit einem multiplen Myelom keinerlei Nebenwirkung nach Injektion von Tixagevimab/Cilgavimab [115, 119], wohingegen Levin et al. über 35,5% der Patienten berichteten, die über eine Nebenwirkung geklagt hatten; allerdings hatten in der Placebo-Gruppe 34,2% der Patienten ebenfalls eine Nebenwirkung erlebt. 2,4% der Nebenwirkungen in der Gruppe der Patienten, die Tixagevimab/Cilgavimab erhalten hatten, bezogen sich auf lokale Symptome an der Injektionsstelle [93]. Auch Ocon et al. fanden keine schweren Nebenwirkungen nach Gabe der Präexpositionsprophylaxe. Es traten lediglich bei sechs Patienten lokale Beschwerden an der Injektionsstelle sowie in jeweils einem Fall Epistaxis, Fieber, Müdigkeit mit Myalgie und grippeähnliche Symptome auf [113]. Fernández-Prada et al. berichteten über keinerlei Nebenwirkungen innerhalb von 24

Stunden; nach dieser Zeit traten zehn Nebenwirkungen auf. Zu diesen zählten Schmerzen und Pruritus an der Injektionsstelle, eine juckende Hautveränderung, Hitzewallung, Gastroenteritis, Myalgie und eine bronchiale Exazerbation [117].

Die hier gezeigten Ergebnisse decken sich mit denen anderer Publikationen. Bis auf wenige Ausnahmen ist die Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab nur selten und mit geringen selbstlimitierenden Symptomen in Zusammenhang zu bringen. Kardiale Ereignisse nach Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab traten bei keinem der Patienten auf.

Lokale Symptome nach Injektion wurden bei der höheren Dosierung von 300 mg / 300 mg Tixagevimab/Cilgavimab etwas häufiger berichtet. Bei sehr geringer Anzahl der Nebenwirkungen zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied bei den verschiedenen Nebenwirkungen zwischen einer Dosierung von 150 mg / 150 mg Tixagevimab/Cilgavimab und der doppelten Dosis (300 mg / 300 mg), auch nicht bezüglich lokaler Nebenwirkungen.

Lokale Blutungskomplikationen traten nach intramuskulärer Injektion in keinem der Fälle auf, obwohl 24/86 (27,9%) der Patienten dauerhaft eine Antikoagulation einnahmen. Bei leitliniengerechter Pausierung der Antikoagulation ist die intramuskuläre Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab nicht mit erhöhten Blutungskomplikationen assoziiert und sollte auch diesen Patienten bei entsprechender Indikation nicht vorenthalten werden.

5.7 Durchbruchinfektionen

5.7.1 Anzahl der Durchbruchinfektionen

Die Zahl der Durchbruchinfektionen variierte in den verschiedenen Studien, in denen Tixagevimab/Cilgavimab als Präexpositionsprophylaxe eingesetzt wurde. Auch war die Beobachtungsdauer, wie bereits oben beschrieben, unterschiedlich und in vielen Fällen kürzer als in der hier vorgelegten Analyse. In Studien, in denen keine oder nicht ausschließlich hämatologische Patienten untersucht wurden, betrug die Rate der Durchbruchinfektionen 0,2%, 1,2%, 2,9%, 3,5%, 4,4%, 5%, 7,9%, 9,3%, 9,4%, 12,3%,

15% und 22,5% [93, 104, 105, 108, 109, 111-115, 119, 120]. Die Tixagevimab/Cilgavimab-Gaben fanden in einem Zeitraum von Dezember 2021 bis August 2022 statt.

Bei den Analysen mit ausschließlich Patienten mit hämatologischen Erkrankungen fanden sich Durchbruchinfektionsraten von 3,8%, bei einem medianen Follow-up von 79 Tagen (Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe ab Dezember 2021) [107], von 9,3% bei einem medianen Follow-up von 158 Tagen [113] (Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe Januar bis August 2022) und von 11% bei einem medianen Follow-up von 141 Tagen (Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe ebenfalls von Januar bis August 2022) [106], von denen wiederum 11% nur eine Dosis von jeweils 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab erhalten hatten. 85% dieser Infektionen fanden zwischen Juni und August 2022 (Vorherrschen der Omikron-Subvariante BA.5) statt. In allen drei genannten Studien wurde auf eine Kontrollgruppe verzichtet.

Mit einem mittleren Follow-up von 257,3 Tagen (*Mdn*=296,5) war die Beobachtungszeit in der hier vorgelegten Analyse deutlich länger; das mediane Follow-up der drei zuvor genannten Analysen war jeweils kürzer als die vom Hersteller angegebene Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab von sechs Monaten. 19/86 (22,1%) der Patienten hatten eine Durchbruchinfektion innerhalb von sechs Monaten, insgesamt betrug die Rate der Durchbruchinfektionen im gesamten Beobachtungszeitraum 28/86 (32,6%). Die höheren Durchbruchraten im Vergleich zu anderen hier erwähnten Studien können hier zum einen aufgrund der deutlich längeren Beobachtungszeit gesehen werden, zum anderen fanden knapp $\frac{1}{3}$ der Durchbruchinfektionen nach einem Zeitraum von mehr als sechs Monaten nach Injektion von Tixagevimab/Cilgavimab statt. 11/19 (57,9%) der Patienten, die innerhalb von sechs Monaten eine Durchbruchinfektion hatten, erlitten diese zudem erst während des Vorherrschens der virulenteren Omikron-Variante BA.5, bei der sich eine geringere Wirksamkeit der Antikörperkombination gezeigt hat [102].

Auf eine Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen verzichtet, da den Patienten bei entsprechender Indikation die Präexpositionsprophylaxe nicht vorenthalten wurde. Trotz der Gabe einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab besteht bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen weiterhin das Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2.

5.7.2 Symptome bei Durchbruchinfektion, Hospitalisierungsrate und Letalität

Während des Vorherrschens der Omikron-Variante waren in einer Analyse von Melahe et al. bei immunsupprimierten Patienten, sei es durch eine Organtransplantation oder eine Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper, die häufigsten Symptome Rhinitis (54%), gefolgt von Husten (53%), Unwohlsein (46%), Fieber (40%), Kopfschmerzen (40%), Halsschmerzen (36%), Fatigue (22%), gastrointestinales Beschwerden (14%) und Myalgie (10%). Nur ein Patient war asymptomatisch [121].

Im Mittel hatten die hier analysierten Patienten bei einer Durchbruchinfektion innerhalb von sechs Monaten 1,9 Symptome. Die häufigsten Symptome waren hierbei Fieber (6/14 (42,9%) der Patienten), Müdigkeit und Husten (jeweils 5/14 (35,7%) der Patienten). 2/14 (14,3%) Patienten waren gänzlich asymptomatisch.

Im Vergleich hierzu hatten die Patienten, deren SARS-CoV-2-Infektion mehr als sechs Monate nach der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab auftrat, deutlich häufiger Symptome. Einschränkend muss hier bemerkt werden, dass nur bei 14 von 19 Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von sechs Monaten die Symptome dokumentiert werden konnten.

Die dokumentierten SARS-CoV-2 Infektionen unterteilt nach dem Zeitraum > 6 Monate und < 6 Monate nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab traten bis auf eine Überlappung in verschiedenen Zeiträumen und unterschiedlichen Corona-Wellen auf. Die erste Infektion nach einer Latenzzeit von mehr als sechs Monaten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab trat in Kalenderwoche (KW) 40 (3.-9. Oktober 2022) auf, alle anderen Infektionen ab KW 46 (14.-20. November 2022). Die letzte Durchbruchinfektion nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb von sechs Monaten wurde in KW 47 (21.-27. November 2022) registriert. Alle anderen Durchbruchinfektionen fanden vor KW 40 statt.

Ein weiterer Einflussfaktor könnte die Latenz der Erhebung sein. Es ist davon auszugehen, dass sich die Patienten an eine erst kürzlich zurückliegende Infektion besser erinnern können und folglich mehr Symptome schildern.

Vergleichbare Publikationen, die die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-

Erkrankungsverlauf (beispielsweise Patienten mit hämatologischen, rheumatologischen und neurologischen Erkrankungen, Patienten, die eine Organ- oder Stammzelltransplantation erhalten haben, Patienten unter immunsuppressiver Therapie) untersucht haben, fanden bei einer Durchbruchinfektion zumeist nur milde Symptome. Ein schwerer Verlauf wurde in 0-12% der Fälle beschrieben [93, 104, 105, 108-110, 119, 120]. Die Symptome beinhalteten Fieber, grippeähnliche Symptome, Myalgie, Müdigkeit, Husten und Heiserkeit [112, 119]. In der hier vorliegenden Arbeit wurde bei Patienten mit einer Durchbruchinfektion innerhalb von sechs Monaten nach Tixagevimab/Cilgavimab ein letaler Verlauf registriert (1/19 (5,3%)), bei den Patienten, deren Injektion mehr als sechs Monate her war, lag dieser Anteil bei 22,2% (2/9).

Die Hospitalisierungsrate reichte in den oben genannten vergleichbaren Publikationen von 0% bis 35,9% [104-106, 110-112, 114, 115, 120], wobei die von Benotmane et al. beschriebene Patientenpopulation mit einer Hospitalisierungsrate von 35,9% bei einer Durchbruchinfektion mit SARS-CoV-2 in einem früheren Zeitraum bis Mitte März 2022 untersucht wurde (Omikron_BA.1, Omikron_BA1.1 und Omikron_BA.2). Davis et al., die die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab bei Patienten mit B-Zell-Malignomen, die im Zeitraum von Januar bis August 2022 die Substanz erhielten, untersuchten, beschreiben eine Hospitalisierungsrate von 15% [106]. 85% (n=23) der Durchbruchinfektionen fanden im Zeitraum von Juni bis August 2022 statt, während in der dortigen Bevölkerung die Omikron-Variante BA.5 vorherrschte [106]. Ocon et al. berichteten über einen Patienten (5,2%), der stationär bei Hypoxie (keine invasive Beatmung) für drei Tage behandelt werden musste [113]. Im Vergleich hierzu ist in der vorliegenden Analyse die Hospitalisierungsrate bei Durchbruchinfektion innerhalb von sechs Monaten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab mit 1/15 (6,7%) der Patienten ebenfalls gering und bei SARS-CoV-2-Infektion mehr als sechs Monate nach Tixagavimab/Cilgavimab-Gabe mit 3/9 (33,3%) der Patienten erhöht, bei einer Gesamthospitalisierungsrate von 12,5%.

Die Rate an Todesfällen für alle SARS-CoV-2-Infektionen nach der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab, unabhängig vom Abstand zur Injektion, lag mit 3/28 (10,7%) deutlich über denen anderer Publikationen (0% [93, 105, 120], 0,9% [110], 2,4% [115]. Davis et al. registrierten bei Patienten mit B-Zell-Malignomen, die Tixagevimab/Cilgavimab im Zeitraum von Januar bis August 2022 erhalten hatten, bei

einem medianen Follow-up von 141 Tagen (8-221) keinen Todesfall [106]. In der Gruppe der Patienten, die eine Durchbruchinfektion innerhalb von sechs Monaten nach Injektion von Tixagevimab/Cilgavimab erlitten, gab es nur einen Todesfall bei 1/19 (5,3%) der Patienten, der innerhalb von 21 Tagen nach Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab eintrat. Der tatsächliche Infektionszeitpunkt bleibt hier unklar und könnte bereits vor Gabe der Präexpositionsprophylaxe liegen. Bei den zwei weiteren verstorbenen Patienten war die SARS-CoV-2-Infektion 250 bzw. 260 Tage nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab aufgetreten, nach einem deutlichen längeren Beobachtungszeitraum als bei Davis et al.

Menni et al. zeigten an symptomatischen Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen COVID-19-Impfungen von Dezember 2021 bis Januar 2022 die Symptome der Erkrankten auf. Hierzu zählten in 76,5% der Fälle Schnupfen, in 74,7% der Fälle Kopfschmerzen, in 70,5% der Fälle Halsschmerzen, in 63% der Fälle Niesen, in 49,8% der Fälle persistierender Husten und in 42,6% der Fälle Heiserkeit [48]. Allerdings muss hier einschränkend bemerkt werden, dass SARS-CoV-2-Infektionen in früheren Wellen deutlich symptomatischer verliefen.

Das Outcome von Patienten mit hämatologischen Neoplasien wurde in einer Studie von Blennow et al. an 593 Patienten analysiert, die mit einer der Omikron-Varianten infiziert waren. 309 dieser Patienten mussten stationär aufgenommen werden. Die Mortalitätsrate bei den hospitalisierten Patienten betrug 16,5%, von denen 61% durch die COVID-19-Erkrankung verursacht waren, bei 35,3% hatte die COVID-Erkrankung zumindest zum Tod beigetragen [63].

Link-Gelles et al. untersuchten immunkompetente Patienten mit COVID-19-Symptomen, die ambulant oder stationär behandelt wurden und fanden eine geringere Erkrankungsschwere während die Omikron-Varianten BA.4 und BA.5 vorherrschten (Aufnahme auf eine Intensivstation in 12,9% der Fälle, 3,6% Todesfälle) im Vergleich zum Zeitraum während der Variante Omikron_BA.1 (Aufnahme auf die Intensivstation in 17,6% der Fälle, 8,4% Todesfälle) [49].

Chen et al. zeigten an Patienten, die vornehmlich unter einer hämatologischen Neoplasie litten oder eine Stammzell- oder Organtransplantation erhalten hatten, eine höhere Hospitalisierungsrate bei Patienten, die ihre SARS-CoV-2-Infektion vor der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab erlitten hatten im Vergleich zu 5,9% Hospitalisierungsrate bei Patienten, die eine Durchbruchinfektion nach

Tixagevimab/Cilgavimab hatten. Allerdings hatten die Infektionen vor Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe vor Januar 2022 stattgefunden [112].

Kaminski et al. verglichen nierentransplantierte Patienten, die eine Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab erhalten hatten mit Patienten, die diese nicht bekommen hatten. 43,3% der Patienten ohne Präexpositionsprophylaxe hatten im Untersuchungszeitraum eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion (Hospitalisierungsrate 11,3%) im Gegensatz zu 12,3% mit einer symptomatischen Durchbruchinfektion (Hospitalisierungsrate 1,2%) [115].

Zusammenfassend stellen sich die Durchbruchinfektionen innerhalb von sechs Monaten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab in dieser Analyse deutlicher milder dar als in vorhergehenden Untersuchungen zu Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, welche jedoch auch zu früheren Zeitpunkten und damit in unterschiedlichen Corona-Wellen erfolgten. Die Hospitalisierungsrate in dieser Arbeit ist bei den Durchbruchinfektionen innerhalb von sechs Monaten mit 1/15 (6,7%) der Patienten erfreulich gering und deckt sich hier mit anderen Studien, die die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab untersucht haben. Die erhöhte Hospitalisierungsrate mit zwei Todesfällen in der Gruppe der Patienten, die ihre COVID-19-Infektion mehr als sechs Monate nach Injektion von Tixagevimab/Cilgavimab durchgemacht haben, gibt hier, bei insgesamt geringer Fallzahl, einen Hinweis auf einen Wirksamkeitsverlust von Tixagevimab/Cilgavimab nach mehr als 35 Wochen.

5.7.3 Erkrankungsdauer

Während bei einem Vergleich der mittleren Erkrankungsdauer zwischen den Zeiträumen, in denen die Delta- und die Omikron-Variante hauptsächlich für die SARS-CoV-2-Infektionen verantwortlich waren, bei nicht speziell immunsupprimierten Patienten, welche innerhalb von 21 Tagen symptomfrei waren (ca. 63.000 Patienten wurden eingeschlossen), eine mittlere Erkrankungsdauer während der Omikron-Welle von 6,87 Tagen gezeigt werden konnte (im Vergleich 8,89 Tage während der Delta-Welle) [48], beschrieb eine Untersuchung von Malahe et al. zwischen Dezember 2021 und März 2022, während des Vorherrschens der Omikron-Variante, an 114 Patienten,

die entweder ein Organtransplantat erhalten hatten oder aufgrund einer hämatologischen oder autoimmunen Erkrankung einen Anti-CD20-Antikörper erhielten oder nach einer allogenen Stammzelltransplantation Immunsuppressiva zur Vermeidung einer GvHD (Graft-versus-host disease) einnahmen, eine deutliche längerer Erkrankungsdauer mit einem Median von 14 Tagen, wobei 25% der Patienten auch beim letzten Kontakt im März 2022 mehr als 30 Tage nach Symptombeginn noch über fortbestehende Symptome berichteten. Dazu gehörten in abnehmender Häufigkeit eine verminderte körperliche Belastbarkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, gastrointestinale Beschwerden, Myalgie, Halsschmerzen, (sub)febrile Temperaturen, Heimsauerstoffbedarf, Rhinitis und eine Pneumonie [121].

In Studien, in denen Tixagevimab/Cilgavimab als Präexpositionsprophylaxe verabreicht worden war, wurde eine mittlere Erkrankungsdauer von zehn Tagen (Positivität im Nasopharyngealabstrich für 14 Tage) [119] und vier Tagen beschrieben (Dauer bis zu einer SARS-CoV-2-PCR mit einem CT-Wert > 30: 10 Tage), wobei bei diesen Patienten nur zwei der 13 Patienten mit einer Durchbruchinfektion Tixagevimab/Cilgavimab erhalten hatten, die restlichen Patienten hatten eine Durchbruchinfektion nach Gabe von Sotrovimab [116]. Der mediane Krankenhausaufenthalt wurde mit 7 (3-16) Tagen angegeben [112]. Die Teilnehmer dieser Studien waren zwar immunsupprimiert, hatten jedoch, zumindest nicht ausschließlich eine maligne hämatologische Erkrankung.

Eine Studie mit nicht-hämatologischen Patienten zeigten keinen Unterschied in der Erkrankungsdauer zwischen dem weiblichen und dem männlichen Geschlecht oder in den verschiedenen Altersgruppen; ebenso scheint Rauchen keinen Einfluss auf die Erkrankungsdauer zu haben. Jedoch ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Komorbiditäten (zu diesen zählten ein BMI von mindestens 30, ein arterieller Hypertonus, endokrine und metabolische Erkrankungen, kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, hämatologische und onkologische Erkrankungen, renale und neurologische Erkrankungen) sowie in den verschiedenen BMI-Gruppen sowohl bei einem BMI > 25 als auch bei einem BMI > 30 [122].

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2020 zeigte sich bei ambulant behandelten Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion eine mittlere Erkrankungsdauer von 15 (8-

24) Tagen. Zwischen Komorbiditäten und der Dauer der Symptome fand sich hier kein Zusammenhang [123].

In der hier vorgelegten Untersuchung konnte bei den Patienten, die innerhalb von sechs Monaten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab eine Durchbruchinfektion erlitten, eine mittlere Erkrankungsdauer von 8,4 Tagen gezeigt werden, bei einem Minimum von 0 Tagen und einem Maximum von 35 Tagen. Der Median lag bei sechs Tagen. Dies ist deutlich kürzer, als in der bereits oben genannten Untersuchung von Melahe et al. mit immunsupprimierten Patienten ohne Präexpositionsprophylaxe mit einer medianen Erkrankungsdauer von 14 Tagen und bewegt sich im Bereich anderer hier bereits genannter Arbeiten, in denen immunsupprimierte Patienten eine Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab erhalten hatten.

Zudem zeigt sich bei der hier untersuchten Patientenpopulation die längste Erkrankungsdauer bei Patienten, die unter einer chronischen Lungenerkrankung litten, gefolgt von Patienten mit einem Diabetes mellitus, während in einer anderen Arbeit zwar ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Komorbiditäten und einer längeren Erkrankungsdauer gezeigt werden konnte, jedoch nicht unterschieden nach Art der Komorbidität [122].

5.7.4 COVID-19-spezifische antivirale Medikation

8/14 (57,1%) der Patienten hatten bei ihrer SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion Nirmatrelvir/Ritonavir erhalten (wie auf Seite 31 erwähnt). Die Erkrankungsdauer einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten, die diese Medikation eingenommen haben, lag im Median bei 5,5 Tagen, bei Patienten, die keine COVID-19-spezifische antivirale Medikation erhalten hatten, hingegen bei 7,5 Tagen. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant, was an der geringen Patientenzahl liegen mag. Najjar-Debbiny et al. zeigten in einer israelischen Studie an 4.737 Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung oder Komorbiditäten ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Infektion hatten (Alter über 60 Jahre, BMI über 30, Diabetes, arterieller Hypertonus, kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lunge-, Nieren-, oder Lebererkrankung, neurologische Erkrankung, Immunsuppression, Krebserkrankung), dass die Einnahme

von Nirmatrelvir/Ritonavir die Anzahl der schweren Erkrankungen und Todesfälle signifikant verringert, mit einer höheren Wirksamkeit bei älteren Patienten, Immunsupprimierten und Patienten mit neurologischer oder kardiovaskulärer Erkrankung [84].

5.7.5 Long-COVID-Syndrom / Post-COVID-Syndrom

2/14 (14,3%) Patienten berichteten über fortbestehende Symptome mehr als vier Wochen (Long-COVID) nach der SARS-CoV-2-Infektion, 1/14 (7,1%) Patienten hatte Symptome über mehr als zwölf Wochen (Post-COVID) hinaus. Die Patienten (eine Frau und ein Mann) mit Long-COVID-Syndrom hatten jeweils nur ein Symptom (ein Patientin Husten, ein Patient Müdigkeit). Der Patient mit dem Symptom Müdigkeit hatte dies auch über mehr als zwölf Wochen hinaus bestehend. Angemerkt werden muss hier noch, dass Fatigue bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen häufiger vorkommt und nicht immer zwischen den erkrankungsbedingten Symptomen und einem Post-COVID-Syndrom sicher unterschieden werden kann.

Morioka et al. analysierten 53 Patienten, die eine COVID-19-Infektion zwischen Dezember 2021 und Anfang Februar 2022 durchgemacht hatten, bezüglich der Entwicklung eines Long-COVID-Syndroms. Das mittlere Alter betrug 56 Jahre; 26,4% der untersuchten Patienten waren Frauen. Die Patienten berichteten über Husten (3,8%), Dyspnoe (3,8%), depressive Verstimmung (3,8%), Konzentrationsverlust (5,7%) innerhalb von 3 Monaten nach Erkrankungsbeginn über mehr als zwei Monate anhaltend. Die Studie fand keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Long-COVID zu einer Kontrollgruppe, die während dem Vorherrschen der Alpha- bzw. der Delta-Variante erkrankt waren, wenngleich die Autoren eine etwas geringere Prävalenz bei den Patienten, die mit der Omikron-Variante infiziert waren, beobachteten [54].

Arjun et al. untersuchten eine jüngere Patientenpopulation (mittleres Alter 36 Jahre ($SD=14$)) über ein medianes Follow-up von 73 Tagen. 40,5 % der Patienten waren weiblich. Die Patienten hatten zwischen Januar und Mitte Februar 2022 eine COVID-19-Erkrankung durchgemacht. 8,2% der Patienten ($n=43$) berichteten über das Vorliegen von Long-COVID-Symptomen. 93% der Patienten empfanden die Symptome als nicht schwer, wobei die häufigsten Symptome Müdigkeit und Husten

waren. Die meisten Patienten bemerkten keine Einschränkungen ihrer Tätigkeiten. Ein höheres Risiko für eine Long-COVID-Syndrom hatten Patienten mit einem BMI von mindestens 25, Patienten, die bereits zuvor eine weitere COVID-Infektion durchgemacht hatten und die fünf oder mehr Symptome in der akuten Phase der Erkrankung hatten [56].

Qasmieh et al. dokumentierten bei einer Analyse zwischen dem 30. Juni und dem 2. Juli 2022 (Omikron_BA.4/BA.5) bei 21% der Patienten ein Long-COVID-Syndrom mit einer höheren Prävalenz bei Frauen, Patienten mit Vorerkrankungen und Patienten, die nicht versichert waren [55].

Bei geringer Patientenzahl (n=14) zeigt sich in der vorliegenden Analyse kein geringeres Auftreten von Long-COVID-Symptomen nach der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab, als bei Untersuchungen anderer Autoren mit (allerdings primär nicht hämatologischen) Patienten, die keine Präexpositionsprophylaxe erhalten hatten. Die berichteten Symptome (Husten, Müdigkeit) decken sich mit denen der oben genannten Analysen.

5.8 Einflussfaktoren für eine Durchbruchinfektion

5.8.1 Geschlecht

Bereits zu Beginn der COVID-19-Pandemie beobachteten Chen et al. einen deutlich höheren Anteil an Männern mit einer SARS-CoV2-Infektion [124]. Frauen scheinen eine geringere Empfindlichkeit gegenüber viralen Erregern zu haben; hierfür könnte die Geschlechts-bezogene Ungleichheit bei Immunantworten verantwortlich sein, da sich beispielsweise auf den X-Chromosomen mehrere Gene befinden, die für angeborene Immunmoleküle kodieren [125].

Ocon et al. fanden bei hämatologischen Patienten, die eine Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab erhalten hatten, einen etwas höheren Anteil an Männern mit einer Durchbruchinfektion (68%), bei auch mit 54% einem höheren Anteil an Männern in der Analyse [113]. Auch in der Untersuchung von Davis et al. waren mehr Patienten mit einer Durchbruchinfektion männlich (67%), bei auch mit 59% mehr männlichen Teilnehmern [106].

In der vorgelegten Arbeit konnte nach Präexpositionsprophylaxe kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Durchbruchinfektionen zwischen den Geschlechtern gefunden werden, bei einer Rate an Durchbruchinfektionen bei Männern von 14/54 (25,9%) und bei Frauen von 5/32 (15,6%).

5.8.2 Alter

Bezüglich des Alters der Patienten zeigte sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion. Auch bei Davis et al. unterschied sich das mediane Alter zwischen den beiden Gruppen nicht relevant [106]. Ocon et al. untersuchten eine etwas ältere Patientenpopulation mit einem mittleren Alter von 72 Jahren und fanden auch in dieser Patientenpopulation keine höhere Rate an Durchbruchinfektionen als in der vorgelegten Arbeit [113].

5.8.3 Body Mass Index

Eine Vielzahl von Studien hat bereits gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und der Schwere einer SARS-CoV-2-Infektion gibt, inklusive der Wahrscheinlichkeit einer stationären Krankenhausbehandlung, unabhängig von anderen Faktoren, die sich mit einer Adipositas gegenseitig bedingen [126-130].

In der Gruppe der Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von sechs Monaten nach Präexpositionsprophylaxe gab es lediglich einen schweren Verlauf, in der Gruppe der Patienten mit einer Infektion nach mehr als sechs Monaten 3 schwere Verläufe. 1/3 (33,3%) dieser Patienten war übergewichtig (BMI=27), 1/3 (33,3%) der Patienten war adipös (BMI=34). Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl ist hier keine valide Aussage möglich.

5.8.4 Tixagevimab/Cilgavimab-Dosis

54/86 (62,8%) der Patienten erhielten eine Dosis von 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab. Entsprechend der geänderten Empfehlung der U.S. Food and Drug Administration (FDA) erfolgte bei 32/86 (37,2%) der Patienten eine Dosierung von 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab. In der vorliegenden Analyse zeigte sich in der Anzahl der Durchbruchinfektionen unterschieden nach einfacher und doppelter Dosierung von Tixagevimab/Cilgavimab ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer erhöhten Durchbruchrate bei doppelter Dosierung. Dies deckt sich nicht mit anderen vorliegenden Analysen. Al Jurdi et al. fanden eine höhere Rate an Durchbruchinfektionen bei Patienten, die eine Dosierung von jeweils 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab (einfache Dosis) erhalten hatten [114]. In der Studie von Davis et al. hatten 21% der Patienten mit einer einfachen Dosis eine Durchbruchinfektion erlitten, bei Patienten mit einer doppelten Dosis waren dies lediglich 10%; es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einfacher und doppelter Dosis (jeweils 300 mg Tixagevimab und Cilgavimab), was die Autoren der geringen Patientenzahl zuschreiben [106].

Auffällig, jedoch nicht statistisch signifikant, war in der hier vorgelegten Arbeit, dass Patienten, die eine doppelte Dosis Tixagevimab/Cilgavimab erhalten hatten, häufiger die Diagnose einer CLL hatten und häufiger eine Therapie mit einem B-Zell-depletierenden Antikörper bekamen; insgesamt befanden sich auch mehr Patienten unter Therapie. Zudem lebten mehr Personen im Haushalt des Patienten. Jedoch hatten, ebenfalls nicht signifikant, die Patienten, die eine einfache Dosis erhalten hatten, häufiger eine aktive Erkrankung (klinisch, bildgebend und/oder laborchemisch). Ein weiterer Faktor könnten die unterschiedlichen Zeitpunkte der Durchbruchinfektionen sein. Der Großteil der SARS-CoV-2-Infektionen von Patienten, die eine Dosis von Tixagevimab/Cilgavimab 300 mg / 300 mg erhalten hatten, fanden während des Vorherrschens der Omikron-Variante BA.5 statt, also deutlich später als die Durchbruchinfektionen bei den Patienten mit einer Dosierung von jeweils 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab.

Zudem befanden sich in der Gruppe der Patienten mit einer einfachen Dosis etwas ältere Patienten (im Mittel 68,1 Jahre im Vergleich zu im Mittel 61 Jahre bei Patienten, die eine doppelte Dosis erhalten hatten). Ein Einflussfaktor für die geringeren

Durchbruchinfektionsraten in der Gruppe der Patienten mit einer Dosis von jeweils 150 mg Tixagevimab/Cilgavimab könnten auch die geringeren sozialen Kontakte älterer Patienten sein.

5.8.5 Hämatologische Diagnose

Im Outcome und der Mortalitätsrate scheint es Unterschiede zwischen den verschiedenen hämatologischen Erkrankungen zu geben, wenngleich die Ergebnisse der verschiedenen Analysen nicht konsistent sind.

2020 zeigten Passamonti et al. für Patienten, die an einer akuten myeloischen Leukämie, einem Non-Hodgkin-Lymphom oder einer Plasmazellneoplasie litten, ein schlechteres Outcome einer SARS-CoV-2-Infektion [131]. Ebenfalls im Jahr 2020 berichteten Mehta et al. einen Trend zu einer höheren Mortalitätsrate bei einer SARS-CoV-2-Infektion für Patienten mit myeloischen Erkrankungen (AML, MDS, MPN) im Vergleich zu Patienten mit lymphatischen Erkrankungen (ALL, CLL, NHL, Hodgkin-Lymphom, Multiples Myelom) [132].

Ocon et al. analysierten 203 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die Tixagevimab/Cilgavimab als Präexpositionsprophylaxe zwischen Januar und August 2022 erhalten hatten und konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen hämatologischen Diagnosen zeigen. Zwar traten 60% der Durchbruchinfektionen bei Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) oder einem multiplen Myelom auf, jedoch litt auch die Mehrheit (über 60%) aller teilnehmenden Patienten an einer CLL oder einem multiplen Myelom [113]. Auch Pagano et al. fanden keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tage-Mortalität zwischen den verschiedenen hämatologischen Diagnosen bei geimpften Patienten. Zu diesen zählten Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), einem Hodgkin-Lymphom, einer Haarzelleukämie, einem multiplen Myelom, einer AL-Amyloidose, einer akuten myeloischen Leukämie (AML), einer chronischen myeloischen Leukämie (CML), einer essentiellen Thrombozythämie, einer Myelofibrose, einer Polycythämie vera, einem myelodysplastisches Syndrom, einer systemischen Mastozytose und einer aplastischen Anämie [133].

Regalado-Artamendi et al. fanden ebenfalls im Jahr 2020 bei Patienten mit einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) im Vergleich zu Patienten mit einem folliculären Lymphom ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, wobei jedoch auch über 80% der Patienten mit einem DLBCL eine Therapie (CHOP-ähnlich) erhielten, während es in der Gruppe der Patienten mit einem folliculären Lymphom nur 40,7% der Patienten waren [134].

In der hier vorgelegten Analyse findet sich bei Patienten mit einer CLL und bei Patienten mit einem folliculären Lymphom eine höhere Rate an Durchbruchinfektionen als bei anderen hämatologischen Erkrankungen. Jedoch ist die Patientenzahl innerhalb der verschiedenen Gruppen gering, die größte Gruppe machen hierbei die Patienten mit einem indolenten Lymphom aus, wiederum innerhalb dieser Gruppe machen die Patienten mit einer CLL/SLL/MBL den größten Anteil aus. Vor allem in der Gruppe der Patienten mit einer myeloischen Neoplasie fanden sich nur sehr wenige Patienten, ebenso bei den Hodgkin-Lymphomen.

5.8.6 Erkrankungsstatus

Eine aktive Krebserkrankung scheint das Mortalitätsrisiko bei einer COVID-19-Infektion negativ zu beeinflussen. Im Jahr 2020 zeigte eine Analyse von Kuderer et al. eine erhöhte 30-Tage-Mortalität bei Krebspatienten mit einer fortschreitenden Erkrankung (Progressive Disease) [59]. Pagano et al. fanden bei geimpften Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung bei einer SARS-CoV-2-Infektion zwischen Januar 2021 und März 2022, dass eine aktive Erkrankung sowohl das klinische Outcome als auch das Überleben negativ beeinflusst ($p < .001$), wobei in dieser Studie eine aktive Erkrankung als Erkrankungsbeginn oder refraktäre Erkrankung definiert wurde, im Gegensatz zu einer stabilen und einer kontrollierten Erkrankung [133].

Speziell bei Patienten mit einer Lymphomerkkrankung hatten diejenigen eine erhöhtes Sterberisiko, die bei der Erstdiagnose einen erhöhten Risiko-Score hatten und jene mit einer aktiven Erkrankung [134]. Die Zahl der vorangegangenen Therapien sowie eine aktive Therapie beeinflussten die Mortalität nicht signifikant [134].

Während des Vorherrschens der Omikron-Variante zeigte sich bei hospitalisierten Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung, dass eine aktive Erkrankung mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate in Verbindung steht [63].

In der hier vorgelegten Arbeit war die Zahl der Patienten, die eine aktive Erkrankung (klinisch, bildgebend und / oder laborchemisch) hatten, nicht signifikant unterschiedlich in der Gruppe der Patienten, die eine Durchbruchinfektion erlitten und der Gruppe der Patienten ohne SARS-CoV-2-Infektion nach Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab, wobei hier nur zwischen einer aktiven Erkrankung und einer kompletten Remission unterschieden wurde, im Gegensatz zu Kuderer et al., die ein erhöhtes Sterberisiko bei Patienten mit einer progredienten Erkrankung beschrieben. In der Gruppe der Patienten mit einer SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion innerhalb von sechs Monaten betrug die Mortalitätsrate bei Patienten mit einer aktiven Erkrankung 0%.

Von den Patienten, die mehr als sechs Monate nach der Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, verstarben zwei Patienten. Ein Patient hatte eine aktive Erkrankung, während sich ein Patient in kompletter Remission befand.

5.8.7 B-Zell-depletierende Therapie

Medikamentöse Therapien, die bei malignen Neoplasien eingesetzt werden, können zu einer Verminderung gesunder B-Zellen führen; hierzu zählen vor allem die Anti-CD20-Antikörper. Dadurch wird die humorale Immunantwort geschwächt [135].

In einer Untersuchung konnten 72 Stunden nach der Gabe von Rituximab bei allen Patienten im peripheren Blut keine B-Zellen mehr nachgewiesen werden [136]. Es dauert ca. 9-12 Monate nach der Gabe von Rituximab, bis die Anzahl der B-Zellen denen vor der Therapie entspricht [137].

Levavi et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse 49, nicht nur hämatologische Patienten mit COVID-19, die Rituximab zwischen Februar 2019 und Oktober 2020 erhielten. 57,1% dieser Patienten hatten innerhalb von drei Monaten vor ihrer SARS-CoV-2-Infektion eine Antikörpertherapie mit Rituximab erhalten, 26,5% innerhalb von drei bis sechs Monaten und bei 16,3% war dies mehr als sechs Monate her. Der Zeitpunkt der Rituximab-Gabe hatte keinen Einfluss darauf, ob die Patienten stationär behandelt werden mussten oder verstarben [138].

Calabrese et al. untersuchten 412 Patienten mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen und B-Zell-depletierender Therapie und Patienten mit angeborenen humoralen Immundefekten, die eine Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab erhalten hatten. Alle Patienten mit einer Durchbruchinfektion (insgesamt 2,9% der Patienten) hatten einen B-Zell-depletierenden Antikörper erhalten [120]. Davis et al. zeigten, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit einer B-Zell-Erkrankung mit einer Durchbruchinfektion nach einer Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (63% der Patienten) innerhalb der letzten drei Monate vor ihrer SARS-CoV-2-Infektion einen B-Zell-depletierenden Antikörper (Rituximab, Obinutuzumab, Blinatumomab) erhalten hatten [106].

Totschnig et al. hingegen fanden bei nur 6,5% (3/46) der Patienten, die einen Anti-CD20-Antikörper erhalten hatten, eine SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion, wohingegen 44,4% der Patienten mit einer anderen onkologischen Therapie eine SARS-CoV-2-Infektion erlitten [116].

Eine höhere Rate an B-Zell-depletierender Therapie in der Gruppe der positiv getesteten Patienten konnte auch in der vorgelegten Arbeit gezeigt werden. Von den Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion hatten innerhalb von sechs Monaten vor Präexpositionsprophylaxe 12/18 (66,7%) (versus 26/67 (38,8%) in der Gruppe der COVID-nicht-infizierten Patienten) eine B-Zell-Depletion erhalten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich auch bei einer Therapie mit einem B-Zell-depletierenden Antikörper innerhalb von zwölf Monaten vor Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gruppe der Patienten, die einen B-Zell-depletierenden Antikörper zum Zeitpunkt der Präexpositionsprophylaxe erhalten hatten, ergab sich hinsichtlich einer COVID-19-Infektion nicht, was an der geringen Patientenzahl liegen mag.

5.8.8 Anzahl der Personen im Haushalt

Bei der Anzahl der Personen im Haushalt zeigte sich zwischen den Patienten mit einer Durchbruchinfektion und denen, bei denen keine Durchbruchinfektion auftrat, mit einem Mittel von 2,4 bzw. 2,1 Personen im Haushalt kein signifikanter Unterschied.

Die ausgewertete Patientenpopulation war diesbezüglich sehr homogen, so lebten die meisten der Patienten (41/69 (59,4%)) in einem Haushalt mit zwei Personen ($M=2,2$, $SD=1$). Lediglich 7/69 (10,1%) und 2/69 (2,9%) der ausgewerteten Patienten lebten in einem Haushalt mit vier bzw. fünf Personen.

5.8.9 Soziale Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion

Ob die bereits genannten Risikofaktoren einen Einfluss auf die Häufigkeit einer SARS-CoV-2-Infektion haben, konnte aufgrund der sehr geringen Zahl an Patienten, bei denen Risikofaktoren vorlagen, nicht valide ausgewertet werden. Levin et al. zeigten für Patienten mit einem erhöhten Expositionsrisiko keine vermehrten SARS-CoV-2-Infektionen, weder in der Gruppe der mit Tixagevimab/Cilgavimab behandelten Patienten noch in der Gruppe der Patienten, die keine Präexpositionsprophylaxe erhalten hatten, die Anzahl war sogar um 0,1% bzw. 0,6% geringer [93].

5.9 IgG-Spike-Antikörper

Bei 35/86 (40,7%) der Patienten konnten die SARS-CoV-2-IgG-Spike-Antikörpertiter vor und bei 20/86 (23,3%) der Patienten auch nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab bestimmt werden.

Pinana et al. zeigten einen Antikörpertiter von 250 BAU/ml als Grenzwert, über dem sowohl das Auftreten als auch die Schwere einer SARS-CoV-2-Infektion deutlich geringer war. Dazu wurde bei 1.394 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen die Antikörperantwort nach zwei Vakzinierungen untersucht [139]. Einen ähnlichen Grenzwert (264 BAU/ml) legten Davis et al. ihrer Analyse zugrunde. Sie fanden im medianen Antikörpertiter sowohl vor als auch nach der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, die eine Durchbruchinfektion mit SARS-CoV-2 erlitten und denen, die keine Infektion bekamen [106]. Feng et al. zeigten, dass bei einem SARS-CoV-2-IgG-Spike-Antikörpertiter von 264 BAU/ml eine 80%ige Wirksamkeit des Impfstoffes (ChAdOx1 nCoV (AZD1222) Vakzin) gegen eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion bestand [140].

Da die Analyse von Pinana et al. von Dezember 2020 bis Dezember 2021 stattfand [139], wurde dieser Grenzwert für diese aktuelle Untersuchung, während der die Omikron-Subvarianten vorherrschten, nicht mehr verwendet. Vielmehr wurde, um gleich große Gruppen zu erhalten, der mediane SARS-CoV-2-IgG-Spike-Antikörpertiter als Grenzwert angewendet. Ein höherer Antikörpertiter führte jedoch nicht zu einer selteneren SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion; bei nur zwei (von 20) Patienten, die eine Durchbruchinfektion hatten, zeigte sich im Mittel sogar ein fast doppelt so hoher SARS-CoV-2-Antikörpertiter als bei den Patienten ohne eine Durchbruchinfektion.

Vermutlich aufgrund der zu geringen Patientenzahl konnte kein Unterschied zwischen den Subgruppen (SARS-CoV2-IgG-Spike-Antikörpertiter kleiner bzw. größer Median) gezeigt werden. Zudem muss einschränkend angemerkt werden, dass die Antikörpertiter zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Präexpositionsprophylaxe und vor der Durchbruchinfektion bestimmt wurden.

Insgesamt zeigte sich nach Gabe der Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab ein Anstieg des mittleren Antikörpertiters. Während 18/35 (51,4%) Patienten vor Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab einen SARS-CoV-2-IgG-Spike-Antikörpertiter von 0 BAU/ml hatten, war der geringste Wert nach Injektion der Präexpositionsprophylaxe 31,1 BAU/ml. 19/20 (95%) dieser Patienten hatten eine Antikörpertiter > 250 BAU/ml und auch > 500 BAU/ml, 16/20 (80%) dieser Patienten sogar > 1000 BAU/ml. Fernández-Prada et al. zeigten bei 38 immunkompromittierten Patienten in allen Fällen einen SARS-CoV-2-IgG-Spike-Antikörpertiter > 260 BAU/ml 3 Monate nach Präexpositionsprophylaxe, bei 88% der Patienten über 1000 BAU/ml [117]. Davon hatten allerdings nur 26,3% der Patienten eine hämatologische Erkrankung, 31,6% der Patienten hatten einen Anti-CD20-Antikörper erhalten.

Zusammenfassung

Patienten mit hämatologischen Erkrankungen haben sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch die immunsuppressiven Therapien, wie monoklonale Antikörper, Chemotherapien oder zielgerichtete Substanzen, ein suboptimales Ansprechen auf eine SARS-CoV-2-Vakzinierung gezeigt. Während bei der immunkompetenten Bevölkerung eine COVID-19-Infektion mit der Omikron-Variante mit einem milden Verlauf assoziiert war, bestand das erhöhte Mortalitätsrisiko für diese Patientengruppe unverändert fort.

In dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab als COVID-19-spezifische Präexpositionsprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen untersucht.

Dazu wurden 86 Patienten mit einem mittleren Alter von 65,5 Jahren (32/86 (37,2%) weiblich, 54/86 (62,8%) männlich) eingeschlossen. 40/86 (46,5%) der Patienten waren mit einer B-Zell-depletierenden Therapie innerhalb der letzten zwölf Monate vorbehandelt. Die Patienten erhielten eine Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab in einer Dosierung von entweder 150 mg / 150 mg oder 300 mg / 300 mg. Die mediane Beobachtungszeit betrug 296,5 Tage.

Zu den erfassten Parametern gehörten die Anzahl der Durchbruchinfektionen mit SARS-CoV-2 und der Verlauf und die Ausprägung der COVID-19-Erkrankung. Zudem wurden Basisdaten sowie Daten zur hämatologischen Erkrankung, zur Gesamtzahl der bisherigen Therapielinien, zur Art der vorangegangenen und derzeitigen Therapien, zur Anzahl der SARS-CoV-2-Impfungen, zu Komorbiditäten, Raucherstatus und Antikoagulation, zu Risikofaktoren für eine Exposition mit SARS-CoV-2, zur Anzahl der Personen im Haushalt und die Höhe der Antikörpertiter evaluiert. Weitere untersuchte Parameter waren Nebenwirkungen nach Verabreichung von Tixagevimab/Cilgavimab, wobei Nebenwirkungen von besonderem Interesse vor allem Blutungsereignisse bei antikoagulierten Patienten waren.

Trotz der Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab wurde innerhalb von sechs Monaten (Zeitraum der in der Fachinformation angegebenen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab) in 19/86 (22,1%) der Fälle eine Durchbruchinfektion festgestellt. Im Vergleich zu den Durchbruchinfektionen, die mehr als sechs Monate nach der Präexpositionsprophylaxe auftraten, verliefen diese mild, mit im Mittel 1,9

Symptomen pro Patient (in absteigender Anzahl: Fieber, Müdigkeit, Husten, Kopfschmerzen, Schnupfen, Halsschmerzen, Gelenkschmerzen und Gliederschmerzen). Über Dyspnoe berichtete keiner der Patienten.

Auch zeigte sich im Vergleich zu Patienten mit einer Durchbruchinfektion mehr als sechs Monate nach Präexpositionsprophylaxe eine deutlich kürzere (wenn auch, vermutlich aufgrund der kleinen Fallzahl, nicht statistisch signifikante) mittlere Erkrankungsdauer von 8,4 Tagen (im Vergleich zu 18,4 Tagen). Insgesamt traten 3 Todesfälle auf.

Hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI, ECOG, Komorbiditäten, hämatologischer Erkrankung und deren Status fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit einer Durchbruchinfektion innerhalb von sechs Monaten. Jedoch hatte in der Gruppe der Patienten mit einer Durchbruchinfektion eine signifikant höhere Anzahl an Patienten eine B-Zell-depletierende Therapie innerhalb von sechs bzw. zwölf Monaten vor der Präexpositionsprophylaxe erhalten ($p=0.035$ und $p=0.016$).

Die Anzahl der Durchbruchinfektionen bei Patienten, die eine doppelte Dosis (300 mg / 300mg) Tixagevimab/Cilgavimab erhalten hatten, war signifikant höher als in der Gruppe der Patienten mit einer einfachen Dosis (150 mg / 150 mg). Die Durchbruchinfektionen der Patienten mit einer Dosis von jeweils 300 mg Tixagevimab/Cilgavimab fanden jedoch deutlich später statt als die Infektionen bei Patienten, die die Dosierung von jeweils 150 mg erhalten hatten, während des Vorherrschens der Omikron-Variante BA.5.

Zwischen einer Dosierung von jeweils 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab und einer Dosierung von jeweils 300 mg Tixagevimab/Cilgavimab gab es hinsichtlich der berichteten Nebenwirkungen keinen statistisch signifikanten Unterschied, bei etwas mehr Patienten in der Gruppe mit der höheren Dosierung, die über eine lokale, selbstlimitierende Komplikation an der Injektionsstelle berichteten (4/5 (80%) der Patienten).

In Bezug auf lokale Blutungskomplikationen bei intramuskulärer Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab war auch die Gabe bei antikoagulierten Patienten, die Ihre Medikation leitliniengerecht pausiert hatten, sicher und es traten bei keinem der Patienten lokale Blutungen auf.

Insgesamt war die Zahl der Nebenwirkungen gering; am häufigsten waren lokale, selbstlimitierende Beschwerden an der Injektionsstelle. Lediglich eine schwere Nebenwirkung (Neuralgie) musste stationär behandelt werden.

Zusammenfassend gibt es vor allem in den ersten sechs Monaten nach der Präexpositionsprophylaxe für Patienten mit hämatologischen Erkrankungen einen Benefit, da die Durchbruchinfektionen milder verliefen. Insgesamt traten in der Studienpopulation keine neuen Nebenwirkungen bei guter Verträglichkeit auf. Vor allem für Patienten mit vorangegangener B-Zell-depletierender Therapie besteht weiter ein erhöhtes Risiko einer Durchbruchinfektion trotz Präexpositionsprophylaxe.

Abstract

Patients suffering from hematological diseases have shown inferior response rates to SARS-CoV-2 vaccination due to either the disease itself or immunosuppressive therapy like monoclonal antibodies, chemotherapies or targeted therapies. Whereas COVID-19 was associated with milder symptoms in the immunocompetent population during the predominance of the omicron variant, the increased mortality risk remained unchanged in immunocompromised patients.

This thesis investigated the efficacy of the monoclonal antibody combination tixagevimab/cilgavimab as a COVID-19-specific pre-exposure prophylaxis in patients with hematological diseases.

86 patients with a mean age of 65.5 years (32/86 (37.2%) female, 54/86 (62.8%) male) were included.

40/86 (46.5%) of the patients had been treated with a B-cell depletion therapy within twelve months. The pre-exposure prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab was administered in the dose of either 150 mg / 150 mg or 300 mg / 300 mg. The median follow-up was 296.5 days.

Recorded parameters included the amount of breakthrough infections with SARS-CoV-2 and the course and severity of COVID-19. In addition, basic data was evaluated as well as data regarding the hematological disease, the amount of previous therapies, the kind of previous and current treatments, the number of SARS-CoV-2 vaccinations, comorbidities, smoking status, anticoagulation, risk factors for SARS-CoV-2 exposure, the number of household members and the antibody levels. Other evaluated parameters included side effects after administration of tixagevimab/cilgavimab, whereby bleeding events in anticoagulated patients were side effects of special interest.

Despite pre-exposure prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab, a breakthrough infection within six months (period of efficacy according to the specialist information) was detected in 19/86 (22.1%) of the cases. Those infections had a mild course compared with breakthrough infections occurring more than six months after pre-exposure prophylaxis with an average of 1.9 symptoms per patient (in descending numbers: fever, fatigue, cough, headache, common cold, sore throat, joint pain and body ache). None of the patients reported dyspnea.

In comparison to patients with a breakthrough infection more than six months after pre-exposure prophylaxis, the aforementioned patients also experienced a considerably shorter mean duration of illness of 8.4 days (compared with 18.4 days). This result was not statistically significant, presumably due to the small number of cases. A total of three deaths occurred.

In terms of age, gender, BMI, ECOG performance status, comorbidities, hematological disease and its status, no significant differences could be demonstrated regarding the frequency of breakthrough infections within six months. However, in the group of patients experiencing a breakthrough infection, a significant higher number of patients had received B-cell depletion therapy within six respectively twelve months prior to pre-exposure-prophylaxis ($p=.035$ und $p=.016$).

The number of breakthrough infections in patients which had received a double dose (300 mg / 300 mg) of tixagevimab/cilgavimab was significantly higher than in the group of patients with a single dose (150 mg / 150 mg). Breakthrough infections in patients with a dose of 300 mg / 300 mg tixagevimab/cilgavimab took place considerably later than infections in patients with a dose of 150 mg / 150 mg, while the omicron variant BA.5 was dominant.

Between a dose of 150 mg each of tixagevimab/cilgavimab and a dose of 300 mg each of tixagevimab/cilgavimab, there were no significant differences found regarding the reported side effects, with slightly more patients in the group that had received the double dose complaining of locally self-limiting complications at the injection site (4/5 (80%) of patients).

With regard to bleeding complications with intramuscular administration of tixagevimab/cilgavimab, injection for patients with anticoagulation, pausing this medication in accordance with guidelines, the administration was safe, and there was no occurrence of local bleeding in any of these patients.

Overall, the number of side effects was very low, most frequent side effects were local self-limiting complaints at the injection site. Only one side effect (neuralgia) had to be treated in hospital.

In summary, there is a benefit for patients suffering from hematological diseases, especially within the first six months after pre-exposure prophylaxis, because breakthrough infections were milder. Overall, no new side effects occurred in the study population, with good tolerance of the medication. Especially for patients with previous

B-cell depletion therapy, a higher risk for a breakthrough infection despite pre-exposure prophylaxis remains.

Literaturverzeichnis

- [1] U. A. Abubakar, I. T. Mohammed, D. A. Sharafudeen, A. Mohamed, Z. Zeineb, H. Haleh *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2021; 93(4):e12998, doi: 10.1111/sji.12998.
- [2] A. Du Toit. Outbreak of a novel coronavirus. *Nature Reviews Microbiology*. 2020; 18(3):123, doi: 10.1038/s41579-020-0332-0.
- [3] S. Zhao, Q. Lin, J. Ran, S. S. Musa, G. Yang, W. Wang *et al.* Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 92:214-217, doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050.
- [4] WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. 2020, (online) <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf> (letzter Zugriff: 27.11.2023).
- [5] BBC. Coronavirus spreads to Antarctic research station. 2020, (online) <https://www.bbc.com/news/world-latin-america-55410065> (letzter Zugriff: 27.11.2023).
- [6] Y. Chen, Q. Liu, and D. Guo. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92(4):418-423, doi: 10.1002/jmv.25681.
- [7] R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224):565-574, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
- [8] A. A. T. Naqvi, K. Fatima, T. Mohammad, U. Fatima, I. K. Singh, A. Singh *et al.* Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and

- therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866(10):165878, doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878.
- [9] L. Du, Y. Yang, and X. Zhang. Neutralizing antibodies for the prevention and treatment of COVID-19. *Cellular & Molecular Immunology.* 2021; 18(10):2293-2306, doi: 10.1038/s41423-021-00752-2.
- [10] J. Zhang, T. Xiao, Y. Cai, and B. Chen. Structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Curr Opin Virol.* 2021; 50:173-182, doi: 10.1016/j.coviro.2021.08.010.
- [11] J. P. Jaworski. Neutralizing monoclonal antibodies for COVID-19 treatment and prevention. *Biomed J.* 2021; 44(1):7-17, doi: 10.1016/j.bj.2020.11.011.
- [12] S. Su, G. Wong, W. Shi, J. Liu, A. C. K. Lai, J. Zhou *et al.* Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology.* 2016; 24(6):490-502, doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
- [13] N. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li, B. Yang, J. Song *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine.* 2020; 382(8):727-733, doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [14] C. Drosten, S. Günther, W. Preiser, S. van der Werf, H. R. Brodt, S. Becker *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348(20):1967-76, doi: 10.1056/NEJMoa030747.
- [15] T. G. Ksiazek, D. Erdman, C. S. Goldsmith, S. R. Zaki, T. Peret, S. Emery *et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2003; 348(20):1953-66, doi: 10.1056/NEJMoa030781.
- [16] A. M. Zaki, S. van Boheemen, T. M. Bestebroer, A. D. Osterhaus, and R. A. Fouchier. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine.* 2012; 367(19):1814-20, doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
- [17] X. Ou, Y. Liu, X. Lei, P. Li, D. Mi, L. Ren *et al.* Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity

- with SARS-CoV. *Nature Communications*. 2020; 11(1):1620, doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.
- [18] J. Cui, F. Li, and Z. L. Shi. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019; 17(3):181-192, doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- [19] M. Halaji, A. Farahani, R. Ranjbar, M. Heiat, and F. S. Dehkordi. Emerging coronaviruses: first SARS, second MERS and third SARS-CoV-2: epidemiological updates of COVID-19. *Infez Med*. 2020; 28(suppl 1):6-17.
- [20] P. C. Woo, S. K. Lau, C. S. Lam, C. C. Lau, A. K. Tsang, J. H. Lau *et al*. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Journal of Virology*. 2012; 86(7):3995-4008, doi: 10.1128/jvi.06540-11.
- [21] Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong *et al*. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(13):1199-1207, doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [22] H. A. Rothan and S. N. Byrareddy. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020; 109:102433, doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- [23] A. C. Walls, Y. J. Park, M. A. Tortorici, A. Wall, A. T. McGuire, and D. Veesler. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; 181(2):281-292.e6, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
- [24] J. Shang, G. Ye, K. Shi, Y. Wan, C. Luo, H. Aihara *et al*. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 581(7807):221-224, doi: 10.1038/s41586-020-2179-y.
- [25] C. B. Jackson, M. Farzan, B. Chen, and H. Choe. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022; 23(1):3-20, doi: 10.1038/s41580-021-00418-x.

- [26] K. Dhama, S. Khan, R. Tiwari, S. Sircar, S. Bhat, Y. S. Malik *et al.* Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33(4):doi: 10.1128/cmr.00028-20.
- [27] L. Carsana, A. Sonzogni, A. Nasr, R. S. Rossi, A. Pellegrinelli, P. Zerbi *et al.* Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infectious Diseases.* 2020; 20(10):1135-1140, doi: 10.1016/s1473-3099(20)30434-5.
- [28] Y. M. Loo, P. M. McTamney, R. H. Arends, M. E. Abram, A. A. Aksyuk, S. Diallo *et al.* The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans. *Science Translational Medicine.* 2022; 14(635):eabl8124, doi: 10.1126/scitranslmed.abl8124.
- [29] A. Wajnberg, F. Amanat, A. Firpo, D. R. Altman, M. J. Bailey, M. Mansour *et al.* Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science.* 2020; 370(6521):1227-1230, doi: 10.1126/science.abd7728.
- [30] A. Ahmad, M. Haq, A. Rehman, and N. U. Haq. Anti-nucleocapsid IgG antibodies in SARS-CoV-2 recovered health care workers: One year follow-up study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2023; 37:3946320231187744, doi: 10.1177/03946320231187744.
- [31] R. W. Peeling, D. L. Heymann, Y. Y. Teo, and P. J. Garcia. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet.* 2022; 399(10326):757-768, doi: 10.1016/s0140-6736(21)02346-1.
- [32] N. Sethuraman, S. S. Jeremiah, and A. Ryo. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 323(22):2249-2251, doi: 10.1001/jama.2020.8259.
- [33] A. Krüttgen, C. G. Cornelissen, M. Dreher, M. W. Hornef, M. Imöhl, and M. Kleines. Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. *J Virol Methods.* 2021; 288:114024, doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114024.

- [34] M. Ciotti, M. Maurici, M. Pieri, M. Andreoni, and S. Bernardini. Performance of a rapid antigen test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2021; 93(5):2988-2991, doi: 10.1002/jmv.26830.
- [35] M. Mølhave, J. Agergaard, and C. Wejse. Clinical Management of COVID-19 Patients - An Update. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2022; 52(1):4-10, doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.06.004.
- [36] W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu, W. H. Liang, C. Q. Ou, J. X. He *et al*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(18):1708-1720, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [37] T. P. Velavan and C. G. Meyer. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine & International Health*. 2020; 25(3):278-280, doi: 10.1111/tmi.13383.
- [38] J. F. Chan, S. Yuan, K. H. Kok, K. K. To, H. Chu, J. Yang *et al*. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395(10223):514-523, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30154-9.
- [39] M. Alene, L. Yismaw, M. A. Assemie, D. B. Ketema, B. Mengist, B. Kassie *et al*. Magnitude of asymptomatic COVID-19 cases throughout the course of infection: A systematic review and meta-analysis. *PLOS One*. 2021; 16(3):e0249090, doi: 10.1371/journal.pone.0249090.
- [40] Z. Wu and J. M. McGoogan. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020; 323(13):1239-1242, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [41] C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
- [42] M. Reilev, K. B. Kristensen, A. Pottegård, L. C. Lund, J. Hallas, M. T. Ernst *et al*. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a

- nationwide cohort. *Int J Epidemiol.* 2020; 49(5):1468-1481, doi: 10.1093/ije/dyaa140.
- [43] T. Acter, N. Uddin, J. Das, A. Akhter, T. R. Choudhury, and S. Kim. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Science of The Total Environment.* 2020; 730:138996, doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138996.
- [44] S. A. Lauer, K. H. Grantz, Q. Bi, F. K. Jones, Q. Zheng, H. R. Meredith *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020; 172(9):577-582, doi: 10.7326/m20-0504.
- [45] D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020; 323(11):1061-1069, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [46] G. Zhang, C. Hu, L. Luo, F. Fang, Y. Chen, J. Li *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020; 127:104364, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104364.
- [47] F. A. Klok, M. Kruij, N. J. M. van der Meer, M. S. Arbous, D. Gommers, K. M. Kant *et al.* Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020; 191:148-150, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
- [48] C. Menni, A. M. Valdes, L. Polidori, M. Antonelli, S. Penamakuri, A. Nogal *et al.* Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022; 399(10335):1618-1624, doi: 10.1016/s0140-6736(22)00327-0.
- [49] R. Link-Gelles, M. E. Levy, K. Natarajan, S. E. Reese, A. L. Naleway, S. J. Grannis *et al.* Estimation of COVID-19 mRNA Vaccine Effectiveness and COVID-19 Illness and Severity by Vaccination Status During Omicron BA.4

- and BA.5 Sublineage Periods. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(3):e232598, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.2598.
- [50] C. Fernández-de-Las-Peñas, K. I. Notarte, P. J. Peligro, J. V. Velasco, M. J. Ocampo, B. M. Henry *et al.* Long-COVID Symptoms in Individuals Infected with Different SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Systematic Review of the Literature. *Viruses*. 2022; 14(12):doi: 10.3390/v14122629.
- [51] A. V. Raveendran, R. Jayadevan, and S. Sashidharan. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15(3):869-875, doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007.
- [52] A. Carfi, R. Bernabei, and F. Landi. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020; 324(6):603-605, doi: 10.1001/jama.2020.12603.
- [53] M. G. Mazza, R. De Lorenzo, C. Conte, S. Poletti, B. Vai, I. Bollettini *et al.* Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020; 89:594-600, doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
- [54] S. Morioka, S. Tsuzuki, M. Suzuki, M. Terada, M. Akashi, Y. Osanai *et al.* Post COVID-19 condition of the Omicron variant of SARS-CoV-2. *J Infect Chemother*. 2022; 28(11):1546-1551, doi: 10.1016/j.jiac.2022.08.007.
- [55] S. A. Qasmieh, M. M. Robertson, C. A. Teasdale, S. G. Kulkarni, H. E. Jones, M. McNairy *et al.* The prevalence of SARS-CoV-2 infection and long COVID in U.S. adults during the BA.4/BA.5 surge, June-July 2022. *Prev Med*. 2023; 169:107461, doi: 10.1016/j.ypmed.2023.107461.
- [56] M. C. Arjun, A. K. Singh, P. Roy, M. Ravichandran, S. Mandal, D. Pal *et al.* Long COVID following Omicron wave in Eastern India-A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2023; 95(1):e28214, doi: 10.1002/jmv.28214.
- [57] W. He, L. Chen, L. Chen, G. Yuan, Y. Fang, W. Chen *et al.* COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. 2020; 34(6):1637-1645, doi: 10.1038/s41375-020-0836-7.

- [58] J. A. Aries, J. K. Davies, R. L. Auer, S. L. Hallam, S. Montoto, M. Smith *et al.* Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. *British Journal of Haematology*. 2020; 190(2):e64-e67, doi: 10.1111/bjh.16852.
- [59] N. M. Kuderer, T. K. Choueiri, D. P. Shah, Y. Shyr, S. M. Rubinstein, D. R. Rivera *et al.* Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10241):1907-1918, doi: 10.1016/s0140-6736(20)31187-9.
- [60] A. Sharma, N. S. Bhatt, A. St Martin, M. B. Abid, J. Bloomquist, R. F. Chemaly *et al.* Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematology*. 2021; 8(3):e185-e193, doi: 10.1016/s2352-3026(20)30429-4.
- [61] O. S. Kates, B. M. Haydel, S. S. Florman, M. M. Rana, Z. S. Chaudhry, M. S. Ramesh *et al.* Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 73(11):e4090-e4099, doi: 10.1093/cid/ciaa1097.
- [62] J. M. Tesoriero, C. E. Swain, J. L. Pierce, L. Zamboni, M. Wu, D. R. Holtgrave *et al.* COVID-19 Outcomes Among Persons Living With or Without Diagnosed HIV Infection in New York State. *JAMA Network Open*. 2021; 4(2):e2037069, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37069.
- [63] O. Blennow, J. Salmanton-García, P. Nowak, F. Itri, J. Van Doesum, A. López-García *et al.* Outcome of infection with omicron SARS-CoV-2 variant in patients with hematological malignancies: An EPICOVIDEHA survey report. *Am J Hematol*. 2022; 97(8):E312-e317, doi: 10.1002/ajh.26626.
- [64] A. B. Docherty, E. M. Harrison, C. A. Green, H. E. Hardwick, R. Pius, L. Norman *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *British Medical Journal*. 2020; 369:m1985, doi: 10.1136/bmj.m1985.

- [65] A. Kumar, A. Arora, P. Sharma, S. A. Anikhindi, N. Bansal, V. Singla *et al.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(4):535-545, doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
- [66] L. Pagano, J. Salmanton-García, F. Marchesi, A. Busca, P. Corradini, M. Hoenigl *et al.* COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1):168, doi: 10.1186/s13045-021-01177-0.
- [67] O. Manuel and M. Estabrook. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation.* 2019; 33(9):e13511, doi: 10.1111/ctr.13511.
- [68] J. S. Musuuza, L. Watson, V. Parmasad, N. Putman-Buehler, L. Christensen, and N. Safdar. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16(5):e0251170, doi: 10.1371/journal.pone.0251170.
- [69] A. Vijenthira, I. Y. Gong, T. A. Fox, S. Booth, G. Cook, B. Fattizzo *et al.* Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood.* 2020; 136(25):2881-2892, doi: 10.1182/blood.2020008824.
- [70] M. G. Thompson, J. L. Burgess, A. L. Naleway, H. Tyner, S. K. Yoon, J. Meece *et al.* Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *New England Journal of Medicine.* 2021; 385(4):320-329, doi: 10.1056/NEJMoa2107058.
- [71] L. R. Baden, H. M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine.* 2021; 384(5):403-416, doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
- [72] F. P. Polack, S. J. Thomas, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New*

- England Journal of Medicine. 2020; 383(27):2603-2615, doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- [73] Y. Zou, D. Huang, Q. Jiang, Y. Guo, and C. Chen. The Vaccine Efficacy Against the SARS-CoV-2 Omicron: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2022; 10:940956, doi: 10.3389/fpubh.2022.940956.
- [74] G. Regev-Yochay, T. Gonen, M. Gilboa, M. Mandelboim, V. Indenbaum, S. Amit *et al*. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Engl J Med*. 2022; 386(14):1377-1380, doi: 10.1056/NEJMc2202542.
- [75] C. N. Kotton. Belt and Suspenders: Vaccines and Tixagevimab/Cilgavimab for Prevention of COVID-19 in Immunocompromised Patients. *Annals of Internal Medicine*. 2022; 175(6):892-894, doi: 10.7326/m22-1026.
- [76] M. E. Agha, M. Blake, C. Chilleo, A. Wells, and G. Haidar. Suboptimal Response to Coronavirus Disease 2019 Messenger RNA Vaccines in Patients With Hematologic Malignancies: A Need for Vigilance in the Postmasking Era. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021; 8(7):ofab353, doi: 10.1093/ofid/ofab353.
- [77] Y. Herishanu, I. Avivi, A. Aharon, G. Shefer, S. Levi, Y. Bronstein *et al*. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021; 137(23):3165-3173, doi: 10.1182/blood.2021011568.
- [78] L. E. Roeker, D. A. Knorr, M. C. Thompson, M. Nivar, S. Lebowitz, N. Peters *et al*. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2021; 35(9):2703-2705, doi: 10.1038/s41375-021-01270-w.
- [79] A. M. van der Velden, A. H. Mulder, A. Hartkamp, R. J. Diepersloot, H. van Velzen-Blad, and D. H. Biesma. Influenza virus vaccination and booster in B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. *Eur J Intern Med*. 2001; 12(5):420-424, doi: 10.1016/s0953-6205(01)00149-2.

- [80] F. Forconi and P. Moss. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood*. 2015; 126(5):573-81, doi: 10.1182/blood-2015-03-567388.
- [81] M. Mittelman, O. Magen, N. Barda, N. Dagan, H. S. Oster, A. Leader *et al.* Effectiveness of the BNT162b2mRNA COVID-19 vaccine in patients with hematological neoplasms in a nationwide mass vaccination setting. *Blood*. 2022; 139(10):1439-1451, doi: 10.1182/blood.2021013768.
- [82] B. J. Langford, M. So, S. Raybardhan, V. Leung, D. Westwood, D. R. MacFadden *et al.* Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020; 26(12):1622-1629, doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
- [83] S. J. Kluge, U.; Welte, T.; Weber-Carstens, S.; Schälte, G.; Spinner, C. D.; Malin, J. J.; Gastmeier, P.; Langer, F.; Bracht, H.; and M. P. Westhoff, M.; Rabe, K. F.; Hoffmann, F.; Böttiger, B., W.; Weinmann-Menke, J.; Kersten, A.; Berlit, P.; Krawczyk, M.; Nehls, W.; Haase, R.; Müller, O. J.; Specker, C., Nothacker, M.; Skoetz, N.; Marx, G.; Karagiannidis, C. S3-Leitlinie-Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19. 2023, (online) https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2023-03.pdf (letzter Zugriff: 27.11.2023).
- [84] R. Najjar-Debbiny, N. Gronich, G. Weber, J. Khoury, M. Amar, N. Stein *et al.* Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis*. 2023; 76(3):e342-e349, doi: 10.1093/cid/ciac443.
- [85] J. Hammond, H. Leister-Tebbe, A. Gardner, P. Abreu, W. Bao, W. Wisemandle *et al.* Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022; 386(15):1397-1408, doi: 10.1056/NEJMoa2118542.
- [86] R. L. Gottlieb, C. E. Vaca, R. Paredes, J. Mera, B. J. Webb, G. Perez *et al.* Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022; 386(4):305-315, doi: 10.1056/NEJMoa2116846.

- [87] EMA. Refusal of the marketing authorisation for Lagevrio (molnupiravir). 2023, (online) https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-lagevrio-molnupiravir_en.pdf (letzter Zugriff: 27.11.2023).
- [88] P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson, M. Mafham, J. L. Bell, L. Linsell *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384(8):693-704, doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [89] B. M. Tomazini, I. S. Maia, A. B. Cavalcanti, O. Berwanger, R. G. Rosa, V. C. Veiga *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020; 324(13):1307-1316, doi: 10.1001/jama.2020.17021.
- [90] D. Patoulias, M. Doumas, C. Papadopoulos, and A. Karagiannis. Janus kinase inhibitors and major COVID-19 outcomes: time to forget the two faces of Janus! A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2021; 40(11):4671-4674, doi: 10.1007/s10067-021-05884-4.
- [91] V. C. Marconi, A. V. Ramanan, S. de Bono, C. E. Kartman, V. Krishnan, R. Liao *et al.* Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(12):1407-1418, doi: 10.1016/s2213-2600(21)00331-3.
- [92] A. C. Gordon, P. R. Mouncey, F. Al-Beidh, K. M. Rowan, A. D. Nichol, Y. M. Arabi *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(16):1491-1502, doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
- [93] M. J. Levin, A. Ustianowski, S. De Wit, O. Launay, M. Avila, A. Templeton *et al.* Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022; 386(23):2188-2200, doi: 10.1056/NEJMoa2116620.

- [94] S. J. Zost, P. Gilchuk, J. B. Case, E. Binshtein, R. E. Chen, J. P. Nkolola *et al.* Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 584(7821):443-449, doi: 10.1038/s41586-020-2548-6.
- [95] AKDAE. Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®). 2022, (online) https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2022-06-Tixagevimab-Cilgavimab.pdf (letzter Zugriff: 25.11.2023).
- [96] D. Zhou, W. Dejnirattisai, P. Supasa, C. Liu, A. J. Mentzer, H. M. Ginn *et al.* Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021; 184(9):2348-2361.e6, doi: 10.1016/j.cell.2021.02.037.
- [97] H. Montgomery, F. D. R. Hobbs, F. Padilla, D. Arbetter, A. Templeton, S. Seegobin *et al.* 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022; 10(10):985-996, doi: 10.1016/s2213-2600(22)00180-1.
- [98] Paul-Ehrlich-Institut. Zulassung der monoklonalen Antikörper-Kombination Evusheld (Tixagevimab und Cilgavimab) zur COVID-19-Prophylaxe erteilt. 2022, (online) <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220325-zulassung-monoklonaler-antikoerper-evusheld.html> (letzter Zugriff: 27.11.2023).
- [99] FDA. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for Evusheld 2023, (online) <https://www.fda.gov/media/154701/download> (letzter Zugriff: 27.11.2023).
- [100] H. K. Lee, M. A. Hoehstetter, M. Buchner, T. T. Pham, J. W. Huh, K. Müller *et al.* Analysis of immune responses in patients with CLL after heterologous COVID-19 vaccination. *Blood Adv*. 2023; 7(10):2214-2227, doi: 10.1182/bloodadvances.2022008445.
- [101] S. J. Keam. Tixagevimab + Cilgavimab: First Approval. *Drugs*. 2022; 82(9):1001-1010, doi: 10.1007/s40265-022-01731-1.

- [102] F. Touret, C. Baronti, H. S. Bouzidi, and X. de Lamballerie. In vitro evaluation of therapeutic antibodies against a SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 isolate. *Sci Rep.* 2022; 12(1):4683, doi: 10.1038/s41598-022-08559-5.
- [103] FDA. FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S. 2023, (online) <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-evusheld-not-currently-authorized-emergency-use-us> (letzter Zugriff: 27.11.2023).
- [104] F. Aqeel and D. Geetha. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in Rituximab-treated Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Vasculitis Patients. *Kidney Int Rep.* 2022; 7(11):2537-2538, doi: 10.1016/j.ekir.2022.08.019.
- [105] J. Kertes, S. Shapiro Ben David, N. Engel-Zohar, K. Rosen, B. Hemo, A. Kantor *et al.* Association Between AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) Administration and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, Hospitalization, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2023; 76(3):e126-e132, doi: 10.1093/cid/ciac625.
- [106] J. A. Davis, K. Granger, K. Roubal, D. Smith, K. J. Gaffney, M. McGann *et al.* Efficacy of tixagevimab-cilgavimab in preventing SARS-CoV-2 for patients with B-cell malignancies. *Blood.* 2023; 141(2):200-203, doi: 10.1182/blood.2022018283.
- [107] R. Stuver, G. L. Shah, N. S. Korde, L. E. Roeker, A. R. Mato, C. L. Batlevi *et al.* Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell.* 2022; 40(6):590-591, doi: 10.1016/j.ccell.2022.05.007.
- [108] Y. Nguyen, A. Flahault, N. Chavarot, C. Melenotte, M. Cheminant, P. Deschamps *et al.* Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28(12):1654.e1-1654.e4, doi: 10.1016/j.cmi.2022.07.015.
- [109] E. E. Ordaya, E. Beam, J. D. Yao, R. R. Razonable, and P. Vergidis. Characterization of Early-Onset Severe Acute Respiratory Syndrome

- Coronavirus 2 Infection in Immunocompromised Patients Who Received Tixagevimab-Cilgavimab Prophylaxis. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 9(7):ofac283, doi: 10.1093/ofid/ofac283.
- [110] M. M. Al-Obaidi, A. B. Gungor, S. E. Kurtin, A. E. Mathias, B. Tanriover, and T. T. Zangeneh. The Prevention of COVID-19 in High-Risk Patients Using Tixagevimab-Cilgavimab (Evusheld): Real-World Experience at a Large Academic Center. *Am J Med.* 2023; 136(1):96-99, doi: 10.1016/j.amjmed.2022.08.019.
- [111] I. Benotmane, A. Velay, G. Gautier-Vargas, J. Olagne, A. Obrecht, N. Cognard *et al.* Breakthrough COVID-19 cases despite prophylaxis with 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2022; 22(11):2675-2681, doi: 10.1111/ajt.17121.
- [112] B. Chen, N. Haste, N. Binkin, N. Law, L. E. Horton, N. Yam *et al.* Real world effectiveness of tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) in the Omicron era. *PLoS One.* 2023; 18(4):e0275356, doi: 10.1371/journal.pone.0275356.
- [113] A. J. Ocon, K. E. Ocon, J. Battaglia, S. K. Low, N. Neupane, H. Saeed *et al.* Real-World Effectiveness of Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in Patients With Hematological Malignancies. *J Hematol.* 2022; 11(6):210-215, doi: 10.14740/jh1062.
- [114] A. Al Jurdi, L. Morena, M. Cote, E. Bethea, J. Azzi, and L. V. Riella. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant.* 2022; 22(12):3130-3136, doi: 10.1111/ajt.17128.
- [115] H. Kaminski, M. Gigan, A. Vermorel, M. Charrier, L. Guirle, F. Jambon *et al.* COVID-19 morbidity decreases with tixagevimab-cilgavimab preexposure prophylaxis in kidney transplant recipient nonresponders or low-vaccine responders. *Kidney Int.* 2022; 102(4):936-938, doi: 10.1016/j.kint.2022.07.008.
- [116] D. Totschnig, M. Augustin, I. Niculescu, H. Laferl, S. Jansen-Skoupy, C. Lehmann *et al.* SARS-CoV-2 Pre-Exposure Prophylaxis with Sotrovimab and

- Tixagevimab/Cilgavimab in Immunocompromised Patients-A Single-Center Experience. *Viruses*. 2022; 14(10):doi: 10.3390/v14102278.
- [117] M. Fernández-Prada, J. J. Pérez-Martín, and P. Cienfuegos-González. Safety and immunogenicity of cilgavimab-tixagevimab for COVID-19 pre-exposure prophylaxis in immunocompromised patients. *Med Clin (Engl Ed)*. 2023; 160(10):458-459, doi: 10.1016/j.medcle.2023.04.007.
- [118] National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). (online) <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (letzter Zugriff 04.01.2024).
- [119] A. Duminuco, A. Romano, D. Leotta, E. La Spina, D. Cambria, A. Bulla *et al*. Clinical outcome of SARS-CoV-2 infections occurring in multiple myeloma patients after vaccination and prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab. *Front Oncol*. 2023; 13:1157610, doi: 10.3389/fonc.2023.1157610.
- [120] C. Calabrese, E. Kirchner, A. Villa-Forte, R. A. Hajj-Ali, B. P. Moss, J. P. Fernandez *et al*. Early experience with tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis in patients with immune-mediated inflammatory disease undergoing B cell depleting therapy and those with inborn errors of humoral immunity. *RMD Open*. 2022; 8(2):doi: 10.1136/rmdopen-2022-002557.
- [121] S. R. K. Malahe, R. A. S. Hoek, V. Dalm, A. E. C. Broers, C. M. den Hoed, O. C. Manintveld *et al*. Clinical Characteristics and Outcomes of Immunocompromised Patients With Coronavirus Disease 2019 Caused by the Omicron Variant: A Prospective, Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2023; 76(3):e172-e178, doi: 10.1093/cid/ciac571.
- [122] Z. Šarčević and A. Tepavčević. Body mass index and comorbidities are associated with the duration of COVID-19 symptoms in non-hospitalized patients. *J Int Med Res*. 2022; 50(9):3000605221127520, doi: 10.1177/03000605221127520.
- [123] A. Lane, K. Hunter, E. L. Lee, D. Hyman, P. Bross, A. Alabd *et al*. Clinical characteristics and symptom duration among outpatients with COVID-19. *Am J Infect Control*. 2022; 50(4):383-389, doi: 10.1016/j.ajic.2021.10.039.

- [124] N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507-513, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7.
- [125] S. Jaillon, K. Berthenet, and C. Garlanda. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 56(3):308-321, doi: 10.1007/s12016-017-8648-x.
- [126] C. M. Petrilli, S. A. Jones, J. Yang, H. Rajagopalan, L. O'Donnell, Y. Chernyak *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Bmj*. 2020; 369:m1966, doi: 10.1136/bmj.m1966.
- [127] E. G. Price-Haywood, J. Burton, D. Fort, and L. Seoane. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(26):2534-2543, doi: 10.1056/NEJMsa2011686.
- [128] M. Hamer, M. Kivimäki, C. R. Gale, and G. D. Batty. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain Behav Immun*. 2020; 87:184-187, doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.059.
- [129] L. Kim, S. Garg, A. O'Halloran, M. Whitaker, H. Pham, E. J. Anderson *et al.* Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 2021; 72(9):e206-e214, doi: 10.1093/cid/ciaa1012.
- [130] E. Klang, G. Kassim, S. Soffer, R. Freeman, M. A. Levin, and D. L. Reich. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(9):1595-1599, doi: 10.1002/oby.22913.
- [131] F. Passamonti, C. Cattaneo, L. Arcaini, R. Bruna, M. Cavo, F. Merli *et al.* Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre,

- cohort study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(10):e737-e745, doi: 10.1016/s2352-3026(20)30251-9.
- [132] V. Mehta, S. Goel, R. Kabarriti, D. Cole, M. Goldfinger, A. Acuna-Villaorduna *et al.* Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov.* 2020; 10(7):935-941, doi: 10.1158/2159-8290.Cd-20-0516.
- [133] L. Pagano, J. Salmanton-García, F. Marchesi, O. Blennow, M. Gomes da Silva, A. Glenthøj *et al.* Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey. *Blood.* 2022; 140(26):2773-2787, doi: 10.1182/blood.2022017257.
- [134] I. Regalado-Artamendi, A. Jiménez-Ubieto, J. Hernández-Rivas, B. Navarro, L. Núñez, C. Alaez *et al.* Risk Factors and Mortality of COVID-19 in Patients With Lymphoma: A Multicenter Study. *Hemasphere.* 2021; 5(3):e538, doi: 10.1097/hs9.0000000000000538.
- [135] I. C. Casetti, O. Borsani, and E. Rumi. COVID-19 in Patients with Hematologic Diseases. *Biomedicines.* 2022; 10(12):doi: 10.3390/biomedicines10123069.
- [136] L. E. van der Kolk, J. W. Baars, M. H. Prins, and M. H. van Oers. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood.* 2002; 100(6):2257-9.
- [137] P. McLaughlin, A. J. Grillo-López, B. K. Link, R. Levy, M. S. Czuczman, M. E. Williams *et al.* Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998; 16(8):2825-33, doi: 10.1200/jco.1998.16.8.2825.
- [138] H. Levavi, G. Lancman, and J. Gabilove. Impact of rituximab on COVID-19 outcomes. *Ann Hematol.* 2021; 100(11):2805-2812, doi: 10.1007/s00277-021-04662-1.
- [139] J. L. Piñana, L. López-Corral, R. Martino, L. Vazquez, A. Pérez, G. Martín-Martin *et al.* SARS-CoV-2 vaccine response and rate of breakthrough infection in patients with hematological disorders. *J Hematol Oncol.* 2022; 15(1):54, doi: 10.1186/s13045-022-01275-7.

[140] S. Feng, D. J. Phillips, T. White, H. Sayal, P. K. Aley, S. Bibi *et al.* Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021; 27(11):2032-2040, doi: 10.1038/s41591-021-01540-1.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Definition des Long-COVID- und Post-COVID-Syndrom nach Symptombdauer	21
Abbildung 2:	Mittlere Anzahl der COVID-19-Impfungen vor Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab und mittlere Gesamtanzahl der COVID-19-Impfungen	28
Abbildung 3:	Anzahl der Patienten mit Tixagevimab/Cilgavimab-Dosis 150 mg / 150 mg und 300 mg / 300 mg	29
Abbildung 4:	Zeitpunkte der Tixagevimab/Cilgavimab-Gabe, unterschieden nach Dosis 150 mg / 150 mg und 300 mg / 300 mg	30
Abbildung 5:	Häufigkeit der SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von 6 Monaten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab	36
Abbildung 6:	Zeitpunkt der SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion in Tagen nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab	37
Abbildung 7:	Darstellung der vorherrschenden Variante und Inzidenzen mit den Zeitpunkten der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab und dem Zeitpunkt der SARS-CoV-2-Infektion	38
Abbildung 8:	Symptome bei SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion	39
Abbildung 9:	Mittlere Erkrankungsdauer bei SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion	40

Abbildung 10:	Erkrankungsdauer mit und ohne die Einnahme von Nirmatrelvir/Ritonavir	41
Abbildung 11:	Anteil der SARS-CoV-2-positiven Patienten nach Geschlecht	43
Abbildung 12:	Vergleich mittleres Alter bei Patienten mit und ohne SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion	44
Abbildung 13:	Anzahl der SARS-CoV-2-Durchbruchinfektionen nach Dosierung von Tixagevimab/Cilgavimab	45
Abbildung 14:	Zeitpunkt der Durchbruchinfektionen nach Dosierung von Tixagevimab/Cilgavimab	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	ECOG Performance Status	19
Tabelle 2:	Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf	27
Tabelle 3:	Raucherstatus	27
Tabelle 4:	Häufigkeitsverteilung der Antikoagulantien	31
Tabelle 5:	Häufigkeitsverteilung der hämatologischen Diagnosen	32
Tabelle 6:	Anzahl der Nebenwirkungen nach Injektion von Tixagevimab/Cilgavimab sowie unterteilt nach Dosis	35
Tabelle 7:	Anzahl der SARS-CoV-2-Durchbruchinfektionen innerhalb von 3 Monaten und innerhalb von >3-6 Monaten	38
Tabelle 8:	Anzahl der SARS-CoV-2-Durchbruchinfektionen nach hämatologischer Diagnose	47
Tabelle 9:	Patienten mit B-Zell-depletierendem Antikörper mit und ohne SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion	48
Tabelle 10:	Mittlere Erkrankungsdauer (Tage) bei Durchbruchinfektion nach Komorbidität	50
Tabelle 11:	Vergleich der Symptome bei SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von 6 Monaten und nach mehr als 6 Monaten nach Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab	53

Tabelle 12:	IgG-Spike-Antikörper vor Gabe von Tixagevimab/ Cilgavimab	55
Tabelle 13:	IgG-Spike-Antikörper nach Gabe von Tixagevimab/ Cilgavimab	55
Tabelle 14:	IgG-Spike-Antikörper nach Gabe von Tixagevimab/ Cilgavimab, unterschieden nach Dosis	56
Tabelle 15:	Abgabe von Tixagevimab/Cilgavimab aus der Zentralen Krankenhausapotheke der München Klinik Schwabing (Sternapotheke) im Zeitraum von Februar bis August 2022	57

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BAU	Binding Antibody Units
BCL2	B-Cell Lymphoma 2
BMI	Body Mass Index
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BTK	Bruton Tyrosin Kinase
CD	Cluster of Differentiation
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CT	Cycle Threshold
CTC	Common Toxicity Criteria
DLBCL	Diffus Large B-Cell Lymphoma

DOAK	Direktes Orales Antikoagulans
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EMA	European Medicines Agency
FDA	US Food and Drug Administration
FL	Folikuläres Lymphom
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HD	Hodgkin's Disease (M. Hodgkin)
JAK	Januskinase
M	Mittelwert
MCL	Mantelzell-Lymphom
MedBVS	Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungs- verordnung
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
Mdn	Median
MM	Multiples Myelom
MPN	Myeloproliferative Neoplasie

mRNA	Messenger RNA
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
PCR	Polymerase Chain Reaction
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
STAKOB	Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger
T-NHL	T-Non Hodgkin Lymphom
WM	Waldenström Makroglobulinemia (Morbus Waldenström)
WHO	World Health Organisation

Danksagung

Mein sehr herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit durchzuführen.

Ebenso herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. Clemens-Martin Wendtner, unter dessen Leitung diese Arbeit in der München Klinik Schwabing entstehen durfte, für die vielseitige Unterstützung, die er mir jederzeit zukommen ließ.

Frau Dr. Manuela Hoehstetter bin ich zu allergrößtem Dank verpflichtet, für die Überlassung dieses interessanten Themas und die beste Betreuung, die man sich nur wünschen kann.

Mein Mann Christoph und meine Tochter Magdalena haben mich in der Zeit, in der ich diese Arbeit angefertigt habe, bedingungslos unterstützt. Dafür werde ich Euch immer dankbar sein.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Hollwich, Eva-Maria

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Wirksamkeit der monoklonalen Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab als COVID-19-spezifische Präexpositionsprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 15.09.2024

Ort, Datum

Eva-Maria Hollwich

Unterschrift Eva-Maria Hollwich