ROBERT KOCH INSTITUT

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Epidemiologisches Bulletin

7
2022

17. Februar 2022

STIKO: 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung | Pseudoausbruch mit Acinetobacter baumannii

Inhalt

Beschluss der STIKO zur 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung 3

Die STIKO empfiehlt in der 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung alternativ zu den bereits empfohlenen COVID-19-Impfstoffen den Impfstoff Nuvaxovid zur Grundimmunisierung für Personen ≥18 Jahre. Des Weiteren empfiehlt die STIKO besonders gesundheitlich gefährdeten bzw. exponierten Personen nach abgeschlossener COVID-19-Grundimmunisierung und erfolgter 1. Auffrischimpfung eine 2. Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff.

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen ≥ 18 Jahre mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax 19

Nuvaxovid, ein adjuvantierter Proteinimpfstoff der Firma Novavax, ist seit dem 20.12.2021 in der EU für die Grundimmunisierung gegen COVID-19 zugelassen. Die STIKO empfiehlt die Grundimmunisierung mit Nuvaxovid für Personen ≥18 Jahre mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von mindestens 3 Wochen.

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Empfehlung zur 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen 41

Die STIKO empfiehlt eine 2. Auffrischimpfung (frühestens 3 Monate nach der 1. Auffrischimpfung) mit einem mRNA-Impfstoff für ≥70-Jährige, BewohnerInnen und Betreute in Einrichtungen der Pflege und für Personen mit Immundefizienz. Ebenfalls empfohlen wird die 2. Auffrischimpfung Tätigen in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, hier jedoch frühestens 6 Monate nach der 1. Auffrischimpfung.

Entdeckung eines Pseudoausbruches mit Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii* 58

Am NRZ für gramnegative Krankenhauserreger wurde Ende 2020 das gehäufte Auftreten von Isolaten des *A. baumannii*-Komplex mit Carbapenemresistenz beobachtet. Der Beitrag beschreibt die in Kooperation mit dem RKI durchgeführte Ausbruchsuntersuchung und die Aufklärung als Pseudoausbruch.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten: 6. Woche 2022 60

Impressum

Herausgeber
Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Telefon: 030 18754–0
E-Mail: EpiBull@rki.de

Redaktion
Dr. med. Jamela Seedat
Dr. med. Maren Winkler, Heide Monning (Vertretung)

Redaktionsassistenz
Nadja Harendt
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

Allgemeine Hinweise/Nachdruck
Die Ausgaben ab 1996 stehen im Internet zur Verfügung: www.rki.de/epidbull

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die Meinung des Robert Koch-Instituts wider.

Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

ISSN 2569-5266

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Beschluss der STIKO zur 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Aktualisierung vom 15. Februar 2022

Bei der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-) Impfempfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) handelt es sich um eine Indikationsimpfempfehlung im Rahmen einer Pandemie. Die STIKO nimmt kontinuierlich eine Bewertung des Nutzens und des Risikos der COVID-19-Impfung auf Basis der verfügbaren Daten sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch für spezielle Zielgruppen vor. Sobald neue Impfstoffe zugelassen und verfügbar sind oder neue Erkenntnisse mit Einfluss auf diese Empfehlung bekannt werden, wird die STIKO ihre COVID-19-Impfempfehlung aktualisieren. Die Publikation jeder Aktualisierung erfolgt im *Epidemiologischen Bulletin* (Epid Bull) und wird auf der Webseite des Robert Koch-Instituts (RKI) bekannt gegeben. Ob es in Zukunft eine Standardimpfempfehlung oder eine Indikationsimpfempfehlung gegen COVID-19 geben wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden.

Nuvaxovid

Alternativ zu den bereits empfohlenen COVID-19-Impfstoffen empfiehlt die STIKO zur Grundimmunisierung gegen COVID-19 den Impfstoff Nuvaxovid von Novavax für Personen ≥18 Jahre mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von mindestens 3 Wochen.

- Die Anwendung von Nuvaxovid während der Schwangerschaft und Stillzeit wird aufgrund fehlender Daten zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen. Eine Impfung mit Nuvaxovid in der Schwangerschaft und Stillzeit kann jedoch im Einzelfall erwogen werden, wenn eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe besteht.
- Besteht nach Verabreichung der 1. Impfung mit einem anderen COVID-19-Impfstoff eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegen eine Fortführung der Impfserie, kann die Grundimmunisierung mit Nuvaxovid vervollständigt werden.
- Immundefiziente Patienten, die eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegenüber anderen COVID-19-Impfstoffen aufweisen oder die auf die bisher verfügbaren Impfstoffe keine messbare Immunantwort gegen SARS-CoV-2 entwickelt haben, können mit Nuvaxovid geimpft werden.
- Ungeimpfte Personen mit einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion können 1 Impfstoffdosis Nuvaxovid zur Vervollständigung der Grundimmunisierung erhalten.
- Obwohl Nuvaxovid bisher nicht zur Auffrischimpfung zugelassen ist, kann Nuvaxovid bei produktspezifischen medizinischen Kontraindikationen gegen mRNA-Impfstoffe zur Auffrischimpfung verwendet werden.

Empfehlung zur 2. Auffrischimpfung

Die STIKO empfiehlt nach abgeschlossener COVID-19-Grundimmunisierung und erfolgter 1. Auffrischimpfung eine 2. Auffrischimpfung

mit einem mRNA-Impfstoff für folgende Personengruppen: (i) Menschen ab dem Alter von 70 Jahren, (ii) BewohnerInnen und Betreute in Einrichtungen der Pflege sowie für Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe, (iii) Menschen mit Immundefizienz ab dem Alter von 5 Jahren und (iv) Tätige in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solche mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt.

Bei ≥70-Jährigen, BewohnerInnen und Betreuten in Einrichtungen der Pflege und bei immundefizienten Personen ist die 2. Auffrischimpfung frühestens 3 Monate nach der 1. Auffrischimpfung empfohlen und bei Tätigen in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen frühestens 6 Monate nach der 1. Auffrischimpfung. In begründeten Einzelfällen kann bei Letztgenannten die 2. Auffrischimpfung auch bereits nach frühestens 3 Monaten erwogen werden.

Bei Personen der o. g. Gruppen, die nach erfolgter COVID-19-Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, wird vorerst keine weitere Impfung mit den aktuell verfügbaren COVID-19-Impfstoffen empfohlen.

Impfziele

Das übergeordnete Ziel der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO ist es, schwere Verläufe, Hospitalisierungen und Tod sowie Langzeitfolgen durch COVID-19 in der Bevölkerung Deutschlands so weit wie möglich zu reduzieren.

- Die COVID-19-Impfung soll insbesondere Menschen schützen, die infolge von Alter oder Vorerkrankungen ein hohes Risiko haben, an COVID-19 schwer zu erkranken oder zu versterben.
- Ziel der Impfung von Schwangeren und Stillenden ist die Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe und von Todesfällen in dieser Gruppe sowie die Verhinderung von mütterlichen und fetalen/neonatalen Schwangerschaftskomplikationen durch eine Infektion mit dem Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2).
- Durch die Impfung von Kindern und Jugendlichen sollen COVID-19-Erkrankungen und Hospitalisierungen sowie Komplikationen der SARS-CoV-2-Infektion (wie z. B. *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*; PIMS) verhindert werden. Zusätzliches Ziel ist es, auch indirekte Folgen von SARS-CoV-2-Infektionen zu reduzieren, wie z. B. Isolations- und Quarantänephasen. Die STIKO spricht sich jedoch explizit dagegen aus, dass der Zugang von Kindern und Jugendlichen zur Teilhabe an Bildung, Kultur und anderen Aktivitäten des sozialen Lebens vom Vorliegen einer Impfung abhängig gemacht wird.
- Personen mit erhöhtem arbeitsbedingtem SARS-CoV-2-Expositionsrisiko (berufliche Indikation) sollen prioritär geschützt werden.
- Die COVID-19-Impfung dient auch dem Ziel, die Transmission von SARS-CoV-2 in der gesamten Bevölkerung zu reduzieren. Insbesondere in Umgebungen mit einem hohen Anteil vulnerabler Personen und/oder einem hohem Ausbruchspotenzial soll durch die Impfung die Virustransmission minimiert werden, um so einen zusätzlichen Schutz zu bewirken.
- Durch die Impfung eines möglichst großen Anteils der Bevölkerung soll die Aufrechterhaltung staatlicher Funktionen und des öffentlichen Lebens gesichert werden.

Impfstoffe

Für die Impfung gegen COVID-19 sind aktuell in der Europäischen Union (EU) fünf Impfstoffe zugelassen. Es handelt sich dabei um zwei mRNA-Impfstoffe (Comirnaty der Firma BioNTech/Pfizer und Spikevax der Firma Moderna; Comirnaty ist für die Grundimmunisierung ab 5 Jahren, Spikevax ab 12 Jahren zugelassen) sowie zwei Vektor-basierte Impfstoffe (Vaxzevria der Firma AstraZeneca und COVID-19 Vaccine Janssen der Firma Janssen Cilag International; beide zugelassen ab 18 Jahren). Außerdem ist Nuvaxovid, ein adjuvantierter Proteinimpfstoff der Firma Novavax, seit dem 20.12.2021 in

der EU für die Grundimmunisierung zugelassen. Die Verfügbarkeit dieses Impfstoffs ist für Ende Februar 2022 angekündigt.

Bei keinem dieser Impfstoffe handelt es sich um einen Lebendimpfstoff.

- Unter Berücksichtigung der bereits erfolgten Empfehlungen der STIKO soll **Comirnaty ab 5 Jahren, Nuvaxovid ab 18 Jahren, Spikevax ab 30 Jahren und Vaxzevria sowie die COVID-19 Vakzine von Janssen ab 60 Jahren verwendet werden** (jeweils ohne obere Altersbegrenzung) (s. Tab. 1).

Personengruppe	Grundimmunisierung (GI)				1. Auffrischimpfung[6,7]	
	1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis	Impfstofftyp, bzw. Impfschema	Impfabstand[2] (Wochen)	3. Impfstoffdosis	Abstand zur 2. Impfstoffdosis
5–11-Jährige[1]	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)	mRNA	3–6	Aktuell keine Empfehlung[9]	
12–17-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)			Comirnaty (30 µg)	3–6 Monate
18–29-Jährige					Comirnaty (30 µg)[8]	≥3 Monate
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	Proteinimpfstoff	≥3		
30–59-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	mRNA	3–6	Comirnaty (30 µg)[3]	
	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)		4–6	Spikevax (50 µg)[3,5]	
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	Proteinimpfstoff	≥3	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg)[5,8]	
≥60-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	mRNA	3–6	Comirnaty (30 µg)[3]	
	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)		4–6	Spikevax (50 µg)[3,5]	
	Vaxzevria	Comirnaty (30 µg)	Heterologes Impfschema[4]	≥4	Comirnaty (30 µg)[3]	
		Spikevax (100 µg)			Spikevax (50µg)[3,5]	
	COVID-19 Vaccine Janssen[4]	Comirnaty (30 µg) (Optimierung der GI)			Comirnaty (30 µg)[3]	
		Spikevax (100 µg) (Optimierung der GI)			Spikevax (50 µg)[3,5]	
		Nuvaxovid			Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg)[5,8]	
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	Proteinimpfstoff	≥3		
Schwangere jeden Alters	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	mRNA	3–6	Comirnaty (30 µg)	
Personen, die einen in der EU nicht zugelassenen Impfstoff erhalten haben	Erneute Impfserie mit einem in der EU zugelassenen Impfstoff			ab 4	Comirnaty (30 µg) (≥12-Jährige) oder Spikevax (50 µg)[5] (≥30-Jährige)	

Tab. 1 | Von der STIKO empfohlene Impfstoffe und Impfabstände zur Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung von Immungesunden gegen COVID-19 (Stand: 15.02.2022)

1 Kinder mit Vorerkrankungen oder mit Kontakt zu vulnerablen Personen im Umfeld (siehe unten).

2 Sollte der empfohlene Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die Impfserie dennoch fortgesetzt werden und muss nicht neu begonnen werden.

3 Für die Auffrischimpfung soll möglichst der mRNA-Impfstoff verwendet werden, der bei der Grundimmunisierung zur Anwendung kam. Wenn dieser nicht verfügbar ist, kann bei ≥30-Jährigen der jeweils andere mRNA-Impfstoff verwendet werden. Die STIKO betrachtet in der Altersgruppe ≥30 Jahre die beiden mRNA-Impfstoffe als gleichwertig.

4 Für eine ausführliche Darstellung der Immunogenität, Sicherheit und Wirksamkeit dieses heterologen Impfregimes siehe 8. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO sowie die wissenschaftliche Begründung zur COVID-19 Vaccine Janssen.

5 Für die Auffrischimpfung von Personen mit Immundefizienz soll Spikevax in einer Dosierung von 100 µg verwendet werden (siehe 11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO).

6 Für Indikationsgruppen zur 2. Auffrischimpfung siehe Kapitel „Empfehlungen zur 2. Auffrischimpfung".

7 Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid verwendet werden.

8 Es ist zu erwarten, dass auch für Nuvaxovid eine Zulassung für eine Auffrischimpfung beantragt werden wird. Die STIKO wird die Daten dann evaluieren und die Empfehlungen ggf. anpassen

9 Eine Auffrischimpfung wird nur für Kinder mit Vorerkrankungen (Abstand ≥ 6 Monate nach abgeschlossener GI) oder Immundefizienz (Abstand ≥ 3 Monate nach abgeschlossener GI) empfohlen.

- Comirnaty ist in zwei Dosierungen zugelassen; die 10 µg-Dosis für die Anwendung im Alter von 5–11 Jahren und die 30 µg-Dosis für die Anwendung im Alter ≥ 12 Jahre. Spikevax ist ebenfalls in zwei Dosierungen zugelassen; die 100 µg-Dosis für die Anwendung zur Grundimmunisierung und die 50 µg-Dosis für die Anwendung zur Auffrischimpfung bei immunkompetenten Personen (bei Immundefizienz (ID) wird die volle Dosis von 100 µg bei Auffrischimpfungen benutzt).
- Für eine vollständige Grundimmunisierung sind bei den **beiden mRNA-Impfstoffen** jeweils 2 **Impfstoffdosen** notwendig.
- Für die Grundimmunisierung mit **Nuvaxovid** sind 2 Impfstoffdosen von je 5 µg im Mindestabstand von 3 Wochen erforderlich. Der Impfstoff ist bisher nicht für die Auffrischimpfung zugelassen.
- Die Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen Vaxzevria empfiehlt die STIKO nicht mehr. Es wird empfohlen, nach 1 Impfstoffdosis **Vaxzevria** 1 Impfstoffdosis eines mRNA-Impfstoffs zu verabreichen (**heterologes Impfschema**).
- Bei der **COVID-19 Vaccine Janssen** ist laut Zulassung für die Grundimmunisierung 1 Impfstoffdosis ausreichend. Allerdings empfiehlt die STIKO hier eine **Optimierung des Impfschutzes** durch eine zusätzliche mRNA- oder Nuvaxovid-Impfstoffdosis.
- Die STIKO empfiehlt für die Durchführung von **Auffrischimpfungen** einen mRNA-Impfstoff zu verwenden, auch wenn für die Grundimmunisierungen nicht oder nicht mehr von der STIKO empfohlene Impfschemata zur Anwendung gekommen sind (s. Tab. 2).

Personengruppe	Schema der durchgeführten Grundimmunisierung		Optimierung der Grundimmunisierung	1. Auffrischimpfung ≥ 18 Jahre	
	1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis		3. Impfstoffdosis	Abstand zur 2. Impfstoffdosis
≥ 18-Jährige	Vaxzevria	Vaxzevria	keine	Comirnaty (30 µg) (≥ 18-Jährige) oder Spikevax (50 µg) (≥ 30-Jährige)[1,2,3,4,5]	≥ 3 Monate
	mRNA-Impfstoff	Vektor-basierter Impfstoff			
	COVID-19 Vaccine Janssen	Vaxzevria			
		COVID-19 Vaccine Janssen			
	Vaxzevria	COVID-19 Vaccine Janssen			
	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)			
	Vaxzevria	Comirnaty (30 µg)			
≥ 18–29-Jährige	COVID-19 Vaccine Janssen	–	Comirnaty (30 µg) im Abstand von ≥ 4 Wochen	Comirnaty (30 µg)[4,5]	
			Nuvaxovid		
≥ 30–59-Jährige		–	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (100 µg) im Abstand von ≥ 4 Wochen	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg)[4,5]	
			Nuvaxovid		

Tab. 2 | Vorgehen zur 1. Auffrischimpfung gegen COVID-19 bei Impfschemata, die von den aktuellen STIKO-Empfehlungen zur Grundimmunisierung abweichen (Stand: 15.02.2022)

1 Im Alter von 18–29 Jahren soll nur Comirnaty eingesetzt werden.
2 In der Altersgruppe ≥ 30 Jahre betrachtet die STIKO die beiden mRNA-Impfstoffe als gleichwertig.
3 Für die Auffrischimpfung von Personen mit Immundefizienz soll Spikevax in einer Dosierung von 100 µg verwendet werden (siehe 11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO).
4 Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid verwendet werden.
5 Es ist zu erwarten, dass auch für Nuvaxovid eine Zulassung für eine Auffrischimpfung beantragt werden wird. Die STIKO wird die Daten dann evaluieren und die Empfehlungen ggf. anpassen.

Zu weiteren Details zu den COVID-19-Impfstoffen wird auf die jeweiligen wissenschaftlichen Begründungen der STIKO verwiesen.

Das von der STIKO empfohlene Vorgehen zur **Grundimmunisierung** und zur **Auffrischimpfung** ist in Tabelle 1 und Tabelle 2 abgebildet. Zu Impfungen von Personen mit ID siehe „Empfehlung zur COVID-19-Impfung von Personen mit Immundefizienz" weiter unten (s. Tab. 4, Tab. 5 und Tab. 6).

Empfehlung für Personen ab 18 Jahren

Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen COVID-19 allen Personen ab 18 Jahren.

Bei der Verwendung von mRNA-Impfstoffen soll bei der Impfung von **unter 30-Jährigen nur Comirnaty** eingesetzt werden. Da in dieser Altersgruppe das Risiko des Auftretens einer Myo-/Perikarditis nach Impfung mit Spikevax höher ist als nach Comirnaty (siehe wissenschaftliche Begründung), soll Spikevax in dieser Altersgruppe nicht verwendet werden. Bei Personen ab 30 Jahren kann hingegen einer der **beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe** (Comirnaty, Spikevax) verwendet werden.

Die beiden mRNA-Impfstoffe betrachtet die STIKO ansonsten als gleichwertig. Wenn der für die 1. Impfstoffdosis verwendete mRNA-Impfstoff nicht verfügbar ist, kann unter Berücksichtigung der Altereinschränkung und bei Nichtschwangeren auch der jeweils andere mRNA-Impfstoff eingesetzt werden. Alternativ ist im Alter ≥ 18 Jahren auch die Verwendung des adjuvantierten Proteinimpfstoffs **Nuvaxovid zur Grundimmunisierung** möglich. Die Grundimmunisierung kann bei ≥ 60-Jährigen auch mit einem der beiden zugelassenen Vektor-basierten Impfstoffe (Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen) begonnen werden (s. Tab. 1).

Die STIKO empfiehlt allen Personen, die bisher nur *eine* Dosis eines Vektor-basierten Impfstoffes erhalten haben, ein **heterologes Impfschema** (d. h. 1. Impfstoffdosis mit Vaxzevria oder der COVID-19 Vaccine Janssen, gefolgt von 1 Dosis eines mRNA-Impfstoffs in einem Abstand von mindestens 4 Wochen) (s. Tab. 1). Die Altersbeschränkung für die Vektor-basierten Impfstoffe erfolgte aufgrund der

A) Personen im Alter ≥ 60 Jahren

B) Personen im Alter ab 18 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben, z. B.
- Angeborene oder erworbene Immundefizienz bzw. Immunsuppression (z. B. HIV-Infektion, Z. n. Organtransplantation mit immunsuppressiver Therapie)
- Autoimmunerkrankungen, inkl. rheumatologische Erkrankungen
- Chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Chronische Krankheiten der Atmungsorgane
- Chronische Lebererkrankungen, inkl. Leberzirrhose
- Chronische Nierenerkrankungen
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- Chronische neurologische Erkrankungen
- Demenz oder geistige Behinderung
- Psychiatrische Erkrankungen
- Stoffwechselerkrankungen, inkl. Adipositas mit Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m² und Diabetes mellitus
- Trisomie 21
- Krebserkrankungen unter immunsuppressiver, antineoplastischer Therapie

C) Frauen im gebärfähigen Alter, noch ungeimpfte Schwangere ab dem 2. Trimenon sowie noch ungeimpfte Stillende

D) Kinder und Jugendliche im Alter von 5 – 17 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben
- Adipositas (> 97. Perzentile des BMI)
- Angeborene oder erworbene Immundefizienz oder relevante Immunsuppression
- Angeborene zyanotische Herzfehler (O_2-Ruhesättigung < 80 %) und Einkammerherzen nach Fontan-Operation
- Chronische Lungenerkrankungen mit einer anhaltenden Einschränkung der Lungenfunktion unterhalb der 5. Perzentile, definiert als z-Score-Wert < –1,64 für die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) oder Vitalkapazität (FVC).
- Schweres oder unkontrolliertes Asthma bronchiale
- Chronische Nierenerkrankungen
- Chronische neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen
- Diabetes mellitus, wenn nicht gut eingestellt bzw. mit HbA1c-Wert > 9,0 %
- Schwere Herzinsuffizienz
- Schwere pulmonale Hypertonie
- Syndromale Erkrankungen mit schwerer Beeinträchtigung
- Trisomie 21
- Tumorerkrankungen und maligne hämatologische Erkrankungen

E) BewohnerInnen und Betreute in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe

F) Enge Kontaktpersonen von Schwangeren oder Personen mit einem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe

G) Personen, die arbeitsbedingt besonders exponiert sind, engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben, oder Personen in Schlüsselpositionen, z. B.
- Personal mit erhöhtem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen
- Personal mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen in medizinischen Einrichtungen
- Pflegepersonal und andere Tätige in der ambulanten und stationären Altenpflege oder Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung
- Tätige in Gemeinschaftsunterkünften
- Medizinisches Personal im Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD)
- LehrerInnen und ErzieherInnen
- Beschäftigte im Einzelhandel
- Beschäftigte zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit
- Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen
- Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur

Tab. 3 | Personen mit besonderer Indikation für eine COVID-19-Impfung (Die Gruppen und Vorerkrankungen sind nicht nach Relevanz geordnet.) Stand: 15.02.2022

beobachteten thromboembolischen Ereignisse (siehe wissenschaftliche Begründung zum heterologen Impfschema).

Personen, die mit 1 Impfstoffdosis COVID-19 Vaccine Janssen grundimmunisiert worden sind, sollen zur Optimierung ihres Impfschutzes eine weitere Impfstoffdosis eines anderen für die Grundimmunisierung empfohlenen Impfstoffs erhalten. Bei Vorliegen einer Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe oder bei individuellem Wunsch ist es nach ärztlicher Aufklärung grundsätzlich möglich, bei Erwachsenen unabhängig vom Alter für die Optimierung der Grundimmunisierung (2. Impfstoffdosis) oder für die 1. Auffrischimpfung (3. Impfstoffdosis) auch die COVID-19 Vaccine Janssen oder Nuvaxovid zu verwenden.

Weitere Details zur Optimierung der Grundimmunisierung mit der COVID-19 Vaccine Janssen finden sich in der zugehörigen wissenschaftlichen Begründung.

Zur Grundimmunisierung von **Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben** siehe Tabelle 7.

Empfehlung für Kinder und Jugendliche im Alter von 5–11 Jahren

Die STIKO spricht für 5–11-jährige Kinder ohne Vorerkrankungen derzeit keine generelle Impfempfehlung aus.

Sie empfiehlt jedoch **Kindern dieser Altersgruppe mit verschiedenen Vorerkrankungen (s. Tab. 3) aufgrund des erhöhten Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf** eine Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen des mRNA-Impfstoffs Comirnaty in **altersgemäß zugelassener Formulierung (10 µg)** im Abstand von 3–6 Wochen.

Zusätzlich wird die Impfung 5–11-jährigen **Kindern** empfohlen, in deren **Umfeld** sich **Angehörige oder andere Kontaktpersonen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf** befinden, die selbst nicht geimpft werden können oder bei denen der begründete Verdacht besteht, dass die Impfung nicht zu einem ausreichenden Schutz führt (z. B. Menschen unter immunsuppressiver Therapie).

5–11-jährige Kinder mit einer der in Tabelle 3 genannten **Vorerkrankungen**, die bereits eine labordiagnostisch gesicherte **SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht** haben, sollen *eine* Impfstoffdosis im Abstand von mindestens 3 Monaten zur SARS-CoV-2-Infektion erhalten.

Bei **Kindern mit ID**, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, muss im Einzelfall entschieden werden, ob 1 Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung ausreicht oder eine vollständige Impfserie verabreicht werden sollte. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der ID ab.

5–11-jährige Kinder ohne Vorerkrankungen, die bereits eine labordiagnostisch gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, sollen vorerst nicht geimpft werden.

Bei **individuellem Wunsch von Kindern und Eltern bzw. Sorgeberechtigten** kann die COVID-19-Impfung auch bei 5–11-jährigen Kindern ohne Vorerkrankungen nach ärztlicher Aufklärung erfolgen.

Für weitere Details siehe Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Empfehlung der Impfung gegen COVID-19 bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren.

Empfehlung für Kinder und Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren

Die STIKO empfiehlt **für alle 12–17-Jährigen** die COVID-19-Impfung mit 2 Dosen des mRNA-Impfstoffs **Comirnaty (30 µg)** im Abstand von 3–6 Wochen (s. Tab. 1). Für die Impfung soll nur Comirnaty eingesetzt werden, da in dieser Altersgruppe das Risiko des Auftretens einer Myo-/Perikarditis nach Impfung mit Spikevax höher ist als nach Comirnaty. Die Impfung erfordert eine ärztliche Aufklärung unter Berücksichtigung des Nutzens und des Risikos, die auch für die betroffenen Kinder und Jugendlichen verständlich sein muss.

Kinder und Jugendliche, die aufgrund einer Vorerkrankung ein erhöhtes Risiko für einen schweren

COVID-19-Verlauf (s. Tab. 3) haben, sollen bevorzugt berücksichtigt werden. Gleiches gilt für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, in deren Umfeld sich **Angehörige oder andere Kontaktpersonen mit hoher Gefährdung für einen schweren COVID-19-Verlauf** befinden, die selbst nicht geimpft werden können oder bei denen anzunehmen ist, dass auch nach Impfung kein ausreichender Schutz besteht (z. B. Menschen unter immunsuppressiver Therapie).

Für Jugendliche, die tätigkeits- bzw. arbeitsbedingt entweder ein erhöhtes Expositionsrisiko aufweisen oder engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben, besteht eine **berufliche Impfindikation** (s. Tab. 3, Abschnitt G).

Um Viruseinträge in Gemeinschaftseinrichtungen (Schulen und andere Einrichtungen für Kinder und Jugendliche) zu minimieren und den Betrieb dieser Einrichtungen so lange wie möglich aufrecht zu erhalten, sollten **Eltern, LehrerInnen, ErzieherInnen sowie andere Betreuungspersonen von Kindern und Jugendlichen** das Impfangebot dringend wahrnehmen.

Zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung von **Jugendlichen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben** siehe Tabelle 7.

Für weitere Details siehe Wissenschaftliche Begründung der STIKO für die Empfehlung zur Impfung gegen COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen von 12 – 17 Jahren.

Empfehlung für Schwangere und Stillende

Die STIKO empfiehlt allen ungeimpften Personen im gebärfähigen Alter dringend die Impfung gegen COVID-19, sodass ein optimaler Schutz vor dieser Erkrankung bereits *vor* Eintritt einer Schwangerschaft besteht (s. Tab. 3).

Noch ungeimpften Schwangeren wird die Impfung mit 2 Dosen des **mRNA-Impfstoffs Comirnaty** ab dem 2. Trimenon empfohlen. Wenn die Schwangerschaft nach bereits verabreichter 1. Impfstoffdosis festgestellt wurde, sollte die 2. Impfstoffdosis erst ab dem 2. Trimenon verabreicht werden.

Bereits mit 2 Impfstoffdosen geimpften **Schwangeren** soll unabhängig vom Alter ab dem 2. Trimenon eine **Auffrischimpfung** mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty in einem Abstand von 3 Monaten zur Grundimmunisierung angeboten werden, auch wenn für diese Gruppe bisher keine Daten zu einer Auffrischimpfung vorliegen.

Darüber hinaus empfiehlt die STIKO **ungeimpften Stillenden** die Impfung mit 2 Dosen eines mRNA-Impfstoffs, wobei **bei unter 30-Jährigen nur Comirnaty** eingesetzt werden soll, da in dieser Altersgruppe das Risiko des Auftretens einer Myo-/Perikarditis nach Impfung mit Spikevax höher ist als nach Comirnaty.

Die Anwendung von Nuvaxovid während der Schwangerschaft und Stillzeit wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs und des enthaltenen Adjuvans Matrix M zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen. Eine Impfung mit Nuvaxovid in der Schwangerschaft und Stillzeit kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden, wenn bei einer Schwangeren oder Stillenden eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe besteht. Eine akzidentielle Impfung in der Schwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.

Weitere Details finden sich in der Wissenschaftlichen Begründung der STIKO zur Impfung gegen COVID-19 von Schwangeren und Stillenden.

Empfehlungen zur 1. Auffrischimpfung

Die STIKO empfiehlt Kindern **im Alter von 5 – 11 Jahren mit Vorerkrankung** eine Auffrischimpfung im Abstand von ≥ 6 Monaten nach der abgeschlossenen Grundimmunisierung. Sie empfiehlt allen Personen **im Alter ≥ 12 Jahren eine COVID-19-Auffrischimpfung** mit einem mRNA-Impfstoff. **Bei 12 – 17-Jährigen soll die 1. Auffrischimpfung in einem Zeitfenster von 3 – 6 Monaten nach der abgeschlossenen Grundimmunisierung erfolgen.** 12 – 17-Jährige mit Vorerkrankungen sollen möglichst frühzeitig ihre Auffrischimpfung bekommen, während für 12 – 17-Jährige ohne Vorerkrankungen ein eher längerer Abstand von bis zu 6 Monaten empfohlen

wird. Für Vorerkrankungen, die mit ID einhergehen, siehe Kapitel „Empfehlung zur COVID-19-Impfung von Personen mit Immundefizienz (ID)".

Bei **≥ 18-Jährigen ist die 1. Auffrischimpfung in einem Mindestabstand von 3 Monaten** empfohlen. Ziel ist es, durch diese forcierte Auffrischimpfkampagne und den verkürzten Impfabstand schwere Verläufe von COVID-19 zu verhindern und die Transmission insbesondere der Omikron-Variante zu vermindern. Für einen längerfristigen Immunschutz könnte es zukünftig bei der Zirkulation anderer Virusvarianten wieder sinnvoll sein, den Impfabstand für Auffrischimpfungen auf mindestens 6 Monate zu verlängern.

Unabhängig davon, welcher Impfstoff bei der Grundimmunisierung verwendet wurde, soll für die Auffrischimpfung ein **mRNA-Impfstoff** eingesetzt werden:

- Für Personen < 30 Jahren wird ausschließlich der Einsatz von Comirnaty empfohlen.
- Für Personen im Alter ≥ 30 Jahren sind beide derzeit verfügbaren mRNA-Impfstoffe (Comirnaty und Spikevax) gleichermaßen für die Auffrischimpfung geeignet.
- Comirnaty ist ab dem Alter von 18 Jahren für die Auffrischimpfung in derselben Dosierung wie für die Grundimmunisierung zugelassen. Spikevax ist ab dem Alter von 18 Jahren für die Auffrischimpfung von Immungesunden in der halben Dosierung (50 µg) zugelassen.
- Für die Auffrischimpfung soll möglichst der mRNA-Impfstoff verabreicht werden, der bei der Grundimmunisierung zur Anwendung gekommen ist. **Wenn dieser nicht verfügbar ist, kann auch der jeweils andere mRNA-Impfstoff eingesetzt werden.**
- Obwohl Nuvaxovid bisher nicht zur Auffrischimpfung zugelassen ist, kann Nuvaxovid bei produktspezifischen medizinischen Kontraindikationen gegen mRNA-Impfstoffe zur Auffrischimpfung verwendet werden.

Zur Auffrischimpfung für Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht siehe Tabelle 7.

Weitere Details finden sich in den Wissenschaftlichen Begründungen der STIKO zur Aktualisierung der Empfehlung der COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff und zur Empfehlung der COVID-19-Auffrischimpfung von 12–17-Jährigen.

Ob und ggf. wann in Zukunft für die Allgemeinbevölkerung weitere Auffrischimpfungen empfohlen werden, kann derzeit noch nicht gesagt werden.

Empfehlungen zur 2. Auffrischimpfung für Indikationsgruppen

Die STIKO empfiehlt nach abgeschlossener COVID-19-Grundimmunisierung und erfolgter 1. Auffrischimpfung eine **2. Auffrischimpfung für**

- **Menschen ab dem Alter von 70 Jahren**,
- **BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe**
- **Menschen mit ID** ab dem Alter von 5 Jahren
- **Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen**, insbesondere solchen mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt.

Ziel der 2. Auffrischimpfung ist zum einen die Verhinderung von **schweren COVID-19-Erkrankungen und Tod**, zum anderen der individuelle Schutz von arbeitsbedingt exponierten Personen und in der Folge die Reduktion der Transmission von SARS-CoV-2 auf vulnerable Personen, die Minimierung von Isolations- und Quarantänemaßnahmen und die Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung.

Für die 2. Auffrischimpfung soll in der Regel ein **mRNA-Impfstoff** verwendet werden. Vorzugsweise soll es der mRNA-Impfstoff sein, der bei der Grundimmunisierung bzw. der 1. Auffrischimpfung zur Anwendung kam. Immundefiziente Menschen ab einem Alter von 30 Jahren sollen bei der Verwendung von Spikevax die hohe Dosierung des Impfstoffs (100 µg) erhalten.

Bei **≥ 70-Jährigen, BewohnerInnen und Betreuten in Einrichtungen der Pflege** sowie bei **Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe** und bei **immundefizienten Menschen** ist die

2. Auffrischimpfung **frühestens 3 Monate nach der 1. Auffrischimpfung** empfohlen.

Bei **Tätigen in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen** ist die 2. Auffrischimpfung **frühestens 6 Monate nach der 1. Auffrischimpfung** empfohlen. Die STIKO geht davon aus, dass bei immungesunden Personen der Impfschutz nach der 1. Auffrischimpfung besser und ein längerer Impfabstand für den Langzeitschutz immunologisch günstiger ist. In begründeten Einzelfällen kann die 2. Auffrischimpfung auch bereits nach frühestens 3 Monaten erwogen werden.

Bei Personen der o. g. Gruppen, die nach erfolgter COVID-19-Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung eine SARS-CoV-2-**Infektion durchgemacht** haben, wird vorerst **keine weitere Impfung** mit den aktuell verfügbaren COVID-19-Impfstoffen empfohlen.

Empfehlung zur COVID-19-Impfung von Personen mit Immundefizienz (ID)

Immunsupprimierende oder immunmodulierende Therapien können prinzipiell auch bei einer anstehenden Impfung weitergeführt werden. Empfehlenswert für den bestmöglichen Impferfolg ist eine möglichst geringe Immunsuppression zum Zeitpunkt der Impfung. Günstig ist ein Impfzeitpunkt in der Mitte der Verabreichungsintervalle der immunsupprimierenden oder immunmodulierenden Medikation. Bei geplanter antineoplastischer Therapie („Chemotherapie") soll die Impfung mindestens 2 Wochen vor deren Beginn erfolgen, um eine suffiziente Immunantwort zu ermöglichen. Eine Handreichung findet sich in den Anwendungshinweisen der STIKO zum Impfen bei verschiedenen Erkrankungen mit ID und unter immunsuppressiver Therapie.

Bisher ungeimpfte immundefiziente Personen ab 5 Jahren sollen grundsätzlich eine Grundimmunisierung und 2 Auffrischimpfungen mit einem mRNA-Impfstoff nach der altersspezifischen Empfehlung (s. o.) erhalten. Je nach Ausprägung der ID können mehrere Impfstoffdosen für eine optimierte Grundimmunisierung notwendig werden (s. Tab. 4 und Tab. 6). Beim Einsatz von Spikevax zur Auffrischimpung von >30-Jährigen mit ID ist die Dosierung empfohlen, die für die Grundimmunisierung eingesetzt wird (100 µg). PatientInnen mit ID <30 Jahren sollen Comirnaty in der altersentsprechenden Dosierung erhalten (s. Tab. 5 und Tab. 6). Trotz einer derzeit limitierten Datenlage können immundefiziente PatientInnen, die eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegenüber anderen COVID-19-Impfstoffen aufweisen oder die auf die bisher verfügbaren Impfstoffe keine messbare Immunantwort gegen SARS-CoV-2 entwickelt haben, mit **Nuvaxovid** geimpft werden.

Bei schwer immundefizienten Personen ab dem Alter von 5 Jahren mit einer erwartbar stark verminderten Impfantwort (s. Tab. 4) **können mehrere Impfstoffdosen zur Optimierung der primären Impfserie notwendig sein.** Diese Impfstoffdosen sollen **im Mindestabstand von 4 Wochen zur jeweils vorangegangenen Impfstoffdosis** verabreicht werden. Erst nach erfolgreicher Grundimmunisierung sollen 2 Auffrischimpfungen im Mindestabstand von 3 Monaten erfolgen; dieser Mindestabstand gilt auch zwischen den Auffrischimpfungen.

Eine **serologische Antikörpertestung zur** Überprüfung des Impferfolges wird **nicht grundsätzlich empfohlen.** Der Wert, der einen sicheren Schutz bedeutet und damit eine oder mehrere Impfstoffdosen unnötig machen würde, ist nicht bekannt. **Lediglich bei schwer immundefizienten Personen** mit einer erwartbar stark verminderten Impfantwort (s. Tab. 4) soll **frühestens 4 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis UND frühestens 4 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis eine serologische Untersuchung auf spezifische Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Spikeprotein** erfolgen (Gesamtprotein, S1-Untereinheit oder Rezeptorbindungsdomäne).

Die Blutentnahme für die erste Antikörpermessung *kann* am selben Termin durchgeführt werden, an dem die 3. Impfstoffdosis verabreicht wird; das Antikörperergebnis muss aus den o. g. Gründen für die Gabe der 3. Impfstoffdosis nicht abgewartet werden. Eine 2- oder mehrmalige Messung ermöglicht bei initial fehlender oder niedriger Antikörperantwort die Beobachtung eines ggf. einsetzenden Impferfolgs (Antikörperdynamik).

Therapie bzw. Grunderkrankung	Serologische Überprüfung der Impfantwort ≥ 4 Wochen nach Impfung
Therapien mit erwartbar geringer Einschränkung der Impfantwort (Beispiele)	
Apremilast, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Typ I Interferon (IFN-β)[1]	Nein
Systemische, kurzzeitige (< 2 Wochen) Glukokortikoidtherapie mit niedriger Dosierung (Erwachsene: < 10 mg Prednisolonäquivalent/Tag, Kinder: < 0,2 mg Prednisolonäquivalent/kg/Tag)	
Niedrig-potente Immunsuppressiva: Methotrexat (MTX): (Erwachsene: ≤ 20 mg/Wo; Kinder: ≤ 15 mg/m² KOF/Woche), Ciclosporin (Kinder und Erwachsene: ≤ 2,5 mg/kg/Tag), Leflunomid (Erwachsene: ≤ 20 mg/Tag, Kinder: ≤ 0,5 mg/kg/Tag), Azathioprin (< 3 mg/kg/Tag)	
JAK-Inhibitoren, z. B. Tofacitinib (Erwachsene: ≤ 5 – 10 mg/Tag)	
Einige niedrig-potente Biologika (z. B. Anti-TNF [Infliximab] bei niedriger Dosierung [≤ 3 mg/kg alle 8 Wochen]; Antikörper gegen IL-1 [z. B. Canakinumab], IL-6R [z. B. Toculizumab], IL-17A [z. B. Secukinumab], IL-23 [z. B. Risankizumab]; Anti-B-Lymphozyten-Stimulator [anti-BLyS/BAFF; Belimumab]	
Erkrankungen mit erwartbar geringer Einschränkung der Impfantwort (Beispiele)	
Autoimmunkrankheiten (unbehandelt): z. B. rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematodes, Multiple Sklerose	Nein
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	
HIV-Infektion mit > 200 CD4-Zellen und ohne nachweisbare Viruslast	
Therapien mit relevanter Einschränkung der Impfantwort (Beispiele)	
Systemische Glukokortikoidtherapie mit intermediärer Dosierung (10 – 20 mg Prednisolonäquivalent/Tag, > 2 Wochen) oder hoher Dosierung (> 1 mg Prednisolonäquivalent/kg/Tag, > 2 Wochen) oder i. v. Stoßtherapie mit sehr hohen Dosen (z. B. 10 – 20 mg/kg/Tag Prednisolon-Äquivalent über 3 – 5 Tage in monatlicher Wiederholung)	Ja
MTX: Erwachsene: > 20 mg/Woche; Kinder: > 15 mg/m² KOF/Woche	
Azathioprin (≥ 3 mg/kg/Tag)	
Cyclophosphamid	
Mycophenolat-Mofetil	
Biologika mit schwerer immunsuppressiver Wirkung (z. B. Biologika mit B-Zell-depletierender Wirkung wie anti-CD20-Antikörper [Ocrelizumab, Rituximab]; CTLA4-Ig [Abatacept], Fingolimod)	
Erkrankungen, die direkt oder infolge der notwendigen Therapie mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergehen (Beispiele)	
Schwere primäre (angeborene) Immundefekte	Ja
Z. n. Transplantation eines soliden Organs	
Z. n. Stammzelltransplantation (mit noch unvollständiger Rekonstitution)	
HämodialysepatientInnen	
Krebserkrankungen unter immunsuppressiver, antineoplastischer Therapie	
HIV-Infektion mit ≤ 200 CD4-Zellen und/oder nachweisbarer Viruslast	

Tab. 4 | Orientierende Einordnung des Grades der Immundefizienz und serologische Kontrolle nach COVID-19-Impfung in Abhängigkeit des erwarteten Impfansprechens.
Beispiele häufiger Erkrankungen bzw. häufig verwendeter Therapeutika mit unterschiedlich starker immunsuppressiver Wirkung (der Grad der Immundefizienz ist nicht nur vom Arzneimittel, sondern auch von patientInneneigenen Faktoren abhängig).
Die Aufzählung in der Tabelle ist nicht abschließend (Stand 15.02.2022).

KG = Kilogramm Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche

1 Die suppressive Wirkung dieser Substanzen auf die Immunantwort nach anderen Impfungen ist nach gegenwärtiger Studienlage variabel oder – wie im Falle der COVID-19-mRNA-Impfung – noch nicht untersucht, weswegen hier eine Auffrischimpfung nach frühestens 3 Monaten empfohlen wird.

Personengruppe	1. Impfstoff-dosis	2. Impfstoff-dosis	Impfabstand zw. 1. und 2. Impfstoff-dosis[2] (Wochen)	3. Impfstoff-dosis (1. Auf-frischimpfung)	Abstand zur 2. Impfstoff-dosis	4. Impfstoffdosis (2. Auffrisch-impfung)	Abstand zur 3. Impfstoff-dosis
	Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen			Auffrischimpfungen			
5–11-Jährige	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)	3–6	Comirnaty[3] (10 µg)	≥ 3 Monate	Comirnaty[3] (10 µg)	≥ 3 Monate
12–17-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)		Comirnaty[3] (30 µg)		Comirnaty[3] (30 µg)	
18–29-Jährige							
30–59-Jährige							
30–59-Jährige	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)	4–6	Spikevax[3] (100 µg)		Spikevax[3] (100 µg)	
≥ 60-Jährige							
≥ 60-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty[3] (30 µg)		Comirnaty[3] (30 µg)	
Schwangere jeden Alters							

Tab. 5 | COVID-19-mRNA-Impfung bei PatientInnen mit **Immundefizienz mit erwartbar geringer Einschränkung** der Impfantwort[1] (Stand: 15.02.2022)

1 Beispiele für Therapien oder Erkrankungen, die in der Regel zu keiner relevanten Einschränkung der Impfantwort führen sowie Empfehlungen zur serologischen Überprüfung der Impfantwort, s. Tabelle 4

2 Sollte der empfohlene Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die Impfserie dennoch fortgesetzt werden und muss nicht neu begonnen werden.

3 Für die Auffrischimpfung soll möglichst der mRNA-Impfstoff verwendet werden, der bei der Grundimmunisierung zur Anwendung kam. Wenn dieser nicht verfügbar ist, kann bei ≥ 30-Jährigen der jeweils andere mRNA-Impfstoff verwendet werden. Die STIKO betrachtet in der Altersgruppe ≥ 30 Jahre die beiden mRNA-Impfstoffe als gleichwertig.

Personen-gruppe	1. Impfstoff-dosis	2. Impfstoff-dosis	Impfabstand zw. 1. und 2. Impfstoff-dosis[2] (Wochen)	3. Impfstoff-dosis und ggf. weitere Impfstoff-dosen im Mindestab-stand von 4 Wochen[3]	1. Auffrisch-impfung	Abstand zur letzten Impfstoff-dosis der Grundimmu-nisierung	2. Auffrisch-impfung	Abstand zur 1. Auffrisch-impfung
	Grundimmunisierung mit mindestens 3 Impfstoffdosen				Auffrischimpfungen			
5–11-Jährige	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)	3–6	Comirnaty[4] (10 µg)	Comirnaty[4] (10 µg)	≥ 3 Monate	Comirnaty[4] (10 µg)	≥ 3 Monate
12–17-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)		Comirnaty[4] (30 µg)	Comirnaty[4] (30 µg)		Comirnaty[4] (30 µg)	
18–29-Jährige								
30–59-Jährige								
30–59-Jährige	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)	4–6	Spikevax[4] (100 µg)	Spikevax[4] (100 µg)		Spikevax[4] (100 µg)	
≥ 60-Jährige								
≥ 60-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty[4] (30 µg)	Comirnaty[4] (30 µg)		Comirnaty[4] (30 µg)	
Schwangere jeden Alters								

Tab. 6 | COVID-19-mRNA-Impfung bei PatientInnen mit **Immundefizienz mit relevanter Einschränkung** der Impfantwort[1] (Stand: 15.02.2022)

1 Beispiele für Therapien oder Erkrankungen, die in der Regel zu einer relevanten Einschränkung der Impfantwort führen sowie Empfehlungen zur serologischen Überprüfung der Impfantwort, s. Tabelle 4

2 Sollte der empfohlene Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die Impfserie dennoch fortgesetzt werden und muss nicht neu begonnen werden.

3 Wenn keine messbare Immunantwort entwickelt wird oder produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax bestehen, kann Nuvaxovid verwendet werden.

4 Für die 3. und ggf. weitere Impfstoffdosen der Grundimmunisierung und die Auffrischimpfung soll möglichst der mRNA-Impfstoff verwendet werden, der bei der Grundimmunisierung zur Anwendung kam. Wenn dieser nicht verfügbar ist, kann bei ≥ 30-Jährigen der jeweils andere mRNA-Impfstoff verwendet werden. Die STIKO betrachtet in der Altersgruppe ≥ 30 Jahre die beiden mRNA-Impfstoffe als gleichwertig.

Sollten nach der 3. Impfstoffdosis unverändert **sehr niedrige oder keine spezifischen Antikörper** messbar sein, stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung:

- Die Dosis des mRNA-Impfstoffs kann gesteigert werden (z. B. Applikation einer doppelten Dosis von Comirnaty als *off-label*-Anwendung; oder Impfung mit Spikevax (100 µg), welcher eine etwa dreifach höhere mRNA-Menge beinhaltet als Comirnaty).
- Es kann auch ein Impfstoff einer anderen Technologie zur Anwendung kommen (z. B. ein Vektorimpfstoff oder ein adjuvantierter Proteinimpfstoff wie Nuvaxovid).
- Je nach Immunantwort können weitere Impfstoffdosen zur Grundimmunisierung im Abstand von 4 Wochen erwogen werden.

Über weitere Antikörpermessungen muss individuell entschieden werden. Für **Personen ohne ausreichenden Immunschutz** ist die Einhaltung von Abstands- und Hygieneregeln besonders wichtig (siehe auch 11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO).

Bei **Personen mit ID, die eine gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht** haben, muss im Einzelfall entschieden werden, wie viele weitere Impfstoffdosen für einen optimalen Schutz notwendig sind. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der ID ab.

Kontaktpersonen von Personen mit ID sollten vollständig geimpft sein (COVID-19-Grundimmunisierung und ab 12 Jahren auch eine Auffrischimpfung). Dies gilt auch für andere Impfungen. Zudem sollten Kontaktpersonen im Umgang mit einer schwer immundefizienten Person – insbesondere, wenn diese nicht oder nicht ausreichend auf die COVID-19-Impfung angesprochen hat – auf konsequentes Tragen eines medizinischen Mund-Nasen-Schutz achten.

Hinweise zur praktischen Umsetzung

Durchführung der Impfung

- Eine COVID-19-Impfung setzt eine sorgfältige **Aufklärung** der zu impfenden Person bzw. des Vorsorgebevollmächtigten oder Sorgeberechtigten voraus. Bei Minderjährigen, die aufgrund ihres Alters und ihrer Entwicklung die erforderliche Einsichts- und Entscheidungsfähigkeit besitzen, ist auch ihr Wille zu berücksichtigen, sodass ein Konsens zwischen den Minderjährigen sowie den zur Einwilligung Berechtigten vorliegen sollte. In Fällen von widersprüchlichen Einstellungen der gemeinsam Sorgeberechtigten ist bei gerichtlichen Auseinandersetzungen in der Regel davon auszugehen, dass dem/der Sorgeberechtigten die Entscheidungsbefugnis übertragen wird, der/die die Impfung befürwortet (siehe hierzu auch OLG Frankfurt a. M., Beschluss v. 17.08.2021, Az. 6 UF 120/21).
- Bei der Impfung sind die Anwendungshinweise in den **Fachinformationen** zum jeweiligen Impfstoff sowie die veröffentlichten **Rote-Hand-Briefe** zu beachten.
- Bei Kontraindikation gegen einen COVID-19-Impfstoff kann ein anderer zugelassener COVID-19-Impfstoff einer anderen Impfstofftechnologie eingesetzt werden. Beispielsweise kann bei einer bestätigten IgE-vermittelten Allergie gegen Inhaltsstoffe der mRNA-Impfstoffe die COVID-19 Vaccine Janssen oder Nuvaxovid verwendet werden.
- Auch bei sehr alten Menschen oder Menschen mit progredienten Krankheiten, die sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, muss die **Impffähigkeit** gegeben sein. Bei diesen Gruppen sollte ärztlich geprüft werden, ob ihnen die Impfung empfohlen werden kann.
- Die Impfung ist **strikt intramuskulär (i. m.)** und keinesfalls intradermal, subkutan oder intravaskulär (i. v.) zu verabreichen. Im Tiermodell kam es nach direkter intravenöser Injektion eines mRNA-Impfstoffs zum Auftreten von Perimyokarditis (klinisch und histopathologisch).* Wenngleich akzidentielle intravasale Injektionen bei einer i. m.-Impfstoffapplikation nur selten auftreten, ist bei COVID-19-Impfungen eine Aspiration bei i. m.-Applikation zur weiteren Erhöhung der Impfstoffsicherheit sinnvoll.

* Li C, Chen Y, Zhao Y, Christopher Lung D, Ye Z, Song W, et al. Intravenous Injection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) mRNA Vaccine Can Induce Acute Myopericarditis in Mouse Model. Clin Infect Dis. 2021;73(12):2372-3.

Korrigiert am 21.02.2022

- Bei PatientInnen unter Antikoagulation soll die Impfung ebenfalls i. m. mit einer sehr feinen Injektionskanüle und einer anschließenden festen Kompression der Einstichstelle über mindestens 2 Minuten erfolgen.
- **Zwischen mRNA- oder Vektor-basierten COVID-19-Impfungen** und der **Verabreichung anderer Totimpfstoffe** muss **kein Impfabstand** eingehalten werden. Sie können auch zeitgleich gegeben werden. Zu Impfungen mit Lebendimpfstoffen soll hingegen ein Mindestabstand von 14 Tagen vor und nach jeder COVID-19-Impfung eingehalten werden (siehe auch STIKO-Empfehlung zur Koadministration von COVID-19-Impfstoffen und anderen Totimpfstoffen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung). Nuvaxovid kann gleichzeitig mit einem Influenza-Totimpfstoff verabreicht werden. Zur Verabreichung von anderen Tot- und Lebendimpfstoffen wird ein Abstand von 14 Tagen vor und nach Nuvaxovid-Applikation empfohlen (wissenschaftliche Begründung zur STIKO-Empfehlung von Nuvaxovid).
- Es besteht grundsätzlich weder die Notwendigkeit noch die Empfehlung, vor Verabreichung einer COVID-19-Grundimmunisierung das Vorliegen einer akuten asymptomatischen oder (unerkannt) durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion labordiagnostisch auszuschließen. Impfungen, die trotz bestehender Immunität verabreicht werden, sind im Allgemeinen gut verträglich und unschädlich. Der serologische Nachweis kann jedoch im Einzelfall hilfreich sein, um über eine Impfindikation zu entscheiden.
- **Es ist nicht empfohlen, vor** der Verabreichung der **Auffrischimpfung** serologische Untersuchungen zur **Bestimmung von COVID-19-Antikörpern durchzuführen.** Der Wert, der für das Individuum einen Schutz vor Erkrankung anzeigt, ist nicht bekannt. Sicherheitsbedenken gegenüber einer Auffrischimpfung bei noch bestehender Immunität gibt es nicht.
- Sollte der empfohlene maximale Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die Impfserie dennoch fortgesetzt und muss nicht neu begonnen werden.
- Eine akzidentelle COVID-19-Impfung im 1. Trimenon der Schwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Eine COVID-19-Impfung von Stillenden ist bei unkompliziertem Verlauf auch im Wochenbett möglich.
- Personen, die **im Ausland bereits mit nicht in der EU zugelassenen COVID-19-Impfstoffen geimpft** wurden, benötigen gemäß aktueller Rechtslage und unter Berücksichtigung der altersentsprechenden Impfempfehlungen eine erneute Impfserie (s. Tab. 1), um in der EU den Status als Geimpfte zu erlangen. Die erneute Impfserie soll in einem Mindestabstand von ≥ 28 Tagen zur letzten Impfstoffdosis begonnen werden. In solchen Fällen sollen die zu impfenden Personen darauf hingewiesen werden, dass vermehrte bzw. verstärkte lokale und systemische Reaktionen auftreten können. Die impfenden ÄrztInnen werden gebeten, auf das Auftreten verstärkter Impfreaktionen aktiv zu achten und diese ggf. an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu melden.

Impfung von Personen, die eine gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben

a) Personen ab dem Alter von 12 Jahren, die eine **durch PCR-Testung gesicherte** SARS-CoV-2-Infektion** durchgemacht haben, sollen 1 COVID-19-Impfstoffdosis im Abstand von mindestens 3 Monaten nach der Infektion erhalten (s. Tab. 7).

b) Die Gabe der Impfstoffdosis ist bereits ab 4 Wochen nach dem Ende der COVID-19-Symptome möglich, wenn z. B. die Gefahr einer Exposition gegenüber neu aufgetretenen Virusvarianten besteht, gegen die eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion alleine keinen längerfristigen Schutz vermittelt (*Immune Escape*-Varianten).

** Der Nachweis einer gesicherten, durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion kann durch direkten Erregernachweis (PCR) zum Zeitpunkt der Infektion oder durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern erfolgen, die eine durchgemachte Infektion beweisen. Die labordiagnostischen Befunde sollen in einem nach der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) arbeitenden oder nach DIN EN ISO 15189 akkreditierten Labor erhoben worden sein.

SARS-CoV-2-Infektions- bzw. COVID-19-Impfanamnese			Weiteres Vorgehen	
1. Ereignis	2. Ereignis	3. Ereignis	Grundimmunisierung	Auffrischimpfung[3,4]
SARS-CoV-2-Infektion	–	–	Bei **PCR-Nachweis**[1] 1 Impfstoffdosis in der Regel 3 Monate[2] nach Infektion; Bei **serologischem Nachweis**[1] 1 Impfstoffdosis im Abstand von ≥4 Wochen zur Labordiagnose	**12–17-Jährige:** Comirnaty (30µg) in einem Abstand von **3–6 Monaten**. **≥18-Jährige:** Comirnaty (30µg) oder Spikevax (50µg) (≥30-Jährige) im Abstand von in der Regel **3 Monaten** zur vorangegangenen Impfstoffdosis oder zur vorangegangenen Infektion (je nachdem, welches Ereignis zuletzt aufgetreten ist)
SARS-CoV-2-Infektion	1. Impfstoffdosis ≥4 Wochen (serologische Diagnose) bzw. ≥3 Monate[2] (PCR-basierte Diagnose[1]) nach Infektion	–	Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig	
SARS-CoV-2-Infektion	1. Impfstoffdosis ≥4 Wochen (serologische Diagnose) bzw. ≥3 Monate[2] (PCR-basierte Diagnose[1]) nach Infektion	2. Impfstoffdosis		
1. Impfstoffdosis	SARS-CoV-2-Infektion <4 Wochen nach Impfung	–	Bei **PCR-Nachweis**[1] 1 Impfstoffdosis in der Regel 3 Monate[2] nach Infektion; Bei **serologischem Nachweis**[1] 1 Impfstoffdosis im Abstand von ≥4 Wochen zur Labordiagnose	
1. Impfstoffdosis	SARS-CoV-2-Infektion ≥4 Wochen nach Impfung	–	Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig	
1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis	SARS-CoV-2-Infektion[5]		

Korrigiert am 21.02.2022

Tab. 7 | Empfehlung zur Durchführung der Grundimmunisierung und Auffrischimpfung bei unterschiedlichen Impfanamnesen und **nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion** bei Immungesunden (Stand 15.02.2022).

1 Der Nachweis einer gesicherten, durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion kann durch direkten Erregernachweis (PCR) zum Zeitpunkt der Infektion oder durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern erfolgen, die eine durchgemachte Infektion beweisen. Die labordiagnostischen Befunde sollen in einem nach der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) arbeitenden oder nach DIN EN ISO 15189 akkreditierten Labor erhoben worden sein.

2 Impfung bereits ab 4 Wochen nach dem Ende der COVID-19-Symptome möglich (s. o.)

3 Für vorerkrankte Kinder im Alter von 5–11 Jahren soll eine Auffrischimpfung im Abstand von ≥6 Monaten zur Grundimmunisierung verabreicht werden.

4 Für die Auffrischimpfung soll möglichst der mRNA-Impfstoff verwendet werden, der bei der Grundimmunisierung zur Anwendung kam. Wenn dieser nicht verfügbar ist, kann bei ≥30-Jährigen der jeweils andere mRNA-Impfstoff verwendet werden. Die STIKO betrachtet in der Altersgruppe ≥30 Jahre die beiden mRNA-Impfstoffe als gleichwertig.

5 Tritt die SARS-CoV-2-Infektion in einem Abstand von ≥3 Monaten nach der vorangegangenen Impfstoffdosis auf, ist bis auf weiteres keine Auffrischimpfung notwendig.

Die aktuell zirkulierende Omikron-Variante ist eine solche Variante.

c) Da bei einer **serologisch bestätigten Infektion** keine sichere Aussage über den Infektionszeitpunkt getroffen werden kann, soll die notwendige einzelne Impfstoffdosis bereits ab 4 Wochen nach der Labordiagnose gegeben werden (siehe auch Kapitel 6 in der Wissenschaftliche Begründung der STIKO für die Empfehlung zur Impfung gegen COVID-19 unter Berücksichtigung des Auftretens der Delta-Variante und neuer Evidenz zum heterologen Impfen).

d) Bei **Personen mit ID, die eine gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht** haben, muss im Einzelfall entschieden werden, wie viele weitere Impfstoffdosen für einen optimalen Schutz notwendig sind. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der ID ab.

e) Für das Vorgehen zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung bei Personen, die **eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben**

siehe Tabelle 7. Bei Personen, die mehrere SARS-CoV-2-Infektionen durchgemacht haben, muss im Einzelfall in Abhängigkeit vom Vorliegen einer ID, dem Alter, der Zeitpunkte der Infektionen und den Lebensumständen (z. B. BewohnerInnen von Seniorenheim) über das weitere Vorgehen entschieden werden.

Für weitere Details siehe Wissenschaftliche Begründung der STIKO für die Empfehlung zur Verkürzung des Impfabstands zwischen Grundimmunisierung bzw. Infektion und Auffrischimpfung auf einen Zeitraum ab 3 Monate.

Verhalten nach der COVID-19-Impfung und mögliche unerwünschte Wirkungen

- Im Allgemeinen wird eine **Nachbeobachtungszeit** nach Verabreichung einer COVID-19-Impfung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Längere Nachbeobachtungszeiten (30 Minuten) sollten vorsichtshalber bei bestimmten Risikopersonen eingehalten werden, z. B. bei Personen mit schweren kardialen oder respiratorischen Grunderkrankungen oder mit stärkeren oder anaphylaktischen Reaktionen auf Impfungen in der Anamnese. Maßgeblich für diese Entscheidungen sind die Angaben der Person selbst sowie die ärztliche Einschätzung des Gesundheitszustands.
- Es ist ratsam, in den ersten Tagen nach einer Impfung **außergewöhnliche körperliche Belastungen und Leistungssport zu vermeiden**.
- Nach den Zulassungen von Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria und der COVID-19 Vaccine Janssen sind einzelne schwerwiegende allergische **Unverträglichkeitsreaktionen** aufgetreten. Nach der derzeitigen Datenlage ist ein generell erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Personen mit vorbekannten allergischen Erkrankungen bei Impfung mit mRNA-Impfstoffen nicht anzunehmen, sofern keine Allergie gegen einen Inhaltsstoff der jeweiligen Vakzine vorliegt (z. B. Polyethylenglykol im Falle der COVID-19-mRNA-Impfstoffe). Zur weiteren Information wird auf die „Empfehlung zur Coronaimpfung für Allergikerinnen und Allergiker“ des PEI und das Flussdiagramm zum Vorgehen bei positiver Allergieanamnese vor COVID-19-Impfung verwiesen.
- Nach der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen sind in seltenen Fällen **Myo-/Perikarditiden** aufgetreten. Betroffen waren bisher überwiegend Jungen sowie junge Männer (siehe auch Kapitel 5.3 in der 9. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO). Die Komplikationen traten größtenteils in den ersten 14 Tagen nach der 2. Impfstoffdosis auf. Entsprechende Warnhinweise wurden in die Fachinformationen von Comirnaty und Spikevax aufgenommen. Die Erkrankungen verliefen meist mild. Treten nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff Atemnot, Rhythmusstörungen oder Brustschmerzen auf, sollen die Betroffenen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Über theoretisch denkbare Spätfolgen einer solchen Myokarditis können zurzeit keine Aussagen gemacht werden.
- Tritt **nach einer Impfung mit einem mRNA-Impfstoff eine Myo- oder Perikarditis** auf, sollte in der Regel auf die Verabreichung weiterer Impfstoffdosen verzichtet werden. Eine erneute Impfung mit einem mRNA-Impfstoff oder einem anderen COVID-19-Impfstoff kann im Einzelfall erwogen werden, wenn ein hohes individuelles Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bzw. ein hohes individuelles Infektionsrisiko vorliegt.
- Sehr seltene Fälle von **Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenien** sind 4 – 21 Tage nach der Impfung mit Vaxzevria aufgetreten (sog. Thrombose mit Thrombozytopenie Syndrom [TTS], vormals Vakzine-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie [VITT]). Aufgefallen sind vor allem Hirnvenenthrombosen (sogenannte **Sinus venosus Thrombosen; SVT**). Aber auch andere thrombotische Ereignisse wie Mesenterialvenenthrombosen und Lungenembolien sind berichtet worden. Einzelne Fälle traten mit erhöhter Gerinnungsaktivität oder Blutungen im ganzen Körper auf. Auch nach Anwendung der **COVID-19 Vaccine Janssen** sind in den USA sehr seltene Fälle von **TTS** überwiegend bei jüngeren Geimpften aufgetreten. Entsprechende Warnhinweise wurden in die Fachinformationen der beiden Impfstoffe aufgenommen. **Die STIKO empfiehlt die Imp-**

fung mit den beiden Vektor-basierten Impfstoffen Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen im Regelfall nur für Menschen im Alter ≥ 60 Jahre (für das empfohlene Impfschema s. Tab. 1), da in dieser Altersgruppe aufgrund der ansteigenden Letalität einer COVID-19-Erkrankung die Nutzen-Risiko-Abwägung eindeutig zu Gunsten der Impfung ausfällt (siehe auch Kapitel 7.2.1.1 in der 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO).
Mit den genannten Vektor-basierten Impfstoffen Geimpfte sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie bei Symptomen wie starken anhaltenden Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Beinschwellungen, anhaltenden Bauchschmerzen, neurologischen Symptomen oder punktförmigen Hautblutungen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten. ÄrztInnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie in Kombination mit einer Thrombozytopenie achten, wenn sich PatientInnen vorstellen, die kürzlich mit Vektor-basierten COVID-19-Impfstoffen geimpft wurden. Dies gilt insbesondere, wenn PatientInnen über mehr als 3 Tage nach der Impfung beginnende und dann anhaltende Kopfschmerzen klagen oder punktförmige Hautblutungen auftreten. Weitere Informationen und Hinweise zur Diagnostik und Therapie findet man in der Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH).

- Für die **Meldungen von über das übliche Maß hinausgehenden Impfreaktionen und -komplikationen** soll das etablierte Verfahren verwendet werden (siehe Kapitel 4.9 „Impfkomplikationen und deren Meldung“ in den STIKO-Impfempfehlungen 2021/2022; Meldeformular des PEI. Regelmäßige Berichte des PEI zur Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen sind unter folgendem Link zu finden: https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/arzneimittelsicherheit.html.

Postexpositionelle Impfung und Transmissionsrisiko

- Aktuell ist nicht bekannt, ob nach SARS-CoV-2-Exposition durch eine **postexpositionelle Impfung** der Verlauf der Infektion günstig beeinflusst oder die Erkrankung noch verhindert werden kann.
- Postmarketing- und *Real-Life*-Studien haben gezeigt, dass die Virusausscheidung bei Personen, die sich trotz einer abgeschlossenen Impfserie mit SARS-CoV-2 infiziert haben, reduziert ist. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Menschen nach entsprechender Exposition trotz Impfung mit oder ohne nachfolgende Krankheitssymptome infiziert werden können, dabei SARS-CoV-2 ausscheiden und entsprechend infektiös sein können. Daher ist auch bei Geimpften auf bekannte Hygienemaßnahmen und Kontaktreduzierung zu achten.

Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut

Korrespondenz: STIKO-Geschaeftsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise
Ständige Impfkommission:
Beschluss der STIKO zur 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

Epid Bull 2022;7:3-18 | DOI 10.25646/9735.2

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen ≥ 18 Jahre mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax

1. Hintergrund

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat am 20.12.2021 die bedingte Zulassung des Impfstoffes Nuvaxovid (NVX-CoV2373) der Firma Novavax für Personen ab 18 Jahren zur Grundimmunisierung empfohlen. Die entsprechende Zulassung durch die EU-Kommission erfolgte am gleichen Tag.

Der Impfstoff Nuvaxovid ist ein adjuvantierter Proteinimpfstoff (Totimpfstoff) aus rekombinant hergestelltem SARS-CoV-2-Spike(S-)Glykoprotein des Wildvirus in Präfusionskonformation (volle Länge), bei dem sich die Trimere des Spikeproteins um einen mizellenartigen Polysorbat-80-Kern zu nanopartikulären Virosomen (*virus-like particles*) zusammenlagern.[1] Das Spikeprotein wurde mit Hilfe eines Baculovirus (Insektenvirus), in welches das Gen für das Spikeprotein eingebaut wurde, in Insektenzellen zur Expression gebracht und anschließend über verschiedene Schritte gereinigt. Ein sehr ähnliches Herstellungsverfahren wird bereits bei anderen zugelassenen Impfstoffen eingesetzt, wie z. B. einem Impfstoff gegen Humane Papillomaviren (HPV; Cervarix®) und einem Influenza-Impfstoff (Supemtek®).[2–4]

Nuvaxovid enthält neben dem gereinigten Proteinantigen außerdem das Adjuvans Matrix-M auf Saponinbasis. Dieses weist immunstimulierende Wirkungen sowohl im Bereich des angeborenen als auch erworbenen Immunsystems auf und fördert u. a. die Aktivierung von T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen, die Frequenz von Keimzentrums-B-Lymphozyten und die Produktion von Antikörpern.[5–7] Für Adjuvantien auf Saponinbasis bestehen Erfahrungen mit einem bereits zugelassenen rekombinanten Impfstoff gegen Herpes Zoster (Shingrix®).[8] Weitere Impfstoffe mit dem Matrix-M-Adjuvans befinden sich in der, teilweise fortgeschrittenen, klinischen Entwicklung.[9–14]

2. Präklinische und Phase 1/2-Studien

2.1 Challenge-Studien mit Mäusen und Non Human Primates (NHP)

Mit dem Impfstoffkandidaten NVX-CoV2373 wurde eine Challenge-Studie an Mäusen und Pavianen durchgeführt.[15] Die Studie konnte zeigen, dass eine Immunisierung mit NVX-CoV2373 und Matrix-M bei Mäusen und Pavianen Anti-S-Antikörper, hACE2-Rezeptor-hemmende Antikörper und SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper nach einer 1-maligen Dosis induzieren konnte. Ein signifikanter Titer-Anstieg wurde nach der 2. Impfstoffdosis beobachtet. Darüber hinaus induzierte der NVX-CoV2373-Impfstoff $CD4^+$- und $CD8^+$-T-Zell-Reaktionen und bot bei Mäusen Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion.[15]

2.2 Phase 1/2-Studien

Der Impfstoff wurde in drei randomisierten klinischen Phase 1/2-Studien hinsichtlich der Immunogenität und Sicherheit untersucht.[2,4,16]

2.2.1. Studie 2019nCoV-101, Part 1

Von Mai bis Juni 2020 wurden in Australien in einer plazebokontrollierten Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit und Immunogenität des Impfstoffkandidaten zwei verschiedene Dosierungen (5 µg oder 25 µg rekombinantes Spikeprotein mit und ohne Adjuvans Matrix-M [50 µg]) bei insgesamt 131 gesunden Erwachsenen im Alter von 18 – 59 Jahren mit einer Nachbeobachtungszeit von 35 Tagen untersucht.[4] Ziel der Studie war es, eine optimale Dosis hinsichtlich des Immunogenitäts-Reaktogenitäts-Verhältnisses zu finden. Eine Schwangerschaft, eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese oder ein positiver SARS-CoV-2-PCR-Test im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung galten als Ausschlusskriterium. Zur Einschätzung der Immunogenität wurden die Anti-Spikeprotein-IgG-Antikörper und neutralisie-

rende Antikörper gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp im Serum sowie die intrazelluläre IFN-γ-Expression in $CD4^+$-T-Zellen nach Antigenstimulation bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit Seren von Konvaleszenten verglichen.

2.2.1.1. Ergebnisse zur humoralen Immunogenität

Die Immunantworten nach 2 Impfstoffdosen plus Adjuvans unterschieden sich nicht zwischen der 5 µg- und 25 µg-Gruppe. Auch mit der niedrigeren Dosierung plus Adjuvans konnten neutralisierende Antikörper in vergleichbarer Höhe wie bei nach Hospitalisierung Genesenden induziert werden. Die Antikörperkonzentrationen nach Impfung mit Adjuvans waren am Tag der 2. Impfung (Tag 21) mindestens 10-mal, am Tag 14 nach 2. Impfung (Tag 35) etwa 100-mal höher im Vergleich zu den Antikörperkonzentrationen nach Impfung ohne Adjuvans.

2.2.1.2. Ergebnisse zur Verträglichkeit

Impfreaktionen waren in allen Gruppen, mit und ohne Adjuvans, überwiegend mild. Es wurden keine ausgeprägteren spontan gemeldeten Impfreaktionen im Zusammenhang mit den Impfungen dokumentiert. Es bestand daher keine Notwendigkeit, die Studie aufgrund von schweren Impfreaktionen zu unterbrechen.

2.2.2 Studie 2019nCoV-101, Part 2

In einer zweiten Phase der randomisierten, plazebokontrollierten Dosisfindungsstudie in Australien und den USA wurde ab August 2020 bei 1.283 Erwachsenen im Alter von 18–84 Jahren die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 2 Impfstoffdosen NVX-CoV2373 (5 µg oder 25 µg rekombinantes Spikeprotein plus 50 µg Matrix-M-Adjuvans) des Impfstoffkandidaten untersucht.[16] Es wurden auch Teilnehmende eingeschlossen, die stabile Begleiterkrankungen aufwiesen oder eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten. Eine Schwangerschaft stellte ein Ausschlusskriterium dar. Für die vorliegende Publikation wurden von allen Teilnehmenden mindestens 35 Tage nach der 2. Impfstoffdosis Daten erhoben. Die Persistenz der Immunantwort wurde bis etwa 6 Monate nach Impfung überprüft. Bei einigen Untergruppen der Studie wurde die Immunogenität einer Auffrischimpfung nach etwa 6 Monaten untersucht und bereits veröffentlicht[17] (siehe Kapitel 9). Die Teilnehmenden wurden nach Alter (18–59 Jahre; 60–84 Jahre) stratifiziert. Zur Einschätzung der Immunogenität wurden Anti-Spike-IgG-Antikörperspiegel und neutralisierende Antikörper spezifisch gegen das Wildvirus gemessen und mit Serumproben von Rekonvaleszenten mit einer PCR-bestätigten Infektion (asymptomatisch bis schwere Erkrankung) verglichen.

2.2.2.1 Ergebnisse zur humoralen Immunogenität

Beide Impfregime (2-mal 5 µg oder 25 µg im Abstand von 21 Tagen, jeweils mit 50 µg Matrix-M-Adjuvans) lösten bei den Teilnehmenden im Vergleich zu Plazebo oder einer Einzelgabe deutlich höhere Immunantworten aus.[16] Die GMTs (*geometric mean titer)* der Anti-Spike-IgG-Antikörper der Teilnehmenden, die 2 Impfungen mit dem Verum erhalten hatten, waren am Tag 35 (14 Tage nach der 2. Impfung) für beide Dosierungen vergleichbar und unabhängig vom Serostatus bei Aufnahme in die Studie. Die Ergebnisse entsprechen einem Anstieg der Antikörper um das 386- bzw. 385-fache für beide Dosisregime gegenüber Tag 0. Bei den älteren Teilnehmenden im Alter von 60–84 Jahren war eine etwa um die Hälfte verminderte Immunantwort am Tag 35 im Vergleich zur Altersgruppe der 18–59-Jährigen zu beobachten, während die Serokonversionsraten vergleichbar waren. Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Immunantworten nach Impfschema und Altersgruppe ergaben sich innerhalb der Untergruppe mit Bestimmung der neutralisierenden Antikörper. Die Antikörperantworten nach Impfung waren für beide Dosierungen höher als die Antikörperspiegel der untersuchten Rekonvaleszentenseren.

Eine Limitation der Studie ist der fehlende Einschluss von Personen im Alter von ≥ 85 Jahren und von Personen mit einer chronischen Begleiterkrankung.

2.2.2.2 Ergebnisse zur Verträglichkeit

Bei beiden untersuchten Altersgruppen und Dosierungen war die lokale Reaktogenität innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung mit NVX-CoV2373 plus Adjuvans ausgeprägter als in der Plazebogruppe. Generell wurden Impfreaktionen in der jüngeren Altersgruppe häufiger angegeben als bei den älteren Studienteilnehmenden. Die meisten lokalen

Impfreaktionen waren mild oder moderat und nach 1–2 Tagen wieder abgeklungen. In allen Altersgruppen und Dosierungen waren die systemischen Impfreaktionen innerhalb der ersten 7 Tage nach der 1. Impfung vergleichbar zwischen den NVX-CoV2373-Gruppen und der Plazebogruppe. Nach der 2. Impfung traten diese vermehrt in den NVX-CoV2373-Gruppen und bei den jüngeren Teilnehmenden (18–64 Jahre) auf. Bei 9 Teilnehmenden kam es zu einem schweren unerwünschten Ereignis (*severe adverse event, SAE*). Zwei von den 9 Reaktionen wurden als impfstoffbezogen eingestuft. Bei einem Teilnehmenden aus der 5 µg-NVX-CoV2373-Gruppe trat nach der Impfung eine akute Colitis auf. Bei einem Studienteilnehmenden der Plazebogruppe wurde eine Autoimmunerkrankung (Multiple Sklerose) festgestellt, die die Kriterien für eine potenziell immunvermittelte Reaktion (PIMMC) formal erfüllte.

2.2.3 Studie 2019nCOV-501

In einer dritten randomisierten, beobachterverblindeten, plazebokontrollierten Phase 2a/b-Studie (2019nCoV-501) wurde in Südafrika zwischen August und November 2020 die klinische Wirksamkeit gegen die dominierende B 1.351-Variante (Beta) sowie die Sicherheit der 2-fachen Gabe von Nuvaxovid (5 µg rekombinantes Spikeprotein) untersucht.[2] Eingeschlossen in die Studie waren 4.387 Erwachsene im Alter von 18–84 Jahren, die mindestens eine Impfstoffdosis erhalten hatten. Eine Subgruppe bildeten 244 Teilnehmer im Alter von 18–64 Jahre mit medizinisch stabiler HIV-Infektion. Ausgeschlossen wurden Schwangere sowie Personen mit einer immunsupprimierenden Therapie, einer Autoimmunerkrankung oder einer anderen immunologisch bedingten Erkrankung außer HIV. Ferner wurden Personen mit anamnestisch durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion oder positivem PCR-Test während des Eingangsscreenings ausgeschlossen. Am Tag 0 wurde der Serostatus der Teilnehmenden bestimmt; seropositive Teilnehmende verblieben in der Studie.

Die Teilnehmenden wurden 1:1 in die Verum- oder Plazebogruppe randomisiert und erhielten entweder Nuvaxovid (5 µg rekombinantes Spikeprotein plus 50 µg Matrix-M) oder ein Plazebo (Kochsalzlösung) im Abstand von 21 Tagen. Follow-up Untersuchungen fanden an den Tagen 7, 21 und 35 sowie nach 3 Monaten und 6 Monaten statt. Darüber hinaus wurde eine aktive Surveillance zum Auftreten unerwünschter Symptome und Krankheitszeichen mittels Telefoninterview durchgeführt.

Primärer Endpunkt zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit war die PCR-bestätigte symptomatische COVID-19-Erkrankung (mild bis schwer) ab Tag 28. Eine Ganzgenom-Sequenzierung von SARS-CoV-2 wurde bei allen Fällen versucht. Sekundärer Endpunkt war die PCR-bestätigte leichte, moderate oder schwere COVID-19-Erkrankung in Abhängigkeit von der durch Gensequenzierung nachgewiesenen Variante. Für die vorliegende Interimsanalyse der klinischen Wirksamkeit betrug die mediane Beobachtungszeit 66 Tage nach der 1. Impfung und 45 Tage nach der 2. Impfung.

Hinsichtlich der Einschätzung der Reaktogenität berichteten alle Studienteilnehmenden über einen Zeitraum von 7 Tagen nach jeder Impfstoffdosis mittels eines elektronischen Tagebuchs zu explizit erfragten lokalen und systemischen Impfreaktionen. Unerwünschte Ereignisse (*adverse events,* AEs) wurden bis zu einem Monat nach der letzten Impfstoffdosis spontan berichtet und SAEs bis zum Ende des Erfassungszeitraumes (23.02.2021). Bei der Sicherheitsevaluation wurden des Weiteren Daten zu unerwünschten Impfreaktionen von besonderem Interesse (*adverse events of special interest,* AESIs) dokumentiert.

2.2.3.1 Ergebnisse zur Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit unter den Teilnehmenden der *Per Protocol-Efficacy*-(PP-EFF-)Untergruppe mit negativem SARS-CoV-2-Serostatus an Tag 0 (n = 2.684; 94 % HIV-seronegativ und 6 % HIV seropositiv) betrug 49,4 % (95 % KI: 6,1–72,8) für eine bestätigte leichte, mittelschwere oder schwere COVID-19-Erkrankung (15 Fälle in der Nuvaxovidgruppe und 29 in der Plazebogruppe). Die klinische Wirksamkeit des Impfstoffs gegen schwere Verläufe allein konnte aufgrund fehlender Fälle nicht berechnet werden. In der Analyse innerhalb der Subgruppe der HIV-seronegativen Teilnehmenden hatte der SARS-CoV-2-Serostatus an Tag 0 keinen Einfluss auf die Wirksamkeit: 60,1 % (95 % KI: 19,9–80,1)

bei Seronegativität vs. 52,2 % (–24,8 – 81,7) bei Seropositivität vs. 57,7 % (25,7 – 75,9) für jeglichen Serostatus.

Von 44 an COVID-19 Erkrankten der PP-EFF-Untergruppe, die am Tag 0 seronegativ waren, konnte bei 41 Personen (93 %) eine Ganzgenom-Sequenzierung durchgeführt werden. Diese ergab bei 38 der 41 Proben (93 %) die Variante B.1.351 (Beta), welche die dominierende Variante zur Zeit der Studie war. Die klinische Wirksamkeit gegen Variante B.1.351 wurde mit 51,0 % (95 % KI: –0,6 – 76,2) bei HIV-negativen Personen angegeben (Post-Hoc-Analyse), bei Personen unabhängig von ihrem HIV-Status betrug sie 43,0 % (95 % KI: –9,8 – 70,4).

2.2.3.2 Ergebnisse zur Sicherheit

Erste Daten zur Sicherheitseinschätzung der Impfung in dieser Studie wurden für 889 HIV-negative und 80 HIV-positive Teilnehmende veröffentlicht.[2] Das Follow-up betrug mindestens 35 Tage.

Insgesamt war die Reaktogenität mild bis moderat und in der Nuvaxovid Gruppe höher als in der Plazebogruppe. Innerhalb von 7 Tagen traten lokale Reaktionen nach der 2. Impfung in etwa gleich häufig wie nach der 1. Impfung auf. Ausgeprägtere lokale Impfreaktionen (Grad 3) waren insgesamt selten und häufiger nach der 2. Impfung unter primär seronegativen Teilnehmenden zu beobachten.

Systemische Impfreaktionen innerhalb von 7 Tagen waren nach der 1. Impfung ähnlich zwischen der Nuvaxovid-Gruppe und der Plazebogruppe verteilt. Nach der 2. Impfstoffdosis wurden etwas mehr systemische Impfreaktionen in der Nuvaxovid-Gruppe beobachtet. Diese hielten nicht länger als 3 Tage an und waren mild bis moderat ausgeprägt.

Behandlungsbedürftige unerwünschte Wirkungen oder schwere unerwünschte Wirkungen traten selten, jedoch häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe als in der Plazebogruppe auf (13 vs. 6 behandlungsbedürftige und 2 vs. 1 schwere Wirkungen). Die 2 schweren unerwünschten Wirkungen (Anämie und Fraktur eines Gesichtsknochens) in der Verumgruppe wurden nicht mit der Impfung in Verbindung gebracht.

3. Systematischer Review zu Sicherheit und Wirksamkeit (Phase 3-Studien)

3.1 Methodik des systematischen Reviews

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche vom 22.12.2021 wurden Publikationen zur Wirksamkeit und Sicherheit der 2-fachen Impfung mit Nuvaxovid gesucht (siehe Suchstrategie im Anhang). Die im Vorfeld entwickelten PICO-Fragen und die für den systematischen Review als relevant angesehenen Endpunkte gemäß der Methodik der STIKO finden sich im Anhang. In die Bewertung flossen ferner weitere durch Handsuche gefundene Literaturstellen ein.

3.2 Ergebnisse des systematischen Reviews

Mit Stand 22.12.2021 lagen drei Publikationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nuvaxovid aus zwei Phase 3-Studien (Zulassungsstudien 2019nCoV-302 und 2019nCoV301) vor.[18–20] Eine Übersicht zu den Charakteristika der beiden Phase 3-Studien bietet Tabelle 1.

In der Studie 2019nCoV-302 wurde in einer Teilstudie die zeitgleiche Verabreichung eines Influenza-Impfstoffes mit Nuvaxovid untersucht und die Ergebnisse separat veröffentlicht.[20] Auf Ergebnisse dieser Teilstudie wird in Kapitel 7 näher eingegangen.

3.2.1. Deskriptive Angaben (Studiendesign, Studienablauf und Studienteilnehmerinnen)

3.2.1.1. Studie 2019nCoV-302

Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von Nuvaxovid (5 µg rekombinantes Spikeprotein plus 50 µg Matrix-M1) zur Prävention einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung nach 2-maliger Gabe im Vergleich zu einem Plazebo.[18]

Die Studie wurde in **Großbritannien** beginnend ab September 2020 in Gegenden mit hoher SARS-CoV-2-Aktivität durchgeführt. Eingeschlossen wurden gesunde Personen oder Personen mit klinisch stabilen Vorerkrankungen im Alter von 18 – 84 Jahren (Ausschlusskriterien s. Tab. 1). Die Randomisierung der Teilnehmenden erfolgte im Verhältnis 1 : 1 (Impfstoff- oder Plazeboarm). Der primäre End-

punkt (s. Tab. 1) wurde mit der PP-EFF-Untergruppe (n = 14.039) untersucht. Die Basischarakteristika der Teilnehmenden der PP-EFF sind in Tabelle 2 auszugsweise dargestellt. Die beiden Studienarme zeigten keine relevanten Unterschiede.

Ferner wurden weitere Analysen mit der *Intention-to-Treat*-(ITT-)Untergruppe (n = 15.139) durchgeführt. Diese umfasste alle Teilnehmenden, die mindestens 1 Dosis des Studienimpfstoffs erhalten hatten (Nuvaxovid oder Plazebo), unabhängig von Protokollverletzungen oder fehlenden Daten.

Die Sicherheit des Impfstoffes wurde bei allen Teilnehmenden untersucht, die mindestens 1 Injektion erhalten hatten. Mit Hilfe eines elektronischen Tagebuches wurden explizit erfragte lokale und systemische Impfreaktionen bis 7 Tage nach der Injektion erhoben. Bis 28 Tage nach der 2. Injektion wurden weitere spontan gemeldete, unerwünschte Ereignisse aufgenommen. Ferner wurden SAE, AESIs und unerwünschte behandlungsbedürftige Ereignisse bis 1 Jahr nach der 1. Dosis (Tag 386) dokumentiert. Zur Einschätzung der Reaktogenität innerhalb der ersten 7 Tage gingen die Daten von 2.310 Teilnehmenden der *Safety-Analysis*-Gruppe ein. Alle 15.139 Teilnehmenden, die eine 1. Dosis erhalten hatten, wurden hinsichtlich unerwünschter Wirkungen für die vorliegende Publikation bis zum *Cut-Off* der finalen Wirksamkeitsanalyse weiter beobachtet.

3.2.1.2. Studie 2019nCoV-301 (PREVENT-19-Studie)

Das Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von Nuvaxovid (5 µg) zur Prävention einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung nach 2-maliger Gabe im Abstand von 21 Tagen im Vergleich zu einem Plazebo.[19]

Die Teilnehmenden wurden für die vorliegenden Daten bis April 2021 weiter beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt zirkulierten in den Regionen der Studienzentren die Varianten Alpha, Beta, Gamma, Epsilon und Iota. Eingeschlossen wurden gesunde erwachsene Personen oder solche mit klinisch stabilen Vorerkrankungen im Alter von 18 – 95 Jahren (Ausschlusskriterien s. Tab. 1). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 : 1 (Impfstoff- oder Plazebogruppe). Der primäre Endpunkt (s. Tab. 1) wurde mit der PP-EFF-Untergruppe (n = 25.452) untersucht. Die Basischarakteristika der Teilnehmenden der PP-EFF sind in Tabelle 3 auszugsweise dargestellt. Beide Studiengruppen zeigten keine relevanten Unterschiede.[19] Am Tag 0 waren 6,3 % der Teil-

	Studie 2019nCoV-302 (Heath et al., NEJM 2021) (18)	Studie 2019nCoV301 (Dunkle et al., NEJM 2021) (19)
Studienpopulation	n = 15.187 randomisiert zugeteilt (1 : 1)	n = 29.949 randomisiert zugeteilt (2 : 1)
Studienmethodik	Multizentrisch, randomisiert, beobachterverblindet, plazebokontrolliert	
Studienziel	Bewertung der klinischen Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von NVX-CoV2373 bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 84 Jahren zur Prävention einer laborbestätigten symptomatischen COVID-19-Erkrankung nach 2-maliger Gabe im Abstand von 21 Tagen	Bewertung der klinischen Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von NVX-CoV2373 bei Erwachsenen im Alter von ≥ 18 Jahren zur Prävention einer laborbestätigten symptomatischen COVID-19-Erkrankung nach 2-maliger Gabe im Abstand von 21 Tagen
Primärer Endpunkt	Erstmaliges Auftreten einer PCR-bestätigten symptomatischen leichten, mittelschweren oder schweren COVID-19-Erkrankung mit Ausbruch mindestens 7 Tage nach der 2. Studienimpfung	
Studienort	Großbritannien	USA, Mexiko
Rekrutierung	September 2020 bis November 2020	Dezember 2020 bis Februar 2021
Ausschluss	Schwangere, Personen mit vorheriger SARS-CoV-2-Infektion sowie Personen mit Immundefizienz oder mit immunsuppressiver Therapie	
Beobachtungszeit*		
Wirksamkeit (Median)	3 Monate	
Sicherheit (Median)	3 Monate	2 Monate
Pädiatrische Erweiterung	nein	12 – 17 Jahre, Studie aktuell noch laufend

Tab. 1 | Übersicht über die Phase 3-Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Zweidosen-Schemas mit Nuvaxovid; * für die vorliegenden Daten

Charakteristikum	Nuvaxovid (n = 7.020)	Plazebo (n = 7.019)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	3.411 (48,6)	3.390 (48,3)
männlich	3.609 (51,4)	3.629 (51,7)
Alter, n (%)		
18 – 64 Jahre	5.067 (72,2)	5.062 (72,1)
65 – 84 Jahre	1.953 (27,8)	1.957 (27,9)
Alter bei Impfung, Jahre		
Median (range)	56 (18 – 84)	56 (18 – 84)
Body Mass Index (kg/m²); n (%)		
> 30	1.784 (25,4)	1.863 (26,5)
Komorbiditäten[1], n (%)		
Ja	3.117 (44,4)	3.143 (44,8)
Nein	3.903 (55,6)	3.876 (55,2)
Gabe eines Influenza-Impfstoffes, n		
	217	214

Tab. 2 | Basischarakteristika der TeilnehmerInnen der Studie 2019nCoV-302 *Per Protocol-Efficacy*-(PP-EFF-)Gruppe[18]
1 Teilnehmende mit Komorbiditäten hatten mindestens eine Erkrankung oder einen Risikofaktor in der Anamnese oder einen Body Mass Index (BMI) über 30

nehmenden aus der Nuvaxovid-Gruppe und 6,9 % aus der Plazebogruppe sero- oder PCR-positiv für SARS-CoV-2.

Ferner wurden weitere Analysen mit der **Full Analysis-Untergruppe** (n = 29.582) durchgeführt. Diese umfasste alle Teilnehmenden, die mindestens 1 Dosis des Studienimpfstoffs erhalten hatten (Nuvaxovid oder Plazebo), unabhängig von Protokollverletzungen oder fehlenden Daten.

Um die Durchführbarkeit der Studie zu gewährleisten und bei einer landesweiten Verfügbarkeit von Impfstoffen die fortgesetzte Teilnahme der ProbandInnen an der Studie sicherzustellen, wurde ein verblindeter Crossover durchgeführt. Teilnehmende, denen ursprünglich ein Plazebo zugewiesen worden war, erhielten Nuvaxovid und umgekehrt. Gleichzeitig wurde darauf geachtet, dass eine Mindestbeobachtung von durchschnittlich 2 Monaten zur Untersuchung der Sicherheit der Impfstoffe gewährleistet war. In der vorliegenden Publikation wurden die Ergebnisse einer endgültigen Analyse des plazebokontrollierten Teils der Studie vor dem Crossover vorgestellt. Aufgrund des Crossovers wur-

Charakteristikum	Nuvaxovid (n = 17.312)	Plazebo (n = 8.140)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	8.262 (47,7)	4.009 (49,3)
männlich	9.050 (52,3)	4.131 (50,7)
Alter, n (%)		
18 – 64 Jahre	15.264 (88,2)	7.194 (88,4)
65 – 95 Jahre	2.048 (11,8)	946 (11,6)
Alter bei Impfung, Jahre		
Median (range)	47,0 (18 – 95)	47,0 (18 – 90)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Weiß	13.140 (75,9)	6.184 (76,0)
Schwarz	1.893 (10,9)	900 (11,1)
Indigen	1.074 (6,2)	498 (6,1)
Asiatisch	761 (4,4)	366 (4,5)
Andere	340 (2,0)	142 (1,7)
Unbekannt	104 (0,6)	45 (0,6)
Hispanoamerikanisch oder Lateinamerikanisch		
ja	3.733 (21,6)	1.751 (21,5)
nein	13.538 (78,2)	6.379 (78,4)
Allgemein hohes Risiko für COVID,[1] n (%)		
ja	16.493 (95,3)	7.737 (95,0)
nein	819 (4,7)	403 (5,0)
Hohes Risiko für schweres COVID-19,[2] n (%)		
ja	9.046 (52,3)	4.294 (52,8)
nein	8.266 (47,7)	3.846 (47,2)
Komorbiditäten,[3] n (%)		
Ja	8.117 (46,9)	3.910 (48,0)
Nein	9.195 (43,1)	4.230 (52,0)
HIV-Infektion	128 (0,7)	38 (0,5)

Tab. 3 | Basischarakteristika der TeilnehmerInnen der Studie 2019nCoV-301 *Per Protocol-Efficacy*-(PP-EFF-)Gruppe[19]
1 Diese Untergruppe, für die ein allgemein hohes Risiko angenommen wurde, umfasste Personen > 65 Jahre, Personen jeden Alters mit Begleiterkrankungen und Personen mit erhöhtem COVID-19-Risiko aufgrund besonderer Lebens- oder Arbeitsbedingungen
2 Ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf wurde angenommen, wenn die Teilnehmenden mindestens eine der folgenden Erkrankungen aufwiesen: Adipositas (BMI > 30), chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Nierenerkrankung
3 Mindestens eine der folgenden: Adipositas (BMI > 30), chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Nierenerkrankung

den zwei ursprünglich geplante formale Zwischenanalysen durch eine einzige Analyse der klinischen Wirksamkeit ersetzt.

Die *Safety-Analysis*-Untergruppe (n = 29.582) umfasste alle Teilnehmenden, die mindestens 1 Injektion erhalten hatten. Die Methodik zur Untersuchung der Sicherheit entsprach derjenigen der Studie 2019nCoV-302.

3.2.2 Erkenntnisse zur Wirksamkeit aus den Phase 3-Studien

3.2.2.1 Studie 2019nCoV-302

Unter den 14.039 Teilnehmenden der PP-EFF wurde bei 10 mit dem Verum (95 % KI: 3,32; 12,85) und bei 96 mit einem Plazebo geimpften Personen (95 % KI: 45,19 – 89,03) eine PCR-bestätigte symptomatische milde bis schwere Erkrankung mindestens 7 Tage nach der 2. Impfung festgestellt. Dies entspricht einer klinischen Wirksamkeit von 89,7 % (95 % KI: 80,2; 94,6) gegen die symptomatische COVID-19-Erkrankung. Schwere Erkrankungsfälle (n = 5) traten nur in der Plazebogruppe auf. Die Wirksamkeit in verschiedenen Untergruppen oder für verschiedene Varianten für die PP-EFF vermittelt Tabelle 4.[18] Die Wirksamkeit unter allen Teilnehmenden mindestens 14 Tage nach der 1. Dosis betrug 83,4 % (95 % KI: 73,6 – 89,5).

Während des Studienzeitraumes September bis Dezember 2020 begann in Großbritannien die Zirkulation der Variante B.1.1.7 (Alpha). B.1.1.7 wurde bei 66 und eine Non-B.1.1.7-Variante bei 29 Teilnehmenden festgestellt. Bei 8 der 10 Durchbruchserkrankungen nach Nuvaxovid wurde die Variante B.1.1.7 nachgewiesen.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes zur Verhinderung einer symptomatischen leichten, mittelschweren oder schweren COVID-19-Infektion bei SARS-CoV-2-seronegativen Teilnehmenden lag für die Variante B.1.1.7 bei 86,3 % (95 % KI: 71,3 – 93,5) und bei 96,4 % (95 % KI: 73,8 – 99,5) für Non-B.1.1.7-Varianten (Post-Hoc-Analyse). Diese Wirksamkeit entspricht der in den Zulassungsstudien berechneten Wirksamkeit von Comirnaty (95,0 %) und Spikevax (94,1 %) gegen das Wildvirus.[21] Die Wirksamkeit gegen die Delta- oder Omikron-Variante konnte nicht berechnet werden.

Limitationen der Studie

Die 2019nCoV-302-Studie weist hinsichtlich der Berechnung der Wirksamkeit Limitationen auf: Die Beobachtungszeit nach der 2. Dosis zur Ermittlung der Wirksamkeit erstreckte sich lediglich über einen Zeitraum von 3 Monaten. Es wurde nur bei wenigen Fällen eine Ganzgenom-Sequenzierung durchgeführt. Aussagen zur Wirksamkeit gegen die Delta-

Charakteristika	Anzahl der Ereignisse/Gruppe		Wirksamkeit (95 % Konfidenzintervall)
Serologisch naive Teilnehmende	Nuvaxovid n = 7.020	Plazebo n = 7.019	
Varianten			
Alle Varianten	10/7.020	96/7.019	89,7 % (80,2 – 94,6)
B.1.1.7 (n = 66)	8/7.020	58/7.019	86,3 % (71,3 – 93,5)
Non-B.1.1.7 (n = 29)	1/7.020	28/7.019	96,4 % (73,8 – 99,5)
Alter			
18 – 64 Jahre	9/5.067	87/5.062	89,8 % (79,7 – 95,5)
65 – 84 Jahre	1/1.953	9/1.957	88,9 % (20,2 – 99,7)
Ethnie			
Weiß	8/6.625	85/6.635	90,7 % (80,8 – 96,1)
Nicht-Weiß	2/302	8/297	75,7 % (–21,6 – 97,5)
Komorbidität			
ja	3/3.117	33/3.143	90,9 % (70,4 – 97,2)
nein	7/3.903	63/3.876	89,1 % (76,2 – 95,0)

Tab. 4 | Wirksamkeit von Nuvaxovid gegen eine milde bis schwere COVID-19-Erkrankung *Per Protocol-Efficacy*-(PP-EFF-)Gruppe, Studie 2019nCoV-302[18]

oder Omikron-Variante können nicht getroffen werden. Nur 28 % (n = 1.953, Nuvaxovid-Gruppe) der in die Studie aufgenommenen Teilnehmenden waren ≥ 65 Jahre. Aufgrund von selten aufgetretenen COVID-19-Fällen weist die für diese Altersgruppe berechnete Wirksamkeit ein sehr weites Konfidenzintervall auf.

3.2.2.2 Studie 2019nCoV-301

Unter den 25.452 Teilnehmenden der PP-EFF-Gruppe wurde bei 14 Personen mit Nuvaxovid (95 % KI: 3,32 – 12,85) und bei 63 Personen mit Plazebo (95 % KI: 45,19 – 89,03) eine PCR-bestätigte symptomatische milde bis schwere Erkrankung mindestens 7 Tage nach der 2. Impfung festgestellt.[19] Die Inzidenz in der Nuvaxovid-Gruppe betrug 3,3 Fälle pro 1000 Personenjahre (95 % KI: 1,6 – 6,9), die Inzidenz in der Plazebogruppe 34,0 Fälle pro 1000 Personenjahre (95 % KI: 20,7 – 55,9) ($p < 0{,}001$). Dies entspricht einer klinischen Wirksamkeit von 90,4 % (95 % KI: 82,9 – 94,6).

Alle Fälle in der Nuvaxovid-Gruppe hatten einen milden Verlauf, während in der Plazebogruppe 10 moderate Fälle und 4 schwere Fälle auftraten. Die Wirksamkeit ausschließlich gegen einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung betrug in der PP-EFF 100 % (95 % KI: 34,6 – 100) (Post-hoc-Analyse). Bei Teilnehmenden in der Gruppe mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf wurde eine Wirksamkeit von 91,0 % (95 % KI: 83,6 – 95,0) bezüglich des primären Endpunktes berechnet.

Nasenabstriche zur Ganzgenom-Sequenzierung wurden bei 61 von 77 Fällen mit PCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektionen entnommen. Von diesen wurden bei 48 von 61 *Variants of Concern* (VOC) oder *Variants of Interest* (VOI) detektiert. Die klinische Wirksamkeit gegen die Alpha-Variante betrug 93,6 % (95 % KI: 81,7 – 97,8) (Post-hoc-Analyse), diejenige gegen jegliche VOC oder VOI 92,6 % (95 % KI: 83,6 – 96,7). Die Wirksamkeit gegen milde bis schwere Erkrankungen stratifiziert nach Untergruppe oder Variante ist für die PP-EFF-Gruppe in Tabelle 5 zusammengefasst.[19]

In der **Full-Analysis-Untergruppe** betrug die COVID-19-Inzidenz in der Nuvaxovid-Gruppe 21,2 Fälle pro 1000 Personenjahre (95 % KI: 16,2 – 27,7) und 51,9 Fälle pro 1000 Personenjahre (95 % KI: 40,9 – 66,0) in der Plazebogruppe. Ab Start der Beobachtung 7 Tage nach der 2. Impfung betrug die Inzidenz in der Nuvaxovid-Gruppe 3,7 Fälle pro 1000 Personenjahre (95 % KI: 1,8 – 7,4), die Inzidenz in der Plazebogruppe 34,6 Fälle pro 1000 Personenjahre (95 % KI: 22,3 – 53,6). Die klinische Wirksamkeit 7 Tage nach der 2. Impfung wurde mit 89,3 % (95 % KI: 81,6 – 93,8) angegeben.

Limitationen der Studie

Für die finale Analyse der Wirksamkeit erfolgte die Beobachtung nach 2. Impfung nur über einen Zeitraum von 3 Monaten. Die Studie wurde in einem Zeitraum durchgeführt, in dem bereits weitere Impfstoffe gegen COVID-19 unter einer Notfallzulassung zur Verfügung standen. Aus diesem Grund konnten weniger Teilnehmende im Alter von ≥ 65 Jahren rekrutiert werden. Die Fallzahl in dieser Altersgruppe reichte nicht aus, um valide Aussagen zur Wirksamkeit in dieser Gruppe treffen zu können. Das Risiko der älteren Teilnehmenden wurde durch Bildung einer Untergruppe von Teilnehmenden mit einem hohen COVID-19-Risiko infolge hohen Alters, Begleiterkrankungen oder besonderer Lebens- oder Arbeitsumstände näherungsweise bestimmt (s. Tab. 5). Ferner baten mehr Teilnehmende in der Plazebogruppe als in der Nuvaxovid-Gruppe der PP-EFF-Gruppe um Entblindung, weil sie aufgrund von wenigen begleitenden Impfreaktionen antizipierten, in der Plazebogruppe zu sein. Es konnten keine Aussagen zur Wirksamkeit des Impfstoffes gegen die Delta- oder Omikron-Variante getroffen werden.

3.2.3 Vergleich von Wirksamkeitsdaten zu Nuvaxovid und mRNA-Impfstoffen

Nuvaxovid, Comirnaty und Spikevax wiesen vergleichbare klinische Wirksamkeiten gegen COVID-19-Erkrankungen durch das Wildvirus bzw. non-VOC/non-VOI und die Alpha-Variante auf (s. Tab. 6).

3.2.4 Zusammenfassung zur klinischen Wirksamkeit von Nuvaxovid

Die Antikörper- und T-Zell-Antworten werden durch das Matrix-M-Adjuvans verstärkt. Es wurde eine klinische Wirksamkeit gegen den in den Studien definierten kombinierten klinischen Endpunkt (milde

Charakteristika Serologisch naive Teilnehmende	Anzahl der Ereignisse/Gruppe Nuvaxovid n = 17.312	 Plazebo n = 8.140	Wirksamkeit (95 % Konfidenzintervall)
Varianten			
Alle Varianten	14/17.312	63/8.140	90,4 % (82,9 – 94,6)
VOC/VOI (48/61)[1] (insgesamt)	7/17.312	41/8.140	92,6 % (83,6 – 96,7)
VOC Alpha (31/61)	Keine Angaben	Keine Angaben	93,6 % (81,7 – 97,8) (post-hoc)
Non VOC/VOI (13/61)	0/17.312	13/8.140	100,0 % (85,8 – 100,0)
Alter			
18 – 64 Jahre	12/15.264	61/7.194	91,5 % (84,2 – 95,4)
65 – 84 Jahre	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
Ethnie 1			
Weiß	12/13.140	48/6.184	89,4 % (80,0 – 94,4)
Schwarz	0/1.893	7/905	100,0 % (67,9 – 100,0)
Nicht-Weiß	2/4.068	14/1911	93,6 % (71,7 – 98,5)
Ethnie 2			
Hispano-/Lateinamerikanisch	8/3.733	11/1.751	67,3 % (18,7 – 86,8)
Nicht Hispano-/Lateinamerikanisch	6/13.538	52/6.379	95,1 % (88,5 – 97,9)
Komorbidität			
ja	7/8.109	34/3.910	90,8 % (79,2 – 95,9)
nein	7/9.203	29/4.230	89,9 % (77,1 – 95,6)
Allgemein hohes Risiko COVID-19[2]	13/16.493	62/7.737	91,0 % (83,6 – 95,0)
Schwerer Verlauf COVID-19	Keine Angaben	Keine Angaben	100 % (34,6 – 100) (post-hoc)

Tab. 5 | Wirksamkeit von Nuvaxovid gegen eine milde bis schwere COVID-19-Erkrankung (*Per Protocol-Efficacy*-(PP-EFF-)Gruppe, Studie 2019nCOV-301)[19]

1 Es wurde bei 61 von 77 Fällen eine Ganzgenom-Sequenzierung eines PCR-bestätigten SARS-CoV-2 vorgenommen. 48 von 61 Proben ergaben eine Variant of Concern (VOC)/Variant of Interest (VOI), bei 13 Proben wurden andere Varianten detektiert. Bei 31 Proben wurde die Variante Alpha nachgewiesen.

2 Teilnehmende im Alter von ≥ 65 Jahren, Teilnehmende jeden Alters mit chronischen Begleiterkrankungen oder erhöhtem COVID-19-Risiko aufgrund besonderer Lebens- oder Arbeitsumstände

bis schwere COVID-19-Erkrankung) von rund 90 % berechnet. Eine hohe klinische Wirksamkeit konnte auch bei Personen mit Begleiterkrankungen nachgewiesen werden (90.8 % (95 % KI: 79,2 – 95,9)). Die Wirksamkeit gegen den klinischen Endpunkt speziell in einer Untergruppe mit Personen mit einem hohem Risiko für eine COVID-19-Erkrankung (definiert als Alter ≥ 65 Jahre und/oder chronische Begleiterkrankungen und/oder hohes arbeitsbedingtes Risiko und/oder durch besondere Lebensumstände) betrug 91 % (95 % KI: 83,6 – 95,0). Die klinische Wirksamkeit gegen einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung (unter Berücksichtigung verschiedener medizinischer Parameter oder Symptome) wurde in einer Post-Hoc-Analyse mit 100 % (95 % KI: 34,6 – 100) angegeben, allerdings aufgrund der geringen Fallzahl mit weitem Konfidenzintervall. Daten zur Einschätzung der Wirksamkeit gegen eine COVID-19-assoziierte Hospitalisierung oder Intensivbehandlung liegen noch nicht vor.

Die Berechnung der klinischen Wirksamkeit in der Phase 2a/b- und den Phase 3-Studien erfolgte unter vornehmlicher Alpha- und Beta-Variantenzirkulation. Eine geringere klinische Wirksamkeit wurde in Südafrika gegen die Beta-Variante festgestellt. Es liegen keine Daten zur klinischen Wirksamkeit gegen COVID-19-Erkrankungen durch die Delta- oder Omikron-Variante vor. Die vorgestellten Daten zeigen Limitationen hinsichtlich der Einschätzung der klinischen Wirksamkeit gegen die milde bis schwere COVID-19-Erkrankung in der Altersgruppe der ≥ 65-Jährigen. Immunologische Studiendaten lassen allerdings vermuten, dass der Impfstoff auch

	NVX Studie 2019nCoV-302	NVX Studie 2019nCoV301	Comirnaty	Spikevax
Klinische Wirksamkeit gegen COVID-19-Erkrankung				
Wildvirus-/non-VOC-, non-VOI-Zulassungsstudien (95 % Konfidenzintervall)	96,4 % (73,8 – 99,5)	100 % (85,8 – 100)	95 % (90,3 – 97,6) [22] (1)	94,1 % (89,3 – 96,8) [23] (2)
Alpha B.1.1.7 (95 % Konfidenzintervall)	86,3 % (71,3 – 93,5)	93,6 % (81,7 – 97,8)	92 % (88 – 95) [24] (3) 97,0 % (96,7 – 97,2) [25] (4)	

Tab. 6 | Vergleich der klinischen Wirksamkeit von Nuvaxovid mit mRNA-Impfstoffen gegen COVID-19-Erkrankung
1 Zulassungsstudie Comirnaty: Personen ab 16 Jahre, 42,3 % ≥ 55 Jahre
2 Zulassungsstudie Spikevax: Personen ab 18 Jahre, 24,8 % ≥ 65 Jahre
3 Bevölkerungsstudie, Israel: Personen ab 16 Jahre, Median 45 Jahre
4 Surveillancedaten, Israel: Personen ab 15 Jahre

für diese Altersgruppe eine robuste Antikörperreaktion hervorruft.

3.2.5 Erkenntnisse zur Sicherheit aus den Phase 3-Studien

3.2.5.1 Studie 2019nCoV-302

Lokale Impfreaktionen innerhalb von 7 Tagen nach Impfung wurden häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe als in der Plazebogruppe dokumentiert (59,3 % versus 20,9 %).[18,26] Nach der 2. Impfung traten sie in der Nuvaxovid-Gruppe deutlich häufiger auf (80,2 % versus 17,0 %). Besonders häufig wurden eine Druckempfindlichkeit und Schmerzen an der Einstichstelle angegeben. Die meisten lokalen Impfreaktionen waren mild bis moderat und im Mittel von kurzer Dauer (24 – 48h). Grad 3-Reaktionen traten nach der 2. Impfung häufiger auf (1,1 % versus 5,2 %). Lokale Impfreaktionen traten bei jüngeren Teilnehmenden im Alter von 18 – 64 Jahren häufiger auf als bei älteren Teilnehmenden ≥ 65 Jahre.

Nach der 1. Impfung kam es bei 47,6 % der Teilnehmenden innerhalb von 7 Tagen zu **systemischen Impfreaktionen** in der Nuvaxovid-Gruppe (37,9 % in der Plazebogruppe). Nach der 2. Impfung wurden diese in der Nuvaxovid-Gruppe häufiger beobachtet als nach der 1. Impfung (64,6 % vs. 47,6 %) und lagen auch deutlich über dem Wert der Plazebogruppe (30,8 %). Besonders häufig wurden Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Abgeschlagenheit angegeben. Die Impfreaktionen waren mild bis moderat und im Allgemeinen nach 24 – 48h wieder abgeklungen. Auch hier traten die Impfreaktionen bei den jüngeren Teilnehmenden häufiger auf. Ausgeprägtere systemische Impfreaktionen (Grad 3) waren insgesamt selten und traten nach der 1. Impfung etwa gleich häufig in der Nuvaxovid-Gruppe wie in der Plazebogruppe auf. Nach der 2. Impfung wurden sie häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe beobachtet (6,8 % versus 1,4 %). Fieber zwischen 39° und 40° C trat bei 0,4 % und 0,6 % der Teilnehmenden nach der 1. und 2. Dosis mit Nuvaxovid auf.

Schwere Impfreaktionen innerhalb der ersten 7 Tage wurden bei 3 Personen aus der Nuvaxovid-Gruppe beobachtet. Bei 2 Personen (1-mal nach der 1. Impfstoffdosis und 1-mal nach der 2. Impfstoffdosis) wurde Fieber von >40°C dokumentiert. Bei einer dritten Person wurde eine SARS-CoV-2-Infektion am Tag der Impfung diagnostiziert. Fünf Tage später musste diese Person hospitalisiert werden und es traten im weiteren Verlauf Erbrechen, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen, Krankheitsgefühl und Gliederschmerzen auf. Es wurde nicht dargelegt, ob die Beschwerden möglicherweise durch die Impfung verstärkt worden waren.[18]

Unerwünschte impfstoffbezogene Wirkungen innerhalb von 28 Tagen nach Impfung kamen insgesamt häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe als in der Plazebogruppe vor (10,9 % vs. 4,6 %). Hier wurde bei den älteren Teilnehmenden ab einem Alter von 65 Jahren in der Nuvaxovid-Gruppe häufiger über einen nach der Impfung aufgetretenen Hypertonus berichtet.

Etwa zu gleichen Anteilen in der Nuvaxovid-Gruppe wie in der Plazebogruppe wurden SAEs (1,0 % vs. 0,8 %), behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse (3,8 % vs. 3,9 %), Impfereignisse, die zu ei-

ner Unterbrechung der Impfserie oder zu einem Ausstieg aus der Studie führten (0,3 % vs. 0,3 %, bzw. 0,2 % vs. 0,2 %) und AESI (0,1 % vs. 0,3 %) hinsichtlich einer immunvermittelten Reaktion (< 0,1 % vs. 0,1 %) beobachtet.[18] Es traten keine Anaphylaxien auf. Ein Guillain-Barré-Syndrom oder eine impfstoffinduzierte Thrombose mit Thrombozytopenie (TTS) wurden nicht dokumentiert.[26] Ein Fall einer Myokarditis in der Nuvaxovid-Gruppe wurde als potenziell mit der Impfung assoziiert eingestuft. Die Myokarditis trat 3 Tage nach der 2. Impfung auf und wurde als möglicherweise immunvermittelte Erkrankung eingeordnet.

Drei Todesfälle (2 in der Nuvaxovid-Gruppe und 1 in der Plazebogruppe) wurden als nicht impfstoffbezogen eingestuft.[26]

3.2.5.2 Studie 2019nCoV-301

Innerhalb der ersten 7 Tage nach Impfung aufgetretene lokale oder systemische Impfreaktionen waren zumeist mild bis moderat im Verlauf und im Allgemeinen nach wenigen Tagen abgeklungen.[19] Sie traten häufiger in der Nuvaxovid- als in der Plazebogruppe auf. Dies galt sowohl für die 1. als auch für die 2. Impfung. **Lokalreaktionen** wurden nach der 1. Impfung bei 58,0 % der Teilnehmenden in der Nuvaxovid-Gruppe und bei 21,1 % in der Plazebogruppe beobachtet. Nach der 2. Impfung traten lokale Reaktionen bei 78,9 % in der Nuvaxovid-Gruppe und bei 21,7 % der Plazebogruppe auf. Besonders häufig wurden Schmerzen angegeben. Sie klangen im Allgemeinen nach 2 Tagen ab. Ausgeprägtere Lokalreaktionen (Grad 3) waren insgesamt selten, jedoch häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe (1,1 % für die 1. Dosis; 6,7 % für die 2. Dosis) als in der Plazebogruppe (< 1 % für die 1. und 2. Dosis). **Systemische Impfreaktionen** innerhalb von 7 Tagen wurden nach der 1. Impfung bei 47,7 % der Teilnehmenden der Nuvaxovid-Gruppe im Vergleich zu 40,0 % in der Plazebogruppe dokumentiert. Nach der 2. Impfung traten sie bei 69,5 % der Teilnehmenden der Nuvaxovid-Gruppe sowie bei 35,9 % der Teilnehmenden der Plazebogruppe auf. Die häufigsten systemischen Impfreaktionen waren Kopf- und Muskelschmerzen sowie Müdigkeit. Das Auftreten von Fieber jeglichen Schweregrades wurde insgesamt selten dokumentiert (< 0,1 %) und war gleich über die beiden Gruppen und Impfstoffdosen verteilt. Ausgeprägtere systemische Impfreaktionen (Grad 3) traten vermehrt in der Nuvaxovid-Gruppe (2,4 % nach der 1. Dosis; 12,1 % nach der 2. Dosis) im Vergleich zur Plazebogruppe (2,1 % nach der 1. und 2. Dosis) auf. Die mediane Dauer der Reaktionen betrug 1 Tag.[19]

Weitere innerhalb von 28 Tagen nach Impfung gemeldete unerwünschte Ereignisse traten etwas häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe (16,3 %) als in der Plazebogruppe (14,8 %) auf. Die Verteilung von SAEs, AESI, PIMMC sowie Todesfällen war zwischen beiden Studienarmen annähernd gleich. Zwei aufgetretene schwere Ereignisse (Angioödem und Entzündung des zentralen Nervensystems) wurden als impfstoffbezogen eingestuft.[26] Es wurden weder Anaphylaxien, impfstoffassoziierte verstärkte COVID-19-Erkrankungen noch ein Guillain-Barré-Syndrom beobachtet. Signale hinsichtlich einer impfstoffinduzierten Myokarditis oder Perikarditis oder eines TTS traten während der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht auf.

Insgesamt kam es im Verlauf der Studie zu 14 Todesfällen (9 in der Nuvaxovid-Gruppe und 5 in der Plazebogruppe). Kein Todesfall wurde mit der Impfung in Verbindung gebracht.[26]

3.2.6 Zusammenfassung zur Sicherheit von Nuvaxovid

Der Impfstoff Nuvaxovid weist eine hohe Reaktogenität auf. Nach Gabe der 2. Impfstoffdosis wurde im Vergleich zur 1. Impfstoffdosis eine höhere Reaktogenität beobachtet. Impfreaktionen waren überwiegend mild bis moderat und im Mittel von kurzer Dauer (< 3 Tagen). Impfreaktionen traten insgesamt unter älteren Teilnehmenden ≥ 65 Jahre mit geringerer Intensität und Häufigkeit auf als unter jüngeren Studienteilnehmern. Aus den Zulassungsstudien ergaben sich keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich schwerer unerwünschter Wirkungen nach Impfung mit Nuvaxovid. Hinsichtlich der Myokarditis besteht eine erhöhte Aufmerksamkeit seitens der EMA. Die Nachverfolgung der Studienteilnehmenden zur Frage der Impfstoffsicherheit wird über einen Zeitraum von einem bzw. zwei Jahren nach der 2. Impfung fortgeführt.[18,19] Ferner sind weitere Studien zur Sicherheit des Impfstoffes geplant.

4. Verzerrungsrisiko in den Phase 3-Studien

Das Verzerrungsrisiko (*risk of bias*) wurde mit dem *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2)[27] für alle priorisierten Endpunkte in beiden Studien bewertet.

In der Gesamteinschätzung wurde das Verzerrungsrisiko für die Wirksamkeitsendpunkte „COVID-19-Erkrankung (mild bis schwer)", „schwere COVID-19-Erkrankung" und „COVID-19 Hospitalisierung" als „high" eingeschätzt. Dies ist vorwiegend darauf zurückzuführen, dass in einer der beiden Studien[18] deutliche Unterschiede in der ermittelten Vakzine-Effektivität (VE) zwischen der *intention-to-treat* und *per-protocol* Analyse ermittelt wurden. Diese Unterschiede lassen auf Abweichungen bzgl. der intendierten Interventionen oder möglicherweise auf Protokollverletzungen schließen, die in der gewählten Analyse nicht ausreichend adressiert wurden. In der zweiten bewerteten Studie[19] waren die Abweichungen zwischen den Studienarmen nicht ausgeglichen, wodurch sich vermuten lässt, dass Abweichungen aufgrund des unverblindeten Studienpersonals, das die Impfungen verabreichte, verursacht werden konnte. Für die Sicherheitsendpunkte wurde das Verzerrungsrisiko als „moderate/some concern" für lokale und systemische Reaktionen und als „high" für SAEs und AESIs eingeschätzt. Die Bedenken für SAEs und AESIs beziehen sich auf Dunkle et al.,[19] die gemäß Studienbericht eine mögliche Doppelzählung der unerwünschten Ereignisse nicht ausschließen konnten. Details zu den beschriebenen und weiteren Bedenken je Endpunkt und Studie finden sich im Anhang.

5. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bzw. Sicherheit in die einzelnen Effektschätzer wurde bezogen auf Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes für jeden priorisierten Endpunkt gemäß der GRADE-Methodik bestimmt (siehe Anhang). Für die Endpunkte „COVID-19-Erkrankung (mild bis schwer)", „schwere COVID-19-Erkrankung" und „COVID-19 Hospitalisierung" wurde die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz als „very low" bewertet. Die Herabstufung erfolgte unter anderem aufgrund der in Abschnitt 4 (Verzerrungsrisiko) dargestellten Studienlimitationen. Des Weiteren herrschen schwere bzw. sehr schwere Bedenken bzgl. der Direktheit und Übertragbarkeit der Studienevidenz vor. Die mangelnde Übertragbarkeit ist zum einen auf die derzeit vorherrschende Virusvariante Omikron zurückzuführen, welche einen reduzierten Wirkungseffekt erwarten lässt.[17] Zum anderen liegen hinsichtlich der Altersgruppe ≥ 65 Jahre, die ein besonders hohes Risiko einer schweren Erkrankung aufweist, lediglich Daten mit weiten Konfidenzintervallen oder keine Daten vor. Darüber hinaus sind die ermittelten Effekte für die Endpunkte „schwere COVID-19-Erkrankung" und „COVID-19-Hospitalisierung" aufgrund dieser in der Studie selten aufgetretenen Ereignisse (sehr) unpräzise.

Für die Sicherheitsaspekte wurde das Vertrauen in die Evidenz für lokale und systemische Reaktionen nach der 2. Impfstoffdosis sowie für SAEs und AESIs beurteilt. Das Vertrauen in die vorliegende Evidenz hinsichtlich des Endpunktes der lokalen Reaktogenität wurde als „low" bewertet, das Vertrauen hinsichtlich der systemischen Reaktogenitätsendpunktes als „moderate". Für beide Endpunkte bestehen schwere Bedenken bzgl. der Übertragbarkeit der Studienevidenz, so ist in den älteren Altersgruppen ein abweichendes Reaktogenitätsprofil zu erwarten. Das Vertrauen in SAEs wurde mittels GRADE als „very low" bewertet. Dies ist sowohl auf Bedenken bzgl. der in Kapitel 4 aufgeführten Studienlimitationen durch Verzerrungsrisiken als auch bzgl. der Übertragbarkeit der Evidenz auf die älteren Altersgruppen („indirectness") und weite Konfidenzintervalle aufgrund der geringen Fallzahl („imprecision") zurückzuführen. Für die Bewertung der AESIs wurde in „PIMMC" und „COVID-19-related AESIs" unterschieden. Bei beiden Endpunkten wird das Vertrauen in die Evidenz jedoch als „very low" eingeschätzt. Auch hier wurde das Vertrauen aufgrund der in Kapitel 4 aufgeführten Studienlimitationen, der mangelnden Übertragbarkeit und der Ungenauigkeit der ermittelten Effekte durch die kleinen Fallzahlen herabgestuft.

6. Impfung bestimmter Personengruppen mit Nuvaxovid

6.1 Personen ≥ 65 Jahre

In den beiden Phase 3-Zulassungsstudien betrug die Anzahl von Personen ≥ 65 Jahre n = 2.048 (11,8 %) bzw. n = 1.953 (27,9 %). In der 2019nCOV-302 Studie[18] erwies sich der Impfstoff in dieser Altersgruppe mit einer VE von 89 % als sehr wirksam gegen den kombinierten Endpunkt „leichte, mittelschwere oder schwere COVID-19-Erkrankungen", mit allerdings breitem Konfidenzintervall (95 % KI: 20 – 100 %). Für die Zulassungsstudie 2019nCoV-301 wurden ältere Personen im Alter von ≥ 65 Jahren rekrutiert, allerdings reichte der Stichprobenumfang von n = 2.048 in dieser Altersgruppe aufgrund des zur Zeit der Rekrutierung bereits begonnenen Impfprogramms gegen COVID-19 in den USA und Mexiko nicht aus, um eine Schätzung der VE zu ermöglichen.[19] Weitere Daten von Studien zur Wirksamkeit des Impfstoffs für diese Altersgruppe nach Einführung des Impfstoffes liegen noch nicht vor. Bei den älteren Teilnehmenden im Alter von 60 – 84 Jahren der Phase 2-Studie in Australien und den USA (n = 583, 45,4 %)[16] war im Vergleich zu den Teilnehmenden im Alter von 18 – 59 Jahren eine etwa halb so große Immunantwort am Tag 35 zu beobachten, die Serokonversionsraten waren jedoch vergleichbar. Diese immunologischen Studiendaten lassen vermuten, dass der Impfstoff in dieser Altersgruppe eine robuste Antikörperreaktion hervorruft. Impfreaktionen traten insgesamt unter älteren Teilnehmenden ≥ 65 Jahre mit geringerer Intensität und Häufigkeit auf. Darüber hinaus ergaben sich aus den Zulassungsstudien keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich schwerer unerwünschter Wirkungen nach Impfung mit Nuvaxovid bei älteren Personen.

6.2 Kinder und Jugendliche < 18 Jahre

Es liegen noch keine Daten für Kinder und Jugendliche im Alter bis 17 Jahren vor. Der Impfstoff ist derzeit für diese Altersgruppe nicht zugelassen. Eine Anwendung des Impfstoffs für Kinder und Jugendliche <18 Jahren wird zu diesem Zeitpunkt von der STIKO nicht empfohlen.

Aktuell werden in einer Studie Daten zur Sicherheit- und Immunogenität in der Altersgruppe der <18-Jährigen erhoben.[28]

6.3 Schwangere und Stillende

Schwangerschaft stellte für die Teilnahme in den Zulassungsstudien für Nuvaxovid ein Ausschlusskriterium dar. Der Hersteller plant derzeit keine Studien mit schwangeren Frauen.[28]

Die Anwendung von Nuvaxovid während der Schwangerschaft und Stillzeit wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs und des enthaltenen Adjuvans Matrix-M zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen. Mit den zugelassenen mRNA-Impfstoffen stehen andere von der STIKO empfohlene COVID-19-Impfstoffe zur Verfügung, die in der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden können. Eine Impfung mit Nuvaxovid in der Schwangerschaft und Stillzeit kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden, wenn bei einer Schwangeren oder Stillenden eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegenüber mRNA-Impfstoffen besteht. Eine akzidentielle Impfung in der Schwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.

6.4 Personen mit einer Immundefizienz

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Nuvaxovid wurden bei Personen mit Immundefizienz bislang noch nicht untersucht. So liegen keine Daten über das Ansprechen auf eine primäre Impfserie bestehend aus 2 (standardmäßig) oder 3 Impfstoffdosen (erweitert) von Nuvaxovid bei immundefizienten Personen mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort vor.

Trotz einer derzeit limitierten Datenlage können immundefiziente Patienten, die eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegenüber COVID-19-Impfstoffen aufweisen oder die auf die bisher verfügbaren Impfstoffe keine messbare Immunantwort gegen SARS-CoV-2 entwickelt haben, mit Nuvaxovid geimpft werden.

7. Koadministration von Nuvaxovid mit anderen Impfstoffen

7.1 Influenza-Impfstoffe

Eine Untergruppe der Teilnehmenden der Studie COV-302 (n = 431) erhielt parallel zur Injektion des Impfstoffes Nuvaxovid oder eines Plazebos eine In-

fluenza-Impfung in den anderen Deltamuskel.[20] Von den 431 in diese Substudie aufgenommen Personen erhielten 217 Personen Nuvaxovid und 214 Personen ein Plazebo jeweils zusammen mit der Influenza-Impfung. Der Altersmedian in der Subgruppe betrug 39 Jahre, 6,7 % der Teilnehmenden waren ≥ 65 Jahre, 27,1 % wiesen mindestens eine Begleiterkrankung auf. Personen im Alter von 18 – 64 Jahren erhielten einen quadrivalenten, zellkulturbasierten, inaktivierten Impfstoff (n = 402), Personen im Alter von 65 Jahren und älter einen trivalenten, mit MF59 adjuvantierten, inaktivierten Influenza-Impfstoff (n = 29). Die Immunogenität wurde anhand eines Influenza-Hämagglutinationshemmtests (HHT) und eines ELISA zur Messung der IgG-Antikörper gegen das Spikeprotein untersucht. Die Immunogenität wurde bei denjenigen untersucht, die 2 Injektionen des Nuvaxovid-Impfstoffs erhalten hatten und bei denen eine Probe am Tag der 1. Impfung und mindestens an einem weiteren Tag abgenommen worden war (Per-Protocol-Immunogenicity-Gruppe ; n = 359). 386 der Teilnehmenden waren in der PP-EFF-Gruppe integriert.

Hinsichtlich der Reaktogenität sollten von den Teilnehmenden der Reaktogenitätsgruppe (n = 404) die Impfreaktionen bezüglich der Impfung von Nuvaxovid oder Plazebo bewertet werden. Es wurden Vergleiche zwischen der Influenza-Subgruppe und der Hauptuntersuchungsgruppe ohne Influenza-Impfung vorgenommen.

Bei 2 von 191 Teilnehmenden des Nuvaxovid-Studienarmes bzw. 8 von 195 Teilnehmenden in der Plazebogruppe wurde eine bestätigte COVID-19-Erkrankung festgestellt. Eine Post-Hoc-Analyse ergab eine klinische Wirksamkeit von 74,8 % (95 % KI: –19,7 – 94,7) gegen eine COVID-19-Erkrankung, in der Altersgruppe der 18 – 64-Jährigen betrug die Wirksamkeit 87,5 % (95 % KI: –0,2 – 98,4). Gegen die Alpha-Variante (B.1.1.7) wurde eine klinische Wirksamkeit von 80,6 % (95 % KI: 13,3 – 95,7) für die Influenza-Subgruppe berechnet.

Hinsichtlich der Immunogenität gegen Influenza wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Baseline *geometric mean*-(GM-)Titern im HHT und den *geometric mean fold rise*-(GMFR-)Titern bei Teilnehmenden mit Influenza-Impfung und Nuvaxovid-Impfung im Vergleich zu Teilnehmenden mit Influenza-Impfung und Plazebo festgestellt.

Die Ergebnisse bezogen auf die Immunogenität gegen SARS-CoV-2 in den verschiedenen Gruppen sind in Tabelle 7 dargestellt. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den GM Anti-Spike-IgG ELISA Units zwischen den beiden Gruppen mit Nuvaxovid-Impfung mit oder ohne Influenza-Impfung. Ein Unterschied in den Serokonversionsraten wurde nicht festgestellt. Ob diese Unterschiede aufgrund einer gegenseitigen Beeinflussung der Impfungen oder aufgrund der nicht randomisierten Verteilung der Teilnehmenden aufgetreten waren, ist nicht klar.

Personen im Alter von ≥ 65 Jahren wiesen numerisch niedrigere GM ELISA Units und GMFRs, nicht jedoch niedrigere Serokonversionsraten auf. Allerdings war diese Gruppe sehr klein, so dass valide Angaben zur Immunogenität der Kombination eines trivalenten Influenza-Impfstoffs mit Nuvaxovid nicht möglich sind.

	Nuvaxovid plus Influenza-Impfung n (%)	Plazebo plus Influenza-Impfung n (%)	Nuvaxovid n (%)	Plazebo n (%)
Tag 35				
Anzahl	178	181	414	417
GM ELISA Unit (95 % KI)	31.236 (26.296; 37.105)	116 (106; 126)	44.678 (40.352; 49.468)	113 (107; 120)
GMFR (95 % KI)	269 (221; 326)	1,0 (1,0; 1,1)	398 (359; 443)	1,0 (1,0; 1,1)
SCR (%) (95 % KI)	97,8 (94,3; 99,4)	0,6 (0; 3,0)	99,0 (97,5; 99,7)	0,7 (0,1; 2,1)

Tab. 7 | Anti-Spike-Protein IgG – Immunantworten nach Studiengruppe
GM = Geometric Mean; GMFR = Geometric Mean Fold Rise, gegenüber Tag 0; SCR = Serokonversionsraten; KI = Konfidenzintervall

Lokale Reaktionen traten in der Gruppe mit zusätzlicher Influenza-Impfung häufiger auf als in der Gruppe der nur mit Nuvaxovid geimpften Personen (70,1 % vs. 57,6 %). In Bezug auf systemische Reaktionen klagten 27,7 % der kombiniert geimpften Teilnehmenden insbesondere über Müdigkeit und 28,3 % über Muskelschmerzen versus 19,4 % und 21,4 % in der reinen Nuvaxovid-Gruppe. Fieber wurde bei 4,3 % der Teilnehmenden mit zusätzlicher Influenza-Impfung (2,0 % ohne Influenza-Impfung) beobachtet. Die Symptome waren nach etwa 1–2 Tagen wieder abgeklungen. Bei älteren Teilnehmenden wurden lokale wie systemische Reaktionen seltener beobachtet. Die Inzidenzen von ausgeprägteren Reaktionen waren in beiden Studienarmen fast identisch (0,5 % vs. 0,6 %).

In der Zusammenschau der vorliegenden Daten ist aus Sicht der STIKO eine Koadministration von Influenza-Impfstoffen mit Nuvaxovid möglich.

7.2 Andere Totimpfstoffe und Lebendimpfstoffe

Da Nuvaxovid ein neuer Impfstoff ist, sollte – wie auch anfangs bei der Einführung der anderen COVID-19-Impfstoffe – als Vorsichtsmaßnahme vor und nach einer Impfung mit Nuvaxovid und der Applikation von anderen Totimpfstoffen (außer Influenza) oder von Lebendimpfstoffen ein Mindestabstand von 14 Tagen eingehalten werden. Ziel hierbei ist, mögliche auftretende schwere Impfreaktionen oder unerwünschte Wirkungen, die gegebenenfalls durch Nuvaxovid ausgelöst wurden, eindeutig zuordnen und die Verträglichkeit des Impfstoffes abschätzen zu können (siehe auch Kapitel 11).

8. Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität eines heterologen Impfschemas mit Nuvaxovid im Rahmen einer Grundimmunisierung

Im Rahmen der britischen COM-COV2 Studie (multizentrisch, einfach-verblindet, randomisiert, Phase 2, Nicht-Unterlegenheit) wurde die Gabe von Nuvaxovid als 2. Dosis innerhalb einer heterologen Grundimmunisierung in Hinblick auf Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität bei Personen ≥ 50 Jahre untersucht.[29] Auf eine 1. Impfstoffdosis mit Vaxzevria oder Comirnaty folgte nach 8–12 Wochen in 1:1:1 Randomisierung eine 2. Impfstoffdosis mit entweder dem gleichen Impfstoff (homologes Schema) oder mit Spikevax oder Nuvaxovid (heterologes Schema in der Dosierung 5 µg mit 50 µg Matrix-M-Adjuvans). Primärer Endpunkt war die GMR des SARS-CoV2-Anti-Spike-Serum-IgG 28 Tage nach der 2. Impfung. Eine Nicht-Unterlegenheit wurde angenommen bis zu einer 0,63-fachen Differenz zwischen der *geometric mean concentration* (GMC) im heterologen und homologen Studienarm. Sekundäre Endpunkte waren Sicherheit und Reaktogenität, erfasst als lokale und systemische unerwünschte Wirkungen 7 bzw. 28 Tage bzw. 3 Monate nach der Zweitimpfung. Es erfolgte eine Per-Protokoll-Analyse mit Seronegativität an Zeitpunkt 0 (Zweitimpfung und damit Studienbeginn). In die Sicherheitsanalyse flossen die Daten aller Teilnehmenden ein, die 1 Impfstoffdosis erhalten hatten. Es wurden insgesamt 1.072 Teilnehmende rekrutiert. Ausgeschlossen von der Studie wurden Teilnehmende mit einer vorherigen, bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, mit schweren oder schlecht eingestellten Grunderkrankungen, wie einer Immundefizienz, Anaphylaxie oder Allergie gegen ein Impfstoffbestandteil.

Von den 1.072 Teilnehmenden hatten 540 Vaxzevria (Durchschnittsalter 63,2 Jahre, 47 % weiblich, Durchschnitt Prime-Boost-Intervall 9,5 Wochen) und 532 Comirnaty (Durchschnittsalter 62,0 Jahre, 40 % weiblich, Durchschnitt Prime-Boost-Intervall 9,5 Wochen) als 1. Impfstoffdosis erhalten. Der Anteil an Teilnehmenden mit kardiovaskulären und respiratorischen Vorerkrankungen sowie Diabetes mellitus war in der Gruppe der Teilnehmenden mit Comirnaty als Erstdosis höher als unter Teilnehmenden mit Vaxzevria als Erstdosis (31 % vs. 27 %; 18 % vs. 10 %; 13 % vs. 6 %). Zum Zeitpunkt 0 waren 54 (5 %) der Teilnehmenden Anti-Spike-IgG-positiv (Vaxzevria-Arm: Spanne 4–6 %; Comirnaty-Arm: Spanne 3–7 %).

Die Ergebnisse des primären Endpunktes (Nicht-Unterlegenheit der Anti-Spike-IgG-Serumantikörperkonzentration [bestimmt als GMR] 28 Tage nach heterologer Zweitimpfung in Vergleich zur homologen Zweitimpfung) sind in Tabelle 8 dargestellt *(per-protocol analysis)*.

In der Gruppe der mit Vaxzevria Erstgeimpften wurde keine Unterlegenheit einer nachfolgenden heterologen Zweitimpfung mit Spikevax oder Nuvaxovid gegenüber einem homologen Impfschema (2-malige Impfung mit Vaxzevria) festgestellt. Für die Gruppe der mit Comirnaty Erstgeimpften zeigte sich eine Unterlegenheit der Zweitimpfung mit Nuvaxovid gegenüber dem homologen Impfschema mit Comirnaty in Bezug auf die Anti-Spike-IgG-Serumantikörperkonzentration (GMC). Die Zweitimpfung mit Nuvaxovid führte jedoch 28 Tage nach der Impfung immer noch zu einem 18-fachen Anstieg der GMC (Daten nicht gezeigt).

Vorübergehende lokale und systemische unerwünschte Wirkungen waren häufiger nach Spikevax-Zweitimpfung im Vergleich zu den beiden Gruppen mit homologer Zweitimpfung. Dagegen wurde keine vermehrte Reaktogenität nach Zweitimpfung mit Nuvaxovid im Vergleich zu homologen Zweitimpfungen beobachtet. Teilnehmende meldeten insgesamt 589 unerwünschte Ereignisse, von denen ein Ereignis (Eosinophilie) möglicherweise in Zusammenhang mit einer Zweitimpfung stand. Insgesamt wurden 15 SAEs nach einer COVID-19-Impfung berichtet. Ein Zusammenhang mit der Impfung wurde bei allen SAEs entweder als unwahrscheinlich oder gar nicht gesehen.

Damit liegen in sehr begrenztem Umfang Daten zur Immunogenität und Sicherheit einer heterologen Grundimmunisierung nach Erstimpfung mit Vaxzevria oder Comirnaty vor. Besteht nach Verabreichung der 1. mRNA-Impfstoffdosis eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegen eine Fortführung der Impfserie mit mRNA-Impfstoffen, kann aus Sicht der STIKO die Grundimmunisierung mit Nuvaxovid vervollständigt werden.

9. Auffrischimpfung mit Nuvaxovid

Nuvaxovid ist von der EMA bisher nur für die Grundimmunisierung, nicht jedoch für Auffrischimpfungen zugelassen. Bisher liegen zwei Studien mit Daten zur Immunogenität und Sicherheit einer homologen und heterologen Auffrischimpfung vor.[17,30]

Im Rahmen der randomisierten, plazebokontrollierten klinischen Phase 2-Studie 2019nCoV-101, Part 2 wurden 210 Teilnehmende im Alter von 18–84 Jahren, die eine 2-fache Impfstoffdosis mit Nuvaxovid erhalten hatten (Tag 0 und Tag 21), randomisiert jeweils einem Nuvaxovid- (n=104) oder Plazeboarm (n=106) zugeteilt und eine 3. Impfstoffdosis ca. 6 Monate (Tag 189) nach der 2. Impfstoffdosis verabreicht.[17] Das mediane Alter betrug in beiden Gruppen 45 Jahre, 45 % der Teilnehmenden waren im Alter zwischen 60 und 84 Jahre. Ergebnisse wurden für zwei verschiedene Altersgruppen beschrieben.

Nach der 3. Dosis berichteten 82,5 % der Teilnehmenden in der Verumgruppe von Lokalreaktionen im Vergleich zu 70 % nach der primären Impfserie. Die Reaktionen waren im Median nach 2 Tagen wieder abgeklungen. Systemische Impfreaktionen waren bei 76,5 % aufgetreten, im Vergleich zu 52,8 % nach der primären Impfserie. Bei den älteren Teilnehmenden zwischen 60 und 84 Jahren wurden lokale wie systemische Reaktionen im Vergleich zu

	Erstdosis mit Vaxzevria			Erstdosis mit Comirnaty		
Zweitdosis mit	**Vaxzevria**	**Spikevax**	**Nuvaxovid**	**Comirnaty**	**Spikevax**	**Nuvaxovid**
Anti-SARS-CoV-2-Spike IgG-Antikörper						
n	163	162	158	159	153	163
GMC (ELISA Units/ml)	1.971 (1.718–2.262)	20.114 (18.160–22.279)	5.597 (4.756–6.586)	16.929 (15.025–19.075)	22.978 (20.597–25.636)	8.874 (7.391–10.654)
GMR (einseitiges 98,75 % KI)	Referenzwert	10.2 (8.4 – ∞)	2.8 (2.2 – ∞)	Referenzwert	1.3 (1.1 – ∞)	0.5 (0.4 – ∞)

Tab. 8 | Zusammenfassung zur Immunogenität homologer und heterologer Impfschemata 28 Tage nach Zweitimpfung[29]
GMC=Geometric Mean Concentration; GMR = Geometric Mean Ratio; KI = Konfidenzintervall

den Jüngeren im Alter zwischen 18 und 59 Jahren seltener beobachtet (79,5 % bzw. 66,7 % versus jeweils 84,9 %). Bis zu 28 Tage nach der 3. Impfung traten ausgeprägtere unerwünschte Wirkungen oder behandlungsbedürftige unerwünschte Wirkungen in der Verumgruppe häufiger als in der Plazebogruppe auf (5,7 % versus 3,9 % bzw. 30,5 % versus 26,1 %). SAE wurden als nicht impfstoffbezogen eingestuft.

Zur Einschätzung der Immunogenität wurden IgG-Antikörperspiegel gegen das rekombinante Spikeprotein des Wildvirus und der Alpha (B1.1.17)-, Beta (B1.351)-, Delta (B1.617.2)- und Omikron (B1.1.529)-Varianten (ELISA) sowie neutralisierende Antikörper (MN_{50} im Mikroneutralisationsassay gegen Wildvirus bzw. Beta-Variante) im Serum bestimmt. Außerdem wurde untersucht, wie stark die Seren 14 Tage nach der 2. Impfung (Tag 35) und 28 Tage nach der 3. Impfung (Tag 217) die Bindung des humanen ACE-2 Rezeptors an das Spikeprotein des Wildvirus und Varianten Alpha (B1.1.17), Beta (B1.351), Delta (B1.617.2) und Omikron (B1.1.529) hemmen.

Ergebnisse zu den GMT gegen das Wildvirus und die Beta-Variante in Abhängigkeit vom Alter sind in Tabelle 9 beschrieben.

Die Ergebnisse des hACE2-Rezeptorbindungshemmtestes sind in Tabelle 10 dargestellt.

Im Vergleich zum Wildvirusstamm waren die Antikörperspiegel um das 3–8-fache für die Varianten Alpha, Beta, Delta und Omikron reduziert (s. Tab. 10). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass für die geimpfte Person aus einer Reduktion der Antikörperspiegel nicht unmittelbar eine reduzierte klinische Wirksamkeit des Impfstoffs abgeleitet werden kann. Darüber hinaus zeigen die Daten auch einen Anstieg der Titer im funktionellen hACE2-Rezeptorbindungshemmtest für die Delta- und Omikron-Variante am Tag 217 (28 Tage nach der Auffrischimpfung) im Vergleich zu den Titern am Tag 189 (vor Gabe der 3. Impfung) um das 24,4-fache bzw. das 20,1-fache (s. Tab. 10).[17]

In der **Studie von Munro et al.** (COV-BOOST) wurde die Immunogenität und Reaktogenität von sieben verschiedenen COVID-19-Impfstoffen als Auffrischimpfung nach 2 Impfstoffdosen Vaxzevria oder Comirnaty untersucht. Diese sieben verschiedenen Impfstoffe für die heterologe Auffrischimpfung umfassten auch den Impfstoff Nuvaxovid (Normaldosis von 5 µg oder halbe Dosis mit 2,5 µg). Alle Impfstoffe, die für die heterologe Auffrischimpfung verwendet wurden, führten zu einem Anstieg von bindenden und virusneutralisierenden Antikörpern nach einer Grundimmunisierung mit Vaxzevria oder mit Comirnaty (Ausnahme: Auffrischimpfung mit Valneva nach Grundimmunisierung mit Comirnaty). Es zeigte sich eine akzeptable Reaktogenität bei allen zur Auffrischung benutzten Impfstoffen; bei keinem der Impfstoffe bestanden Sicherheitsbedenken nach Auffrischimpfung.

Obwohl Nuvaxovid bisher nicht zur Auffrischimpfung zugelassen ist, kann Nuvaxovid bei produktspezifischen, medizinischen Kontraindikationen für mRNA-Impfstoffe aus Sicht der STIKO zur Auffrischimpfung verwendet werden.

	MN_{50} GMT (95 % Konfidenzintervall)				
	Tag 35 Wildvirus	**Tag 189 Wildvirus**	**Tag 217 Wildvirus**	**Tag 189 Beta-Variante**	**Tag 217 Beta-Variante**
Alle Teilnehmenden (18–84 Jahre)	1.470 (1.008–2.145)	63 (49–81)	6.023 (4.542–7.988)	13 (11–15)	661 (493–886)
Teilnehmende 18–59 Jahre	2.281 (1.414–3.678)	80 (56–114)	8.568 (6.646–11.046)	14 (11–18)	871 (656–1.156)
Teilnehmende 60–84 Jahre	981 (560–1.717)	47 (33–65)	3.936 (2.341–6.620)	12 (10–15)	469 (270–816)

Tab. 9 | Neutralisierende Antikörper nach der primären Impfserie und nach der Auffrischimpfung mit Nuvaxovid gegen das Wildvirus und gegen die Betavariante;[17] Werte in den grauen Spalten weisen die *Geometric Mean Titer* (GMT) nach der 3. Impfung aus.

Parameter	Titer im hACE2 Rezeptor-Bindungshemmtest (IC50)								
Variante	**Wildvirus**			**Alpha-Variante**			**Beta-Variante**		
	Tag 35	**Tag 189**	**Tag 217**	**Tag 35**	**Tag 189**	**Tag 217**	**Tag 35**	**Tag 189**	**Tag 217**
GMT (95 % Konfidenzintervall)	119,6 (78,7–181,9)	13,3 (10,0–17,6)	723,1 (533,5–980)	28,7 (20,0–41,1)	10,7 (9,3–12,3)	234,4 (170,2–322,8)	24,6 (16,7–36,0)	10,8 (9,2–12,8)	265,2 189,3–371,5)
Reduktion gegenüber Titer gegen Wildvirus an Tag 35	**Ref**			**4,2-fach**			**4,9-fach**		
GMFR Tag 217/Tag 35 (95 % Konfidenzintervall)	6,1 (3,8–9,9)			8,1 (5,6–11,9)			10,8 (7,1–16,4)		
GMFR Tag 217/Tag 189 (95 % Konfidenzintervall)	54,4 (37,0–79,8)			21,9 (15,1–31,9)			24,5 (16,5–36,4)		

Variante	**Delta-Variante**			**Omikron-Variante**		
	Tag 35	**Tag 189**	**Tag 217**	**Tag 35**	**Tag 189**	**Tag 217**
GMT (95 % Konfidenzintervall)	40,0 (27,0–59,5)	10,9 (9,1–13,0)	265,3 (192,9–364,7)	14,5 (11,2–18,7)	10,7 (9,5–11,9)	214 (140,2–326,8)
Reduktion gegenüber Titer gegen Wildvirus an Tag 35	**3,0-fach**			**8,2-fach**		
GMFR Tag 217/Tag 35 (95 % Konfidenzintervall)	6,6 (4,3–10,1)			14,8 (7,7–21,4)		
GMFR Tag 217/Tag 189 (95 % Konfidenzintervall)	24,4 (16,6–35,7)			20,1 (10,6–29,3)		

Tab. 10 | *Geometric mean Titer* (GMT) im Rezeptorbindungshemmtest (hACE2) nach primärer Impfserie und nach der Auffrischimpfung mit Nuvaxovid gegen das Wildvirus und gegen Varianten an Tag 35, 189 und 217;[17] Werte in den grauen Spalten weisen die GMTs nach der 3. Impfung aus.

10. Impfakzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft

Seit Einführung der mRNA- und Vektor-basierten Impfstoffe wird diskutiert, inwiefern die auf diesen „neuen Technologien" basierenden Impfstoffe Grund für den – auch im Vergleich zu anderen Impfungen – relativ großen Anteil an Personen ohne COVID-19-Impfschutz sind. Mit Nuvaxovid ist nun seit dem 20.12.2021 ein Protein-basierter Totimpfstoff in der EU zugelassen, der auf eine seit über 35 Jahren praktizierte Impfstofftechnologie zurückgreift. Allerdings beinhaltet der Impfstoff ein neuartiges Adjuvans, welches bisher noch in keinem anderen zugelassenen Impfstoff Anwendung gefunden hat. Um abzuschätzen, inwiefern eine Impfempfehlung zu Nuvaxovid in der Bevölkerung angenommen werden wird, werden im Folgenden verfügbare Daten zur möglichen Wahrnehmung eines Protein-basierten, „traditionellen" Impfstoffs zusammengefasst.

In einer vom September bis Oktober 2021 durchgeführten Onlinestudie wurden 3.000 ungeimpfte Personen dazu befragt, wie ihre eigene Impfbereitschaft ihrer Einschätzung nach gesteigert werden könnte.[31] Als einzige Maßnahme, die eine relevante Steigerung der Impfbereitschaft der Befragten zur Folge hätte, wurde von über 50 % der Befragten die Zulassung von Impfstoffen genannt, die auf einem klassischen Wirkprinzip beruhen. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Zulassung eines „traditionellen" Impfstoffes zum Zeitpunkt der Befragung noch nicht absehbar war. Zudem ist fraglich, ob die eigene Einschätzung der Befragten zur Steigerung ihrer Impfbereitschaft eine valide Angabe darüber ist, wie sich die Impfbereitschaft bei Verfügbarkeit „traditioneller" Impfstoffe tatsächlich verändern würde. Die COSMO-Studie konnte in einer experimentellen Teilstudie zeigen, dass ungeimpfte Befragte generell eine höhere Impfbereitschaft angeben, wenn ihnen ein „traditioneller Totimpfstoff" angeboten wird. Allerdings verringert sich diese Impfbereitschaft wieder signifikant, wenn die Entscheidung über eine Impfung statt in 6 Monaten bereits nächste Woche erfolgen soll (Welle 56, Erhe-

bung: 16./17.11.21). Die experimentelle Studie zeigte jedoch auch, dass das Vertrauen in die Sicherheit und Effektivität eines „traditionellen Impfstoffes" höher ist als bei den bereits verfügbaren Impfstoffen – und zwar unabhängig vom Zeitpunkt der Impfentscheidung[32] (Online verfügbar unter: https://projekte.uni-erfurt.de/cosmo2020/files/COSMO_W56.pdf (zuletzt abgerufen: 10.01.2022)).

Daten, die die Impfbereitschaft gegenüber den bereits verfügbaren Impfstoffen und gegenüber Nuvaxovid vergleichen, werden derzeit erhoben.[33] Die bisherigen Erkenntnisse lassen zumindest fraglich erscheinen, ob die Zulassung und Empfehlung „traditioneller Impfstoffe" tatsächlich eine große Auswirkung auf die Impfbereitschaft von ungeimpften Personen haben wird.

11. Monitoring-Systeme zur Evaluation der Impfung bzw. der Impfempfehlung

Valide Daten zur Inanspruchnahme der Impfung sind Grundlage für eine Bewertung von Signalen zu Impfnebenwirkungen und der Impfeffektivität und darüber hinaus essenziell, um den Erfolg der begleitenden Informationskampagne auf das Impfverhalten zu erfassen. Diese Daten werden im Rahmen des Digitalen Impfquotenmonitorings zur COVID-19-Impfung des Robert Koch-Instituts (RKI) erhoben. Ergänzend werden regelmäßig repräsentative Bevölkerungssurveys durchgeführt, die das Impfquotenmonitoring validieren und zusätzliche Daten zur Impfakzeptanz und zu Impfbarrieren erheben.

Die Nutzen-Risikobewertung von Impfstoffen ist ein kontinuierlicher Prozess, der von der Impfstoffentwicklung über die Durchführung klinischer Prüfungen vor der Zulassung bis hin zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen (sogenannte *post-marketing surveillance)* reicht.

Die Impfstoffhersteller führen im Rahmen ihrer *Risk Management* Pläne (RMPs) Beobachtungsstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit ihrer Impfstoffe durch. Wie bei der Zulassung anderer neuer Impfstoffe auch, beruht die Untersuchung der Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe in randomisierten kontrollierten Studien auf Beobachtungen einer begrenzten Anzahl von Personen, die den Impfstoff erhalten haben. Die Erfassung von seltene-ren unerwünschten Wirkungen ist häufig nur in pharmako-epidemiologischen Studien oder im Rahmen einer passiven Surveillance nach der Zulassung der Impfstoffe möglich. Diese Studien und Datenanalysen werden auch von anderen Forschungseinrichtungen sowie von Bundesbehörden, wie dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und dem RKI, zur herstellerunabhängigen Evaluation der Impfstoffe durchgeführt.

Für Impfstoffe bestehen in Deutschland neben der Meldeverpflichtung des Zulassungsinhabers oder pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz (§ 63 b AMG) und der standesrechtlichen Verpflichtung von ÄrztInnen zur Meldung von Nebenwirkungen auch eine gesetzliche Verpflichtung zur Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplikationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG). Die Ärzteschaft ist nach IfSG verpflichtet, den Verdacht auf eine Impfkomplikation (d. h. eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung) namentlich an das Gesundheitsamt zu berichten. Das Gesundheitsamt leitet die Meldung pseudonymisiert der zuständigen Landesbehörde und dem PEI weiter. Da es sich bei diesem System um ein passives Meldesystem handelt, sind eine weitere intensivierte Surveillance und ergänzende Studien erforderlich. Auch für den neu zugelassenen Impfstoff Nuvaxovid wird, wie bei den anderen bereits zugelassenen Impfstoffen, hinsichtlich der Impfquoten und Sicherheit weiter das etablierte Monitoring durchgeführt.

Das Meldeformular des PEI findet sich online unter: https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/pharmakovigilanz/meldeformulare-online-meldung/meldeformulare-online-meldung-node.html

Literatur

1 Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. Science. 2020;370(6520):1089-94.

2 Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. The New England journal of medicine. 2021.

3 Meyer H. COVID-19-Impfstoffe – Übersicht über in Europa zugelassene oder im Zulassungsprozess befindliche Impfstofftypen. Bulletin für Arzneimittelsicherheit. 2021;1:20-2.

4 Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. The New England journal of medicine. 2020.

5 Bengtsson K, Morein B, Osterhaus ADME. ISCOM technology-based Matrix M™ adjuvant: success in future vaccines relies on formulation. Expert Review of Vaccines. 2011;10(4):401-3.

6 Bengtsson K, Song H, Stertman L, Liu Y, Flyer D, Massare MJ, et al. Matrix-M adjuvant enhances antibody, cellular and protective immune responses of a Zaire Ebola/Makona virus glycoprotein (GP) nanoparticle vaccine in mice. Vaccine. 2016;34(16):1927-35.

7 Bengtsson KL, Karlsson KH, Magnusson SE, Reimer JM, Stertman L. Matrix-M™ adjuvant: enhancing immune responses by 'setting the stage' for the antigen. Expert Review of Vaccines. 2013;12(8):821-3.

8 Wang P. Natural and Synthetic Saponins as Vaccine Adjuvants. Vaccines. 2021;9(3).

9 Shinde V, Cho I, Plested JS, Agrawal S, Fiske J, Cai R, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a novel Matrix-M-adjuvanted nanoparticle influenza vaccine with a quadrivalent seasonal influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2022;22(1):73-84.

10 Shinde V, Cai R, Plested J, Cho I, Fiske J, Pham X, et al. Induction of Cross-Reactive Hemagglutination Inhibiting Antibody and Polyfunctional CD4+ T-Cell Responses by a Recombinant Matrix-M-Adjuvanted Hemagglutinin Nanoparticle Influenza Vaccine. Clin Infect Dis. 2021;73(11):e4278-e87.

11 Zhou F, Hansen L, Pedersen G, Grødeland G, Cox R. Matrix M Adjuvanted H5N1 Vaccine Elicits Broadly Neutralizing Antibodies and Neuraminidase Inhibiting Antibodies in Humans That Correlate With In Vivo Protection. Frontiers in immunology. 2021;12:747774.

12 Pedersen GK, Madhun AS, Breakwell L, Hoschler K, Sjursen H, Pathirana RD, et al. T-helper 1 cells elicited by H5N1 vaccination predict seroprotection. J Infect Dis. 2012;206(2):158-66.

13 Datoo MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2021;397(10287):1809-18.

14 Fries L, Cho I, Krahling V, Fehling SK, Strecker T, Becker S, et al. Randomized, Blinded, Dose-Ranging Trial of an Ebola Virus Glycoprotein Nanoparticle Vaccine With Matrix-M Adjuvant in Healthy Adults. J Infect Dis. 2020;222(4):572-82.

15 Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. Nat Commun. 2021;12(1):372.

16 Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I, et al. Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: A phase 2 randomized placebo-controlled trial. PLoS medicine. 2021;18(10):e1003769.

17 Mallory R, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G, et al. Immunogenicity and Safety Following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial. medrxiv. 2021.

18 Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. The New England journal of medicine. 2021.

19 Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. New England Journal of Medicine. 2021.

20 Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2021.

21 Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heininger U, Kling K, et al. Beschluss der STIKO zur 1. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epid Bull. 2021;2:3-71.

22 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. The New England journal of medicine. 2020.

23 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. The New England journal of medicine. 2020.

24 Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. The New England journal of medicine. 2021.

25 Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. The Lancet. 2021.

26 European Medicines Agency. CHMP assessment report. Nuvaxovid 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nuvaxovid-epar-public-assessment-report_en.pdf.

27 Group RD. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) 2019. Available from: https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2.

28 WHO. Interim recommendations for use of the Novavax NVX-CoV2373 vaccine against COVID-19. Interim Guidance 2021. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-novavax-nvx-cov2373.

29 Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. The Lancet.

30 Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2021.

31 Forsa. Befragung von nicht geimpften Personen zu den Gründen für die fehlende Inanspruchnahme der Corona-Schutzimpfung. Ergebnisbericht. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Befragung_Nichtgeimpfte_-_Forsa-Umfrage_Okt_21.pdf2021

32 Betsch C, Korn L, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz Pea. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany)- Wave 56 (data set). https://doi.org/10.23668/psycharchives.52352021

33 Schmid-Küpke N, Neufeind J, Siedler A, Wichmann O. COVIMO-studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland. https://www.rki.de/covimo: Robert Koch-Institut; 2022.

Autorinnen und Autoren

[a] Dr. Dorothea Matysiak-Klose | [a] Dr. Anja Takla | [a] Johanna Schlaberg | [a] Vanessa Piechotta | [a] Nora Schmid-Küpke | [a] Dr. Julia Neufeind | [a] Dr. Thomas Harder | [a] Dr. Sabine Vygen-Bonnet | [a] Dr. Judith Koch | [b] Prof. Dr. Christian Bogdan | [b] Prof. Dr. Gerd Burchard | [b] Prof. Dr. Edeltraut Garbe | [b] Prof. Dr. Ulrich Heininger | [b] Prof. Dr. Eva Hummers | [b] Prof. Dr. Rüdiger von Kries | [b] Dr. Thomas Ledig | [b] Dr. Martina Littmann | [b] Prof. Dr. Joerg Meerpohl | [b] Prof. Dr. Thomas Mertens | [c] Dr. Heidi Meyer | [b] Dr. Marianne Röbl-Mathieu | [b] Prof. Dr. Marianne van der Sande | [b] Dr. Martin Terhardt | b) Prof. Dr. Klaus Überla | [a] PD Dr. Ole Wichmann | [b] Prof. Dr. Sabine Wicker | [b] Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt | [b] Dipl.-Med. Gudrun Widders | [b] Prof. Dr. Fred Zepp

[a] Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention
[b] Mitglied der STIKO
[c] Paul-Ehrlich-Institut

Korrespondenz: STIKO-Geschaeftsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Matysiak-Klose D, Takla A, Schlaberg J, Piechotta V, Schmid-Küpke N, Harder T, Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heininger U, Hummers E, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: STIKO-Empfehlung zur Grundimmunisierung von Personen ≥18 Jahre mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2022;7:19-40 | DOI 10.25646/9736

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Fred Zepp leitet das Data Safety Monitoring Board (DSMB) des nCoV Projektes zur Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität des SARS-CoV-2-mRNA-Impftsoffs von Curevac; er hat an der Beratung und Beschlussfassung der Empfehlung nicht teilgenommen. Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Empfehlung zur 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen

1. Hintergrund

Die STIKO empfiehlt seit Ende September 2021 Personen mit einer Immundefizienz (ID) und seit Ende Oktober 2021 Personen im Alter von ≥70 Jahren, BewohnerInnen und Betreuten in Einrichtungen der Pflege und Personal in medizinischen Einrichtungen mit direktem PatientInnenkontakt eine Auffrischimpfung nach abgeschlossener Grundimmunisierung (11. Aktualisierung und 12. Aktualisierung der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-) Impfempfehlung). Eine Auffrischimpfung wurde zunächst denjenigen Personen empfohlen, die aufgrund ihrer Gefährdung für einen schweren COVID-19-Verlauf seit Dezember 2020 gemäß der damaligen Priorisierungsempfehlung der STIKO als erste eine Grundimmunisierung erhalten hatten. Mit dem Ziel, die Transmission von Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) in der Bevölkerung weiter zu reduzieren, wurde die Empfehlung zur Auffrischimpfung Ende November 2021 auf alle Personen ≥18 Jahre (14. Aktualisierung) ausgeweitet. Um die Transmission der sich seit Ende November 2021 rasch ausbreitenden Omikron-Variante zu reduzieren, wurde in Anbetracht der geringeren Schutzwirkung und -dauer der COVID-19-Grundimmunisierung gegenüber der Omikron-Variante[1–8] der Mindestabstand für die Auffrischimpfung von 5–6 auf 3 Monate im Dezember 2021 verkürzt (16. Aktualisierung).

Mit den ersten Auffrischimpfungen wurde in Deutschland im Sommer 2021 begonnen, als die Grundimmunisierung der ersten in Deutschland geimpften Personen schon mehr als 6 Monate zurücklag. Bis zum 09.02.2022 haben 45,5 Mio. Personen eine Auffrischimpfung bekommen; darunter waren 18,2 Mio. (40 %) ≥60 Jahre alt. Das sind 75,6 % der 24,1 Mio. ≥60-Jährigen in Deutschland. Bis Ende Januar 2022 lag die Verabreichung der 1. Auffrischimpfung bei 1,7 Mio. der ≥60-Jährigen bereits 90 Tage oder länger zurück; das sind etwa 10 % der bis dahin geimpften ≥60-Jährigen. Eine weitere Altersstratifizierung der Analyse ist nicht möglich (https://impfdashboard.de/).

Besonders gefährdet, schwer an COVID-19 zu erkranken und zu versterben, sind BewohnerInnen in Pflegeinrichtungen.[9] Eine israelische Studie[10] zeigte, dass bereits kurz nach Beginn der 1. Auffrischimpfkampagne in Israel die Zahl der SARS-CoV-2-Infektionen sowie schwere COVID-19-Erkrankungen bei BewohnerInnen von Altenpflegeheimen signifikant um 70–80 % zurückgegangen sind und der Effekt größer war als bei Gleichaltrigen in der Allgemeinbevölkerung. Neuere Untersuchungen aus dem Vereinigten Königreich und den USA zeigen jedoch, dass der Impfschutz gegenüber symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen durch die Omikron-Variante mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Auffrischimpfung abnimmt.[11–13]

Daher hat die STIKO geprüft, ob für bestimmte Personengruppen eine erneute Auffrischimpfung empfohlen werden soll. In einigen Ländern (wie z. B. Israel,[14] Chile und Dänemark) wurde mit weiteren Auffrischimpfungen in bestimmten Bevölkerungsgruppen oder bei allen Personen ≥18 Jahre bereits begonnen.

Ziel einer weiteren Auffrischimpfung für besonders gesundheitlich gefährdete Personengruppen ist der Schutz vor schweren Verläufen und Tod durch COVID-19. Obgleich die Infektion mit der Omikron-Variante seltener zu schweren COVID-19-Verläufen führt,[15–17] kann die beträchtliche Zunahme an Infektionen trotzdem zu einem Anstieg der Hospitalisierungen führen; der Schweregrad der Erkrankung von hospitalisierten PatientInnen mit Omikron-Infektion ist mit dem von Nicht-Omikron-

Infektionen vergleichbar.[17] Ebenso sind bei einer starken Zunahme von Infektionen bei medizinischem Personal aufgrund der damit verbundenen umfangreichen Isolations- und Quarantänemaßnahmen Versorgungsengpässe in den Krankenhäusern vorstellbar.[18] Mit einer 2. Auffrischimpfung für Personal in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen, insbesondere bei solchen mit PatientInnenkontakt, könnte zum einen ein erhöhter individueller Schutz bei besonders hohem Expositionsrisiko und zum anderen die Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung erzielt werden. Durch die Verhinderung eines Teiles der Infektionen nach 2. Auffrischimpfung wird es auch zu einer Verminderung der Virustransmissionen kommen.[19] Genaue Angaben zum quantitativen Effekt sind allerdings derzeit nicht sicher möglich.

2. Epidemiologie von COVID-19, Impfdurchbrüche und Impfquoten in Deutschland

Das Maximum der **4. Infektionswelle** (Deltawelle) wurde am 29.11.2021 mit einer 7-Tageinzidenz von 452,4/100.000 Einwohner erreicht. Die Fallzahlen gingen bis zum 29.12.2021 auf eine 7-Tagesinzidenz von 202,5/100.000 zurück. Seit Anfang 2022 nehmen die Fallzahlen wieder deutlich zu und die **5. Infektionswelle** hat begonnen. Diese Zunahme ist ganz vorwiegend der Ausbreitung der Omikron-Variante zuzuschreiben. Die 7-Tagesinzidenz betrug am 10.02.2022 deutschlandweit 1.465,4 Fälle/100.000. Die Werte für die 7-Tageinzidenz in den Bundesländern lagen zwischen 863,1 in Schleswig-Holstein und 1.817,5/100.000 in Bayern.[20] Der Anteil der Omikron-Variante am SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen in Deutschland lag in der Meldewoche (MW) 03/2022 bei 95,5 %. Dabei sind die regionalen Unterschiede groß: in Mecklenburg-Vorpommern betrug der Anteil nur 21,4 %, in Niedersachsen 99,0 %. Insgesamt nimmt der Anteil der Omikron-Variante am SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen rasant zu; laut den Meldedaten ist der Anteil seit Anfang Januar von 73,3 % (MW 01/2022) auf 95,5 % (Woche 03/2022) angestiegen.[21]

Als Marker für die Krankheitsschwere kann der **Anteil der hospitalisierten Fälle** an allen übermittelten SARS-CoV-2-Infektionen betrachtet werden (s. Abb. 1). Bei der Interpretation der Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass in den Infektionsschutzgesetz-(IfSG-)Meldezahlen nicht nur Fälle gezählt werden, die aufgrund einer COVID-19-Erkrankung stationär behandelt wurden, sondern auch PatientIn-

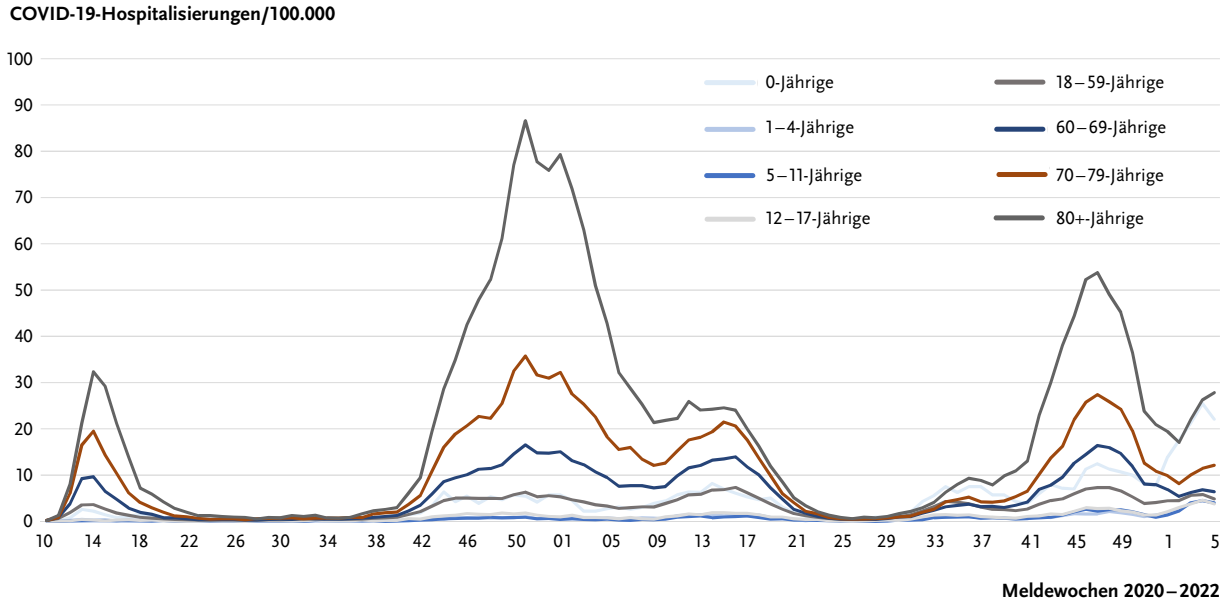

Abb. 1 | Inzidenz der übermittelten COVID-19-Hospitalisierungen nach Meldewoche (MW) und Altersgruppe für den Zeitraum MW 10/2020–MW 05/2022 (Stand: 09.02.2022) (Es zeigt sich in der Omikron-Welle bei den <1-Jährigen ein deutlicher Anstieg der Hospitalisierungsinzidenz. Die Fallzahl in dieser Altersgruppe ist während der Omikron-Welle sehr hoch, der Anteil der Hospitalisierungen jedoch geringer als im Pandemiejahr 2021; Daten hier nicht gezeigt)

nen, bei denen im Rahmen der stationären Aufnahme oder Behandlung eine SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen wurde. Dadurch wird die Hospitalisierungsrate infolge einer SARS-CoV-2-Infektion überschätzt. Vergleicht man den zeitlichen Verlauf der COVID-19-Hopitalisierungsinzidenz im Beobachtungszeitraum von Beginn der Pandemie im März 2020 bis Mitte Januar 2022, erkennt man, dass die Inzidenz in den Infektionswellen bei den 70–79- und bei den ≥80-Jährigen im gesamten Zeitraum am höchsten war und deutlich über der der jüngeren Altersgruppen lag. Nach dem Maximum der Delta-Welle, das Ende November 2021 erreicht wurde, gingen die Hospitalisierungen kontinuierlich zurück. Ein **Wiederanstieg von schweren COVID-19-Erkrankungen** durch die aktuell zirkulierende Omikron-Variante **zeichnet sich seit Mitte Januar 2022 in den Altersgruppen der 70–79-Jährigen und den ≥80-Jährigen ab**. Die besondere Gefährdung der alten Menschen wird auch deutlich, wenn man die Zahl der Todesfälle betrachtet. Von den bis Anfang Februar 2022 >100.000 als COVID-19-bedingt übermittelten Todesfällen entfielen >84 % auf die ≥70-Jährigen.

Bei 86 % der symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionsfälle, die seit der MW 05/2021 gemäß IfSG an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt wurden, ist der Impfstatus bekannt. In den letzten 4 Wochen (MW 02–05/2022) wurden in der **Altersgruppe der ≥70-Jährigen** 10.155 **symptomatische Fälle** übermittelt, deren Impfstatus bekannt ist und die als ungeimpft, grundimmunisiert und aufgefrischt klassifiziert werden konnten (s. Tab. 1).[22] **Knapp ein Drittel (29,2 %) der aufgrund von COVID-19 hospitalisierten PatientInnen in dieser Altersgruppe hatte bereits eine 1. Auffrischimpfung erhalten** (s. Tab. 1). Der hohe Anteil (54,1 %) an symptomatischen COVID-19-Fällen ohne Hospitalisierung, die bereits eine Auffrischimpfung erhalten hatten, muss vor dem Hintergrund der inzwischen hohen Auffrischimpfquote und dem nachlassenden Impfschutz vor Omikron-Infektionen betrachtet werden. Die Auffrischimpfquote für die ab 18-Jährigen liegt bei 64,7 %, für die ab 60-Jährigen bei 76,2 %) (12.02.2022 https://impfdashboard.de/).

In der MW 04/2022 wurden 14,9 von 100.000 ungeimpften Personen in der Altersgruppe der ≥60-Jährigen mit einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert, 4,1 von 100.000 grundimmunisierten Personen und 1,3 von 100.000 Personen, die bereits eine 1. Auffrischimpfung erhalten hatten[23] (Inzidenzen lassen sich aufgrund fehlender altersspezifischer Impfquoten nicht selektiv für die ≥70-Jährigen angeben).

Mit der sogenannten Screening-Methode nach Farrington[24] kann die Impfeffektivität (VE) abgeschätzt werden, indem man den Anteil Geimpfter unter den COVID-19-Fällen (Impfdurchbrüche) mit dem Anteil Geimpfter in der Bevölkerung vergleicht. Wird die Screening-Methode im Rahmen eines Poisson-Regressionsmodell angewendet, können zudem 95 %-Konfidenzintervalle für die VE-Schätzer ermittelt werden. In Tabelle 2 sind die mittels Poisson-Regression berechneten Impfeffektivitäten zur Verhinderung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion und einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung für die ≥60-Jährigen zusammengestellt. Eine spezifische Analyse für die ≥70-Jährigen ist wie schon bei o. g. Analysen aufgrund der fehlenden altersspezifischen Impfquoten für diese Altersgruppe nicht möglich. Der betrachtete Zeitraum wurde auf die MW 52/2021–04/2022 eingegrenzt, um die Wirksamkeit zur Verhinderung einer

COVID-19-Verlauf	Fälle insgesamt	ungeimpft	grundimmunisiert	mit 1. Auffrischimpfung
COVID-19-Fälle	10.155	2.745 (27,0 %)	1.914 (18,8 %)	5.496 (54,1 %)
Hospitalisierte COVID-19-Fälle	1.250	656 (52,5 %)	229 (18,3 %)	365 (29,2 %)
Auf Intensivstation betreute COVID-19-Fälle	140	96 (68,6 %)	24 (17,1 %)	20 (14,3 %)
Verstorbene COVID-19-Fälle	279	173 (62,0 %)	45 (16,1 %)	61 (21,9 %)

Tab. 1 | Impfstatus der Personen ab 70 Jahren mit symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen in MW 02–05/2022 nach Krankheitsschwere (Datenstand 08.02.2022)

Zeitlicher Abstand zur 1. Auffrischimpfung	≥ 60 Jahre	
Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion	N (Fälle)	VE (95 % KI)
Ungeimpft	12.484	*Referenzgruppe*
< 1 Monat	4.467	85,4 (84,9; 85,9)
1 bis < 2 Monate	7.983	79,8 (79,3; 80,4)
2 bis < 3 Monate	2.407	76,8 (75,8; 77,8)
≥ 3 Monate	1.617	62,6 (60,6; 64,5)
COVID-19-assoziierte Hospitalisierung		
Ungeimpft	2.153	*Referenzgruppe*
< 1 Monat	151	97,5 (97,0; 97,9)
1 bis < 2 Monate	225	96,3 (95,8; 96,8)
2 bis < 3 Monate	107	92,8 (91,2; 94,1)
≥ 3 Monate	129	80,3 (76,5; 83,6)

Tab. 2 | Wirksamkeit der 1. COVID-19-Auffrischimpfung bei ≥ 60-Jährigen gegenüber symptomatischer COVID-19-Erkrankung und COVID-19-assoziierter Hospitalisierung im Zeitverlauf (Datenstand 08.02.2022).
VE = Impfeffektivität; KI = Konfidenzintervall

Omikron-bedingten Infektion bzw. Hospitalisierung möglichst verlässlich abzubilden. Die VE zur Verhinderung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion nimmt von 85,4 % ab 1 Monat nach Verabreichung der 1. Auffrischimpfung auf 62,6 % nach mehr als 3 Monaten ab. Zur Verhinderung einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung reduziert sich die Effektivität im selben Zeitraum von 97,5 % auf 80,3 %. Auch wenn keine weitere Differenzierung des altersspezifischen Impfschutzes möglich ist, kann aufgrund der Immunseneszenz vermutet werden, dass mit zunehmendem Alter die Schutzwirkung niedriger wird. Limitierend ist jedoch zu beachten, dass sich in der Gruppe mit dem längsten Abstand zur 1. Auffrischimpfung (≥ 3 Monate) vermutlich stärker Gefährdete befinden als in den Gruppen mit kürzerem Abstand und dies den Effekt der nachlassenden Wirksamkeit stärker aussehen lässt als er eigentlich ist.

Bezüglich der **altersabhängigen Impfquoten in Deutschland** waren mit Stand vom 12.02.2022 88,4 % der ≥ 60-Jährigen vollständig geimpft und 76.2 % hatten bereits eine 1. Auffrischimpfung erhalten. Bei den 18–59-Jährigen waren 82,8 % vollständig geimpft und 58,6 % bereits aufgefrischt. Bei den 12–17-Jährigen waren 60,4 % vollständig geimpft und 25 % hatten bereits eine 1. Auffrischimpfung erhalten. (https://impfdashboard.de/).

Das Register der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) gibt täglich einen Überblick über die **Fallzahlen intensivmedizinisch behandelter COVID-19-PatientInnen** (https://www.divi.de/). Seit Anfang Dezember 2021 waren die PatientInnenzahlen, nach einem Maximum von 4.917 gleichzeitig intensivmedizinisch behandelten COVID-19-PatientInnen während der Delta-Welle, bis Ende Januar kontinuierlich auf knapp 2.200 simultaner Behandlungsfälle zurückgegangen. Seitdem nehmen die Fälle wieder zu. Am 10.02.2022 befanden sich 2.354 Erwachsene mit COVID-19 in intensivmedizinischer Behandlung. Der **Impfstatus von neu auf Intensivstationen aufgenommenen PatientInnen** wird seit Mitte Dezember 2021 erhoben. Im Zeitraum vom 10.01.2022 bis zum 06.02.2022 wurde der Impfstatus von 4.272 COVID-19-Fällen erfasst; das entspricht 84,8 % aller in diesem Zeitraum übermittelten Neuaufnahmen. Von den PatientInnen mit bekanntem Impfstatus waren 41,5 % (n = 1.772) ungeimpft, 13,3 % (n = 567) unvollständig geimpft, 23,4 % (n = 1.000) vollständig geimpft und 21,8 % (n = 933) aufgefrischt.[22] Der Anteil der neu aufgenommenen PatientInnen mit Auffrischimpfung hat innerhalb der letzten 2 Wochen deutlich zugenommen und ist von 11,4 % (23.01.2022)[21] auf 21,8 % (06.02.2022) gestiegen.

In einer nicht-repräsentativen Stichprobe wurden in einer Befragung von 9,6 % aller **Langzeitpflegeeinrichtungen** mit vollstationärer Versorgung in Deutschland **Impfquoten** der BewohnerInnen und Beschäftigten erhoben.[25] Der Anteil der vollständig geimpften BewohnerInnen lag bei 91 % (95 % KI: 90,0 – 91,1). Bei den Beschäftigten lag die Impfquote bei 81 % (95 % KI: 80,6 – 81,9). Eine Impfquote < 80 % wurde in 10 % der Einrichtungen für die BewohnerInnen und in 45 % der Einrichtungen für die Beschäftigten festgestellt. Etwa zwei Drittel der BewohnerInnen (66 %; 95 % KI: 64,8 – 66,3 %) und 35 % (95 % KI: 34,0 – 35,5) der Beschäftigten haben eine Auffrischimpfung erhalten.

3. Omikron-Variante: Übertragbarkeit und Erkrankungsschwere

Die SARS-CoV-2-Omikron-Variante (B.1.1.529), die nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den besorgniserregenden Varianten (*Variants of Concern,* VOC) gehört, hat sich seit dem ersten Auftreten in Südafrika im November 2021 inzwischen weltweit ausgebreitet. Die Omikron-Variante hat mehrere mutationsbedingte Veränderungen in der Rezeptorbindungsstelle des Spikeproteins. Nach den bisherigen Erkenntnissen führen diese Mutationen im Vergleich zum Wildtyp von SARS-CoV-2 und den bisherigen VOC (inkl. der Delta-Variante) zu einer **erhöhten Übertragbarkeit** auch unter geimpften Personen.[26] Gleichzeitig ist die virusneutralisierende Aktivität der Antikörper von grundimmunisierten Personen oder Genesenen, die mit anderen Varianten infiziert waren, gegenüber der Omikron-Variante reduziert.[27–31]

Mit dem Datenstand vom 20.01.2022 wurden in Deutschland seit Mitte November 2021 (Kalenderwoche 46/2021) 248.045 gemäß IfSG übermittelte **COVID-19-Meldefälle der Virusvariante Omikron** zugeordnet. In den Altersgruppen der 15 – 34-Jährigen und 35 – 59-Jährigen wurden mit 104.977 (42 %) und 82.883 (33 %) die meisten Fälle übermittelt. Über alle Altersgruppen hinweg wurden 2.236 Fälle (0,9 %) als hospitalisiert und 119 Personen (0,05 %) als an der Omikron-Infektion verstorben übermittelt. Eine aktuelle Übersicht zu den übermittelten Omikron-Fällen findet sich unter http://www.rki.de/covid-19-omikronbericht.

Studienergebnisse zur **Schwere der COVID-19-Erkrankung nach Omikron-Infektion** liegen aus Großbritannien,[1,4] Kanada,[32] Südafrika[16,17] und den USA[15,33] vor. Die Studien schlossen zwischen 10.547 und 52.297 Teilnehmende mit Omikron-Infektion ein. Verglichen mit einer Delta-Infektion war das Hospitalisierungsrisiko über alle Altersgruppen und ohne Differenzierung nach Impfstatus bei Omikron-Infektionen um 40 – 80 % niedriger. Zusätzlich zeigte eine US-amerikanische Studie eine Reduktion der medianen Dauer des Krankenhausaufenthaltes um 70 % (entspricht einer Reduktion um 3,4 Tage).[15] In zwei Studien,[15,33] die diesen Endpunkt untersuchten, war das Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung über alle Altersgruppen bei einer Omikron-Infektion im Vergleich zu einer Delta-Infektion um 67 % bzw. 83 % niedriger. In diesen beiden Arbeiten wurde für das Hospitalisierungsrisiko auch eine Altersstratifizierung vorgenommen. In der **Altersgruppe der ≥ 65-Jährigen** waren **Krankenhausaufnahmen** aufgrund von Omikron-Infektionen im Vergleich zu Delta-Infektionen um 45 % bzw. 58 % reduziert.

Eine ausführliche Darstellung einiger der Studien findet sich in Kapitel 3. „Omikron-Variante: Übertragbarkeit und Erkrankungsschwere" der wissenschaftlichen Begründung der STIKO zur Empfehlung der COVID-19-Auffrischimpfung von 12 – 17-Jährigen mit einem mRNA-Impfstoff (17. Aktualisierung).

4. Impfstoffwirksamkeit und Schutzdauer gegen Omikron-Variante

4.1 Impfstoffwirksamkeit der 1. Auffrischimpfung

4.1.1 Impfstoffwirksamkeit in der Allgemeinbevölkerung

Daten zur Wirksamkeit der COVID-19-Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung zur Verhinderung jeglicher oder einer symptomatischen SARS-CoV-2-Omikron-Infektion bei Erwachsenen, liegen aus England,[3] Schottland,[4] Dänemark,[5] Kanada[7] und den USA[8,34–37] vor (s. Tab. 3). Es wurden hauptsächlich mRNA-Impfstoffe eingesetzt.

Autor	Land	Studien-design	Studien-zeitraum	Alters-gruppe (Jahre)	Einge-schlossene Omikron-Infektions-fälle	Endpunkt	Impfstoff (GI)	VE in Abhängigkeit vom Abstand nach 2 Impf-stoffdosen (95 % KI)[1]	Impfstoff 3. Dosis	VE in Abhängigkeit vom Abstand nach 3 Impf-stoffdosen (95% KI)
Accorsi[8]	USA	Fall-Kontroll-studie im *test-negative-Design*	10.12.2021 bis 01.01.2022	≥ 18	13.098	Symptoma-tische SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty	Nicht berichtet	Comirnaty	≥ 2 Wo: 65 % (62 – 68)
							Spikevax		Spikevax	≥ 2 Wo: 72 % (69 – 74)
Andrews[3]	UK	Fall-Kontroll-studie im *test-negative-Design*	27.11.2021 bis 06.12.2021	≥ 16	581	Symptoma-tische SARS-CoV-2-Infektion	Vaxzevria	15 – 19 Wo: –54,7 % (–174 – 12,6)	Comirnaty	1 – 2 Wo: 71,9 % (9,1 – 91,3)
								20 – 24 Wo: –13,2 % (–60,2 – 20,1)		≥ 2 Wo: 71,4 % (41,8 – 86)
								≥ 25 Wo: 5,9 % (–29,7 – 31,7)		
							Comirnaty	2 – 9 Wo: 88 % (65,9 – 95,8)	Comirnaty	≥ 2 Wo: 75,5 % (56,1 – 86,3)
								10 – 14 Wo: 48,5 % (24,3 – 65)		
								15 – 19 Wo: 43,1 % (9,7 – 52)		
								20 – 24 Wo: 36,6 % (0,4 – 59,6)		
								≥ 25 Wo: 34,2 % (–5 – 58,7)		
Buchan[7]	Kanada	Fall-Kontroll-studie im *test-negative-Design*	22.11.2021 bis 19.12.2021	≥ 18	3.442	SARS-CoV-2-Infektion	mRNA	< 60 d: 6 % (–25 – 30)	mRNA	≥ 7 d: 37 % (19 – 50)
								60 – 119 d: –13 % (–38 – 8)	Comirnaty	≥ 7 d: 34 % (16 – 49)
								120 – 179 d: –38 % (–61 – 18)	Spikevax	≥ 7 d: 59 % (16 – 80)
								180 – 239 d: –42 % (–19 – 19)		
								≥ 240 d: –16 % (–62 – 17)		
Ferdi-nands[37]	USA	Fall-Kontroll-studie im *test-negative-Design*	26.08.2021 bis 22.01.2222	≥ 18	24.280	COVID-19-assoziierte Notaufnahme	mRNA-Impfstoff	< 2 Mo: 69 % (62 – 75)	mRNA-Impfstoff	< 2 Mo: 87 % (85 – 88)
								2 – 3 Mo: 50 % (45 – 55)		2 – 3 Mo: 81 % (97 – 82)
								4 Mo: 48 % (41 – 54)		4 Mo: 66 % (59 – 71)
								≥ 5 Mo: 37 % (34 – 40)		
					3.145	COVID-19-assoziierte Hospitali-sierung		< 2 Mo: 71 % (51 – 83)		< 2 Mo: 71 % (51 – 83)
								2 – 3 Mo: 65 % (53 – 74)		2 – 3 Mo: 65 % (53 – 74)
								4 Mo: 58 % (38 – 71)		4 Mo: 58 % (38 – 71)
								≥ 5 Mo: 54 % (48 – 59)		

Tab. 3 | Beobachtungsstudien zur Vakzineeffektivität (VE) einer 1. Auffrischimpfung gegen verschiedene Endpunkte mit einem COVID-19-Impfstoff gegenüber der Omikron-Variante von SARS-CoV-2
GI = Grundimmunisierung; Mo = Monate; Wo = Woche; d = Tage; KI = Konfidenzintervall; 1 Bei negativer VE ist kein Impfschutz nachweisbar

(Fortsetzung Tabelle 3)

Autor	Land	Studien-design	Studien-zeitraum	Alters-gruppe (Jahre)	Einge-schlossene Omikron-Infektions-fälle	Endpunkt	Impfstoff (GI)	VE in Abhängigkeit vom Abstand nach 2 Impf-stoffdosen (95 % KI)[1]	Impfstoff 3. Dosis	VE in Abhängigkeit vom Abstand nach 3 Impf-stoffdosen (95% KI)
Hansen[5]	Däne-mark	Fall-Kontroll-studie (Register-studie)	20.11.2021 bis 12.12.2021	≥ 12	5.767	SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty	≤30 d: 55,2 % (23,5 – 73,7)	Comirnaty	1 – 30 d: 54,6 % (30,4 – 70,4)
								31 – 60 d: 16 % (–20,8 – 41,7)		
								61 – 90 d: 9,8 % (–10,0 – 26,1)		
								90 – 150 d: –76,5 % (–95,3; –59,5)		
							Spikevax	≤ 30 d: 36,7 % (–69,9 – 76,4)		
								31 – 60 d: 30,0 % (–41,3 – 65,4)		
								61 – 90 d: 4,2 % (–30,8 – 29,8)		
								90 – 150 d: –39,3 % (–61,6; –20,0)		
Sheik[4]	Schott-land	Kohorten-studie mit nested Fall-Kontroll-studie im *test-negative-Design*	01.11.2021 bis 19.12.2021	≥ 50	23.840	Symptoma-tische SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria	2 – 9 Wo: 5 % (–98 – 54)	Comirnaty Spikevax	1 Wo: 54 % (46 – 62)
								10 – 14 Wo: 8 % (–76 – 52)		≥ 2 Wo: 57 % (52 – 62)
								15 – 19 Wo: 35 % (–10 – 62)		
								20 – 24 Wo: 4 % (–13 – 19)		
								≥ 25 Wo: 0 % (–)		
Tartof[35]	USA	Fall-Kontroll-studie im *test-negative-Design*	01.12.2021 bis 22.01.2022	≥ 18	9.519	COVID-19-assoziierte Notaufnahme	Comirnaty	< 3 Mo: 60 % (43 – 72)	Comirnaty	< 3 Mo: 78 % (73 – 82)
								3 – 5 Mo: 38 % (21 – 51)		
								≥ 6 Mo: 41 % (32 – 50)		≥ 3 Mo: 48 % (14 – 69)
					6.513	COVID-19-assoziierte Hospita-lisierung	Comirnaty	< 3 Mo: 70 % (41 – 84)	Comirnaty	< 3 Mo: 89 % (83 – 92)
								3 – 5 Mo: 67 % (44 – 80)		≥ 3 Mo: 90 % (57 – 98)
								≥ 6 Mo: 68 % (56 – 76)		
Thomp-son[34]	USA	Fall-Kontroll-studie im *test-negative Design*	16.12.2021 bis 05.01.2022	≥ 18	3.398	COVID-19-assoziierte Notaufnahme	mRNA-Impfstoff	14 – 179 d: 52 % (46 – 58)	mRNA-Impfstoff	≥ 14 d: 82 % (79 – 84)
								≥ 180d: 38 % (32 – 43)		
					174	COVID-19-assoziierte Hospita-lisierung		14 – 179 d: 81 % (65 – 90)		≥ 14 d: 90 % (80 – 94)

Die Studien zeigen, dass die Wirksamkeit der **COVID-19-Grundimmunisierung** gegenüber jeglicher und symptomatischer **Omikron-Infektion im Vergleich zur Wirksamkeit gegen Infektionen durch die Delta-Variante[38] deutlich reduziert ist** (s. Tab. 1). In allen Studien war der Impfschutz nach Grundimmunisierung niedrig und ging zudem über die Zeit noch weiter zurück. Für Vaxzevria (eine Studie[3]) und für mRNA-Impfstoffe (drei Studien[4,5,7]) war wenige Wochen nach vollständiger Grundimmunisierung kein signifikanter Impfschutz mehr gegenüber einer Infektion mit der Omikron-Variante nachweisbar. **Nach der 1. Auffrischimpfung** mit einem mRNA-Impfstoff wurde ein moderater Wiederanstieg der VE zur Verhinderung jeglicher Infektion von 34–59 %[5,7] und zur Verhinderung einer symptomatischen Infektion von 54–75 %[3,4,8] beobachtet. Aktuell sind noch drei Studien aus den USA publiziert worden, die die **VE zur Verhinderung schwerer COVID-19-Erkrankungen durch die Omikron-Variante** bei ≥18-Jährigen untersuchten.[34,35,37] Die Wirksamkeit gegenüber der Verhinderung einer COVID-19-assozzierten Notaufnahme war 6 Monate nach Grundimmunisierung auf 38–41 % zurückgegangen und gegenüber der Verhinderung einer COVID-19-assozzierten Hospitalisierung auf 57–68 %. Durch die 1. Auffrischimpfung wurde die Wirksamkeit der COVID-19-Impfung wieder verbessert. Sie betrug in der Studie von Thompson et al. 82 % zur Verhinderung einer Notaufnahme bzw. 90 % zur Verhinderung einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung.[34] In der Studie von Tartof et al. 76 % (95 % 71–81) zur Verhinderung des Aufsuchens einer Notaufnahme und 89 % (95 % KI: 84–92) zur Verhinderung einer COVID-19-assozzierten Hospitalisierung.[35] In einer Studie wurden als Hinweis auf eine reduzierte Infektiosität nach Auffrischimpfung signifikant höhere mediane Ct-Werte bei 3-mal Geimpften als bei 2-mal Geimpften ermittelt.[8]

Eine ausführlichere Darstellung einiger der hier beschriebenen Studien findet sich in Kapitel 4. „Impfstoffwirksamkeit gegen Omikron-Variante" der Wissenschaftlichen Begründung der STIKO zur Empfehlung der COVID-19-Auffrischimpfung von 12–17-Jährigen mit einem mRNA-Impfstoff (17. Aktualisierung).

4.1.2 Impfschutz bei Gesundheitspersonal

In dem Bericht der britischen Gesundheitsbehörde (UK Health Agency) vom 14.01.2022 wird eine aktualisierte Analyse der SIREN-Studie vorgestellt.[12] Im Rahmen dieser Kohortenstudie wird **Gesundheitspersonal** im Vereinigten Königreich alle 14 Tage mittels SARS-CoV-2-PCR untersucht, um asymptomatische Infektionen zu identifizieren. Die Kohorte umfasst 44.000 Krankenhausmitarbeitende aus landesweit 135 Krankenhäusern. Seit Mitte Dezember 2021 ist die Rate der Erst- und Reinfektionen deutlich angestiegen. In einer Subgruppe (n = 18.464) wurde der Impfschutz von 2 bzw. 3 Impfstoffdosen vor symptomatischen oder asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen im Zeitraum zwischen 01.12.2021 und 04.01.2022, in dem die Omikron-Variante im Vereinigten Königreich dominierte, untersucht. 15.227 (82 %) Teilnehmende waren 3-mal geimpft (mehrheitlich mit Comirnaty), 6.974 (40 %) hatten bereits zuvor eine SARS-CoV-2-Infektion mit einer anderen Variante durchgemacht. In der Gruppe der **Personen mit vorangegangener Infektion** wurde eine VE gegen jegliche Omikron-Infektion bei 2-mal Geimpften von 60 % (95 % KI: 63–75) und bei 3-mal Geimpften von 71 % (95 % KI: 56–82) ermittelt. Bei **Personen ohne vorangegangene Infektion** ist der Impfschutz gegen jegliche Omikron-Infektion weniger gut. Bei 2-mal Geimpften bestand kein signifikanter Schutz (32 %; 95 % KI: –6–57), bei 3-mal Geimpften lag die VE bei 62 % (95 % KI: 41–75).

Die Studie zeigt zum einen das hohe arbeitsbedingte Expositionsrisiko von Gesundheitspersonal im Vereinigten Königreich und zum anderen eine reduzierte VE der Grundimmunisierung und der 1. Auffrischimpfung gegenüber Infektionen mit der Omikron-Variante im Vergleich zur Delta-Variante.[38] Der **Impfschutz vor Omikron-Infektionen** war bei **Personen besser, die** zuvor eine **Infektion mit einer anderen Virusvariante durchgemacht hatten**, und **konnte** im Vergleich zur Grundimmunisierung **durch eine Auffrischimpfung deutlich angehoben werden.**

Daten zur Wirksamkeit gegenüber schweren COVID-19-Erkrankungen durch Omikron-Infektionen und zur Wirksamkeit einer 2. Auffrischimpfung liegen nicht vor.

4.2 Schutzdauer der 1. Auffrischimpfung gegen die Omikron-Variante

4.2.1 Impfschutz und Schutzdauer in der Allgemeinbevölkerung

Die britische Gesundheitsbehörde (UK Health Agency) hat in dem Bericht vom 14.01.2022 zusätzlich erste Ergebnisse zur Schutzdauer der COVID-19-Impfstoffe bei ≥18-Jährigen nach Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung während der Omikron-Zirkulation publiziert.[12,39] Es wurde eine Fall-Kontrollstudie nach dem *test-negative*-Design durchgeführt, um die **VE der COVID-19-Impfung zur Verhinderung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion durch die Omikron-Variante** mit der Effektivität gegenüber Delta-Infektionen zu vergleichen. In der Auswertung wurden Personen berücksichtigt, die im Zeitraum vom 27.11.2021 bis zum 06.01.2022 erkrankt waren und getestet wurden. Anhand des *S-Gene Target*-Status (SGT) erfolgte eine Differenzierung zwischen Omikron- (SGT-negativ) und Delta-Infektionen (SGT-positiv). Zusätzlich wurde das Risiko für einen COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalt unter Berücksichtigung des Impfstatus abgeschätzt; diese Analyse konnte jedoch aufgrund der begrenzten Anzahl an Ereignissen nicht spezifisch für den verabreichten Impfstoff durchgeführt werden.

In die Auswertung wurden 236.023 Personen mit Delta- und 760.647 mit Omikron-Infektion eingeschlossen. Die Effektivität gegenüber Omikron war zu allen Zeitpunkten geringer als gegenüber Delta. Bei Personen, die eine 2-malige Vaxzevria-Impfung erhalten hatten, reduzierte sich die Effektivität gegen eine symptomatische Omikron-Infektion von 45–50 % ab 2 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung auf nahezu keinen Impfschutz ab 20 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung. Bei Personen nach 2-maliger Comirnaty- oder Spikevax-Impfung ging die Effektivität im gleichen Zeitraum von 65–70 % auf etwa 10 % zurück. Der **Impfschutz gegen eine symptomatische Omikron-Infektion** erreichte 2–4 Wochen nach der 1. Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff wieder eine Effektivität von 65–75 %. Im weiteren Verlauf zeigte sich jedoch auch nach Auffrischimpfung ein deutliches *Waning*; 5–9 Wochen **nach Auffrischimpfung** betrug die Effektivität 55–65 % und nach mehr als 10 Wochen nur noch 45–50 %. **Eine aktualisierte Auswertung zeigt, dass nach mehr als 15 Wochen die Effektivität nur noch 25–40 % betrug.**[39] Eine 1-malige COVID-19-Impfung reduzierte das **Hospitalisierungsrisiko** von symptomatischen Omikron-Fällen um 43 %, eine 2-malige Impfung um 55 % (2–24 Wochen nach 2-maliger Impfung) bzw. um 40 % (≥25 Wochen nach 2-maliger Impfung). Nach einer Auffrischimpfung betrug das *hazard risk ratio* 0,26 (95 % KI: 0,19–0,35) ab 2 Wochen nach Impfung und stieg **innerhalb von 10 Wochen auf 0,34 (95 % KI: 0,26–0,44)**. Unter Berücksichtigung des Risikos für eine symptomatische Infektion und des Risikos für Hospitalisierung berechneten die Autoren die **VE einer 1. Auffrischimpfung zur Verhinderung der COVID-19-bedingten Hospitalisierung.** Die VE nimmt von 92 % (95 % KI: 89–94) 2–4 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis auf 83 % (95 % KI: 78–87) nach ≥10 Wochen signifikant ab.

Diese Ergebnisse werden durch eine US-amerikanischen Fall-Kontrollstudie nach dem *test-negative*-Design bestätigt, die die Effektivität und Schutzdauer der Auffrischimpfung gegenüber der Verhinderung von schweren COVID-19-Erkrankungen (COVID-19-assoziierte Notaufnahmen und COVID-19-assoziierte Hospitalisierungen) durch die Omikron-Variante in der ≥18-jährigen Allgemeinbevölkerung untersucht.[37] Die VE zur Verhinderung einer Notaufnahme aufgrund einer COVID-19-Erkrankung reduzierte sich signifikant von 87 % (95 % KI: 85–88) im Zeitraum von 2 Monaten nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis auf 66 % (95 % KI: 59–71) nach 4 Monaten. Gegenüber der Verhinderung einer COVID-19-assoziirten Hospitalisierung ging die Effektivität im selben Zeitraum ebenfalls signifikant von 91 % (95 % KI: 88–93) auf 78 % (95 % KI: 67–85) zurück.

4.2.2 Impfschutz und Schutzdauer bei ≥65-Jährigen und Immundefizienten

Eine Fall-Kontrollstudie nach dem *test-negative*-Design aus dem **Vereinigten Königreich** untersuchte die Effektivität einer 2- und 3-maligen COVID-19-Impfung zur Verhinderung einer **symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion und einer COVID-19 bedingten Hospitalisierung bei ≥65-Jährigen.**[11] In der Studie wurde der Impfschutz von Vaxzevria und Comirnaty als Grundimmunisierung über einen Zeitraum

von >25 Wochen nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis und von Comirnaty und Spikevax als Auffrischimpfung über >10 Wochen hinsichtlich der Verhinderung einer Delta- und Omikron-Infektion verglichen. Eingeschlossen wurden Personen, die zwischen dem 27.11.2021 und dem 31.12.2021 symptomatisch waren. Die Ergebnisse müssen aufgrund der geringen Fallzahl mit Vorsicht interpretiert werden.

In allen untersuchten Zeitabschnitten war die Wirksamkeit zum Schutz vor Omikron-Infektionen geringer als vor Delta-Infektionen. Die **Effektivität gegen eine symptomatische Infektion** reduzierte sich bei ≥65-jährigen Personen, die eine Grundimmunisierung mit Vaxzevria und eine Auffrischimpfung mit Comirnaty bekommen hatten, von 65 % im Zeitraum von 2–4 Wochen nach der 1. Auffrischimpfung auf 48 % 5–9 Wochen nach Auffrischimpfung und 32 % nach 10 und mehr Wochen. Bei Personen, die eine Grundimmunisierung und eine 1. Auffrischimpfung mit Comirnaty bekommen hatten, ging die VE von 65 % im Zeitraum von 2–4 Wochen auf 49 % 5–9 Wochen nach Auffrischimpfung und 31 % nach 10 und mehr Wochen zurück. Bei Personen, die eine Grundimmunisierung mit Comirnaty und eine Auffrischimpfung mit Moderna bekommen hatten, ging die Effektivität von 70 % 2–4 Wochen nach Auffrischimpfung auf 57 % 5–9 Wochen nach Auffrischimpfung zurück.

Im Beobachtungszeitraum traten 98 Krankenhausaufenthalte bei 3-mal geimpften Personen auf. Die Wirksamkeit gegen eine COVID-19-bedingte Hospitalisierung durch die Omikron-Variante betrug 2–9 Wochen nach Erhalt der Auffrischimpfung 94 % (95 % KI: 89–97) und ging auf 89 % (95 % KI: 80–95 %) nach 10 und mehr Wochen zurück.

In einer **US-amerikanischen Studie** nach dem *test-negative*-Design wurde **die Effektivität von Spikevax** bei ≥18-Jährigen **gegenüber symptomatischer und asymptomatischer Omikron-Infektionen** untersucht.[13] In dieser Studie wurden auch Wirksamkeiten in den Altersgruppen <65 und **≥65 Jahre** differenziert betrachtet sowie die VE bei Immungesunden und **Immundefizienten**. Eingeschlossen wurden Mitglieder einer großen US-amerikanischen Krankenversicherung (Kaiser Permanente Southern California), bei denen im Zeitraum vom 06.12.2021 – 23.12.2021 eine SARS-CoV-2-Infektion mittels RT-PCR diagnostiziert worden war. Als Kontrollen wurden zum Vergleich negativ Getestete desselben Alters aus demselben Zeitraum nach Geschlecht, Ethnie und Abnahmedatum des Abstrichs ausgewählt.

In der Analyse wurden 6.657 SARS-CoV-2-Infizierte berücksichtigt (2.926 mit Delta- und 3.731 mit Omikron-Infektion). Darunter waren 3.144 (47,2 %) geimpft (886 mit Delta- und 2.258 mit Omikron-Infektion; Impfstatus: 1-malig n=100, 2-malig n=2.648 und 3-malig n=396). Omikron-Fälle waren insgesamt jünger und hatten häufiger bereits eine SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese. Von den 2- bzw. 3-mal Geimpften mit Omikron-Infektion gehörten 73,9 % bzw. 73,2 % in die Altersgruppe der 18–44-Jährigen, wohingegen es bei den 2- bzw. 3-mal Geimpften mit Delta-Infektion 59,2 % und 61,4 % waren. Eine COVID-19-Erkrankung in der Anamnese hatten 13,0 % bzw. 14,9 % der 2- bzw. 3-mal Geimpften mit Omikron-Infektion im Vergleich zu 1,7 % und 2,2 % der 2- bzw. 3-mal Geimpften mit Delta-Infektion durchgemacht.

Die VE gegen Omikron-Infektionen war unabhängig von der Anzahl verabreichter Impfstoffdosen geringer als die gegen Delta. Die Wirksamkeit einer 3-maligen Impfung gegen Infektionen durch die Delta-Variante betrug 95,2 % (95 % KI: 93,4–96,4) und gegen die Omikron-Variante 62,5 % (95 % KI: 56,2–67,9). Wenn die 1. Auffrischimpfung weniger lang zurücklag (Median in Tagen zwischen Impfung und Infektion: 36 Tage), war die Effektivität der 3-maligen Impfung gegen Omikron besser (63,6 %, 95 % KI: 57,4–68,9) als wenn die Impfung schon wesentlich länger (Median in Tagen zwischen Impfung und Infektion: 103 Tage) zurücklag (39,1 %; 95 % KI: 3,8–61,5). Die VE einer 1. Auffrischimpfung gegen Omikron betrug bei <65-Jährigen 63,1 % (95 % KI: 56,6–68,6) und bei ≥65-Jährigen 57,1 % (95 % KI: 14,2–78,6). **Bei Immundefizienten war die Effektivität deutlich geringer (11,5 %; 95 % KI: 0,0–66,5) als bei Immungesunden (63,6 %; 95 % KI: 57,4–68,9).** Für eine Berechnung der Wirksamkeit hinsichtlich der Verhinderung von COVID-19-bedingten Hospitalisierungen war die beobachtete Fallzahl zu gering.

Auf Basis von mehreren Studien zur Schutzdauer der Auffrischimpfung kann zusammenfassend festgestellt werden, dass **der Impfschutz einer 1. Auffrischimpfung zur Verhinderung von symptomatischen Omikron-Infektion insgesamt geringer ist als gegenüber Delta-Infektionen.** Etwa 2–4 Wochen nach der Auffrischimpfung wird unabhängig vom verwendeten mRNA-Impfstoff das Maximum der Wirksamkeit zur Verhinderung einer symptomatischen Omikron-Infektion mit etwa 70 % erreicht. Es liegt im Allgemeinen deutlich niedriger als das der Effektivität gegen Delta-Infektionen und nimmt im bisher überblickten Zeitverlauf über 10 Wochen wieder ab. Das *Waning* fällt jedoch im Vergleich zum *Waning* nach einer 2-maliger Impfung weniger deutlich aus. Die **Auffrischimpfung mit Spikevax zeigt im Vergleich zu Comirnaty eine etwas bessere Wirksamkeit.** Die Effektivität zur Verhinderung einer Omikron-bedingten Hospitalisierung wird nach Auffrischimpfung auf ein Niveau von > 90 % angehoben, nimmt jedoch ebenfalls mit der Zeit signifikant ab. Bei > 65-Jährigen kann man auf Basis der Daten vermuten, dass die VE gegenüber der Verhinderung symptomatischer Omikron-Infektionen nach Auffrischimpfung niedriger ausfällt und auch schneller abnimmt. Zur Dauer des Impfschutzes über mehr als 10 Wochen nach Auffrischimpfung liegen noch keine Daten vor.

4.3 Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit der 2. Auffrischimpfung

Nachdem Ende des Jahres 2021 mit dem Auftreten der Omikron-Variante die Zahl der SARS-CoV-2-Infektionen in Israel rasant zugenommen hatte, wurde am 02.01.2022 mit der Impfkampagne zur 2. Auffrischimpfung begonnen. Eine 2. Auffrischimpfung mit Comirnaty war anfangs für Personen im Alter ≥ 60 Jahre empfohlen, deren 1. Auffrischimpfung mindestens 4 Monate zurücklag. Bis Mitte Januar 2022 wurden im Rahmen der Impfkampagne zur 4. Impfstoffdosis in Israel mehr als 550.000 Personen im Alter über 60 Jahren geimpft. Die Impfung wurde im Allgemeinen gut vertragen; es wurden einzelne lokale und systemische Impfreaktionen beobachtet. Sicherheitssignale traten nicht auf.[40]

In einer als *Preprint* veröffentlichten Studie wurden die ersten Ergebnisse zum Impact der 2. Auffrischimpfung in Israel für den Zeitraum vom 15.01.–27.01.2022 vorgelegt.[19] Die Analyse umfasst die Daten von >1,13 Mio. Personen ≥ 60 Jahre, die bis zum 01.01.2022 bereits 3 Impfstoffdosen erhalten hatten und für eine 2. Auffrischimpfung in Frage kamen. Es wurde die Rate der laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektionen und schweren COVID-19-Erkrankungen zwischen Personen, die 3 Impfstoffdosen erhalten hatten mit denen verglichen, die vor ≥ 12 Tagen eine 4. Comirnaty-Dosis erhalten hatten. Die Rate der laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektionen war nach 4. Impfung 2-fach niedriger (95 % KI: 2,0–2,1) und die Rate der schweren COVID-19-Erkrankungen 4,3-fach (95 % KI: 2,4–7,6) niedriger. Die adjustierten Ratenunterschiede pro 100.000 Personentage betrugen zwischen den 4-fach und 3-fach Geimpften 279 (95 % KI: 271–287) für SARS-CoV-2-Infektionen und 3,8 (95 % KI: 2,8–4,8) für schwere COVID-19-Erkrankungen. Über den längerfristigen Schutz einer 4. Impfung ist noch keine Aussage möglich.

5. Transmission von Omikron- im Vergleich zu Delta-Infektionen

Eine **dänische Studie** untersuchte anhand von Registerdaten die Übertragungsdynamik von Omikron-Infektionen in dänischen Haushalten im Dezember 2021 (09.–19.12.2021) und bestimmte die sekundären Erkrankungsraten *(Secondary Attack Rate;* SAR*)*.[26] Die SARS-CoV-2-Infektionen wurden mittels variantenspezifischer PCR gesichert. Es wurden 11.937 Haushalte mit primären SARS-CoV-2-Infektionen (9.712 Delta- und 2.225 Omikron-Infektionen) in der Analyse berücksichtigt und 6.397 sekundäre Folgeinfektionen im Zeitraum von 1–7 Tagen nach dem Infektionsnachweis bei der Indexperson beobachtet. Unter den eingeschlossenen geimpften Personen hatten 85 % Comirnaty, 14 % Spikevax und 1 % die COVID-19 Vaccine Janssen erhalten. Die SAR betrug unabhängig vom Impfstatus und über alle Altersgruppen nach Omikron-Infektionen 31 % und nach Delta-Infektionen 21 %. Beim Vergleich von Haushalten mit einer mit der Omikron-Variante infizierten Indexperson zu Haushalten mit Delta-Infektion zeigte sich für ungeimpfte Personen kein Risikounterschied hinsichtlich des Auftretens von Sekundärinfektionen (OR: 1,17; 95 % KI: 0,99–1,38). **Vollständig grundimmunisierte Per-**

sonen und Personen nach Auffrischimpfung waren sowohl für Delta- als auch für Omikron-Infektionen weniger empfänglich als Ungeimpfte. Personen mit Auffrischimpfung hatten eine reduzierte (OR: 0,72; 95 % KI: 0,56–0,92) und Ungeimpfte eine erhöhte (OR: 1,41; 95 % KI: 1,27–1,57) Übertragungswahrscheinlichkeit für beide Varianten im Vergleich zu vollständig Grundimmunisierten. Die Ct-Werte der Indexfälle für die beiden Virusvarianten unterschieden sich nicht wesentlich; der Median betrug für Omikron 27,2 und für Delta 28,3.

In der Zusammenschau zeigen die Studienergebnisse, dass die **Omikron-Variante für vollständig grundimmunisierte Personen und für Personen mit Auffrischungsimpfung 2,6-fach bzw. 3,6-fach infektiöser ist als die Delta-Variante**, während bei nicht geimpften Haushaltspersonen kaum ein Unterschied in der Empfänglichkeit gegenüber der Delta- versus Omikron-Variante zu sehen war. Diese Beobachtungen legen nahe, dass sich die Omikron-Variante primär durch Immunevasion und auch durch eine inhärente höhere Infektiosität rapide verbreitet. Die Daten unterstreichen die Schutzwirkung einer Auffrischimpfung gegenüber Infektionen mit der Omikron-Variante, wobei die Studie aufgrund der kurzen Beobachtungszeit keine Aussage zur Schutzdauer zulässt.

Studienergebnisse zur Transmissionsreduktion durch eine 2. Auffrischimpfung liegen nicht vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass durch die nachgewiesene Verhinderung von SARS-CoV-2-Infektionen auch eine gewisse Reduktion der Transmission erreicht werden kann.

6. Sicherheit und Verträglichkeit der 2. Auffrischimpfung

Zur Verträglichkeit der 2. Auffrischimpfung gibt es noch keine publizierten Daten. Die mündlich vorab mitgeteilten Ergebnisse aus Israel bei 550.000 Personen mit 4. Impfung[40] unterstützen die Annahme, dass die 2. Auffrischimpfung vergleichbar gut vertragen wird wie die 1. Auffrischimpfung. In den Zulassungsstudien für Auffrischimpfungen waren Frequenz und Ausprägung der Lokalreaktionen und der systemischen Reaktionen nach einer 1. Auffrischimpfung mit denen nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis Comirnaty bzw. Spikevax vergleichbar.[41,42] Es sind keine Signale zur Sicherheit der 2. Auffrischimpfung detektiert worden.[40]

7. Fazit und Impfempfehlung

Omikron-Infektionen zeichnen sich im Vergleich zu Infektionen durch andere SARS-CoV-2-Varianten durch eine geringere Krankheitsschwere aus. Ältere Personen ≥70 Jahre und schwer immundefiziente Menschen haben jedoch weiterhin das höchste Risiko an COVID-19 schwer zu erkranken und zu versterben.

Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit der mRNA-COVID-19-Impfstoffe legen nahe, dass die Effektivität einer 1. Auffrischimpfung gegenüber symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen der Omikron-Variante signifikant niedriger ist als gegenüber Infektionen mit anderen bisher zirkulierenden Virusvarianten. Zudem ist der Impfschutz nur von begrenzter Dauer und nimmt kontinuierlich ab. Auch schwere Omikron-Infektionen können insbesondere bei >70-Jährigen und Immundefizienten weniger effektiv verhindert werden als bei Jüngeren und Immungesunden. Zu bedenken ist auch, dass ältere Menschen und Immundefiziente bei der Einhaltung von Hygieneschutzmaßnahmen erfahrungsgemäß sorgfältiger sind als jüngere Personen, was möglicherweise sogar zu einer Unterschätzung der Abnahme ihres Impfschutzes nach 1. Auffrischimpfung in den vorgestellten Studien geführt hat.

Trotz der insgesamt geringeren Krankheitsschwere bei Omikron-Infektionen ist aufgrund der aktuell extrem hohen Fallzahlen mit einer beträchtlichen Anzahl schwerer Erkrankungsfälle zu rechnen. Überlastungen der medizinischen Behandlungskapazitäten und der kritischen Infrastruktur aufgrund der umfangreichen Isolations- und Quarantänemaßnahmen können nicht ausgeschlossen werden.

Die STIKO empfiehlt nach abgeschlossener COVID-19 Grundimmunisierung und erfolgter 1. Auffrischimpfung eine **2. Auffrischimpfung** für (i) **Menschen ab dem Alter von 70 Jahren**, (ii) **BewohnerInnen und Betreute in Einrichtungen der Pflege** sowie für Personen mit einem erhöhten Risiko für

einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe und (iii) **Menschen mit ID** ab dem Alter von 5 Jahren. Zusätzlich wird (iv) **Tätigen in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen**, insbesondere solchen **mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt**, die arbeitsbedingt besonders exponiert sind, eine 2. Auffrischimpfung empfohlen.

Ziel einer 2. Auffrischimpfung für besonders gesundheitlich gefährdete Personengruppen ist die Verhinderung **von schweren COVID-19-Verläufen und Tod.** Mit einer 2. Auffrischimpfung für Personal in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen mit PatientenInnenkontakt könnte zum einen ein verbesserter **individueller Schutz bei besonders hohem Expositionsrisiko**, zum anderen die **Aufrechterhaltung der medizinischen und pflegerischen Versorgung** durch **Verringerung von Isolation und Quarantänemaßnahmen** erzielt werden. Ebenfalls soll die **Transmission von SARS-CoV-2 auf gesundheitlich gefährdete Personen** reduziert werden.

Bei Personen der oben genannten Gruppen, die **nach erfolgter COVID-19-Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht** haben, wird vorerst **keine weitere Impfung** mit den aktuell verfügbaren COVID-19-Impfstoffen empfohlen.

Die STIKO empfiehlt für die Durchführung der **2. Auffrischimpfung**, ebenso wie für die 1. Auffrischimpfung, in der Regel einen **mRNA-Impfstoff** zu verwenden. Vorzugsweise soll es der mRNA-Impfstoff sein, der bei der Grundimmunisierung bzw. der 1. Auffrischimpfung zur Anwendung kam. Bei immundefizienten Menschen ab einem Alter von 30 Jahren soll bei dem Einsatz von Spikevax die hohe Dosierung des Impfstoffs (100 µg) verwendet werden.

Bezüglich des **Impfabstands** wird empfohlen,

- bei **≥ 70-Jährigen, BewohnerInnen und Betreuten in Einrichtungen der Pflege** sowie bei Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe und bei **immundefizienten Menschen** die 2. Auffrischimpfung **frühestens 3 Monate nach der 1. Auffrischimpfung** durchzuführen.
- bei **Tätigen in medizinischen Einrichtungen und Einrichtungen der Pflege** die 2. Auffrischimpfung **frühestens 6 Monate nach der 1. Auffrischimpfung zu verabreichen.** Die STIKO geht davon aus, dass bei immungesunden Personen der Impfschutz nach der 1. Auffrischimpfung besser und ein längerer Impfabstand für den Langzeitschutz immunologisch günstiger ist. In begründeten Einzelfällen kann die 2. Auffrischimpfung auch bereits nach frühestens 3 Monaten erwogen werden.

Die STIKO ruft alle bisher Nicht-Geimpften und Personen ≥ 12 Jahren, die ihre 1. Auffrischimpfung noch nicht erhalten haben, dringend auf, das COVID-19-Impfangebot wahrzunehmen.

Die STIKO rät dringend, sich weiterhin an **COVID-19-Hygienemaßnahmen (AHA-L-Regeln: Abstand, Hygiene, Alltag mit Maske + Lüften)** zu halten. Dies **gilt auch für geimpfte Personen**, da auch sie SARS-CoV-2 übertragen können.

Literatur

1 Ferguson N, Hinsley W, Volz E on behalf of the Imperial College COVID-19 response team. Report 50 – Hospitalisation risk for Omicron cases in England. (22.12.2021), online verfügbar unter https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-50-severity-omicron/ (zuletzt aufgesucht am 03.01.2021)

2 UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical briefing: Update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) 31 December 2021; Online verfügbar unter: https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings (zuletzt aufgesucht am 05.01.2022).

3 Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B. 1.1. 529) variant of concern, Preprint vom 14.12.2021 online verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/12/14/2021.12.14.21267615.full.pdf (zuletzt aufgesucht am 05.01.2021). MedRxiv. 2021.

4 Sheikh A, Kerr, S, Woolhouse, M, McMenamin, J & Robertson, C,. Severity of Omicron variant of concern and vaccine effectiveness against symptomatic disease: national cohort with nested test negative design study in Scotland; Preprint vom 22.12.2021, online verfügbar unter https://www.research.ed.ac.uk/files/245818096/Severity_of_Omicron_variant_of_concern_and_vaccine_effectiveness_against_symptomatic_disease.pdf- (zuletzt aufgesucht am 03.01.2021)

5 Hansen CH, Schelde AB, Moustsen-Helms IR, Emborg H-D, Krause TG, Mølbak K, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study. Als preprint vom 22.12.2021 onilne verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.20.21267966v2 (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). medRxiv. 2021.

6 Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker L-G, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. N Engl J Med. 2021.

7 Buchan SA, Chung H, Brown KA, Austin PC, Fell DB, Gubbay J, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection; Als preprint vom 22.12.2021 online verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.30.21268565v1 (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). medRxiv. 2022:2021.12. 30.21268565.

8 Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. JAMA. 2022.

9 Crotty F, Watson R, Lim WK. Nursing homes: the titanic of cruise ships – will residential aged care facilities survive the coronavirus disease 2019 pandemic? Intern Med J. 2020.

10 Muhsen K, Maimon N, Mizrahi A, Varticovschi B, Bodenheimer O, Gelbshtein U, et al. Effects of BNT162b2 Covid-19 vaccine booster in long-term care facilities in Israel. N Engl J Med. 2021.

11 UK Health Security Agency. Effectiveness of 3 doses of COVID-19 vaccines against symptomatic COVID-19 and hospitalisation in adults aged 65 years and older, online verfügbar seit 07.01.2022 unter https://khub.net/documents/135939561/338928724/Effectiveness+of+3+doses+of+COVID-19+vaccines+against+symptomatic+COVID-19+and+hospitalisation+in+adults+aged+65+years+and+older.pdf/ab8f3558-1e16-465c-4b92-56334b6a832a (zuletzt aufgerufen am 18.01.2022.

12 UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 34, 14 January 2022; online verfügbar unter https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1046853/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf (zuletzt aufgesucht am 31.01.2022).

13 Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, Sy LS, Talarico CA, Tian Y, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 omicron and delta variants; Preprint vom 08.01.2022 online verfügbar unter: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.07.22268919v1 (zuletzt aufgesucht am 18.01.2022). medRxiv. 2022:2022.01.07.22268919.

14 Burki TK. Fourth dose of COVID-19 vaccines in Israel. The Lancet Respiratory Medicine.

15 Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California; Als preprint vom 28.12.2021 online verfügbar utner https://www.me-

drxiv.org/content/10.1101/2022.01.11.22269045v1 (zuletzt aufgesucht am 14.01.2022).

16 Madhi SA, Kwatra G, Myers JE, Jassat W, Dhar N, Mukendi CK, et al. South African Population Immunity and Severe Covid-19 with Omicron Variant. Preprint vom 27.01.2022 online verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.20.21268096v2 (zuletzt aufgesucht am 17.02.2022).

17 Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. The Lancet. 2022;399(10323):437-46.

18 Iacobucci G. Covid-19: New UK variant may be linked to increased death rate, early data indicate. BMJ. 2021;372:n230.

19 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, et al. Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel, Preprint vom 1.02.2022 online verfügbar unter: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.01.22270232v1.full.pdf (zuletzt aufgesucht am 02.02.20222. medRxiv. 2022:2022.02.01.22270232.

20 Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 10.02.2022, (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jan_2022/2022-02-10-de.pdf?__blob=publicationFile) zuletzt aufgesucht am 10.02.2022.

21 Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 27.01.2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-01-27.pdf?__blob=publicationFile? (zuletzt aufgesucht am 28.01.2022).

22 Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 10.02.2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-02-10.pdf?__blob=publicationFile? (zuletzt aufgesucht am 10.02.2022).

23 Robert Koch-Institut. Inzidenzen der symptomatischen und hospitalisierten COVID-19-Fälle nach Impfstatus (Tabelle jeden Donnerstag aktualisiert). Online verfügbar utner https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Inzidenz_Impfstatus.html (zuletzt aufgesucht am 28.01.2022)

24 Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. Int J Epidemiol. 1993;22(4):742-6.

25 Robert Koch-Institut. Monitoring von COVID-19 und der Impfsituation in Langzeitpflegeeinrichtungen; 2.Bericht vom 14.01.2022; online Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Bericht2_Monitoring_COVID-19_Langzeitpflegeeinrichtungen.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt aufgesucht am 24.01.2022)

26 Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households; Preprint vom 27.12.2021, online verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.27.21268278v1 (zuletzt aufgesucht am 03.01.2022). medRxiv. 2021:2021.12.27.21268278. medRxiv. 2021:2021.12.27.21268278.

27 Callaway E, Ledford H. How bad is Omicron? What scientists know so far. Nature. 2021;600(7888):197-9.

28 Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. Preprint vom 08.12.2021 online verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.07.21267432v1 (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). medRxiv. 2021:2021.12.07.21267432.

29 Rössler A, Riepler L, Bante D, Laer Dv, Kimpel J. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals. Als preprint vom 11.12.2021 online verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.08.21267491v1 (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). medRxiv. 2021:2021.12.08.21267491.

30 Doria-Rose NA, Shen X, Schmidt SD, O'Dell S, McDanal C, Feng W, et al. Booster of mRNA-1273 Strengthens SARS-CoV-2 Omicron Neutralization. Als preprint vmo 20.12.2021 online verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.15.21267805v2 (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). medRxiv. 2021:2021.12.15.21267805.

31 Dejnirattisai W, Shaw RH, Supasa P, Liu C, Stuart AS, Pollard AJ, et al. Reduced neutralisation of SARS-CoV-2 omicron B. 1.1. 529 variant by post-immunisation serum. Als preprint vom 11.12.2021 online verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.10.21267534v1.full.pdf (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). The Lancet. 2021.

32 Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N, Brown KA. Early estimates of SARS-CoV-2 Omicron variant severity based on a matched cohort study, Ontario, Canada; Preprint vom 02.01.2022 online verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.24.21268382v2 (zuletzt aufgesucht am 21.01.2022). medRxiv. 2022:2021.12.24.21268382.

33 Wang L, Berger NA, davis PB, Kaelber DC, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. Preprint vom 02.01.2022 online verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.30.21268495v1 (zuletzt aufgesucht am 15.02.2022).

34 Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, Rowley EA, Griggs EP, Gaglani M, et al. Effectiveness of a third dose of mRNA vaccines against COVID-19 – associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among adults during periods of Delta and Omicron variant predominance – VISION Network, 10 States, August 2021 – January 2022.

35 Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Xie F, Ackerson BK, et al. BNT162b2 (Pfizer – Biontech) mRNA COVID-19 Vaccine Against Omicron-Related Hospital and Emergency Department Admission in a Large US Health System: A Test-Negative Design; onine verfügbar unter: https://ssrn.com/abstract=4011905. Available at SSRN 4011905.

36 Danza P KT, Haddix M, et al. SARS-CoV-2 Infection and Hospitalization Among Adults Aged ≥18 Years, by Vaccination Status, Before and During SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance – Los Angeles County, California, November 7, 2021 – January 8,. MMWR. 2022.

37 Ferdinands JM RS, Dixon BE, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19 – Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance – VISION Network, 10 States, August 2021 – January 2022. MMWR (11 February 2022) 2022.

38 Harder T, Külper-Schiek W, Reda S, Treskova-Schwarzbach M, Koch J, Vygen-Bonnet S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection with the Delta (B.1.617.2) variant: second interim results of a living systematic review and meta-analysis, 1 January to 25 August 2021. Eurosurveillance. 2021;26(41):2100920.

39 UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report; Week 4, 27. January 2020; https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050721/Vaccine-surveillance-report-week-4.pdf (zuletzt aufgesucht am 01.02.2022).

40 Israel Ministry of Health PHS, Division of Epidemiology,. COVID-19 vaccine safety – ISRAEL, (Data updated 31. January 2022); online verfügbar unter: https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_31012022.pdf; (zuletzt aufgesucht am 14.02.2022).

41 European Medical Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European public assessment report (EPAR) Spikevax; online verügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax; (zuletzt aufgesucht am 24.01.2022).

42 Euopean Medical Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European public assessment report (EPAR) Comirnaty; online verügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty (zuletzt aufgesucht am 21.10.2021).

Autorinnen und Autoren

[a)] Dr. Judith Koch | [a)] Dr. Sabine Vygen-Bonnet | [b)] Prof. Dr. Christian Bogdan | [b)] Prof. Dr. Gerd Burchard | [b)] Prof. Dr. Edeltraut Garbe | [b)] Prof. Dr. Ulrich Heininger | [b)] Prof. Dr. Eva Hummers | [a)] Dr. Kerstin Kling | [b)] Prof. Dr. Rüdiger von Kries | [b)] Dr. Thomas Ledig | [b)] Dr. Martina Littmann | [b)] Prof. Dr. Joerg Meerpohl | [b)] Prof. Dr. Thomas Mertens | [c)] Dr. Heidi Meyer | [a)] Nita Perumal | [b)] Dr. Marianne Röbl-Mathieu | [b)] Prof. Dr. Marianne van der Sande| [a)] Dr. Viktoria Schönfeld | [a)] Dr. Annika Steffen | [b)] Dr. Martin Terhardt | [b)] Prof. Dr. Klaus Überla | [a)] PD Dr. Ole Wichmann | [b)] Prof. Dr. Sabine Wicker | [b)] Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt | [b)] Dipl.-Med. Gudrun Widders | [b)] Prof. Dr. Fred Zepp

[a] Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention
[b] Mitglied der STIKO
[c] Paul-Ehrlich-Institut

Korrespondenz: STIKO-Geschaeftsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heininger U, Hummers E, Kling K, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Perumal N, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Schönfeld V, Steffen A, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: STIKO-Empfehlung zur 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2022;7:41-57 | DOI 10.25646/9737

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Fred Zepp leitet das Data Safety Monitoring Board (DSMB) des nCoV Projektes zur Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität des SARS-CoV-2-mRNA-Impftsoffs von Curevac; er hat an der Beratung und Beschlussfassung der Empfehlung nicht teilgenommen. Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Entdeckung eines Pseudoausbruches mit Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii*

Einleitung

Im November und Dezember 2020 wurde am Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Gramnegative Krankenhauserreger das gehäufte Auftreten von Isolaten des *Acinetobacter baumannii*-Komplex mit Carbapenemresistenz beobachtet. Innerhalb von zwei Wochen waren 15 Isolate aus acht verschiedenen Bundesländern (BW, BY, BE, HH, NI, NW, SH, TH) eingesendet worden.

Aufgrund des Verdachts eines bundesweiten Ausbruchs wurde zusammen mit Fachgebiet 37 Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch des Robert Koch-Instituts (RKI) eine Ausbruchsuntersuchung begonnen.

Methoden

Nach phänotypischer und genotypischer Resistenztestung wurden die Isolate mittels Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) auf klonale Verwandtschaft untersucht.

Die jeweiligen Probenbegleitinformationen (wie Probenmaterial, Patienteninformationen, Fachabteilung/Praxis etc.) der Isolate wurden ausgewertet. Sofern möglich, wurden die Kontaktdaten der einsendenden Einrichtungen sowie die Teilnahme an Ringversuchen ermittelt. Mit Unterstützung der Landesstellen der zwei Bundesländer mit den meisten einsendenden Einrichtungen (BE und NI) konnten die Proben und Begleitinformationen überprüft werden.

Ergebnisse

Als Untersuchungsmaterial wurde bei 12 der 15 eingesandten Isolate Urin angegeben. Nur ein Isolat war als Ringversuchsstamm deklariert. Die klonale Verwandtschaft aller Isolate konnte mittels PFGE bestätigt werden. Außerhalb des hier betrachteten Zeitraumes untersuchte Isolate mit IS*Aba1* upstream von $bla_{\text{OXA-51}}$ zeigten deutlich unterschiedliche Muster in der PFGE. Die Diagnostiklabore bestätigten, dass alle 15 eingesandten Isolate von urologischen oder gynäkologischen Praxen mit eigenen Laboren zur Bestätigung oder weiterführender Untersuchung an die jeweiligen Diagnostiklabore versandt worden waren. Die meisten der Praxen hatten zur Qualitätssicherung ihrer eigenen Labore auch an dem Ringversuch B im Herbst 2020 teilgenommen. Insgesamt sieben Praxen, die acht der Isolate eingesendet hatten, konnten kontaktiert werden. Für sechs dieser acht Isolate konnte eine fehlerhafte Kennzeichnung der Proben für den Versand an das mikrobiologische Labor ermittelt werden, von zwei der befragten Labore wurden die Rückfragen nicht abschließend beantwortet.

Die Insertion von IS*Aba1* upstream von $bla_{\text{OXA-51}}$ führt zu einer Überexpression der natürlichen OXA-51-Carbapenemase von *Acinetobacter baumannii*. Dadurch wird die Carbapenemresistenz auch in Routinetests erkennbar, wobei allerdings nicht notwendig Resistenzen gegen Meropenem und Imipenem offensichtlich sein müssen. Dieser Mechanismus ist seltener für eine Carbapenemresistenz verantwortlich als die plasmidkodierten Carbapenemasen OXA-23 oder OXA-72 und wurde genau deshalb in den Ringversuchen verwendet. Ein gehäuftes Auftreten dieser Insertion bei Stämmen, die ans NRZ zur Carbapenemasedetektion gesandt wurden, hat dort zu einem Ausbruchssignal geführt, weswegen auch unmittelbar das RKI einbezogen wurde.

Die Ermittlungen ergaben keine andere Erklärung für die Häufung der Stämme, als dass Ringversuchsisolate mit nicht korrekten Probenbegleitinformationen von teilnehmenden Praxen an Diagnostiklabore und von dort weiter an das NRZ gesendet wurden. Nachdem die Befragung von sieben Praxen keine Hinweise auf Infektionen bei Patientinnen und Patienten und damit auf einen Ausbruch ergeben hat, wurde auf weitere Befragungen verzichtet. Wir ge-

hen davon aus, dass es sich bei der beobachteten Häufung um einen Pseudoausbruch gehandelt hat.

Das Geschehen zeigt, dass auch kleinere überregionale Ausbrüche durch die enge Zusammenarbeit vom NRZ und dem RKI erkannt und aufgeklärt werden können. Eine vollständige und korrekte Bereitstellung von Probenbegleitinformationen für das NRZ ist dabei hilfreich. Der Aufwand für solche Ermittlungen ist u. a. durch die notwendige Beteiligung verschiedener Strukturen des öffentlichen Gesundheitsdienstes beträchtlich und personalintensiv.

Autorinnen und Autoren

[a] Prof. Dr. Sören Gatermann | [b] Dr. Stefan Ziesing | [a] Dr. Jessica Eisfeld | [a] Dr. Jennifer Schauer | [a] Dr. Niels Pfennigwerth | [a] Dr. Jörg B. Hans | [c] Dr. Claudia Ruscher | [d] Tim Eckmanns | [d] Dr. Anja von Laer | [d] Dr. Sebastian Haller

[a] Nationales Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger
[b] Medizinische Hochschule Hannover Institut für Medizinische Mikrobiologie
[c] Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin (LAGeSo), Fachgruppe Infektionsepidemiologie und Meldewesen
[d] Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie

Korrespondenz: HallerS@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Gatermann S, Ziesing S, Eisfeld J, Schauer J, Pfennigwerth N, Hans JB, Ruscher C, Eckmanns T, von Laer A, Haller S: Entdeckung eines Pseudoausbruches mit Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii*

Epid Bull 2022;7:58-59 | DOI 10.25646/9724

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Danksagung

Wir danken Elke Mertens für die Unterstützung bei der Überprüfung der Einsendungen.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

6. Woche 2022 (Datenstand: 16. Februar 2022)

Ausgewählte gastrointestinale Infektionen

	Campylobacter-Enteritis			Salmonellose			EHEC-Enteritis			Norovirus-Gastroenteritis			Rotavirus-Gastroenteritis		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.
Baden-Württemberg	24	325	328	7	59	53	2	14	12	50	408	57	6	65	17
Bayern	49	467	479	5	57	66	5	19	11	121	992	72	18	151	62
Berlin	20	167	214	3	26	26	0	1	6	19	299	45	27	70	15
Brandenburg	15	148	181	7	27	17	1	7	2	72	376	42	18	92	19
Bremen	1	21	31	0	3	3	0	1	0	1	23	2	1	5	1
Hamburg	1	81	120	0	8	15	0	1	0	7	88	8	4	18	7
Hessen	23	238	264	6	38	45	0	1	4	65	426	35	29	93	24
Mecklenburg-Vorpommern	9	120	163	1	15	19	1	6	3	24	383	25	5	23	66
Niedersachsen	38	398	428	4	54	84	1	12	13	68	622	46	16	73	45
Nordrhein-Westfalen	108	898	978	17	102	197	6	27	26	233	1.737	113	28	214	115
Rheinland-Pfalz	25	219	252	7	28	40	1	5	6	85	550	27	5	31	13
Saarland	5	87	84	2	14	9	1	1	1	11	105	6	2	22	5
Sachsen	66	479	399	13	100	35	3	19	6	149	960	102	70	252	47
Sachsen-Anhalt	27	199	143	1	39	19	1	5	6	103	480	49	8	62	15
Schleswig-Holstein	7	126	152	1	4	12	0	8	4	24	281	10	2	22	16
Thüringen	17	188	184	1	40	23	1	2	5	22	307	61	7	76	30
Deutschland	**435**	**4.161**	**4.400**	**75**	**614**	**663**	**23**	**129**	**105**	**1.054**	**8.037**	**700**	**246**	**1.269**	**497**

Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Tuberkulose			Influenza		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.
Baden-Württemberg	0	2	5	22	125	159	19	81	118	10	47	74	48	256	12
Bayern	1	5	9	12	83	149	12	72	97	7	42	54	72	435	32
Berlin	0	3	2	7	60	47	6	35	22	3	29	34	4	52	4
Brandenburg	0	1	5	0	11	9	1	8	8	1	12	7	15	74	13
Bremen	0	0	0	1	10	13	1	7	5	2	6	5	2	12	2
Hamburg	0	1	1	3	18	17	2	9	6	1	15	27	5	39	4
Hessen	0	0	5	21	76	71	11	46	36	6	34	59	22	95	7
Mecklenburg-Vorpommern	1	1	8	0	11	4	0	8	3	0	2	4	13	54	2
Niedersachsen	0	2	6	16	62	55	6	50	34	3	26	30	7	100	6
Nordrhein-Westfalen	2	5	13	52	224	225	36	165	131	21	87	101	24	157	20
Rheinland-Pfalz	0	0	4	4	23	52	3	32	34	2	11	23	5	41	5
Saarland	0	0	1	4	17	6	0	1	9	0	2	3	3	13	0
Sachsen	0	0	0	3	12	16	5	15	18	0	10	11	14	84	18
Sachsen-Anhalt	0	0	1	1	11	11	1	12	8	3	7	2	34	128	18
Schleswig-Holstein	0	0	1	3	32	17	7	21	22	5	13	12	6	25	0
Thüringen	0	0	0	1	7	15	2	8	5	0	7	17	2	20	4
Deutschland	**4**	**20**	**61**	**150**	**782**	**866**	**112**	**570**	**556**	**64**	**350**	**463**	**276**	**1.585**	**147**

Allgemeiner Hinweis: Das Zentrum für tuberkulosekranke und -gefährdete Menschen in Berlin verwendet veraltete Softwareversionen, die nicht gemäß den aktuellen Falldefinitionen des RKI gemäß § 11 Abs. 2 IfSG bewerten und übermitteln.

Ausgewählte impfpräventable Krankheiten

	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.
Baden-Württemberg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0	112
Bayern	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	24	0	0	124
Berlin	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	19	57
Brandenburg	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	13
Bremen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Hamburg	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	4	0	0	27
Hessen	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	11	0	0	42
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	5
Niedersachsen	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5	0	0	45
Nordrhein-Westfalen	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	19	0	0	92
Rheinland-Pfalz	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	44
Saarland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	5
Sachsen	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0	47
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	4
Schleswig-Holstein	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	14
Thüringen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	9
Deutschland	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**13**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**106**	**0**	**19**	**644**

Erreger mit Antibiotikaresistenz und *Clostridioides-difficile*-Erkrankung und COVID-19

	Acinetobacter[1]			Enterobacterales[1]			*Clostridioides difficile*[2]			MRSA[3]			COVID-19[4]		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.	6.	1.–6.	1.–6.
Baden-Württemberg	2	6	3	9	49	45	2	8	3	1	7	9	191.985	711.373	60.611
Bayern	1	10	6	7	44	52	1	17	20	3	12	14	248.056	953.610	86.180
Berlin	1	4	15	8	29	54	1	6	8	1	4	4	49.857	315.580	25.045
Brandenburg	1	2	0	1	12	8	0	6	7	0	3	5	47.382	187.452	27.228
Bremen	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	1	8.563	54.531	3.241
Hamburg	1	1	7	0	5	6	0	2	4	0	1	4	25.680	172.439	10.985
Hessen	1	3	6	9	64	36	0	3	10	0	4	7	100.062	437.999	40.153
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	4	1	0	10	5	1	6	6	22.295	88.550	9.774
Niedersachsen	1	4	5	6	30	27	1	12	17	0	13	15	101.461	405.932	42.961
Nordrhein-Westfalen	3	10	10	22	107	190	5	32	49	5	34	50	287.195	1.194.361	107.037
Rheinland-Pfalz	0	3	0	1	22	17	3	7	5	0	2	3	49.657	203.744	23.180
Saarland	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1	2	2	15.090	57.908	7.244
Sachsen	0	0	2	3	18	37	2	12	15	0	4	12	54.454	169.166	46.024
Sachsen-Anhalt	0	1	1	2	16	12	0	8	10	1	6	4	38.003	106.267	23.831
Schleswig-Holstein	0	1	0	2	11	11	0	0	2	0	1	4	23.132	146.850	13.912
Thüringen	0	0	0	1	5	2	0	0	5	0	5	3	21.453	66.694	26.093
Deutschland	**11**	**45**	**55**	**71**	**419**	**501**	**15**	**123**	**163**	**13**	**104**	**143**	**1.284.325**	**5.272.456**	**553.499**

1 Infektion und Kolonisation
(*Acinetobacter* spp. mit Nachweis einer Carbapenemase-Determinante oder mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen)
2 *Clostridioides-difficile*-Erkankung, schwere Verlaufsform
3 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, invasive Infektion
4 Coronavirus-Krankheit-2019 (SARS-CoV-2)

Weitere ausgewählte meldepflichtige Infektionskrankheiten

Krankheit	2022		2021
	6.	1.–6.	1.–6.
Adenovirus-Konjunktivitis	0	0	4
Botulismus	0	0	1
Brucellose	0	0	2
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	0	0
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	0	4	20
Denguefieber	0	0	4
Diphtherie	0	0	1
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	0	0	6
Giardiasis	12	121	134
Haemophilus influenzae, invasive Infektion	0	0	24
Hantavirus-Erkrankung	2	12	76
Hepatitis D	0	0	9
Hepatitis E	1	23	348
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	2	3
Kryptosporidiose	25	160	98
Legionellose	7	99	104
Lepra	0	0	0
Leptospirose	0	1	8
Listeriose	1	24	62
Meningokokken, invasive Erkrankung	1	5	5
Ornithose	0	0	1
Paratyphus	0	0	1
Q-Fieber	1	3	5
Shigellose	5	21	10
Trichinellose	0	0	0
Tularämie	0	3	7
Typhus abdominalis	0	3	3
Yersiniose	20	234	230
Zikavirus-Erkrankung	0	0	0

In der wöchentlich veröffentlichten aktuellen Statistik werden die gemäß IfSG an das RKI übermittelten Daten zu meldepflichtigen Infektionskrankheiten veröffentlicht. Es werden nur Fälle dargestellt, die in der ausgewiesenen Meldewoche im Gesundheitsamt eingegangen sind, dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden und die Referenzdefinition erfüllen (s. www.rki.de/falldefinitionen).