

Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen

Eine gepoolte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf 30 Mio. Versicherten

Einleitung

Im Rahmen der aktuellen Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie sind Impfstoffe entscheidend für die Prävention schwerer Krankheitsverläufe und zur Überwindung der derzeit notwendigen gesellschaftlichen Einschränkungen des täglichen Lebens. Aktuell (Stand 15.4.2021) sind in Deutschland Impfstoffe der Hersteller BioNTech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca und Janssen-Cilag (Johnson & Johnson) gegen COVID-19 zugelassen. Angesichts der derzeit bestehenden Knappheit geeigneter Impfstoffe geht mit den bundesweiten Schutzimpfungen gegen COVID-19 die Notwendigkeit einer Priorisierung bestimmter Bevölkerungsgruppen einher. Basierend auf den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) sollen gemäß Coronavirusimpfverordnung (CoronaImpfV) zunächst Personen, die ein besonders hohes Risiko für schwere oder tödliche COVID-19-Verläufe haben oder beruflich besonders exponiert sind, geimpft werden.^{1,2}

Für den deutschen Versorgungskontext steht nur begrenzt Evidenz zur Bedeutung relevanter Risikofaktoren im Hinblick auf einen schweren COVID-19-Verlauf zur Verfügung.³⁻⁸ Die Empfehlungen der STIKO basieren überwiegend auf internationalen Studien, die via eines umfangreichen Systematischen Reviews identifiziert wurden.⁹ Das Projekt „Nutzung von GKV-Routinedaten zur Modellierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-bedingte Erkrankungsverläufe sowie der Effektivität von Impfstrategien“, das im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Verbundprojektes egePan Unimed des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) umgesetzt wird (Förderkennzeichen: 01KX2021), schließt diese Lücken durch die Schaffung einer breiten Evidenz-

basis unter Verwendung von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Auf Grundlage dieser Daten können die Prävalenz und der Einfluss von Risikofaktoren, die potenziell mit schweren COVID-19-Verläufen assoziiert sind, bestimmt werden.¹⁰

Das Ziel der hier vorgestellten Studie war es, die Relevanz ausgewählter Vorerkrankungen für einen schweren COVID-19-Verlauf in der in Deutschland lebenden Bevölkerung empirisch zu überprüfen und Erkrankungen hinsichtlich ihres Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf zu ordnen. Die Analyseergebnisse sollen eine einfache, im Versorgungsalltag unkompliziert umsetzbare und dabei möglichst effektive Grundlage für die Impfstrategie in der ambulanten ärztlichen Versorgung bilden.

Methodik

Datengrundlage

Die Grundlage der hier präsentierten, im Rahmen des Verbundprojektes egePan Unimed des NUM durchgeführten Analysen, bildeten GKV-Routinedaten von insgesamt ca. 30 Millionen gesetzlich Versicherten der AOK Bayern – Die Gesundheitskasse, der AOK PLUS Sachsen (ausgewertet durch das Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV) der Dresdner Hochschulmedizin), der BARMER, der DAK-Gesundheit sowie der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (Daten von Betriebskrankenkassen (BKK)).¹¹ In die Analyse wurden erwachsene Personen mit einer ambulant gesicherten oder stationär dokumentierten COVID-19-Erkrankung (ICD-10-GM: U07.1! – COVID-19, Virus nachgewiesen) zwischen dem 27.1.2020 und 30.6.2020 eingeschlossen, die im Jahr 2019 und zwischen dem

1.1.2020 und 31.7.2020 bzw. bis zum Tod durchgehend versichert waren und deren ambulante und stationäre Daten für den genannten Zeitraum vollständig vorlagen. Auf Basis ambulant und stationär abgerechneter COVID-19-bezogener Leistungen wurde das Indexdatum als der Beginn der COVID-19-Erkrankung definiert. Abrechnungsdaten der eingeschlossenen Personen aus dem Jahr vor dem Indexdatum wurden zur Erhebung von Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf genutzt. Da die Impfungen von Personen im Alter ab 80 Jahren gegenwärtig in Deutschland bereits weit fortgeschritten sind, wurden diese aus der Analyse ausgeschlossen. Die Auswertung der GKV-Routinedatensätze erfolgte unter Wahrung des Datenschutzes separat durch die jeweils berechtigten Analysestellen.

Definition verschiedener Outcome-Möglichkeiten

Als Endpunkt der Analysen wurden schwere COVID-19-bedingte Erkrankungsverläufe anhand von COVID-19-assoziiertes intensivmedizinischer Behandlung, Beatmung oder Tod im zeitlichen Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung definiert. Zur Identifikation von intensivmedizinischer Behandlung wurden Prozedurencodes gemäß Internationaler Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS) des Jahres 2020¹² (siehe Anhang 1) sowie die dokumentierten Beatmungsstunden im Behandlungsfall verwendet. Eine intensivmedizinische Behandlung oder Beatmung wurde als COVID-19-assoziiert gewertet, wenn im jeweiligen Behandlungsfall eine COVID-19-Diagnose (ICD-10 GM: U07.1!) dokumentiert wurde. Ein Todesfall wurde als COVID-19-assoziiert klassifiziert, sofern a) der Entlassungsgrund „Tod“ bei vollstationärem Aufenthalt mit U07.1!-Diagnose dokumentiert wurde, b) der Tod innerhalb von 14 Tagen nach einem vollstationären Aufenthalt mit U07.1!-Diagnose eintrat oder c) der Tod innerhalb von 30 Tagen nach Indexdatum eintrat.

Risikofaktoren

Basierend auf den Ergebnissen des o. g. systematischen Reviews von Treskova et al.¹² und den Empfehlungen der STIKO wurden insgesamt 35 Erkrankungen definiert, die gemäß Studienlage mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf assoziiert sein könnten:

| |
|--|
| Adipositas |
| Angeborener Immundefekt |
| Asthma bronchiale |
| Autoimmunerkrankungen |
| Bluthochdruck |
| chronische Niereninsuffizienz |
| Colitis ulcerosa |
| chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und sonstige schwere Lungenerkrankungen |
| Demenz |
| Depression |
| Diabetes mellitus Typ I und Typ II |
| Dialyse |
| Down-Syndrom |
| hämatologisch-erkrankungen mit und ohne Therapie |
| Hepatitis |
| Herzinsuffizienz |
| HIV |
| Immunkomprimierende Erkrankungen (inkl. Gerinnungsstörungen) |
| Immunsuppressive Therapie (inkl. Immunsuppressiva, Glucocorticosteroide) |
| Intelligenzminderung |
| Interstitielle Lungenerkrankung |
| Koronare Herzkrankheit (KHK) |
| Metastasierte solide Tumorerkrankungen mit und ohne Therapie |
| Morbus Crohn |
| Neurologische Erkrankungen (inkl. Parkinson, Epilepsie, Muskeldystrophie) |
| Rheuma |
| Schwere psychische Erkrankungen (inkl. Schizophrenie) |
| Solide Krebserkrankung mit und ohne Therapie |
| Vorhofflimmern- und Vorhofflattern |
| Zerebrovaskuläre Erkrankungen (inkl. Schlaganfall) |
| Zirrhose und schwere Leberkrankheiten (inkl. Leberzirrhose, chronisches Leberversagen) |
| Zustand nach Organtransplantation |

Erkrankungen mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf

Zusätzlich wurden Altersgruppen (18–24, 25–39, 40–49, 50–54, ..., 75–79) in der Analyse berücksichtigt. Vor dem Hintergrund anhaltender wissenschaftlicher Diskussionen über die Rolle von Geschlecht hinsichtlich schwerer COVID-19-Erkrankungsverläufe¹³ und zur grundsätzlichen Vermeidung einer möglichen Diskriminierung nach Geschlecht wurde dieses nicht als eigenständiger, potenzieller Risikofaktor berücksichtigt.

Innerhalb der Gruppe von Personen mit onkologischen Erkrankungen (hämatonkologisch, metastasierte oder solide Tumore) wurde zwischen Personen mit und ohne Therapie unterschieden. Sofern im Jahr vor der COVID-19-Diagnose mindestens eine strahlentherapeutische, zytostatische oder nuklearmedizinische Behandlung im ambulanten oder stationären Bereich in einem Quartal mit entsprechender onkologischer Diagnose erfolgt war, wurden Personen der behandelten Gruppe („mit Therapie“) zugeordnet.

Daten der ambulanten und stationären Versorgung sowie ambulante Arzneimitteldaten wurden zur Bildung der entsprechenden Patientengruppen genutzt. Sofern mittels Routinedaten abbildbar, wurden zusätzlich zu ambulant oder stationär dokumentierten Diagnosen auch Arzneimittelverordnungen oder Operationen und Prozeduren sowie ambulante Leistungsziffern zur Risikofaktordefinition genutzt. In [Anhang 2](#) findet sich eine vollständige Liste der Erkrankungen und deren Definitionen.

Statistische Methodik

Zur Ableitung einer einfachen und zugleich möglichst effektiven Identifikation von Personen mit dem höchsten Risiko für einen schweren Verlauf und dadurch dem dringlichsten Impfbedarf wurde ein mehrschrittiges, hierarchisches Verfahren angewendet. Dabei wurde eine Rangfolge gebildet, indem iterativ Personen mit demjenigen Risikofaktor, der mit dem höchsten absoluten Risiko für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe assoziiert war, zur hypothetischen Impfung vorgesehen wurden. Das absolute Risiko für einen schweren Verlauf wurde hierbei über den Anteil an Personen mit dem entsprechenden Risikofaktor, die eine COVID-19-assoziierte Intensivbehandlung erhielten oder verstarben, geschätzt. Die auf den Datensätzen der einzelnen Krankenkassen erzielten Schätzergebnisse wurden in jedem Analyseschritt mittels meta-analytischer Verfahren durch das ZEGV gepoolt. Hierbei wurden Random-Effects-MetaAnalysen zur statistischen Berücksichtigung von Populationsunterschieden eingesetzt.¹⁴ Die Präzision der meta-analytischen Schätzungen wurde über 95%-Konfidenzintervalle (KI) quantifiziert.

Der Algorithmus zur Erstellung der hierarchischen Rangfolge umfasste die nachfolgenden Schritte:

1. Schätzung der mit den einzelnen Risikofaktoren assoziierten absoluten Risiken für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe auf Grundlage der jeweiligen GKV-Datensätze
2. Meta-analytische Synthese der in 1. geschätzten absoluten Risiken
3. Auswahl des in 2. bestimmten Risikofaktors mit dem höchsten absoluten Risiko
4. Ausschluss der Personen mit dem in 3. ausgewählten Risikofaktor aus der Stichprobe (bereits geimpft)
5. WENN bereits alle Risikofaktoren ausgewählt wurden oder eine Fortführung der Schätzungen mangels beobachteter Outcomes nicht möglich ist: Beendigung des Verfahrens. SONST: Fortsetzung bei 1.

Das durchgeführte hierarchische Verfahren simuliert folglich eine hypothetische, sukzessive Impfung von Personen, die durch jeweils einen bestimmten Risikofaktor charakterisiert sind. Korrelationen zwischen Risikofaktoren werden hierbei insofern implizit berücksichtigt, als die in der jeweiligen Iteration aufgrund eines speziellen Risikofaktors zur hypothetischen Impfung ausgewählten Personen aus der Stichprobe entfernt werden. Hierdurch können diese Personen die weitere Rangfolge nicht durch zusätzlich vorliegende Risikofaktoren beeinflussen.

Ergebnisse

Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden 93.857 Personen mit dokumentierter COVID-19-Erkrankung in die Analyse eingeschlossen (s. [Tab.1](#)). 4.728 (5%) dieser Personen wurden im zeitlichen Zusammenhang mit der COVID-19-Erkrankung intensivmedizinisch behandelt, beatmet und/oder verstarben. Fast ein Viertel der eingeschlossenen Personen (24,1%; n = 22.573) war zwischen 25 und 39 Jahre alt. Die Häufigkeiten der Vorerkrankungen variierten zwischen 133 (0,1%) Personen mit Down-Syndrom und 20.428 (21,8%) Personen mit Bluthochdruck.

| Variable | Kategorie | n | Prozent |
|--|-----------|--------|---------|
| Intensivbehandlung und/oder Tod | nein | 89.129 | 95,0 % |
| | ja | 4.728 | 5,0 % |
| Altersgruppen | 18–24 | 9.041 | 9,6 % |
| | 25–39 | 22.573 | 24,1 % |
| | 40–49 | 16.292 | 17,4 % |
| | 50–54 | 11.043 | 11,8 % |
| | 55–59 | 11.147 | 11,9 % |
| | 60–64 | 8.576 | 9,1 % |
| | 65–69 | 5.224 | 5,6 % |
| | 70–74 | 4.725 | 5,0 % |
| Geschlecht | weiblich | 55.039 | 58,6 % |
| | männlich | 38.818 | 41,4 % |
| Adipositas | | 3.604 | 3,8 % |
| Angeborener Immundefekt | | 244 | 0,3 % |
| Asthma bronchiale | | 2.902 | 3,1 % |
| Autoimmunerkrankungen | | 7.069 | 7,5 % |
| Bluthochdruck | | 20.428 | 21,8 % |
| Chronische Niereninsuffizienz | | 4.487 | 4,8 % |
| Colitis ulcerosa | | 498 | 0,5 % |
| COPD und sonstige schwere Lungenerkrankungen | | 3.599 | 3,8 % |
| Demenz | | 1.801 | 1,9 % |
| Depression | | 7.675 | 8,2 % |
| Diabetes mellitus Typ I und II | | 6.210 | 6,6 % |
| Dialyse | | 471 | 0,6 % |
| Down-Syndrom | | 133 | 0,1 % |
| Hämatookologische Erkrankungen mit Therapie | | 281 | 0,3 % |
| Hämatookologische Erkrankungen ohne Therapie | | 476 | 0,5 % |
| Hepatitis | | 306 | 0,3 % |
| Herzinsuffizienz | | 3.529 | 3,8 % |
| HIV | | 175 | 0,2 % |
| Immunkomprimierende Erkrankungen | | 2.419 | 2,6 % |
| Immunsuppressive Therapie | | 4.016 | 4,3 % |
| Intelligenzminderung | | 842 | 0,9 % |
| Interstitielle Lungenerkrankung | | 220 | 0,2 % |
| Koronare Herzkrankheit | | 5.205 | 5,5 % |
| Metastasierte solide Tumorerkrankungen mit Therapie | | 659 | 0,7 % |
| Metastasierte solide Tumorerkrankungen ohne Therapie | | 354 | 0,4 % |
| Morbus Crohn | | 503 | 0,5 % |
| Neurologische Erkrankungen | | 5.076 | 5,4 % |
| Rheuma | | 2.967 | 3,2 % |
| Schwere psychische Erkrankungen | | 1.042 | 1,1 % |
| Solide Krebserkrankung mit Therapie | | 1.246 | 1,3 % |
| Solide Krebserkrankung ohne Therapie | | 4.056 | 4,3 % |
| Vorhofflimmern und Vorhofflattern | | 3.085 | 3,3 % |
| Zerebrovaskuläre Erkrankungen | | 4.475 | 4,8 % |
| Zirrhatische und schwere Leberkrankheiten | | 564 | 0,6 % |
| Zustand nach Organtransplantation | | 257 | 0,3 % |

Tab. 1 | Häufigkeitsverteilung der eingeschlossenen Personen (n = 93.857) nach Outcomes und Risikofaktoren

Ergebnisse des hierarchischen Verfahrens

Mit einem Anteil schwerer COVID-19-Verläufe von 31,5 % (95 %-KI: 26,5 %–37,2 %) bildeten aktuell in Behandlung befindliche Personen mit hämatookologischen Erkrankungen die bedeutendste Risikogruppe (s. Abb. 1). Dieser Risikogruppe wurde somit der höchste erwartete präventive Nutzen (Rang 1) hinsichtlich der COVID-19-Schutzimpfung zugewiesen. Wie in [Abbildung 2](#) illustriert, variierten die auf den separaten Datensätzen erzielten Punktschätzwerte für das absolute Risiko „hämatookologische Erkrankung“ hierbei zwischen 25,0 % und 37,1%. Durch die meta-analytische Zusammenführung der Einzelschätzungen konnte eine deutliche Reduktion der Varianz des Schätzers erzielt werden, welche sich in einem engeren 95 %-KI des aggregierten Schätzwertes für den Anteil schwerer Erkrankungsvläufe widerspiegelte.

Unter der Annahme der erfolgten Impfung der Personen auf Rang 1 ergab sich der höchste Anteil an schweren Verläufen in der nächsten Iteration für in

Behandlung befindliche Personen mit metastasierenden, soliden onkologischen Erkrankungen (Anteil: 28,2 %; 95 %-KI: 23,7 %–35,3 %) (s. [Abb. 1](#)). Auch die Ränge 3 (Personen mit Demenz), 4 (aktuell nicht in Behandlung befindliche Personen mit metastasierendem Krebs) und 5 (Personen mit Herzinsuffizienz) wurden durch Erkrankungen definiert. Unter den anschließend verbleibenden Personen erwies sich ein Alter zwischen 75 und 79 Jahren (Rang 6) als bedeutsamster Risikofaktor für schwere COVID-19-Verläufe (Anteil: 19,8%; 95 %-KI: 15,6%–24,8%). Als weitere relevante Risikofaktoren traten insbesondere Dialyse (Rang 7), aktuell behandelte, solide, nicht-metastasierte Tumore (Rang 8), chronische Lebererkrankungen mit Zirrhose (Rang 9), Down-Syndrom (Rang 10), chronische Nierenerkrankungen (Rang 11), Zustand nach Organtransplantationen (Rang 12), interstitielle Lungenerkrankungen (Rang 14) und Herzrhythmusstörungen/Vorhofflimmern (Rang 15) auf. Bei Anwendung der in [Abbildung 1](#) dargestellten Rangfolge ergab sich für noch nicht geimpfte Personen im Alter

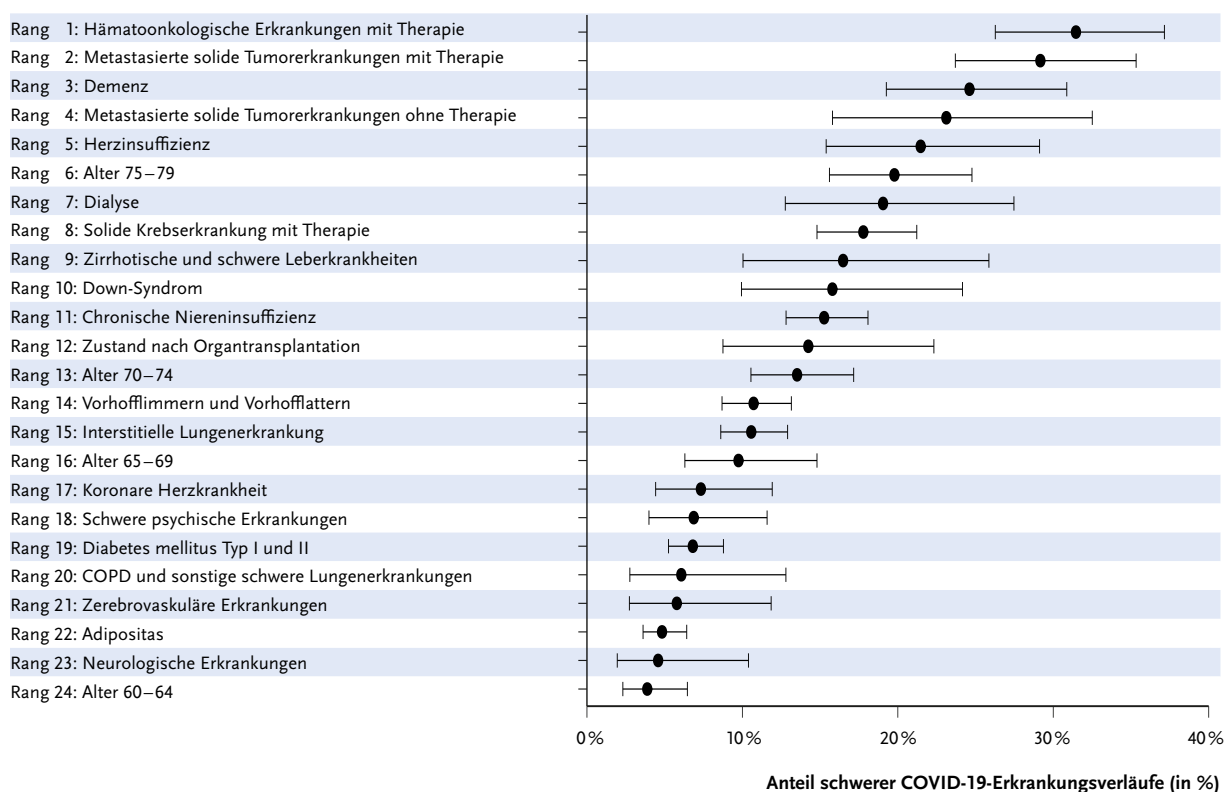


Abb. 1 | Ergebnisse des hierarchischen Verfahrens zur Bildung einer Rangfolge nach erwartetem präventivem Nutzen, Ränge 1–24 der Risikofaktoren. Dargestellt sind die hierarchisch geschätzten absoluten Risiken für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe mit 95 %-Konfidenzintervallen.

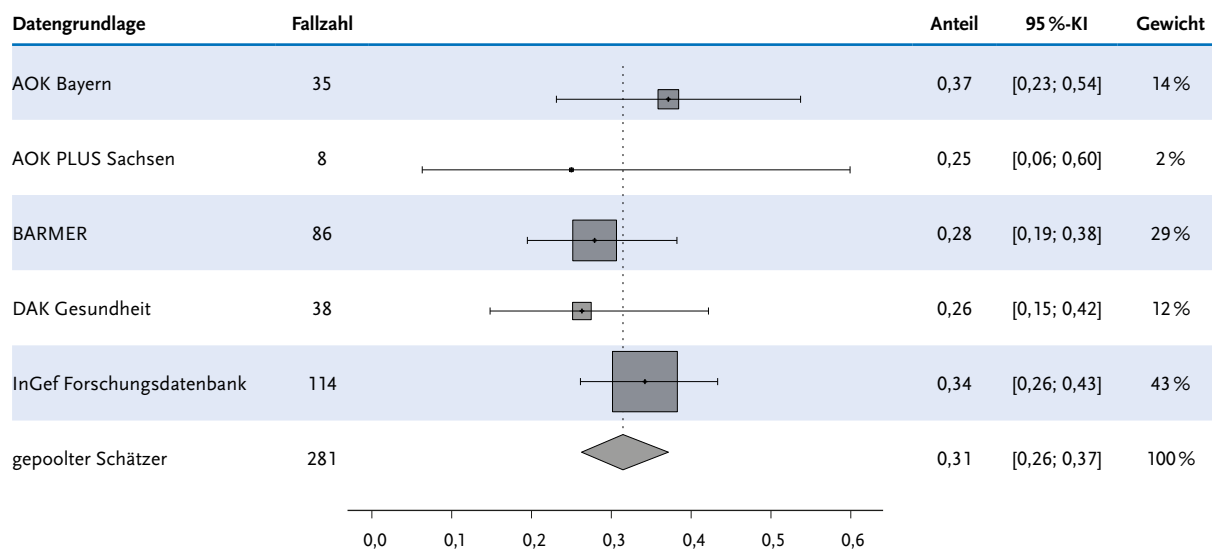


Abb. 2 | Forest-Plot zur Random-Effects-Meta-Analyse der geschätzten absoluten Risiken für in Behandlung befindliche Personen mit hämatookologischer Erkrankung. KI = Konfidenzintervall, Gewicht = Gewicht der Schätzung bei der Bestimmung des aggregierten Punktschätzwertes im Rahmen der Meta-Analyse.

von 65–69 Jahren (Rang 16) ein absolutes Risiko von 9,8 % (95 %-KI: 6,3 %–15,8 %) und für Personen im Alter von 60–64 Jahren (Rang 24) ein Schätzwert von 3,9 % (95 %-KI: 2,3 %–6,5 %).

Diskussion

Vor dem Hintergrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von Impfdosen ist eine möglichst effektive Nutzung der COVID-19-Schutzimpfungen weiterhin von großer Bedeutung. Durch die Nutzung von GKV-Routinedaten von insgesamt ca. 30 Millionen Versicherten kann das hier vorgestellte Projekt zu einer evidenzgeleiteten Optimierung der Impfkampagne in Deutschland beitragen. Insgesamt wurden 93.857 Personen mit COVID-19-Infektion in die Studienpopulation eingeschlossen. Erstmals liegen damit umfangreiche Daten aus dem deutschen Gesundheitssystem zur Prävalenz und zum Effekt von Grundkrankheiten und Alter in Bezug auf schwere COVID-19-Krankheitsverläufe vor. Aus methodischer Sicht wurde ein hierarchisches Schätzverfahren eingesetzt, das die Ableitung einer Impfrangfolge von Personengruppen mit einzelnen Risikofaktoren ermöglicht, wobei durch dieses Verfahren zumindest indirekt das Vorliegen mehrerer Grundkrankheiten bzw. das Alter berücksichtigt wird. Hierdurch kann einerseits eine Reduktion der Kom-

plexität gewährleistet werden, die die Umsetzbarkeit in der ambulanten Praxis sicherstellt, und andererseits eine dennoch hohe Effektivität der Impfstrategie erzielt werden. Analog zu dem von der STIKO vor Beginn der COVID-19-Impfkampagne im Dezember 2020 entwickelten Stufenplan können so die Zahl an COVID-19-assoziierten Todesfällen und die Zahl der Personen, die intensivmedizinisch behandelt werden müssen, potenziell reduziert werden.

Die Ergebnisse der Analysen belegen, dass eine rein am Alter orientierte Rangfolge nicht optimal ist. So zeigte sich, dass insbesondere Patienten mit hämatookologischen Erkrankungen, metastasierendem Krebs, Demenz und Herzinsuffizienz, aber auch Personen mit weiteren oben aufgeführten Erkrankungen ein hohes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe aufwiesen. Dieses Risiko überstieg in vielen Fällen das allgemeine Risiko von Angehörigen bestimmter Altersgruppen. Bei aufeinanderfolgender Impfung der oben dargestellten Personengruppen in der empirisch bestimmten Rangfolge ist eine Steigerung der Effektivität der Schutzimpfungen hinsichtlich der Verhinderung schwerer Krankungsverläufe im Vergleich zu einer zufälligen Verimpfung zu erwarten.

Stärken und Limitationen

Die für die Analysen zur Verfügung stehende breite Datenbasis ermöglichte den Einschluss einer großen Anzahl an Patienten mit nachgewiesener COVID-19-Erkrankung. Durch die geringe Prävalenz bestimmter Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung war die Fallzahl für einige betrachtete Risikofaktoren dennoch eingeschränkt. Die hieraus resultierende Unsicherheit bei der Schätzung absoluter Risiken wurde durch die Darstellung von KI im Rahmen der statistischen Auswertung transparent gemacht. Insbesondere im Vergleich zu der separaten Auswertung der einzelnen Datengrundlagen konnte durch die Anwendung meta-analytischer Verfahren zur Evidenzsynthese eine deutliche Reduktion der Unsicherheit erzielt werden. Einige Erkrankungen konnten im Rahmen dieser Analysen aufgrund ihrer Seltenheit jedoch nicht oder nur im Rahmen größerer Erkrankungsgruppen (z. B. Muskeldystrophie als Teil neurologischer Erkrankungen) berücksichtigt werden. Für Personen mit entsprechenden Erkrankungen erscheint eine Einzelfallprüfung hinsichtlich der COVID-19-Schutzimpfungen weiterhin geboten.

Durch die Verwendung von GKV-Routinedaten konnten lediglich Personen mit dokumentierter COVID-19-Erkrankung in die Analysen einbezogen werden. Dies schließt insbesondere eine Vielzahl an Personen mit asymptomatischen COVID-19-Erkrankungen aus und resultiert in eine Überschätzung des Anteils schwerer Erkrankungsverläufe. Dieser Umstand betrifft jedoch nicht zwangsläufig die Rangfolge der Risikofaktoren hinsichtlich des mit Ihnen assoziierten absoluten Risikos. Da diese Rangfolge konstitutiv für die hier entwickelte Impfrangfolge ist, ist grundsätzlich von einer Robustheit der Ergebnisse auszugehen.

GKV-Routinedaten können Unschärfen hinsichtlich der Kodierung von Erkrankungen enthalten. So könnten bestimmte Erkrankungen unter- oder überkodiert sein und die Analyseergebnisse entsprechend beeinflussen. Zur Mitigation dieser Problematik wurde grundsätzlich eine (teil-) stationäre Diagnose oder zwei ambulante Diagnosen innerhalb von vier Quartalen (M2Q-Kriterium) sowie im Falle einiger Erkrankungen eine Validierung der Diagnosen durch Medikamente oder Prozeduren

gefordert. Hierdurch sollte eine möglichst spezifische Definition der Risikofaktoren sichergestellt werden, die insbesondere den fehlerhaften Einschluss von Personen in Risikogruppen vermeidet. In Bezug auf die hier vorgenommene Abgrenzung von Krebserkrankungen mit bzw. ohne Therapie ist zu beachten, dass rein chirurgisch behandelte Krebspatienten nicht in der erstgenannten Kategorie erfasst wurden.

Des Weiteren enthalten GKV-Routinedaten keine Informationen zu Todesursachen. Demnach konnten COVID-19-assoziierte Todesfälle im Rahmen dieser Studie ausschließlich über den zeitlichen Zusammenhang mit einer COVID-19-Diagnose definiert werden. Das besonders hohe Risiko von Personen mit hämatoonkologischen und metastasierten Krebserkrankungen im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung zu versterben kann zum Teil auch auf die insgesamt verkürzte Lebenswartung der Betroffenen zurückzuführen sein. Unbenommen dieser Limitation steht die hier erzielte neue wissenschaftliche Evidenz auf Basis eines erheblichen Anteils der bundesdeutschen Bevölkerung für ein deutlich erhöhtes Risiko schwerer COVID-19-Erkrankungsverläufe bei Personen mit Krebserkrankung (insb. mit Therapie) jedoch im Einklang mit den Ergebnissen internationaler Studien.^{15,16}

Durch die Nutzung von Daten aus den ersten beiden Quartalen des Jahres 2020 konnte das Versorgungsgeschehen in der ersten Pandemiewelle abgebildet werden. Mögliche strukturelle Änderungen des Infektionsgeschehens sowie veränderte medizinische Behandlungen von Personen mit COVID-19-Erkrankung (insb. hinsichtlich Beatmung) in der zweiten und dritten Welle der Pandemie könnten die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gegenwärtige Situation einschränken. Die Operationalisierung schwerer Erkrankungsverläufe über intensivmedizinische Behandlungen und Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung lässt jedoch die Robustheit der Ergebnisse erwarten.

Eine weitere Limitation der hier vorgestellten Analysen besteht in der eingeschränkten Berücksichtigung von Multimorbidität und möglichen Interaktionen zwischen Erkrankungen und Alter hinsicht-

lich des Risikos für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe. Diese Einschränkung ist der Zielstellung geschuldet, eine in der ambulanten Praxis möglichst einfach anzuwendende Impfrangfolge abzuleiten, welche eine unter dieser Nebenbedingung erreichbare hohe Effektivität sicherstellt. In weiterführenden Analysen ist geplant, ein verfeinertes Verfahren zur Bestimmung einer Impfrangfolge zu entwickeln, das den Fokus verstärkt auf Multimorbidität und Altersinteraktionen legt. Unter Einbezug statistischer, klinischer und epidemiologischer Expertise wird hierbei ein Score-Verfahren entwickelt, das die transparente Bestimmung einer effektiven Rangfolge einzelner Patienten auf Basis der Gesamtheit ihrer Risikofaktoren ermöglicht und zudem mögliche Unterschiede in der Relevanz von Erkrankungen zwischen Altersgruppen berücksichtigt. Durch den geplanten Einbezug von Daten der Techniker Krankenkasse (TK) ist hierbei eine weitere Steigerung der Belastbarkeit der statistischen Analyseergebnisse zu erwarten. Neben einem potenziellen Einsatz in ambulanten Arztpraxen könnte dieses Score-Verfahren durch weitere Akteure mit Zugriff auf relevante Patientendaten (z. B. Krankenkassen, Kassenärztliche Vereinigungen) effizient implementiert werden.

Eine wesentliche Stärke der hier dargestellten Analysen ist die umfassende Abbildung des Versorgungsgeschehens unter Einbezug sowohl stationärer als auch ambulanter Daten. Hierdurch konnte auf Informationen von Versicherten und Leistungserbringern Bezug genommen werden, die in der

sonstigen Primärforschung unterrepräsentiert sind. Durch die Kombination mehrerer GKV-Datensätze mit insgesamt ca. 30 Millionen Versicherten konnte eine im Vergleich zu Einzelauswertungen der Datensätze deutliche Erhöhung der Präzision der Risikoschätzer erzielt werden. Der Analyseprozess war durch eine enge methodische Abstimmung der Beteiligten bei gleichzeitiger Wahrung der Datenschutzkonformität durch den Einsatz meta-analytischer Verfahren geprägt und ermöglichte eine zeitnahe Generierung von Analyseergebnissen.

Konklusion und Ausblick

Im zweiten Quartal 2021 ist mit einer Beschleunigung der COVID-19-Impfkampagne in Deutschland durch den Einbezug der niedergelassenen Ärzte und steigende Liefermengen der zugelassenen Impfstoffe zu rechnen. Im Wettlauf mit der dritten Welle sollten die steigenden aber dennoch weiterhin begrenzten Impfstoffmengen effizient eingesetzt werden, um eine Überlastung der Intensivstationen zu vermeiden. Die hier dargestellte Rangfolge von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (inkl. Intensivstation-Aufenthalt) bietet eine evidenzbasierte und praxistaugliche Orientierungsmöglichkeit für eine mögliche Aktualisierung der bestehenden Impfrangfolge, die auch im niedergelassenen Bereich einfach eingesetzt werden kann. Die Umsetzung dieser Rangfolge bietet potenziell die Möglichkeit, schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe und Überlastungen des Gesundheitswesens im Allgemeinen sowie der Intensivstationen im Besonderen zu verhindern.

Literatur

- 1 Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heining U, Kling K, Littmann M, Meerpohl J, Meyer H, Mertens T, Schmid-Küpke N, Scholz S, Terhardt M, Treskova-Schwarzbach M, Überla K, van der San-de M, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann U, Wild V, von Kries R: Beschluss der STIKO zur 3. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung *Epid Bull* 2021;12:13 -25. DOI: 10.25646/8129
- 2 Bundesministerium für Gesundheit: Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 (Coronavirus-Impfverordnung – CoronaImpfV). https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Verordnungen/Corona-ImpfV_BAnz_AT_11.03.2021_V1.pdf (accessed March 25, 2021)

- 3 Dreher M, Kersten A, Bickenbach J et al.: The characteristics of 50 hospitalized COVID-19 patients with and without ARDS. *Deutsches Arzteblatt Online* 2020; published online April 17. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0271
- 4 Engelhardt M, Shoumariyeh K, Rösner A et al.: Clinical characteristics and outcome of multiple myeloma patients with concomitant COVID-19 at Comprehensive Cancer Centers in Germany. *Haematologica* 2020; 105: 2872–8
- 5 Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C et al.: COVID-19-induced acute respiratory failure – an exacerbation of organ-specific autoimmunity? *medRxiv* 2020; 2020.04.27.20077180
- 6 Grunert PC, Reuken PA, Stallhofer J, Teich N, Stallmach A. Inflammatory Bowel Disease in the COVID-19 Pandemic – the Patients' Perspective. *J Crohns Colitis* 2020; published online June 20. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa126
- 7 Härter G, Spinner CD, Roider J et al.: COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection* 2020; 48: 681–6
- 8 Nachtigall I, Lenga P, Józwiak K et al.: Clinical course and factors associated with outcomes among 1904 patients hospitalized with COVID-19 in Germany: an observational study. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1663–9
- 9 Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S et al.: Pre-Existing Health Conditions and Severe COVID-19 Outcomes: Umbrella Review and Meta-Analysis of Global Evidence. 2021; published online Feb 23. DOI: Pre-Print
- 10 Ohlmeier C, Frick J, Prütz F et al.: Nutzungsmöglichkeiten von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Bundesgesundheitsbl* 2014; 57: 464–72
- 11 Andersohn F, Walker J: Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 106–9
- 12 Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Informatik (DIMDI), editor. OPS Version 2020 Systematisches Verzeichnis – Operationen- und Prozedurenschlüssel Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS) Band 1: Systematisches Verzeichnis. 2019; published online Oct 18 (<https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2020/>)
- 13 Dehingia N, Raj A: Sex differences in COVID-19 case fatality: do we know enough? *The Lancet Global Health* 2021; 9: e14–5
- 14 Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR: *Introduction to Meta-Analysis*. John Wiley & Sons, 2011
- 15 Tang LV, Hu Y: Poor clinical outcomes for patients with cancer during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Oncology* 2020; 21: 862–4
- 16 Li Q, Chen L, Li Q et al.: Cancer increases risk of in-hospital death from COVID-19 in persons <65 years and those not in complete remission. *Leukemia* 2020; 34: 2384–91

Autorinnen und Autoren

*a) Dr. Martin Rößler | *b) Josephine Jacob | b) Lisa Risch |

a) Falko Tesch | b) Dr. Dirk Enders | c) Danny Wende |

d) Dr. Roland Jucknewitz | d) Oliver Weidinger |

e) Manuel Batram | c) Pedro Ballesteros | f) Stefan Baßler |

c) Dr. Dagmar Hertle | c) Uwe Repschläger |

e) Nico Richter | c) Claudia Schulte | d) Dr. Anja Schramm |

e) Franziska Sobik | h) Dr. Marina Treskova-Schwarzbach |

h) Stefan Scholz | #a) Prof. Dr. Jochen Schmitt |

#b) Dr. Jochen Walker

*,#) Diese Personen haben in ihren Rollen als Erst- bzw. Letztautoren äquivalente Beiträge geleistet

a) Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

b) InGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH

c) BARMER Institut für Gesundheitssystemforschung (bifg)

d) AOK Bayern – Die Gesundheitskasse

e) Universität Bielefeld, Fakultät für Wirtschaftswissenschaften

f) AOK PLUS

e) DAK-Gesundheit

h) Robert Koch-Institut, Fachgebiet Impfprävention

Korrespondenz: ScholzS@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Rößler M, Jacob J, Risch L, Tesch F, Enders D, Wende D, Jucknewitz R, Weidinger O, Batram M, Ballesteros P, Baßler S, Hertle D, Repschläger U, Richter N, Schulte C, Schramm A, Sobik F, Treskova-Schwarzbach M, Scholz S, Schmitt J, Walker J: Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen – Eine gepoolte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf 30 Mio. Versicherten

Epid Bull 2021;19:3-12 | DOI 10.25646/8405.2

(Dieser Artikel ist online vorab am 28. April 2021 erschienen.)

Interessenkonflikt

Manuel Batram erklärt von GSK, einem potentiellen Hersteller eines COVID-19-Impfstoffes, im Rahmen eines Advisory Boards ohne COVID-19 Bezug eine Aufwandsentschädigung erhalten zu haben.

Unabhängig von dem hier vorgestellten Forschungsprojekt erhielt Prof. Schmitt institutionelle Unterstützung für wissenschaftlich initiierte Studien von Novartis, ALK, Pfizer und Sanofi sowie Honorare für Beratertätigkeit von Novartis, Sanofi, ALK und Lilly.

Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Anhang 1

OPS Codes, die zur Abbildung intensivmedizinischer Behandlungen genutzt wurden

- ▶ 8-701 Einfache endotracheale Intubation
- ▶ 8-704 Intubation mit Doppellumentubus
- ▶ 8-706 Anlegen einer Maske zur maschinellen Beatmung
- ▶ 8-712 Maschinelle Beatmung und Atemunterstützung bei Kindern und Jugendlichen
- ▶ 8-714 Spezialverfahren zur maschinellen Beatmung bei schwerem Atemversagen
- ▶ 8-97a Multimodale intensivmedizinische Überwachung und Behandlung bei zerebrovaskulären Vasospasmen
- ▶ 8-97b Multimodale intensivmedizinische Überwachung und Behandlung bei neuromuskulären Erkrankungen
- ▶ 8-980 Intensivmedizinische Komplexbehandlung (Basisprozedur)
- ▶ 8-98d Intensivmedizinische Komplexbehandlung im Kindesalter (Basisprozedur)
- ▶ 8-98f Aufwendige intensivmedizinische Komplexbehandlung (Basisprozedur)
- ▶ 8-920 EEG-Monitoring
- ▶ 8-921 Monitoring mittels evozierter Potenziale
- ▶ 8-923 Monitoring der hirnvenösen Sauerstoffsättigung
- ▶ 8-924 Invasives neurologisches Monitoring
- ▶ 8-930 Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf I
- ▶ 8-931 Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf II
- ▶ 8-932 Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf III