

ROBERT KOCH INSTITUT



AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

33
2022

18. August 2022

Epidemiologisches Bulletin

**STIKO: 21. Aktualisierung
der COVID-19-Impfempfehlung**

Inhalt

Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung 3

Eine weitere Auffrischimpfung wird nun auch 60–69-Jährigen empfohlen sowie Personen im Alter ab 5 Jahren mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe. Definierten Personengruppen wird zusätzlich zur Impfung eine Prä-Expositionsprophylaxe mit SARS-CoV-2-neutralisierenden monoklonalen Antikörpern empfohlen. Eine Grundimmunisierung mit Nuvaxovid wird nun auch 12–17-Jährigen empfohlen.

Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Indikationserweiterung von COVID-19-Auffrischimpfungen mit einem mRNA-Impfstoff 20

Die STIKO empfiehlt eine weitere Auffrischimpfung für Personen ab dem Alter von 60 Jahren sowie für Personen im Alter ab 5 Jahren mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung. Ziel der erweiterten Indikationsstellung ist die Verhinderung von schweren COVID-19-Verläufen und Tod bei besonders gefährdeten Personen.

Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der STIKO zur SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) 39

Personen mit einer relevanten Beeinträchtigung der Immunabwehr haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Die STIKO empfiehlt bestimmten Personengruppen mit einer relevanten Beeinträchtigung der Immunabwehr zusätzlich zur Impfung die Gabe von neutralisierenden monoklonalen Antikörpern als SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe.

Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen im Alter von 12–17 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax 51

Die STIKO erweitert die Empfehlung zur Grundimmunisierung mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid um die Gruppe der 12–17-Jährigen.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten: 32. Woche 2022 56

Vermeehrt Denguefieber-Fälle unter Reiserückkehrenden aus Kuba 59

Impressum

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. med. Maren Winkler
Dr. med. Jamela Seedat (derzeit nicht im Dienst)
Heide Monning (Vertretung)

Redaktionsassistentz

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](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



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 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Aktualisierung vom 18. August 2022

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	4
2. Impfziele	4
3. COVID-19-Impfstoffe	5
3.1 Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe	6
3.2 Sicherheitsaspekte für die praktische Umsetzung	6
4. STIKO-Empfehlungen nach Alters- bzw. Personengruppen	8
5. Personen mit besonderer Indikation für eine COVID-19-Impfung aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos oder des Risikos für einen schweren Verlauf	8
6. Impfschemata nach Alters- bzw. Personengruppen	9
7. Impfung von Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und bisher unvollständiger Immunisierung	12
8. Empfehlung zur COVID-19-Impfung von Personen mit Immundefizienz (ID)	12
9. Hinweise zur praktischen Umsetzung	16
10. Übersicht zu den wissenschaftlichen Begründungen für die COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO	17
Literatur	19

Neuerungen in dieser Aktualisierung

Die STIKO hat nach sorgfältiger Prüfung der aktuellen Datenlage ihre COVID-19-Impfempfehlung aktualisiert und empfiehlt nun

1. Eine weitere Auffrischimpfung auch für Personen im Alter von 60–69 Jahren sowie Personen im Alter ab 5 Jahren mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung.
2. Eine medikamentöse Präventionsmaßnahme zusätzlich zur Impfung für bestimmte Personengruppen. Empfohlen wird die SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) in Form von Gabe der beiden SARS-CoV-2-neutralisierenden monoklonalen Antikörper Tixagevimab und Cilgavimab (Evusheld) für definierte Personengruppen ab 12 Jahren:
 - ▶ Immundefiziente Personen, bei denen basierend auf dem aktuellen Wissensstand zur Grunderkrankung und/oder zur Wirkungsstärke der verabreichten Immunsuppressiva das Ausbleiben einer schützenden Immunantwort auch nach mehreren Impfstoffdosen zu erwarten ist.
 - ▶ Personen mit nachgewiesener fehlender Serokonversion nach einer Immunisierung mit COVID-19-Impfstoffen gemäß aktuellen STIKO-Empfehlungen und einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf.
 - ▶ Personen, bei denen Impfungen gegen COVID-19 mit keinem der aktuell zugelassenen Impfstoffen möglich sind.

senen Impfstoffe aufgrund von Kontraindikationen durchgeführt werden können und gleichzeitig Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf vorliegen.

3. Den COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax zur Grundimmunisierung auch für Kinder und Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren.

1. Hintergrund

Bei den Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-) Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) handelt es sich um **Indikationsimpfeempfehlungen im Rahmen einer Pandemie** des Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2). Die STIKO bewertet kontinuierlich auf Basis aller verfügbaren Daten den Nutzen und das Risiko der COVID-19-Impfung sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch für spezielle Zielgruppen. Sobald neue Impfstoffe zugelassen und verfügbar sind oder relevante neue Erkenntnisse vorliegen, aktualisiert die STIKO ihre COVID-19-Impfeempfehlung. Die Publikation jeder Aktualisierung erfolgt im *Epidemiologischen Bulletin* (Epid Bull) und wird auf der Webseite des Robert Koch-Instituts (RKI) bekannt gegeben. Ob es nach Ende der pandemischen Situation eine Standardimpfeempfehlung oder eine Indikationsimpfeempfehlung gegen COVID-19 geben wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden.

2. Impfziele

Das übergeordnete Ziel der COVID-19-Impfeempfehlung der STIKO ist es, schwere Krankheitsverläufe, Hospitalisierungen und Tod sowie Langzeitfolgen nach COVID-19 in der gesamten 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 sowie die Verhinderung von mütterlichen und fetalen bzw. neonatalen Komplikationen durch eine SARS-CoV-2-Infektion.
- ▶ Durch die Impfung von Kindern und Jugendlichen soll zum einen eine SARS-CoV-2-Basisimmunität aufgebaut werden. Zum anderen sollen selten auftretende schwere COVID-19-Verläufe und Hospitalisierungen sowie mögliche Komplikationen der SARS-CoV-2-Infektion verhindert werden. Ein weiteres Ziel ist es, indirekte Folgen von SARS-CoV-2-Infektionen zu reduzieren, wie z. B. Isolations- und Quarantänephase. 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 unbedingt geschützt werden.
- ▶ Insbesondere in Umgebungen mit einem hohen Anteil vulnerabler Personen (z. B. Schwangere, Hochbetagte) und/oder einem hohen Ausbruchspotenzial soll durch die Impfung die Virustransmission vermindert werden, um so einen zusätzlichen Schutz zu bewirken.
- ▶ Die COVID-19-Impfung verfolgt auch das Ziel, die Transmission von SARS-CoV-2 in der gesamten Bevölkerung zu reduzieren. Durch die Impfung eines möglichst großen Anteils der Bevölkerung soll die Aufrechterhaltung der kritischen Infrastruktur während der Pandemie gesichert werden.

3. COVID-19-Impfstoffe

Für die Impfung gegen COVID-19 sind aktuell in der Europäischen Union (EU) 5 Impfstoffe zugelassen, die bereits von der STIKO für unterschiedliche Altersgruppen bewertet wurden (s. [Tab. 1](#)). Bei keinem dieser COVID-19-Impfstoffe handelt es sich um einen Lebendimpfstoff.

3.1 Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe

Alle von der STIKO empfohlenen COVID-19-Impfstoffe zeigten in den Zulassungsstudien nach einer

2-maligen Impfung eine hohe Wirksamkeit gegen symptomatische Infektion (63–95 %) und schwere Erkrankung (75–100 %). Eine detaillierte Darstellung der Studien findet sich in den jeweiligen wissenschaftlichen Begründungen der STIKO (s. Tab. 10). Neben den Zulassungsstudien wurden auch Daten aus Postmarketing-Beobachtungsstudien und immunologische Daten herangezogen. Während der Dominanz des Wildtyps und der

Alpha-Variante von SARS-CoV-2 bestand eine sehr hohe Wirksamkeit der Grundimmunisierung gegen symptomatische Infektionen (80–90 %).¹ Das Auftreten neuer Virusvarianten (insbesondere Delta und Omikron) hat es notwendig gemacht, die Daten zur Wirksamkeit gegen unterschiedliche Endpunkte regelmäßig zu aktualisieren und Empfehlungen entsprechend anzupassen. In einem Living Systematic Review^{1,2} wird die Evidenz zur Vakzineeffekti-

Name (Hersteller)	Impfstofftyp	Altersgruppe	Dosierung	Grundimmunisierung (GI)	Empfohlen zur Auffrischimpfung	Besonderheiten
Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	mRNA	5–11 Jahre	10 µg	1 bzw. 2 Impfstoffdosen ¹	ja, bei Kindern mit Vorerkrankungen und Immundefizienz	
		≥ 12 Jahre	30 µg		ja	Seltene unerwünschte Ereignisse: Peri-/Myokarditis
Spikevax (Moderna)	mRNA	Zugelassen für die Altersgruppe 6–11 Jahre; STIKO empfiehlt präferenziell Comirnaty	50 µg	1 bzw. 2 Impfstoffdosen ¹	ja, bei Kindern mit Vorerkrankungen und Immundefizienz	Sicherheitsdaten bisher nur aus Zulassungsstudien, daher wird präferenziell Comirnaty empfohlen
		≥ 30 Jahre	GI: 100 µg; AI bei Immungesunden: 50 µg; AI bei Immundefizienz: 100 µg		ja, ≥ 30 Jahren	Seltene unerwünschte Ereignisse: Peri-/Myokarditis; Peri-/Myokarditisrisiko bei ≥ 12 bis <30-Jährigen erhöht, daher nicht empfohlen in dieser Altersgruppe
Vaxzevria (AstraZeneca)	Vektorbasiert	≥ 60 Jahre; seit 01.12.2021 in Deutschland nicht mehr verfügbar	≥ 2,5 x 10 ⁸ IE	2 Impfstoffdosen	nein	Aufgrund seltener thromboembolischer Ereignisse Altersbeschränkung auf ≥ 60 Jahre
JCOVDEN, vormalis COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen Cilag International)	Vektorbasiert	≥ 60 Jahre	≥ 8,92 log ₁₀ IE	zugelassen als Einzeldosis; Optimierung mit einer mRNA- oder Nuvaxovid-Impfstoffdosis empfohlen	nein	Aufgrund ungenügender Effektivität Optimierung der GI empfohlen; aufgrund seltener thromboembolischer Ereignisse Altersbeschränkung auf ≥ 60 Jahre
Nuvaxovid (Novavax)	adjuvantierter Proteinimpfstoff	≥ 12 Jahre	5 µg	2 Impfstoffdosen	nein	Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des enthaltenen Adjuvans Matrix M derzeit nicht empfohlen, kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden, z. B. wenn eine produktspezifische, medizinische oder sonstige Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe besteht. Seltene unerwünschte Ereignisse: Peri-/Myokarditis.

Tab. 1 | Von der STIKO empfohlene COVID-19-Impfstoffe zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung (Stand: 18.08.2022)

GI = Grundimmunisierung; AI = Auffrischimpfung; IE = infektiöse Einheiten

¹ 1 Impfstoffdosis für gesunde Kinder, 2 Impfstoffdosen für Kinder mit Vorerkrankungen inkl. Immundefizienz und für gesunde Kinder, in deren Umfeld sich Angehörige oder andere Kontaktpersonen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die durch eine Impfung selbst nicht sicher geschützt werden können (s. Tab. 2)

vität der COVID-19-Impfstoffe fortlaufend aktualisiert. Während der Dominanz der Delta-Variante kam es zu einer Abnahme der Wirksamkeit gegen symptomatische Infektionen um 10–20 %, während die Effektivität im Bezug auf schwere Erkrankungen weitestgehend erhalten war.^{1,2} Unter der Zirkulation der Omikron-Variante ist die Wirksamkeit der COVID-19-Grundimmunisierung gegenüber symptomatischer Infektionen deutlich reduziert (auf 6–76 % frühestens 14 Tage nach der 2. Impfstoffdosis bzw. auf 0–13 % nach >6 Monaten). Eine Auffrischimpfung führt zu einem Wiederanstieg der Impfeffektivität auf 56–69 % frühestens 14 Tage nach der 3. Impfstoffdosis (symptomatische Infektionen) bzw. 100 % (95 % Konfidenzintervall (KI): 71,4–100 %) frühestens 14 Tage nach der 3. Impfstoffdosis (schwere Erkrankungen). Eine 2. Auffrischimpfung führt bei bestimmten Zielgruppen zu einer weiteren Verbesserung der Wirksamkeit und kann insbesondere schwere COVID-19-Verläufe reduzieren (s. 18. Aktualisierung der STIKO-Empfehlung zur 2. Auffrischimpfung³).

3.2 Sicherheitsaspekte für die praktische Umsetzung

- ▶ Bei der Impfung sind die Anwendungshinweise in den **Fachinformationen** zum jeweiligen Impfstoff sowie die **Rote-Hand-Briefe** zu beachten.
- ▶ Die Impfung ist **strikt intramuskulär (i. m.)**, **bevorzugt in den M. deltoideus**, und keinesfalls intradermal, subkutan oder intravaskulär zu verabreichen. Im Tiermodell kam es nach direkter intravaskulärer Injektion eines mRNA-Impfstoffs zum Auftreten von Myo-/Perikarditis (klinisch und histopathologisch).⁴ Wenngleich akzidentelle intravaskuläre Injektionen bei einer i. m.-Impfstoffapplikation nur sehr selten auftreten, scheint bei COVID-19-Impfungen eine Aspiration bei i. m.-Applikation zur weiteren Erhöhung der Impfstoffsicherheit sinnvoll.
- ▶ 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.
- ▶ Bei produktspezifischer **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 JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) oder Nuvaxovid verwendet werden.
- ▶ **Zwischen mRNA- oder Vektor-basierten COVID-19-Impfungen und der Verabreichung anderer Totimpfstoffe muss kein Impfabstand** eingehalten werden. Sie können zeitgleich gegeben werden. Zu **Impfungen mit Lebendimpfstoffen** soll hingegen ein **Mindestabstand von 14 Tagen vor und nach jeder COVID-19-Impfung** eingehalten werden (s. auch STIKO-Empfehlung zur Koadministration von COVID-19-Impfstoffen und anderen Totimpfstoffen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung). Der Proteinimpfstoff **Nuvaxovid** kann gleichzeitig mit einem Influenza-Totimpfstoff verabreicht werden. Zur Verabreichung von anderen planbaren Tot- und/oder Lebendimpfungen wird ein Abstand von 14 Tagen vor und nach Nuvaxovid-Applikation empfohlen (wissenschaftliche Begründung zur STIKO-Empfehlung von Nuvaxovid).
- ▶ Im Allgemeinen wird eine **Nachbeobachtungszeit** nach Verabreichung einer COVID-19-Impfung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Längere Nachbeobachtungszeiten sollten bei bestimmten Risikokonstellationen eingehalten werden, z. B. bei schweren kardialen oder respiratorischen Grunderkrankungen oder bei stärkeren oder anaphylaktischen Reaktionen auf Impfungen in der Anamnese.
- ▶ Es ist ratsam, in den ersten Tagen nach einer Impfung **erhebliche körperliche Belastungen, z. B. Leistungssport, zu vermeiden**.
- ▶ Nach Applikation von Comirnaty, Spikevax, Nuvaxovid, Vaxzevria und JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) sind einzelne schwerwiegende allergische oder pseudoallergische **Unverträglichkeitsreaktionen** aufgetreten. Nach derzeitiger 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 des jeweiligen Impfstoffs 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 Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und das Flussdiagramm zum Vorgehen bei positiver Allergianamnese 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 (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 akuten Erkrankungen verliefen meist mild. Treten nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff Atemnot, Herzrhythmusstörungen oder Brustschmerzen auf, sollen die Betroffenen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Über mögliche Spätfolgen können zurzeit keine belastbaren Aussagen gemacht werden.
- ▶ Auch nach Nuvaxovid sind in seltenen Fällen Myo-/Perikarditiden aufgetreten. Es ist derzeit nicht bekannt, ob zur Vervollständigung der Impfsérie bei Personen, die nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff Myo-/Perikarditiden entwickelt hatten, nachfolgend Nuvaxovid ohne Gefahr von erneuten oder sich verschlimmernden Myo-/Perikarditiden eingesetzt werden kann.
- ▶ Tritt **nach einer Impfung mit einem mRNA-Impfstoff oder Nuvaxovid eine Myo- oder Perikarditis** auf, sollte in der Regel auf die Verabreichung weiterer Impfstoffdosen dieser Impfstoffe verzichtet werden.
- ▶ Sehr seltene Fälle von **Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenien** sind 4–21 Tage nach der Impfung mit Vaxzevria oder JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) aufgetreten (sog. Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom [TTS]). Einzelne Fälle traten mit erhöhter Gerinnungsaktivität oder Blutungen im ganzen Körper auf. Entsprechende Warnhinweise wurden in die Fachinformationen der beiden Impfstoffe aufgenommen. **Die STIKO hat die Impfung mit den**

beiden Vektor-basierten Impfstoffen Vaxzevria und JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) im Regelfall nur für Personen im Alter ≥ 60 Jahre empfohlen, da in dieser Altersgruppe aufgrund der ansteigenden COVID-19-Letalität die Nutzen-Risiko-Abwägung eindeutig zu Gunsten der Impfung ausfällt (5. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO). Der Impfstoff Vaxzevria ist in Deutschland seit dem 01.12.2021 nicht mehr verfügbar.

- ▶ Mit den genannten Vektor-basierten Impfstoffen geimpfte Personen 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 (s. Kapitel 4.10 „Impfkomplikationen und deren Meldung“ in den STIKO-Impfempfehlungen 2021/2022; Meldeformular des PEI). Regelmäßige Berichte des PEI zur Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen sind [hier](#) zu finden.

4. STIKO-Empfehlungen nach Alters- bzw. Personengruppen

Eine Übersicht zu den altersentsprechenden COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO gibt [Tabelle 2](#).

Personengruppe	Umfang der Impfempfehlung für die jeweilige Personengruppe	Anmerkung
5–11 Jahre	Generelle Impfempfehlung ► Zunächst <i>eine</i> Impfstoffdosis für alle gesunden Kinder ► Grundimmunisierung für gesunde Kinder, in deren Umfeld sich enge Kontaktpersonen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die durch eine Impfung selbst nicht sicher geschützt werden können (z. B. Menschen unter immunsuppressiver Therapie).	Bei individuellem Wunsch von Kindern und Eltern bzw. Sorgeberechtigten kann die vollständige COVID-19-Grundimmunisierung auch bei 5–11-jährigen Kindern ohne Vorerkrankungen nach ärztlicher Aufklärung erfolgen.
12–17 Jahre	Generelle Impfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung)	
18–59 Jahre	Generelle Impfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung)	
≥ 60 Jahre	Generelle Impfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung sowie 2. Auffrischimpfung [s. Tab. 5])	
BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe	Generelle Impfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung sowie 2. Auffrischimpfung [s. Tab. 5])	
Schwangere ab dem 2. Trimenon	Generelle Impfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung)	Eine akzidentelle Impfung in der Frühschwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.
Stillende	Generelle Impfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung)	Eine COVID-19-Impfung von Stillenden ist bei unkompliziertem Verlauf auch im Wochenbett möglich.
Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solchen mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt.	Berufs-/Arbeitsplatzbezogene Indikationsimpfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung sowie 2. Auffrischimpfung [s. Tab. 5])	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).
Personen mit Vorerkrankungen inkl. Immundefizienz ≥ 5 Jahren	Generelle Impfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung sowie 2. Auffrischimpfung [Epid Bull 7/2022 bzw. 33/2022; s. Tab. 5])	Siehe Tabelle 8 und Tabelle 9

Tab. 2 | Impfempfehlung nach Alters- bzw. Personengruppen (Stand: 18.08.2022)

5. Personen mit besonderer Indikation für eine COVID-19-Impfung aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos oder des Risikos für einen schweren Verlauf

Bestimmte Vorerkrankungen und das zunehmende Alter sind Risikofaktoren (s. Tab. 3) für einen schweren Krankheitsverlauf.

6. Impfschemata nach Alters- bzw. Personengruppen

Das von der STIKO empfohlene Vorgehen zur Grundimmunisierung und zu Auffrischimpfungen ist in Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6 abgebildet. Ob und ggf. wann nach Ende der pandemischen

Situation für die Allgemeinbevölkerung weitere Auffrischimpfungen empfohlen werden, kann derzeit noch nicht gesagt werden.

Für die 2. Impfstoffdosis der Grundimmunisierung soll grundsätzlich der Impfstoff verwendet werden, mit dem die Impfserie begonnen wurde. Die STIKO empfiehlt für die Durchführung von Auffrischimpfungen einen mRNA-Impfstoff zu verwenden, auch wenn für die Grundimmunisierung nicht oder nicht mehr von der STIKO empfohlene Impfstoffe bzw. Impfschemata zur Anwendung gekommen sind. Die STIKO betrachtet in der Altersgruppe ≥ 30 Jahre die beiden mRNA-Impfstoffe als gleichwertig.

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. rheumatische 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) $> 30 \text{ kg/m}^2$ 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 z. B. aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos oder des Risikos für einen schweren Verlauf (Gruppen und Vorerkrankungen sind nicht nach Relevanz geordnet.) (Stand: 18.08.2022)

Personen, die mit einem **nicht in der EU zugelassenen, inaktivierten Ganzvirusimpfstoff** (Covaxin/BBV152 [Bharat Biotech], Covilo [Sinopharm] oder CoronaVac [Sinovac]) oder mit dem **Vektor-basierten Impfstoff Sputnik V** [Gamaleja] mindestens 2-mal geimpft worden sind, erhalten eine 1-malige Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff im Mindestabstand von 6 Monaten zur letzten Impfung. Hingegen ist nach einer nur 1-maligen Impfung mit einem der nicht in der EU zugelassenen Impfstoffe eine vollständige neue Impfsérie notwendig (s. Tab. 4).

Für folgende Personengruppen ist die **2. Auffrischimpfung** empfohlen:

- ▶ Personen mit Immundefizienz (ID) ab dem Alter von 5 Jahren
- ▶ BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe
- ▶ Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solche mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt
- ▶ Personen im Alter ab 60 Jahren
- ▶ Personen im Alter ab 5 Jahren mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer **Grunderkrankung**

In Analogie zur Indikationsimpfung gegen Influenza gehören zu den **Grunderkrankungen** mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe z. B.:

- ▶ Chronische Erkrankungen der Atmungsorgane (inklusive Asthma bronchiale und chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD])
- ▶ Chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen
- ▶ Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen
- ▶ Chronische neurologische Erkrankungen
- ▶ Angeborene oder erworbene ID (inkl. PatientInnen mit neoplastischen Krankheiten)
- ▶ HIV-Infektion

Zu **Impfungen von Personen mit ID** siehe „Empfehlung für Personen mit Immundefizienz (ID)“ weiter unten (s. Tab. 8 und Tab. 9).

Personengruppe	Grundimmunisierung (GI)			Auffrischimpfung ³	
	1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis	Empfohlener Impfabstand (Wochen) ¹	3. Impfstoffdosis	Empfohlener Abstand zur 2. Impfstoffdosis ⁷
5–11-Jährige mit Vorerkrankungen (s. Tab. 3)	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)	3–6	Comirnaty (10 µg)	≥ 6 Monate ⁵
	Spikevax (50 µg) ⁹	Spikevax (50 µg) ⁹	4–6	Spikevax (50 µg) ⁹	
5–11-Jährige mit engem Kontakt zu vulnerablen Personen	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)	3–6	–	–
	Spikevax (50 µg) ⁹	Spikevax (50 µg) ⁹	4–6		
5–11-Jährige ohne Vorerkrankungen oder engem Kontakt zu vulnerablen Personen	Comirnaty (10 µg)	–	–	–	–
	Spikevax (50 µg) ⁹				
12–17-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty (30 µg)	≥ 6 Monate ⁵
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3		
18–29-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty (30 µg) ⁴	≥ 6 Monate ⁵
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3		
30–59-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty (30 µg)	
	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)	4–6	Spikevax (50 µg) ²	
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) ^{2,4}	
≥ 60-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty (30 µg) ³	
	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)	4–6	Spikevax (50 µg) ²	
	Vaxzevria	Comirnaty (30 µg)	≥ 4	Comirnaty (30 µg)	
		Spikevax (100 µg)		Spikevax (50 µg) ²	
	JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)	Comirnaty (30 µg) (Optimierung der GI)		Comirnaty (30 µg)	
		Spikevax (100 µg) (Optimierung der GI)		Spikevax (50 µg) ²	
		Nuvaxovid (Optimierung der GI)		Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) ^{2,4}	
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3		
Schwangere jeden Alters ab dem 2. Trimenon ⁶	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty (30 µg)	

Personen, die mit einem inaktivierten Ganzvirusimpfstoff [Covaxin/BBV152 [Bharat Biotech], Covilo [Sinopharm] oder CoronaVac [Sinovac]) oder mit dem Vektor-basierten Impfstoff Sputnik V [Gamaleja] vorgeimpft sind

Bereits erfolgte Impfung(en)	Empfehlung zur Grundimmunisierung			Empfehlung zur Auffrischung ³	
	1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis	Empfohlener Impfabstand (Wochen) ¹	3. Impfstoffdosis	Empfohlener Abstand zur 2. Impfstoffdosis
1 Impfstoffdosis	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty (30 µg)	≥ 6 Monate
	Spikevax (100 µg) ⁸	Spikevax (100 µg) ⁸		Spikevax (50 µg) ²	
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) ^{2,4}	
≥ 2 Impfstoffdosen	keine erneute Grundimmunisierung notwendig		–	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) ^{2,4}	
Personen, die einen anderen in der EU nicht zugelassenen Impfstoff erhalten haben	Erneute Grundimmunisierung mit einem in der EU zugelassenen Impfstoff		ab 4	Comirnaty (30 µg)	
				(≥ 12-Jährige) oder Spikevax (50 µg) ² (≥ 30-Jährige)	

Tab. 4 | Von der STIKO empfohlene Impfstoffe und Impfabstände zur Grundimmunisierung und 1. Auffrischung von Immungesunden gegen COVID-19 (Stand: 18.08.2022)

1 Sollte der empfohlene Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die Impfsreihe dennoch fortgesetzt werden und muss nicht neu begonnen werden. **2** Für die Auffrischung von Personen mit Immundefizienz soll Spikevax in einer Dosierung von 100 µg verwendet werden (s. 11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO). **3** Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid oder JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) verwendet werden. **4** Es ist zu erwarten, dass auch für Nuvaxovid eine Zulassung für eine Auffrischung beantragt werden wird. Die STIKO wird die Daten dann evaluieren und die Empfehlungen ggf. anpassen. **5** Eine 1. Auffrischung wird für Kinder mit Vorerkrankungen im Abstand von ≥ 6 Monaten nach abgeschlossener Grundimmunisierung empfohlen. **6** Wenn die Schwangerschaft nach bereits verabreichter 1. Impfstoffdosis festgestellt wurde, sollte die 2. Impfstoffdosis erst ab dem 2. Trimenon verabreicht werden. **7** In begründeten Einzelfällen kann der Impfabstand auf 4 Monate reduziert werden. **8** Die Verwendung von Spikevax (100 µg) ist erst ab dem Alter ≥ 30 Jahren und nicht in der Schwangerschaft empfohlen. **9** Im Alter von 6–11 Jahren wird präferenziell Comirnaty (10 µg) empfohlen. Die Verwendung von Spikevax (50 µg) ist möglich.

Personengruppe	4. Ereignis (weitere Auffrischimpfung) ¹	Empfohlener Abstand zum vorangegangenen Ereignis
Personen ab dem Alter von 60 Jahren	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) ^{2,3}	≥ 6 Monate ⁴
BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe		
Personen mit ID im Alter von 5 Jahren	Comirnaty (10 µg)	≥ 3 Monate
Personen mit ID im Alter von 6–11 Jahren	Comirnaty (10 µg) oder Spikevax (50 µg) ³	
Personen mit ID ab dem Alter von ≥ 12 Jahren	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (100 µg) ²	
Personen im Alter ab 5 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben (s. o.)	Comirnaty (10 µg [5–11 Jahre]/ 30 µg [≥ 12 Jahre]) oder Spikevax (50 µg) ^{2,3}	≥ 6 Monate ⁴
Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solchen mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) ²	

Tab. 5 | Empfehlungen zu Indikationsgruppen, Impfstoffen und Impfabständen zur weiteren Auffrischimpfung gegen COVID-19 (Stand: 18.08.2022). ID = Immundefizienz

- Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid verwendet werden.
- Die Verwendung von Spikevax ist ab dem Alter ≥ 30 Jahren, aber nicht in der Schwangerschaft empfohlen.
- Im Alter von 6–11 Jahren wird präferenziell Comirnaty (10 µg) empfohlen. Die Verwendung von Spikevax (50 µg) ist möglich.
- Bei immungesunden Personen ist ein längerer Impfabstand für den Langzeitschutz immunologisch günstiger. In begründeten Einzelfällen kann die weitere Auffrischimpfung bereits nach frühestens 4 Monaten erwogen werden.

Personen- gruppe	Schema der durchgeführten Grundimmunisierung		Optimierung der Grundimmunisierung	Auffrischimpfung (Empfohlener Abstand ≥ 6 Monate zur 2. Impfstoffdosis)
	1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis		3. Impfstoffdosis
≥ 18-Jährige	Vaxzevria	Vaxzevria	keine	Comirnaty (30 µg) (≥ 18-Jährige) oder Spikevax (50 µg) (≥ 30-Jährige) ^{1,2,3}
	mRNA-Impfstoff	Vektor-basierter Impfstoff		
	JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)	Vaxzevria		
		JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)		
	Vaxzevria	JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)		
	Vaxzevria	Comirnaty (30 µg)		
≥ 18–29-Jährige	Vaxzevria oder mRNA-Impfstoff oder JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)	Nuvaxovid	Comirnaty (30 µg) im Abstand von ≥ 4 Wochen Nuvaxovid	Comirnaty (30 µg) ³
	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)		
		–		
≥ 30–59-Jährige	JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)	–	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (100 µg) im Abstand von ≥ 4 Wochen	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) ^{1,2,3}
			Nuvaxovid	

Tab. 6 | Vorgehen zur 1. Auffrischimpfung gegen COVID-19 bei Impfschemata, die von den aktuellen STIKO-Empfehlungen zur Grundimmunisierung abweichen (Stand: 18.08.2022)

- Im Alter von 18–29 Jahren und bei Schwangeren soll nur Comirnaty eingesetzt werden.
- Für die Auffrischimpfung von Personen ab dem Alter von 12 Jahren mit Immundefizienz soll Spikevax in einer Dosierung von 100 µg verwendet werden (s. 11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO).
- Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid verwendet werden. 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.

7. Impfung von Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und bisher unvollständiger Immunisierung

Die STIKO geht davon aus, dass eine durchgemachte symptomatische oder asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion nicht ausreicht, um spätere COVID-19-Erkrankungen zu verhindern. Vielmehr haben immunologische Untersuchungen und klinische Beobachtungsstudien ergeben, dass ein solider Schutz vor Infektion und schwerer Erkrankung durch SARS-CoV-2-Varianten erst durch eine mehrmalige Auseinandersetzung mit dem Spikeprotein von SARS-CoV-2 zu erlangen ist. Dies kann durch eine 3-malige Impfung oder durch eine Kombination von natürlicher Infektion und Impfung (hybride Immunität) erreicht werden. Daher sollen auch Personen mit einer oder mehreren zurückliegenden SARS-CoV-2-Infektionen geimpft werden. Die chronologische Abfolge des Auftretens der drei immunologischen Ereignisse (SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Impfung) ist dabei wahrscheinlich unerheblich.

Zwischen den jeweiligen Ereignissen muss jedoch ein zeitlicher Mindestabstand bestehen, damit diese als getrennte, immunologisch wirksame Ereignisse bewertet werden können. Folgende Grundregeln sollten beachtet werden:

1. Der Mindestabstand **zwischen der 1. und der 2. Impfung** beträgt 3 (Comirnaty, Nuvaxovid) bzw. 4 Wochen (andere COVID-19-Impfstoffe).
2. Zwischen **zwei aufeinanderfolgenden SARS-CoV-2-Infektionen** muss ein Abstand von >3 Monaten liegen.
3. Die STIKO empfiehlt seit August 2022 (s. 21, Aktualisierung), zwischen einer durchgemachten **SARS-CoV-2-Infektion und einer nachfolgenden COVID-19-Impfung** einen Abstand von >3 Monaten einzuhalten.
4. Der Mindestabstand zwischen **zweitem und drittem Ereignis** beträgt 3 Monate.
5. Wird der Mindestabstand zwischen zwei Ereignissen unterschritten, wird in der Regel nur das spätere Ereignis als immunologisch wirksames Ereignis gewertet.
6. Zum Erreichen einer bestmöglichen Immunität wird auch ungeimpften Personen, die drei oder mehr SARS-CoV-2-Infektionen durchge-

macht haben, eine Auffrischimpfung empfohlen (hybride Immunität).

Basierend auf diesen Grundregeln ist in [Tabelle 7](#) für verschiedene Impf- und Infektionsanamnesen (linke Spalten) das weitere Vorgehen mit den jeweils nötigen Immunisierungen (rechte Spalten) zusammengefasst. **Die STIKO weist ausdrücklich darauf hin, dass es sich bei den dargestellten Impf- und Infektionsanamnesen um Fallkonstellationen und nicht etwa um Empfehlungen handelt, wie Infektionen mit Impfungen zu kombinieren sind.**

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.

8. Empfehlung für Personen mit Immundefizienz (ID)

8.1. COVID-19-Impfempfehlungen

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. **Bei schwer immundefizienten Personen** ab dem Alter von 5 Jahren mit einer stark verminderten Impfantwort **können mehrere Impfstoffdosen zur Optimierung der primären**

Infektions- bzw. Impfanamnese					Weiteres Vorgehen bei der COVID-19-Immunisierung	
1. Ereignis	2. Ereignis	Abstand zw. 1. u. 2. Ereignis	3. Ereignis	Abstand zw. 2. u. 3. Ereignis	Grundimmunisierung ³	Auffrisch- impfung ³
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 Mindestabstand von 4 Wochen zur Labordiagnose	Auffrischimp- fung nach den bestehenden Empfehlungen
	SARS-CoV-2- Infektion	< 3 Monate	–		1 Impfstoffdosis in der Regel 3 Monate ² nach der 2. mittels PCR nachgewiesenen Infektion	
		≥ 3 Monate	–		Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig	
			SARS-CoV-2- Infektion	< 3 Monate		
			SARS-CoV-2- Infektion ⁵	≥ 3 Monate		
	1. Impfstoff- dosis	< 4 Wochen	–		Eine weitere Impfstoffdosis in der Regel ≥ 3 Monate nach der 1. Impfstoffdosis ⁶	Auffrischimp- fung nur für Personen, die eine Indikation für eine weitere Auffrischimp- fung haben (s. Tab. 5)
		≥ 4 Wochen	–		Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig	
		< 4 Wochen	2. Impfstoff- dosis	< 3 Monate		
		≥ 4 Wochen	2. Impfstoff- dosis	≥ 3 Monate		
1. Impfstoff- dosis	SARS-CoV-2- Infektion	< 4 Wochen	–		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	Auffrischimp- fung nach den bestehenden Empfehlungen
		≥ 4 Wochen	–		Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig	
	2. Impfstoff- dosis	≥ 3 bzw. ≥ 4 Wochen ⁴	SARS-CoV-2- Infektion	< 3 Monate		Auffrischimp- fung nur für Personen, die eine Indikation für eine weitere Auffrischimp- fung haben (s. Tab. 5)
				≥ 3 Monate		

Tab. 7 | Empfehlungen zum weiteren Vorgehen hinsichtlich der COVID-19-Immunisierung bei verschiedenen Impf- und Infektionsanamnesen von immungesunden Personen (Stand: 18.08.2022)

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 labormedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) arbeitenden oder nach DIN EN ISO 15189 akkreditierten Labor erhoben worden sein. ² Die Gabe der Impfstoffdosis ist bereits ab 4 Wochen nach Ende der COVID-19-Symptome möglich, um rasch einen verbesserten Impfschutz aufzubauen. Ein längerer Impfabstand erscheint dagegen für die Höhe und Dauer des Impfschutzes vorteilhaft. ³ Für die 2. Impfstoffdosis der Grundimmunisierung soll grundsätzlich der Impfstoff verwendet werden, mit dem die Impfserie begonnen wurde. Für die Auffrischimpfung soll ein mRNA-Impfstoff verwendet werden. Die STIKO betrachtet in der Altersgruppe ≥ 30 Jahre die beiden mRNA-Impfstoffe als gleichwertig. ⁴ In Abhängigkeit vom für den jeweiligen Impfstoff zugelassenen Impfintervall für die Grundimmunisierung: ≥ 3 Wochen (Comirnaty und Nuvaxovid) oder ≥ 4 Wochen (andere COVID-19-Impfstoffe). ⁵ Zum Erreichen einer hybriden Immunität wird auch Personen, die 3 oder mehr SARS-CoV-2-Infektionen durchgemacht haben, die Auffrischimpfung empfohlen. ⁶ Eine weitere Impfstoffdosis ist in diesem Fall aufgrund der kürzlich durchgemachten Infektion in einem Abstand von ≥ 3 Monate nach der 1. Impfstoffdosis empfohlen.

Impfserie notwendig sein (s. [Tab. 8](#) und [Tab. 9](#)). 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. **PatientInnen mit ID mit erwartbar geringer Einschränkung der Impfantwort** sollen nach der Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen eine 1. und eine 2. Auffrischimpfung im Mindestabstand von 3 Monaten zur jeweils vorangegangenen Impfstoffdosis erhalten.

Beim Einsatz von Spikevax zur **Auffrischimpfung** von ≥ 30 -Jährigen mit ID wird die Dosierung laut Fachinformation empfohlen, die auch für die Grundimmunisierung eingesetzt wird (100 µg). PatientInnen mit ID < 30 Jahren sollen präferenziell Comirnaty in der altersentsprechenden Dosierung erhalten (s. [Tab. 1](#)). Trotz einer derzeit limitierten Datenlage können immundefiziente PatientInnen, die eine **produktspezifische, medizinische Kontraindikation** gegenüber anderen COVID-19-Impfstoffen aufweisen **oder** die auf die bisher bei ID eingesetzten Impfstoffe **keine messbare Immunantwort** gegen SARS-CoV-2 entwickelt haben, mit **Nuvaxovid** geimpft werden.

Eine **serologische Antikörpertestung zur Überprüfung des Impf Erfolges** 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. 8](#)) soll **frühestens 4 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis UND frühestens 4 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis eine quantitative 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 (Antikörperkinetik). In Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression kann es sinnvoll sein, auch die T-Zell-Impfantwort zu messen, was aber bisher nur in spezialisierten immunologischen Zentren möglich ist.

Sollten nach der 3. Impfstoffdosis unverändert **sehr niedrige oder keine spezifischen Antikörper** messbar sein, stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Die Datenlage zu diesen Optionen ist jedoch sehr limitiert.

- ▶ 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 3-fach höhere mRNA-Menge beinhaltet als Comirnaty).
- ▶ Es kann auch ein Impfstoff einer anderen Technologie zur Anwendung kommen (z. B. ein Vektor-Impfstoff 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 (s. 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 konse-

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) ²	
Niedrig-potente Immunsuppressiva: Methotrexat (MTX) (Erwachsene: ≤ 20 mg/Wo; Kinder: ≤ 15 mg/m ² KOF/Woche), Ciclosporin (Kinder und Erwachsene: $\leq 2,5$ mg/kg/Tag), Leflunomid (Erwachsene: ≤ 20 mg/Tag, Kinder: $\leq 0,5$ mg/kg/Tag), Azathioprin (< 3 mg/kg/Tag)	
JAK-Inhibitoren, z. B. Tofacitinib (Erwachsene: $\leq 5 - 10$ 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. Tocilizumab], 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 Prednisolonäquivalent über 3–5 Tage in monatlicher Wiederholung)	Ja
MTX: Erwachsene: > 20 mg/Woche; Kinder: > 15 mg/m ² 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. 8 | Orientierende Einordnung des Grades der Immundefizienz und serologische Kontrolle nach COVID-19-Impfung in Abhängigkeit des erwarteten Impfansprechens (Stand: 18.08.2022). 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. 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 – nur eingeschränkt untersucht.⁵⁻⁷ ² Lokale (z. B. intraartikuläre Injektionen) oder topische Glukokortikoidapplikationen gelten nicht als systemische Gabe.

Personen- gruppe	1. Impfstoff- dosis	2. Impfstoff- dosis	Impfabstand zw. 1. und 2. Impfstoff- dosis ² (Wochen)	3. Impfstoffdosis und ggf. weitere Impf- stoffdosen im Mindestabstand von 4 Wochen ³	1. Auffrischimpfung im Abstand von ≥ 3 Monaten nach vorangegangener Impfstoffdosis	2. Auffrischimpfung im Abstand von ≥3 Monaten nach vorangegangener Impfstoffdosis
	Grundimmunisierung mit mindestens 3 Impfstoffdosen				Auffrischimpfungen	
5–11-Jährige	Comirnaty (10 µg) ⁴	Comirnaty (10 µg) ⁴	3–6	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)
12–17-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)		Comirnaty (30 µg) ³	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)
18–29-Jährige						
30–59-Jährige						
30–59-Jährige	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)	4–6	Spikevax (100 µg) ³	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)
≥ 60-Jährige						
≥ 60-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty (30 µg) ³	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)
Schwangere jeden Alters						

Tab. 9 | COVID-19-mRNA-Impfung bei PatientInnen mit Immundefizienz mit relevanter Einschränkung der Impfantwort¹
(Stand: 18.08.2022)

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 8. ² Sollte der empfohlene Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die Impfsreihe 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 ab dem Alter von 12 Jahren Nuvaxovid verwendet werden. ⁴ Im Alter von 6–11 Jahren wird präferenziell Comirnaty (10 µg) empfohlen. Die Verwendung von Spikevax (50 µg) ist möglich.

quentes Tragen eines medizinischen Mund-Nasen-Schutzes achten.

8.2. SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)

Die STIKO empfiehlt ergänzend zur COVID-19-Impfung für folgende Personengruppen eine **SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP)** mit dem Kombinationspräparat der beiden SARS-CoV-2-neutralisierenden monoklonalen Antikörper (nMAK) Tixagevimab und Cilgavimab (**Evusheld**) in einer Dosierung von 300 mg/300 mg (Cave: *off-label*) ab einem Alter ≥ 12 Jahren und einem Gewicht > 40 kg:

- ▶ Immundefiziente Personen, bei denen basierend auf dem aktuellen Wissensstand zur Grunderkrankung und/oder zur Wirkungsstärke der verabreichten Immunsuppressiva das Ausbleiben einer schützenden Immunantwort auch nach mehreren Impfstoffdosen zu erwarten ist (s. Tab. 8 für Beispiele von relevanten Therapien bzw. Grunderkrankungen).
- ▶ Personen mit nachgewiesener fehlender Serokonversion nach einer Immunisierung mit COVID-19-Impfstoffen gemäß aktuellen STIKO-Empfehlungen und einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf.

- ▶ Personen, bei denen Impfungen gegen COVID-19 mit keinem der aktuell zugelassenen Impfstoffe aufgrund von Kontraindikationen durchgeführt werden können und gleichzeitig Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf vorliegen.

Falls bei immundefizienten Personen ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besteht, kann nicht nur **vor Beginn**, sondern auch **nach Beginn und vor Abschluss der empfohlenen Impfsreihe** eine PrEP verabreicht werden. In diesen Fällen soll jedoch die Impfsreihe (ggf. nach immunologischer Rekonstitution) durchgeführt bzw. schnellstmöglich vollendet werden. Dies gilt auch für Personen, bei denen aufgrund der Grunderkrankung und/oder einer immunsuppressiven Therapie eine ausbleibende humorale Impfantwort erwartet wird, da ggf. eine schützende zelluläre Immunantwort durch die Impfung erzielt werden kann.

Bei Schwangeren ist eine Verabreichung einer PrEP in Einzelfällen nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung möglich.

Die STIKO sieht keine Sicherheitsbedenken, wenn Evusheld akzidentell **nach** einer erfolgten SARS-

CoV-2-Exposition verabreicht wurde (was als Post-Expositionsprophylaxe zu werten ist).

Die Empfehlungen gelten auch, wenn in der Vergangenheit eine Infektion bereits durchgemacht wurde.

Bei (weiterhin) bestehender Indikation und Wirksamkeit wird eine Wiederholung der PrEP mit Evusheld nach ca. 6 Monaten empfohlen.

9. Hinweise zur praktischen Umsetzung

- ▶ 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, so dass 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 (s. hierzu auch OLG Frankfurt a.M., Beschluss v. 17.08.2021, Az. 6 UF 120/21).
- ▶ 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.
- ▶ Eine 3. Auffrischimpfung, d.h. eine 5. Impfstoffdosis ist nicht generell empfohlen. Bei älteren Personen kann es jedoch aufgrund der Immunoseneszenz sinnvoll sein, noch eine weitere Impfstoffdosis zu verabreichen, wenn die 2. Auffrischimpfung mehr als 6 Monate zurückliegt. Die Indikation sollte unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands und der Gefährdung individuell getroffen werden.
- ▶ 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.
- ▶ 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 Personen 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.

10. Übersicht zu den wissenschaftlichen Begründungen für die COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO

In [Tabelle 10](#) sind die Inhalte der Aktualisierungen der COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO sowie die Neuerungen aufgelistet und mit Links hinterlegt.

Publikation	Datum	Inhalt/Neuerungen
COVID-19-Empfehlung	14. Januar 2021, online vorab am 17. Dezember 2020	► Comirnaty für Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene ► Priorisierungsempfehlung
1. Aktualisierung	14. Januar 2021, online vorab am 08. Januar 2021	► Spikevax für Erwachsene ≥ 18 Jahre
2. Aktualisierung	04. Februar 2021, online vorab am 29. Januar 2021	► Vaxzevria für Personen im Alter von 18–64 Jahren
3. Aktualisierung	25. März 2021, online vorab am 12. März 2021	► Vaxzevria für alle Erwachsenen ≥ 18 Jahre ► Impfung von Genesenen
4. Aktualisierung	Beschluss 01. April 2021, wiss. Begründung: 22. April 2021, online vorab am 08. April 2021	► Einschränkung der Vaxzevria-Impfung auf die Altersgruppe ≥ 60 Jahre ► Empfehlung zum Vorgehen bei bereits 1-malig mit dem AstraZeneca-Impfstoff Geimpften im Alter < 60 Jahren ► Festlegung des Impfabstands der mRNA-Vakzine auf 6 Wochen ► Empfehlung des vektor-basierten 1-Dosen-JCOVDEN-Impfstoffs ≥ 18 Jahre ► Aufnahme von Patient:innen mit chronischen, dialysepflichtigen Nierenerkrankungen in die Priorisierungsstufe 2
5. Aktualisierung	12. Mai 2021, online vorab am 28. April 2021	► Einschränkung der Vaxzevria- und JCOVDEN-Impfung auf Personen im Alter ≥ 60 Jahren
6. Aktualisierung	10. Juni 2021	► Comirnaty für 12–17-jährige Kinder und Jugendliche mit Vorerkrankungen oder für Kinder und Jugendliche, in deren Umfeld sich Kontaktpersonen mit dem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, oder aufgrund beruflicher Indikation
7. Aktualisierung	24. Juni 2021	► Aufhebung der Priorisierung ► Antikörpernachweis gleichwertig mit PCR zum Nachweis der Genesung
8. Aktualisierung	08. Juli 2021	► Heterologes Impfschema
9. Aktualisierung	19. August 2021	► Spikevax für 12–17-jährige Kinder und Jugendliche ► Allgemeine Impfempfehlung für 12–17-jährige Kinder und Jugendliche
10. Aktualisierung	23. September 2021, online vorab am 17. September 2021	► Schwangere und Stillende
11. Aktualisierung	30. September 2021, online vorab am 24. September 2021	► Impfung bei Immundefizienz ab 12 Jahre ► Koadministration mit Totimpfstoffen
12. Aktualisierung	28. Oktober 2021, online vorab am 18. Oktober 2021	► Auffrischimpfung ≥ 70 Jahre sowie Indikationsgruppen ► Optimierung der JCOVDEN-Grundimmunisierung ► Berücksichtigung serologischer Nachweis
13. Aktualisierung	18. November 2021	► Spikevax nur ≥ 30 Jahre
14. Aktualisierung	02. Dezember 2021, online vorab am 29. November 2021	► Auffrischimpfung alle ≥ 18 Jahre ► Impfung für Genesene
15. Aktualisierung	06. Januar 2022, online vorab am 17. Dezember 2021	► Comirnaty für 5–11-jährige Kinder mit Vorerkrankungen oder für Kinder, in deren Umfeld sich Kontaktpersonen mit dem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden
16. Aktualisierung	13. Januar 2022, online vorab am 21. Dezember 2021	► Auffrischimpfung für ≥ 18-Jährige im Abstand von 3 Monaten zur abgeschlossenen Grundimmunisierung
17. Aktualisierung	20. Januar 2022	► Auffrischimpfung für 12–17-jährige Kinder und Jugendliche mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty (30 µg) in einem Zeitfenster von 3 bis 6 Monaten nach der abgeschlossenen Grundimmunisierung ► Optimierung der Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff nach vorausgegangener Impfung mit JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) (3. Impfstoffdosis)
18. Aktualisierung	17. Februar 2022, online vorab am 15. Februar 2022	► 2. Auffrischimpfung für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen ► Nuvaxovid ≥ 18 Jahre
19. Aktualisierung	31. März 2022	► COVID-19-Impfung mit mRNA-Impfstoffen von Personen, die mit einem der nicht in der EU zugelassenen Ganzvirusimpfstoffe (CoronaVac, Covilo und Covaxin) oder dem Vektor-basierten Impfstoff Sputnik V vorgeimpft sind
20. Aktualisierung	25. Mai 2022	► Generelle Impfempfehlung für 5–11-jährige Kinder mit zunächst einer Impfstoffdosis ► Impfung von Personen, die eine gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben (Aktualisierung)
21. Aktualisierung	18. August 2022	► Indikationserweiterung von COVID-19-Auffrischimpfungen mit einem mRNA-Impfstoff ► SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) ► Nuvaxovid zur Grundimmunisierung für Personen ≥ 12 Jahre

Tab. 10 | Publikationen der wissenschaftlichen Begründungen für die COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO (Stand: 18.08.2022)

Literatur

- 1 Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S, Kulper-Schiek W, Pilic A, Reda S, et al. Efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection: interim results of a living systematic review, 1 January to 14 May 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(28).
- 2 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.
- 3 Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heining U, et al. 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. 2022.
- 4 Li C, Chen Y, Zhao Y, Christopher Lung D, Ye Z, Song W, et al. Corrigendum to: Intravenous Injection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) mRNA Vaccine Can Induce Acute Myopericarditis in Mouse Model. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2021;73(12):2372-3.
- 5 Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Pozzi M, Antoniazzi S, Radice S, et al. Efficacy of vaccination against influenza in patients with multiple sclerosis: the role of concomitant therapies. *Vaccine.* 2014;32(37):4730-5.
- 6 Garjani A, Patel S, Bharkhada D, Rashid W, Coles A, Law GR, et al. Impact of mass vaccination on SARS-CoV-2 infections among multiple sclerosis patients taking immunomodulatory disease-modifying therapies in England. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103458.
- 7 Coyle PK, Gocke A, Vignos M, Newsome SD. Vaccine considerations for multiple sclerosis in the COVID-19 era. *Adv Ther.* 2021;38(7):3550-88.

Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Ständige Impfkommission: Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

Epid Bull 2022;33:3-19 | DOI 10.25646/10412

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

Empfehlung der STIKO zur Indikationserweiterung von COVID-19-Auffrischimpfungen mit einem mRNA-Impfstoff

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt bereits seit Februar 2022 eine 2. Auffrischimpfung für folgende Personengruppen:

- ▶ Personen ab dem Alter von 70 Jahren
- ▶ Personen mit Immundefizienz (ID) ab dem Alter von 5 Jahren
- ▶ BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Coronavirus Disease 2019- (COVID-19-)Verlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe
- ▶ Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solche mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt

Die STIKO hat beschlossen, die Indikation für Auffrischimpfungen auf folgende Personengruppen zu erweitern:

- ▶ Personen im Alter von 60 bis 69 Jahren
- ▶ **Personen im Alter ab 5 Jahren mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung** gemäß bestehender STIKO-Empfehlung

Personen der genannten Risikogruppen sollen **eine (weitere) Auffrischimpfung** erhalten, wenn sie bislang **drei immunologische Ereignisse** (z. B. Grundimmunisierung plus 1. Auffrischimpfung oder Grundimmunisierung plus Infektion mit dem Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 [SARS-CoV-2]) hatten und wenn das letzte dieser immunologischen Ereignisse länger als 6 Monate zurückliegt. **Eine Infektion mit SARS-CoV-2 oder eine Impfstoffdosis gegen COVID-19**

sind hierbei als gleichwertige und unabhängige immunologische Ereignisse zu berücksichtigen, sofern die entsprechenden Abstände gegeben sind (s. Tab. 7, 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung).

Primäres Ziel der erweiterten Empfehlung ist die Verhinderung von schweren COVID-19-Verläufen und Tod bei besonders gefährdeten Personen.

Die **(weitere) Auffrischimpfung soll mit einem Mindestabstand von 6 Monaten zur letzten Impfstoffdosis oder SARS-CoV-2-Infektion** durchgeführt werden. In begründeten Einzelfällen kann der Abstand auf **4 Monate** reduziert werden. Für Auffrischimpfungen soll in der Regel ein mRNA-Impfstoff verwendet werden.

Sobald Varianten-adaptierte Impfstoffe zugelassen und verfügbar sind, wird die STIKO die Evidenz aufarbeiten und ihre Empfehlung ggf. anpassen. Es ist nicht empfohlen, auf einen angepassten Impfstoff zu warten und deshalb eine indizierte Impfung zu verschieben.

Bei Personen der o. g. Gruppen mit einer Indikation für eine saisonale Influenza-Impfung können beide Impfungen gleichzeitig, möglichst an verschiedenen Armen, verabreicht werden. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob eine Indikation für eine weitere Impfung vorliegt, z. B. gegen Pneumokokken.

Abhängig von der Ereignishistorie kann es aufgrund der Immunoseneszenz bei besonders gefährdeten Personen (z. B. Hochbetagte) sinnvoll sein,

nach dem 4. Ereignis (z. B. 2. Auffrischimpfung) noch eine weitere (d. h. eine 5.) Impfstoffdosis zu verabreichen. Auch hierfür gilt der 6-Monatsabstand zum letzten Ereignis. Die Indikation sollte unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands und der Gefährdung individuell getroffen werden.

Immungesunden Personen im Alter <60 Jahren, die bereits drei immunologische Ereignisse (davon mind. 1 Impfstoffdosis) hatten, wird derzeit keine weitere Auffrischimpfung angeraten. Diese Gruppe profitiert nach derzeitigem Kenntnisstand von einer weiteren Impfung nicht nennenswert. Ausgenommen hiervon ist Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, da dieses durch direkten PatientInnenkontakt ein erhöhtes Expositions- und damit Infektionsrisiko aufweist.

Die bisherigen Impfempfehlungen der STIKO sind in Teilen noch nicht ausreichend gut umgesetzt. Große Impflücken gibt es bei der 1. Auffrischimpfung für 12–59-Jährige und der 2. Auffrischimpfung für ≥70-Jährige, Betreute in Pflegeeinrichtungen sowie für medizinisches und pflegerisches Personal. Auch die Empfehlung zur 1-maligen COVID-19-Impfung für 5–11-Jährige ist bisher nicht gut angenommen worden.

Die STIKO ruft daher alle ÄrztInnen auf, den COVID-19-Impfstatus ihrer PatientInnen bei jeder Gelegenheit zu überprüfen und das Schließen der vorhandenen Impflücken nach angemessener Beratung mit den verfügbaren Impfstoffen durchzuführen.

Die STIKO ruft außerdem alle Personen auf, den eigenen COVID-19-Impfstatus und den Impfstatus der von ihnen betreuten Personen zu überprüfen und indizierte Impfungen entsprechend der STIKO-Empfehlungen nachzuholen. Eine ärztliche Beratung soll insbesondere auch bei Unsicherheiten zur Indikation einer (weiteren) COVID-19-Impfstoffdosis in Anspruch genommen werden.

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Indikations-erweiterung von COVID-19-Auffrischimpfungen mit einem mRNA-Impfstoff

1. Hintergrund

Die STIKO empfiehlt seit Mitte Februar 2022 für ≥ 70 -Jährige, BewohnerInnen in Pflegeeinrichtungen, Personen mit erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe, ≥ 5 -jährige Personen mit ID sowie für TÄTIGE in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen eine **2. Auffrischimpfung gegen COVID-19** (s. 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung).¹ Diese Empfehlung wurde u. a. ausgesprochen, um die rasche Ausbreitung der Omikron-Variante zu reduzieren. Den gesundheitlich besonders gefährdeten Personengruppen wird die 2. Auffrischimpfung empfohlen, um schwere COVID-19-Verläufe und COVID-19-assoziierte Todesfälle zu verhindern, während bei den beruflich besonders exponierten Personen der individuelle Schutz verbessert und dadurch Personalengpässe infolge von Isolationsmaßnahmen in der medizinischen und pflegerischen Versorgung verhindert werden sollen.

Anfang August 2022 ist das SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen in Deutschland weiterhin durch die Omikron-Variante geprägt, die zu den besorgniserregenden Varianten (*Variants of Concern*, VoC) von SARS-CoV-2 gehört. Inzwischen ist die Sublinie BA.5 vorherrschend; sie macht mittlerweile einen Anteil von $> 90\%$ unter den sequenzierten Virusproben von infizierten Personen aus und ist im Vergleich zu BA.1 und BA.2 durch eine noch leichtere Übertragbarkeit und eine ausgeprägtere Immunevasion gekennzeichnet.²

Da zu erwarten ist, dass die SARS-CoV-2-Infektionszahlen im kommenden Herbst/Winter wieder deutlich ansteigen werden, ist es wichtig, dass die besonders gefährdeten Personengruppen durch COVID-19-Impfungen gut geschützt werden. Verschiedene Länder haben kürzlich eine Empfehlung zur 2. Auffrischimpfung ausgesprochen bzw. sind dabei, ihre

Impfempfehlungen diesbezüglich zu aktualisieren.³ Derzeit wird bereits in 20 Ländern der Region Europäische Union (EU)/Europäischer Wirtschaftsraum (EWR) die Verabreichung einer 2. Auffrischimpfung empfohlen, meist für die Altersgruppen ≥ 60 bzw. ≥ 80 Jahre und für BewohnerInnen von Langzeitpflegeeinrichtungen. In seinen Überlegungen zu den Impfstrategien für das 2. Halbjahr 2022 rät das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) zu einer 2. Auffrischimpfung für ≥ 60 -Jährige sowie für Personen mit bestimmten Grunderkrankungen unabhängig vom Alter, um schwere Erkrankungen zu verhindern und die Funktionalität des Gesundheitssystems aufrechtzuerhalten.³

Die STIKO hat geprüft, ob sie ihre Empfehlung zur 2. Auffrischimpfung in Deutschland auf weitere Bevölkerungsgruppen im Spätsommer bzw. Herbst 2022 ausweiten soll. Sie hat dazu die aktuellen Daten zur COVID-19-Epidemiologie in Deutschland analysiert sowie die vorliegende Evidenz zur Sicherheit, Effektivität und Schutzdauer einer 2. Auffrischimpfung geprüft.

Ziel einer Erweiterung der Indikationsgruppen für die 2. Auffrischimpfung ist es, zusätzliche gesundheitlich gefährdete Personengruppen zu schützen, schwere COVID-19-Verläufe, Hospitalisierungen sowie Tod und Langzeitfolgen durch COVID-19 zu verhindern. Obwohl die Infektion mit der Omikron-Variante seltener zu schweren COVID-19-Verläufen führt,^{4–6} stellen ein Alter ≥ 60 Jahre und das Vorliegen von Grunderkrankungen auch bei bereits 3-fach Geimpften ein Risiko für schwere COVID-19-Verläufe dar.^{4,7} Studiendaten aus Israel haben ergeben, dass durch eine 2. Auffrischimpfung zumindest vorübergehend nochmals eine Reduktion des Risikos für lebensbedrohliche COVID-19-Verläufe bei älteren und gefährdeten Personen erzielt werden kann.^{8–10}

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

2.1 SARS-CoV-2-Varianten

Die SARS-CoV-2-Omikron-Variante (B.1.1.529), die laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den VoC gehört, bestimmt das bisherige Pandemiegeschehen im Jahr 2022. Nach dem ersten Auftreten in Südafrika im November 2021 hat sich die Variante weltweit ausgebreitet und die anderen VoC Delta und Alpha vollständig verdrängt. Die **Omikron-Variante** hat mehrere mutationsbedingte Veränderungen in der Rezeptorbindungsstelle des Spikeproteins. Diese Mutationen führen im Vergleich zum SARS-CoV-2-Wildtyp und den bisherigen VoC zu einer **höheren Übertragbarkeit**.¹¹ Gleichzeitig ist die virusneutralisierende Wirksamkeit der Antikörper von grundimmunisierten Personen oder Genesenen, die mit anderen Varianten infiziert waren, gegenüber der Omikron-Variante reduziert.^{12–16} Studien aus dem Vereinigten Königreich und aus Dänemark untersuchten die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe zur Verhinderung der Übertragung von Delta- und Omikron-Varianten. Sie stellten fest, dass durch Personen, die eine Auffrischimpfung mit einem der in Europa verfügbaren COVID-19-Impfstoffe erhalten hatten, seltener eine Virusübertragung erfolgte als durch Personen, die ausschließlich grundimmunisiert waren.^{11,17}

Zahlreiche Studien vom Beginn des Jahres 2022 zeigen, dass in allen Altersgruppen der Erkrankungsverlauf nach einer Omikron-Infektion milder ausfällt und dass unter Berücksichtigung des Impfstatus und des Immunstatus das Hospitalisierungsrisiko geringer ist als nach einer Delta-Infektion. Das Hospitalisierungsrisiko war bei Omikron-Infektionen um etwa 40–80 % niedriger^{4–6,18–21} und das Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung um 67–83 % niedriger als nach Delta-Infektionen.^{4,21} In der **Altersgruppe der ≥ 65-Jährigen** waren **Krankenhausaufnahmen** aufgrund von Omikron-Infektionen im Vergleich zu Delta-Infektionen um 45–58 % reduziert.^{4,21} Auch mit dem Auftreten der Omikron BA.4- und BA.5-Sublinien hat sich dieses Bild nicht geändert. Die Erkrankungsschwere zwischen den Sublinien BA.1/2 und BA.4/5 ist vergleichbar.^{22,23}

Seit Januar 2022 ist Omikron auch in Deutschland die dominierende Variante und bis Anfang August 2022 sind die verschiedenen Omikron-Sublinien BA.1 bis BA.5 nachgewiesen worden. Dabei hatten die Sublinien BA.1, BA.2 und BA.5 einen nennenswerten Anteil.² Zwischen Anfang Mai 2022 (Kalen-derwoche [KW] 18) und Anfang August 2022 (KW 29) ist der Anteil von BA.5 unter den sequenzierten VoC von <1,7 % auf 92,1 % gestiegen. Im selben Zeitraum ist der Anteil von BA.2 von 97,1 % auf 3,1 % zurückgegangen. Der Anteil von BA.4 liegt in KW 29/2022 bei 4,8 %.² Zeitgleich mit der starken Verbreitung der Omikron-Sublinie BA.5 war seit KW 21/2022 auch ein Wiederanstieg der Infektionszahlen zu beobachten (s. Abb. 3).

Obwohl Omikron-Infektionen prozentual seltener zu schweren COVID-19-Verläufen und Hospitalisierungen führen, kann die im Vergleich zu den bisherigen Virusvarianten leichtere Übertragbarkeit zu einer beträchtlichen Zunahme an Infektionen führen und damit auch eine Zunahme der absoluten Anzahl von COVID-19-bedingten Hospitalisierungen auslösen. Der Schweregrad der Erkrankungen von hospitalisierten PatientInnen mit einer Omikron-Infektion ist mit der von Nicht-Omikron-Infektionen durchaus vergleichbar.

2.2 Impfquoten

Im Folgenden wird ein Überblick zu den bisher erzielten COVID-19-Impfquoten in der Bevölkerung nach Altersgruppen und in bestimmten Indikationsgruppen gegeben (s. Abb. 1).

Bezüglich der **altersabhängigen Impfquoten in Deutschland** waren mit Stand vom 26.07.2022 91,2 % der ≥ 60-Jährigen grundimmunisiert, 85,7 % hatten die 1. Auffrischimpfung und 22,2 % die 2. Auffrischimpfung erhalten. Eine Bestimmung der Impfquote für die 2. Auffrischimpfung spezifisch für die ≥ 70-Jährigen ist im Digitalen Impfquotenmonitoring nicht möglich. Unter Berücksichtigung der Bevölkerungsgröße kann man die Impfquote lediglich abschätzen. Bis Ende Juni 2022 haben weniger als die Hälfte (ca. 40 %) der ≥ 70-Jährigen eine 2. Auffrischimpfung erhalten, obwohl diese seit Februar 2022 für diese Altersgruppe empfohlen ist (<https://impfdashboard.de/>). Bei den 18–59-Jährigen waren 82,1 % grundimmunisiert und

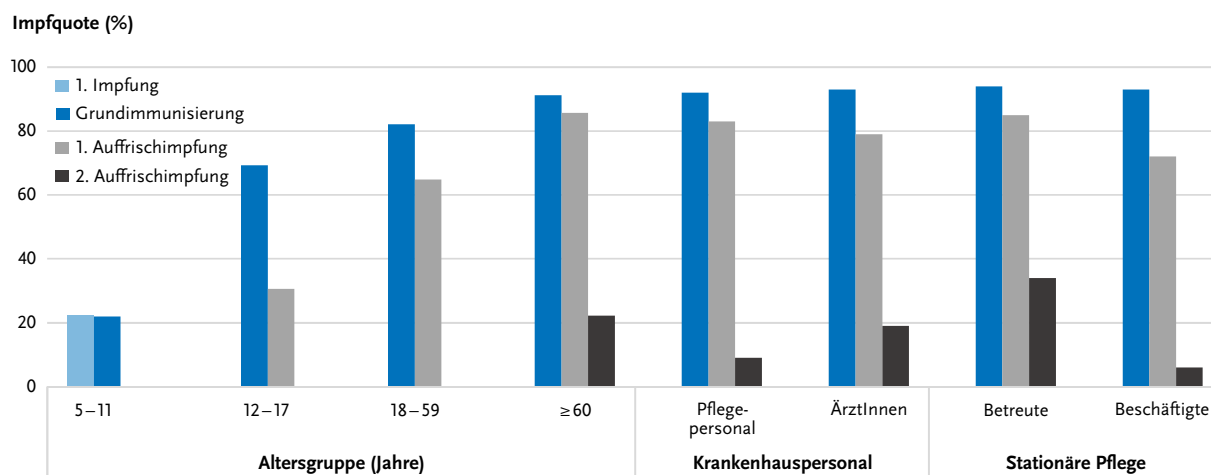


Abb. 1 | Impfquoten für die empfohlene COVID-19-Impfung in den verschiedenen Alters- und Indikationsgruppen (Stand: 26.07.2022)

64,8 % hatten eine 1. Auffrischimpfung erhalten. Bei den 12–17-Jährigen waren 69,3 % grundimmunisiert und 30,6 % hatten bereits eine Auffrischimpfung erhalten. Bei den 5–11-jährigen Kindern waren 22,5 % 1-malig und 20 % 2-malig geimpft. Seit Mai 2022 hat sich die STIKO dazu ausgesprochen, auch gesicherte SARS-CoV-2-Infektionen in der Kombination mit erfolgten COVID-19-Impfungen als immunologisch wirksame Ereignisse zu betrachten und in ihrer Wirksamkeit denen einer COVID-19-Impfung gleichzusetzen. Eine Interpretation zur Umsetzung der COVID-19-Impfempfehlungen anhand einer ausschließlichen Betrachtung der Impfquoten sollte daher mit Vorsicht vollzogen werden, da in den Impfquoten durchgemachte SARS-CoV-2-Infektionen nicht widerspiegelt werden.

Im Mai 2022 erfolgte die **4. Welle der Krankenhaus-basierten Online-Befragung zur COVID-19-Impfung (KROCO)**. Die Daten geben einen Anhalt über die Inanspruchnahme der empfohlenen 1. und 2. Auffrischimpfung bei Krankenhauspersonal. An der Befragung nahmen 14.793 Beschäftigte aus 109 Krankenhäusern teil. Beim Pflegepersonal betrug die Impfquote für die 1. Auffrischimpfung 83 % und für die 2. Auffrischimpfung 9 %. Beim ärztlichen Personal betrug die Impfquote für die 1. Auffrischimpfung 92 % und für die 2. Auffrischimpfung 19 %. Von denjenigen, die nur grundimmunisiert sind, gaben 26 % an, sich (eher) noch einmal gegen

COVID-19 impfen lassen zu wollen. Von denjenigen, die bereits eine 1. Auffrischimpfung erhalten hatten, gaben 67 % an, sich (eher) ein zweites Mal auffrischen lassen zu wollen.

Gemäß § 20a Abs. 7 Infektionsschutzgesetz (IfSG) werden die Impfquoten von **Betreuten und Beschäftigten in stationären Pflegeeinrichtungen** monatlich erfasst. Für den Bundesbericht zu Impfquoten in Pflegeeinrichtungen im April 2022 (28.06.2022) wurden Meldungen von 9.395 Pflegeeinrichtungen berücksichtigt; dies entspricht etwa 60 % der Gesamtzahl der meldepflichtigen Pflegeeinrichtungen. Von den **Beschäftigten** waren 93 % (Interquartilsabstand [IQR]: 91–100 %) grundimmunisiert, 72 % (IQR: 61–90 %) hatten eine 1. Auffrischimpfung und 6 % (IQR: 0–6 %) eine 2. Auffrischimpfung erhalten. Hinsichtlich der Impfquoten bei Bewohnenden von stationären Pflegeeinrichtungen wurden die Angaben von 488.680 Personen aus 6.729 Einrichtungen berücksichtigt. Von den **Bewohnenden** waren 94 % (IQR: 92–99 %) grundimmunisiert, 89 % (IQR: 80–95 %) hatten eine 1. Auffrischimpfung und 34 % (IQR: 2–59 %) eine 2. Auffrischimpfung erhalten.

Hinsichtlich der Impfquoten in Deutschland kann man festhalten, dass die COVID-19-Impfkampagne seit dem Frühjahr 2022 nahezu stillsteht und die Impfquoten in allen Altersgruppen und Indikationsgruppen stagnieren (Monitoring des COVID-19-

Impfgeschehens in Deutschland (07.07.2022). Einen geringen Zuwachs auf sehr niedrigem Niveau hat es in den letzten Monaten ausschließlich bei der Impfquote zur 2. Auffrischimpfung bei den ≥ 70 -Jährigen gegeben. Die von den STIKO ausgesprochenen Impfempfehlungen werden bisher nicht ausreichend umgesetzt. Bei der Inanspruchnahme der 2. Auffrischimpfung besteht in allen bisher empfohlenen Indikationsgruppen noch ein großer Nachholbedarf. Gleiches gilt für die Inanspruchnahme der 1. Auffrischimpfung bei den 18–59-Jährigen und der 1. Impfung bei 5–11-jährigen Kindern.

2.3 Impfdurchbrüche und Impfstatus der nach IfSG übermittelten COVID-19-Fälle

Bei 79 % der 30.032 aufgrund von COVID-19 hospitalisierten Personen, die während der Omikron-Periode (Meldewoche [MW] 01–27/2022) gemäß IfSG an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt wurden, war der Impfstatus bekannt. Im kumulativen Zeitraum MW 01–27/2022 wurden für die Altersgruppe 60–69 Jahre 372 und für die Alters-

gruppe ≥ 70 Jahre 806 aufgrund von COVID-19 intensivstationär betreute Personen übermittelt, deren Impfstatus bekannt war und die als ungeimpft, grundimmunisiert und aufgefrischt klassifiziert werden konnten (s. Abb. 2).

In beiden Altersgruppen waren mehr als die Hälfte der betroffenen Personen noch ungeimpft. Für denselben Zeitraum wurden für die Altersgruppe der 60–69-Jährigen 397 und für die Altersgruppe ≥ 70 Jahre 3.299 Todesfälle bei nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion übermittelt, wovon 62 % bzw. 47 % ungeimpft waren. Eine Differenzierung, ob die betreffenden PatientInnen an COVID-19 verstorben sind oder lediglich mit einer SARS-CoV-2-Infektion verstarben, ist nicht immer möglich. 38 % (1.256 Fälle) der verstorbenen COVID-19-Fälle in der Altersgruppe ≥ 70 Jahre und 22 % (86 Fälle) in der Altersgruppe 60–69 Jahre hatten mindestens eine Auffrischimpfung erhalten. Diese niedrigen Anteile müssen vor dem Hintergrund der inzwischen hohen Auffrischimpliquoten in der älteren Bevölkerung betrachtet werden (s. Abb. 1): Bis MW 27/2022

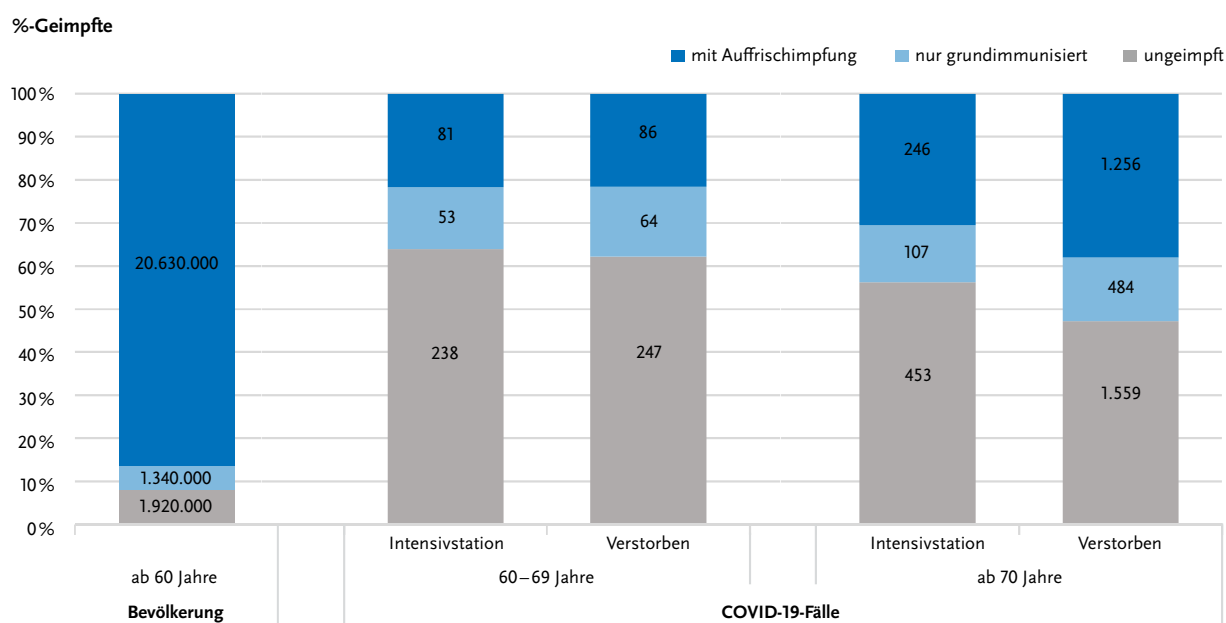


Abb. 2 | Impfstatus der Bevölkerung (Kalenderwoche 27/2022) und der COVID-19-Fälle ab 60 Jahre in Meldewoche 01–27/2022 nach Altersgruppe und Krankheitsschwere (intensivstationäre Betreuung aufgrund COVID-19 sowie Tod; Stand: 01.08.2022). Für die Analyse wurden nur diejenigen übermittelten COVID-19-Fälle berücksichtigt, für die (a) eine klinische Symptomatik angegeben wurde, (b) ausreichend Informationen vorlagen, um den Impfstatus einer der drei genannten Kategorien zuzuordnen zu können, und für die (c) angegeben wurde, dass eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 mit Aufnahme auf eine Intensivstation stattfand oder dass sie verstorben (nicht differenziert, ob mit oder wegen) waren.

hatten 86 % der ≥ 60 -Jährigen mindestens eine Auffrischimpfung erhalten (detailliertere Impfquoten für die Altersgruppen 60–69 und ≥ 70 Jahre liegen leider nicht vor).

Die Auswertungen zur Impfeffektivität auf Grundlage der nach IfSG gemeldeten COVID-19-Fälle zeigen übereinstimmend mit der internationalen Literatur, dass eine 1. **Auffrischimpfung weiterhin in allen Altersgruppen mit hoher Effektivität vor schweren COVID-19-Verläufen schützt**. Seit Jahresbeginn ist jedoch ein leichtes Absinken des Schutzes vor schweren COVID-19-Verläufen zu beobachten, mit einer aktuellen Effektivität der Auffrischimpfung z. B. gegen COVID-19-bedingte Hospitalisierung von ca. 65–70 % (18–59 Jahre) bzw. ca. 80 % (ab 60 Jahre); siehe [Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland \(04.08.2022\)](#).

2.4 IfSG-Meldedaten

Die Daten zur SARS-CoV-2- und COVID-19-Epidemiologie in Deutschland beruhen auf Meldedaten,

die gemäß IfSG erhoben und an das RKI übermittelt werden. Als COVID-19-Fälle werden in dieser Auswertung alle labordiagnostischen PCR-Nachweise von SARS-CoV-2 gewertet, unabhängig vom Vorhandensein oder der Ausprägung einer klinischen Symptomatik.

Das aktuelle COVID-19-Infektionsgeschehen wird durch die Omikron-Variante BA.5 bestimmt. Diese Variante löste die 6. Infektionswelle der COVID-19-Pandemie aus, die mit steigenden Fallzahlen Ende Mai 2022 begann (s. [Abb. 3](#)). Seit Ende Juli 2022 deutet sich ein leichter Rückgang der Fallzahlen an, der vermuten lässt, dass das Maximum der 6. Welle erreicht ist.²

Als Marker für die Krankheitsschwere kann der **Anteil der hospitalisierten Fälle** an allen übermittelten SARS-CoV-2-Infektionen betrachtet werden (s. [Abb. 3](#)). Bei der Interpretation der Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass in den IfSG-Meldezahlen nicht nur Fälle gezählt werden, die auf-

COVID-19-Hospitalisierungen/100.000

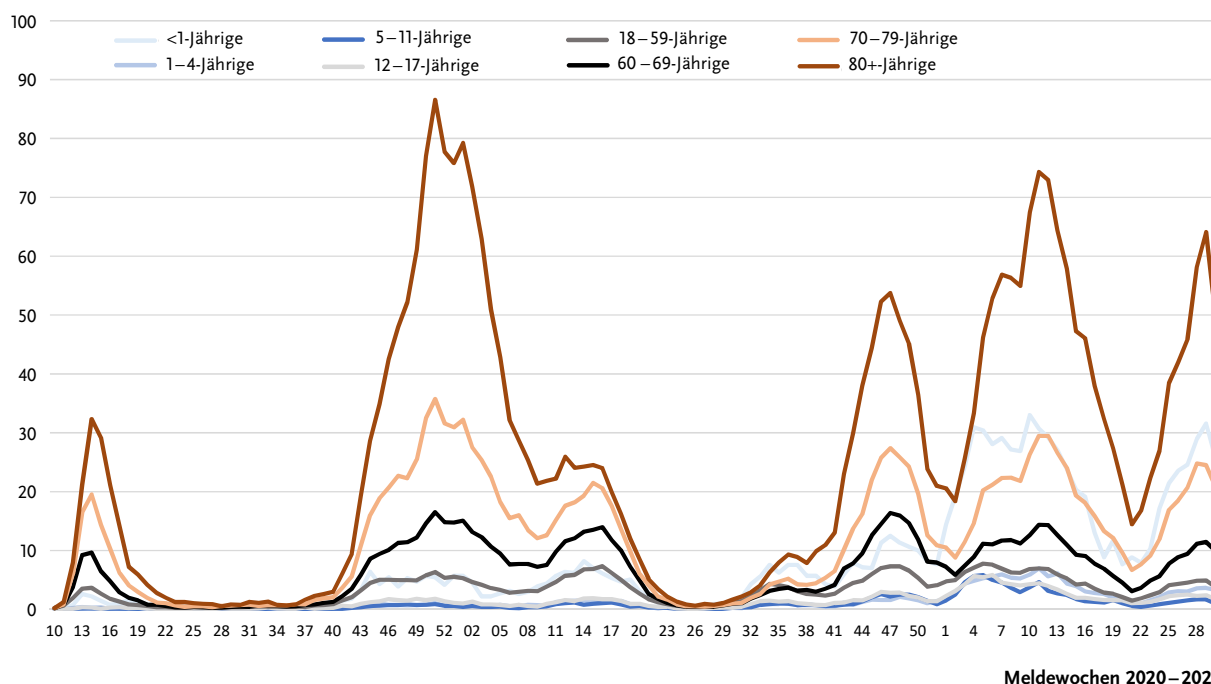


Abb. 3 | Inzidenz der übermittelten COVID-19-Hospitalisierungen nach Meldewoche (MW) und Altersgruppe für den Zeitraum MW 10/2020 bis MW 28/2022 (Stand: 04.08.2022).

Es zeigt sich in der Omikron-Welle bei den <1-jährigen ein deutlicher Anstieg der Hospitalisierungsinzidenz. Die Gesamtzahl an SARS-CoV-2-Infektionen in dieser Altersgruppe ist während der Omikron-Periode sehr hoch, der Anteil der Hospitalisierungen jedoch geringer als im Pandemiejahr 2021 (Daten hier nicht gezeigt).

Altersgruppe in Jahren	Gesamtzeitraum der Pandemie			Jahr 2022 (Omikron-Periode)		
	Anzahl (n) COVID-19-bedingter Todesfälle	Anteil an allen COVID-19-bedingten Todesfällen	kumulierte Inzidenz (Fälle/100.000)	Anzahl (n) COVID-19-bedingter Todesfälle	Anteil an allen COVID-19-bedingten Todesfällen	Inzidenz (Fälle/100.000)
0–9	32	0,03 %	0,41	13	0,07 %	0,17
10–19	29	0,02 %	0,38	10	0,05 %	0,13
20–29	131	0,11 %	1,38	22	0,11 %	0,23
30–39	434	0,36 %	3,99	64	0,33 %	0,59
40–49	1.226	1,0 %	12,17	151	0,78 %	1,50
50–59	4.670	3,9 %	35,10	585	3,04 %	4,40
60–69	11.910	9,9 %	111,13	1.682	8,7 %	15,69
70–79	24.863	20,7 %	334,36	3.624	18,8 %	48,74
80–89	52.319	43,6 %	1.027,32	8.645	44,9 %	169,75
90–99	23.588	19,7 %	2.879,61	4.267	22,2 %	520,91
≥ 100	750	0,6 %	3.054,62	177	0,9 %	720,89
Gesamt	119.952	100,0 %	144,26	19.240	100,0 %	23,14

Tab. 1 | Anzahl und kumulierte Inzidenz (n/100.000) der an COVID-19 verstorbenen Personen nach Altersgruppen für den Zeitraum Meldewoche (MW) 10/2020 bis MW 28/2022 (Stand 29.07.2022)

grund einer COVID-19-Erkrankung stationär behandelt wurden, sondern auch PatientInnen, bei denen im Rahmen des stationären Aufnahmescreenings oder der Krankenhausbehandlung zufällig 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-Hospitalisierungsinzidenz im Beobachtungszeitraum von Beginn der Pandemie im März 2020 bis Anfang August 2022, erkennt man, dass die Inzidenz in den Infektionswellen bei den ≥ 60-Jährigen im gesamten Zeitraum am höchsten war und deutlich über der der jüngeren Altersgruppen lag. Die höchsten Hospitalisierungsinzidenzen wurden bei den ≥ 80-Jährigen festgestellt (s. Abb. 3).

Die besondere Gefährdung der alten Menschen wird auch deutlich, wenn man die **Zahl der COVID-19-bedingten Todesfälle** im gesamten Zeitraum der Pandemie betrachtet (s. Tab. 1). Von allen knapp 120.000 COVID-19-bedingten Todesfällen entfielen 95 % auf die ≥ 60-Jährigen. Davon entfielen 10 % auf die 60–69-Jährigen. Dabei ist die prozentuale Verteilung der Todesfälle in den Altersgruppen für das Jahr 2022 während der Dominanz der Omikron-Variante mit dem Gesamtzeitraum der Pandemie vergleichbar.

2.5 DIVI-Daten

Das Register der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) gibt täglich einen Überblick über die Fallzahlen intensivmedizinisch behandelter COVID-19-PatientInnen sowie Behandlungs- und Bettenkapazitäten von etwa 1.300 Akutkrankenhäusern Deutschlands. (<https://www.divi.de/>). Nach der Delta-Welle ist die Zahl der intensivpflichtigen PatientInnen deutlich zurückgegangen (s. Abb. 4). Das Auftreten der ursprünglichen Omikron-Variante hat bis Ende April nicht zu einem erneuten Anstieg geführt. Erst seitdem die Sublinien BA.4 und BA.5 der Omikron-Variante das Infektionsgeschehen bestimmen, nahmen die Fallzahlen wieder stetig zu. Anfang August zeichnet sich ein Rückgang ab; am 05.08.2022 wurden 1.353 intensivmedizinisch behandelte COVID-19-Fälle gemeldet. Von den PatientInnen, die mit oder wegen COVID-19 intensivmedizinisch behandelt werden, sind 80 % ≥ 60 Jahre alt (21 % 60–69 Jahre, 30 % 70–79 Jahre und 29 % ≥ 80 Jahre).

3. Impfstoffwirksamkeit und Schutzdauer der 1. Auffrischimpfung

Eine am RKI durchgeführte **systematische Übersichtsarbeit** untersuchte die Wirksamkeit der in der EU zugelassenen COVID-19-Impfstoffe gegen

Anzahl intensivmedizinisch behandelter COVID-19-PatientInnen

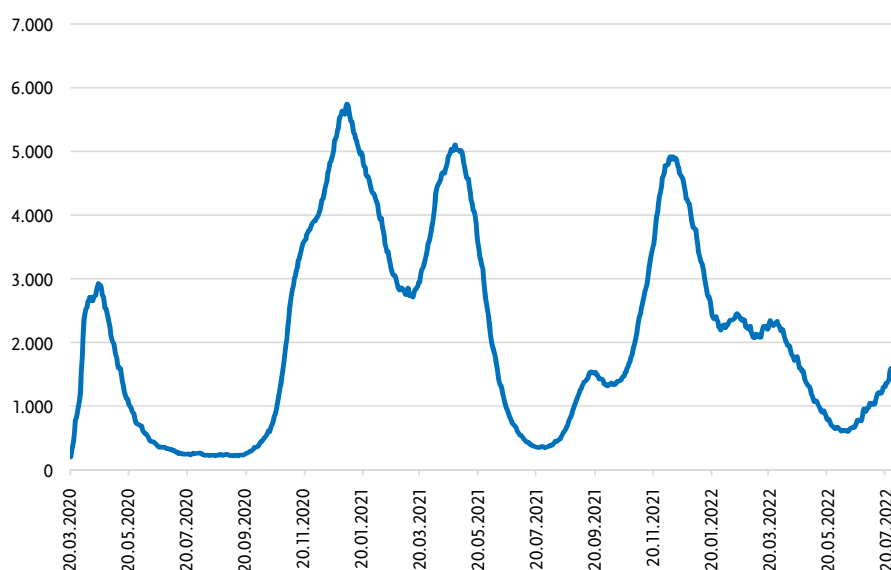


Abb. 4 | Anzahl intensivmedizinisch behandelter COVID-19-PatientInnen im DIVI-Register pro Behandlungstag in Deutschland (2020–2022; Stand: 18.08.2022)

asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen sowie symptomatische und schwere COVID-19-Verläufe mit den Omikron-Sublinien BA.1 und BA.2.²⁴ Insgesamt wurden bis zum 11.02.2022 26 Studien identifiziert, die entweder die Vakzineeffektivität (VE) einer Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung mit Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria oder JCOVDEN untersuchten. Die Studien wurden im Zeitraum zwischen November 2021 und Februar 2022 durchgeführt. Teilnehmende Personen waren ≥ 12 Jahre alt. Auswertungen zu Subpopulationen (bspw. Altersgruppen, Grunderkrankungen) konnten aufgrund begrenzter Daten nicht vorgenommen werden. Aufgrund der hohen Heterogenität war die statistische Zusammenfassung der einzelnen Studienergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse nicht sinnvoll. Die beobachteten Ergebnisse sind daher als Effektspannen berichtet.

Die VE gegen PCR- oder Antigentest-bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen betrug über die einzelnen Studien hinweg zwischen 0 und 62 % nach vollständiger Grundimmunisierung sowie zwischen 34 % und 66 % nach der 1. Auffrischimpfung. Nach vollständiger Grundimmunisierung bzw. 1. Auffrischimpfung lag die **VE gegen symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen** zwischen 6 % und 76 % bzw. 19 %

und 73,9 %, **gegen schwere COVID-19-Verläufe** (d. h. COVID-19-bedingte Hospitalisierungen, intensivmedizinische Aufnahmen oder Todesfälle) zwischen 3 % und 84 % bzw. 12 % und 100 %. Verantwortlich für die zuvor beschriebende hohe Heterogenität und die Variabilität der Punktschätzer (VEs) waren u. a. verschiedene Studiendesigns, Beobachtungszeiträume, Impfstoffe, Verzerrungsrisiko, Risikogruppen, etc. Die VE war durch einen mäßig bis starken Abfall innerhalb von 3–6 Monaten bzgl. SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19 gekennzeichnet, wohingegen die Schutzwirkung gegen schwere COVID-19-Verläufe bis zu 6 Monate lang weitestgehend stabil blieb. Ergebnisse zu längeren Beobachtungszeiträumen sind aktuell nicht verfügbar. Die nachlassende Immunität war nach der Grundimmunisierung stärker ausgeprägt als nach der Auffrischimpfung.

Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine anhand von 18 Studien durchgeführte **Metaregression**. Demnach ließ die Schutzwirkung der oben berichteten VEs über einen Zeitverlauf von 6 Monaten nach einer Grundimmunisierung um 26,8 % (95 % Konfidenzintervall [KI] 16,5–38,6 %) gegen PCR- oder Antigentest-bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen, um 47,6 % (95 % KI 36,6–60,2 %) gegen symptomatische COVID-19-Erkrankungen und um 1,0 % (95 %

KI $-3,9-6,6\%$) gegen schwere COVID-19-Verläufe nach. Nach der 1. Auffrischimpfung war eine Verringerung der VE um $23,1\%$ (95 % KI $0,4-57,7\%$) gegen PCR- oder Antigentest-bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen, um $28,5\%$ (95 % KI $18,3-40,5\%$) gegen symptomatische COVID-19-Erkrankungen und um $8,2\%$ (95 % KI $3,7-14,3\%$) gegen schwere COVID-19-Verläufe über einen Zeitverlauf von 6 Monaten zu beobachten.²⁵

Analog geht aus dem **wöchentlichen Bericht der britischen Gesundheitsbehörde** (UK Health Agency) in einer Auswertung von Personen ≥ 65 Jahren hervor, dass auch in dieser Population eine 1. Auffrischimpfung die VE gegen Hospitalisierungen im Vergleich zur Grundimmunisierung steigern kann, diese im Zeitverlauf aber wieder leicht abnimmt. Je nach Definition des Endpunktes wurde nach ≥ 105 Beobachtungstagen (ca. 3,5 Monaten) eine $6,0-15,4\%$ ige Reduktion der VE gegen Hospitalisierungen beobachtet. Der Endpunkt wurde wie folgt unterschieden: (1) Hospitalisierung mit positivem SARS-CoV-2-Nachweis, (2) zusätzlich Beatmungscode als primärer Aufnahmegrund dokumentiert oder (3) zusätzliche Versorgung mit Sauerstoff, Beatmung oder auf der Intensivstation.

Zur VE der bislang verfügbaren Impfstoffe gegen die derzeit zirkulierende Sublinie BA.5 der Omikron-Variante gibt es keine robusten Daten. Erste Beobachtungsstudien aus Dänemark und Portugal zeigen, dass sich die Wirksamkeit einer 1. Auffrischimpfung gegen SARS-CoV-2-Infektionen im relativen Vergleich von BA.5 und BA.2 kaum unterscheidet (Hansen et al: Odds Ratio [OR] $1,02$ [95% KI $0,83-1,26$];²⁶ Kislaya et al: OR $0,96$ [95% KI $0,84-1,09$]²⁷).

Zusammenfassend zeigt die Datenlage, dass die Schutzwirkung gegen Omikron-bedingte SARS-CoV-2-Infektionen, symptomatische und schwere COVID-19-Erkrankungen nach der Grundimmunisierung durch eine 1. Auffrischimpfung gesteigert werden konnte, diese jedoch im Zeitverlauf auch wieder abnimmt. Die nachlassende Immunität wirkt sich am geringsten auf die Schutzwirkung gegen schwere Erkrankungen aus. Jedoch ist auch hier ein geringgradiger Abfall zu beobachten.

4. Wirksamkeit der COVID-19-Impfung zur Prävention bzw. Besserung von Long-COVID

Über die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe zur Verhinderung von Long-COVID bzw. Post-COVID ist bislang wenig bekannt. Long-COVID bzw. Post-COVID sind bislang nur vage definiert. Laut WHO wird hierunter eine Symptomatik verstanden, die i. d. R. 3 Monate nach Auftreten einer symptomatischen COVID-19 auftritt und für mindestens 2 Monate andauert und nicht durch eine andere Diagnose zu erklären ist. Die Symptomatik wirkt sich auf den Tagesablauf aus und kann nach der Genesung einer akuten COVID-19-Erkrankung neu auftreten oder über mehrere Monate persistieren. Allgemein zählen Erschöpfung, Kurzatmigkeit oder kognitive Fehlleistungen zu den häufigsten Symptomen. Die Diagnose erfordert jedoch keine Mindestanzahl an Symptomen. Die Symptomlast kann sich verändern, abschwächen oder wiederkehren.⁴¹

Eine im Juni 2022 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit untersuchte die Auswirkungen von COVID-19-Impfungen, die entweder vor oder nach einer Erstinfektion mit SARS-CoV-2 verabreicht wurden, auf die Raten oder Symptomlast von Long-COVID.²⁸ Studien, bei denen die COVID-19-Impfung erst nach einer Long-COVID-Diagnose verabreicht wurde, wurden ebenfalls eingeschlossen. Die zugrunde gelegte Literatursuche wurde am 16.02.2022 durchgeführt. Insgesamt wurden 6 Studien eingeschlossen, die bis November 2021 durchgeführt und abgeschlossen wurden. Verabreichte Impfstoffe waren je 1 oder 2 Dosen Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria oder 1 Dosis JCOVDEN. In 3 von 6 Studien wurde die Long-COVID-Diagnose von den Studienteilnehmenden selbst gestellt bzw. berichtet. Die weiteren 3 Studien extrahierten Long-COVID-Symptome aus PatientInnenakten und nutzten diese als Ersatz für die Diagnose. Weitere Details zur Diagnosestellung sind nicht beschrieben.

Die AutorInnen berichteten für 3 von 4 Studien eine statistisch signifikante Reduktion von Long-COVID nach 1 oder 2 Impfstoffdosen vor stattgehabter SARS-CoV-2-Infektion (OR zwischen $0,22-1,03$ in den Punktschätzern der betreffenden Studien; eine Metaanalyse wurde aufgrund hoher Heterogenität

nicht durchgeführt). Bei Personen mit Long-COVID, die zum Zeitpunkt ihrer Erstinfektion ungeimpft waren, konnte durch die nachfolgende Gabe von 1 oder 2 Impfstoffdosen in allen identifizierten Studien ein statistisch signifikanter Vorteil erzielt werden (OR zwischen 0,38–0,87; Ergebnisse aus 3 Studien, Metaanalyse aufgrund hoher Heterogenität nicht durchgeführt). Der Effekt war umso größer, je früher die Impfung nach der Infektion gegeben wurde (OR 0,38 [95 % KI 0,35–0,41] bei 1. Impfstoffdosis 0–4 Wochen nach Infektion vs. OR 0,75 [95 % KI 0,71–0,79] bei 1. Impfstoffdosis 8–12 Wochen nach Infektion). Das Verzerrungsrisiko wurde als gering bis moderat eingestuft. Limitierende Faktoren der einzelnen Studien waren vorwiegend eine unzureichende Adjustierung für relevante Störfaktoren, Zweifel an der Vollständigkeit der Daten sowie eine (nicht) vergleichbare Endpunkterhebung. Die Vertrauenswürdigkeit in alle berichteten Ergebnisse wurde von den AutorInnen als niedrig eingestuft. Zusätzlich zum festgestellten Verzerrungsrisiko reduzieren die epidemiologische und statistische Heterogenität der Studien sowie die Impräzision der Ergebnisse die Aussagekraft der Metaanalyse.

Nach dem Suchdatum der oben aufgeführten systematischen Übersichtsarbeit wurde eine ergänzende Studie zur Wirksamkeit der 1. Auffrischimpfung gegen Long-COVID veröffentlicht. Die Studie wurde bei Gesundheitspersonal (n=739) durchgeführt und berichtet die Prävalenz von Long-COVID über 3 Wellen (Welle 1, Februar – September 2020 [Wildtyp]; Welle 2, Oktober 2020 – Juli 2021 [Alpha]; Welle 3, August 2021 – März 2022 [Delta, Omikron]). Long-COVID wurde als Persistenz von mindestens einem SARS-CoV-2-bezogenen Symptom über eine Dauer von ≥ 4 Wochen definiert. Weitere Details zum Schweregrad oder der Dauer der Symptomatik sind nicht bekannt. Die Symptome wurden mittels Fragebogen von den Teilnehmenden selbst berichtet. Insgesamt hatten 41,8 % (95 % KI, 37,0–46,7 %) der Ungeimpften über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg Long-COVID. Eine höhere Anzahl an Impfstoffdosen war mit einer niedrigeren Long-COVID-Prävalenz assoziiert (2-fach geimpft vs. ungeimpft: OR 0,25 [95 % KI 0,07–0,87]; 3-fach geimpft vs. ungeimpft: OR 0,16 [95 % KI 0,03–0,84]). Zur Ermittlung der ORs dienten als

Vergleichsgruppe ungeimpfte Frauen. Der Abstand zwischen Impfung und Infektion betrug mindestens 14 Tage. Subgruppenanalysen zu den einzelnen Wellen wurden nicht berichtet.²⁹ Aufgrund diverser Studienlimitationen (kleine Stichprobe, angewandte Definition von Long-COVID, fehlende Adjustierung für relevante Kovariate, Subjektivität der Endpunkterhebung) ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Beurteilung des Effekts einer COVID-19-Impfung zur Prävention von Long-COVID deutlich eingeschränkt.

Daten zur Wirksamkeit einer 2. Auffrischimpfung gegen Long-COVID sind bislang nicht bekannt.

5. Effektivität, Verträglichkeit und Sicherheit der 2. Auffrischimpfung

5.1 Impfstoffeffektivität und Schutzdauer der 2. Auffrischimpfung

Die Evidenz zur **Effektivität einer 2. COVID-19-Auffrischimpfung** ist in Tabelle 2 zusammengefasst und basiert auf Ergebnissen von Beobachtungsstudien, die in Israel und Kanada durchgeführt worden sind. Es handelt sich um 4 Fall-Kontrollstudien und 3 retrospektive Kohortenstudien, die alle in der Omikron-Periode zwischen Januar und April 2022 durchgeführt wurden. In 5 Studien wurden Personen im Alter ≥ 60 Jahre eingeschlossen, darunter war eine Studie, die in der Langzeitpflege durchgeführt wurde. Zwei Studien wurden an Krankenhauspersonal durchgeführt. In den Studien wurde die relative VE der 2. Auffrischimpfung (4 Impfstoffdosen) im Vergleich zur VE nach der 1. Auffrischimpfung (3 Impfstoffdosen) ermittelt. Die 2. Auffrischimpfung war bei 2 Studien im Abstand von ≥ 3 Monaten nach der 3. Impfstoffdosis verabreicht worden und bei 4 Studien in einem Abstand von ≥ 4 Monaten zur 1. Auffrischimpfung. Zur Grundimmunisierung war überwiegend der mRNA-Impfstoff Comirnaty eingesetzt worden. Auch zur 2. Auffrischimpfung wurde mehrheitlich Comirnaty verwendet. In einer Studie wurde Spikevax in der laut Zulassung nur für die Grundimmunisierung üblichen Dosierung von 100 µg eingesetzt.³⁰

In den berücksichtigten Studien wurden die relativen VE im Zeitraum von 7/14 bis zu 30 Tagen nach

Autor	Land	Studiendesign	Studienzeitraum	Alters- bzw. Personenengruppe	Studienteilnehmende	Impfstoff zur 2. Auffrischungsimpfung	Mindestimpf- abstand zur 3. Impfstoffdosis	Endpunkt	Relative VE im Vergleich zur VE nach 3 Impfstoff- dosen (95 % KI)
Bar-On ¹⁰	Israel	Retrospektive Kohortenstudie	10.01. – 02.03.2022	≥ 60 Jahre	1,25 Mio.	Comirnaty	≥ 4 Monate	SARS-CoV-2-Infektion	15–21 d: 48 % (45–48) 36–42 d: 29 % (23–34) 50–56 d: 0 % (–10–10)
								Schwere COVID-19-Erkrankung	15–21 d: 48 % (10–62) 36–42 d: 64 % (38–80)
								SARS-CoV-2-Infektion	14–30 d: 52 % (49–54)
Magen ⁸	Israel	Gematchte Fall-Kontrollstudie	03.01. – 18.02.2022	≥ 60 Jahre	364.244 (182.122 Paare)	Comirnaty	≥ 4 Monate	Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion	14–30 d: 61 % (58–64)
								COVID-19-assoziierte Hospitalisierung	14–30 d: 72 % (63–79)
								Schwere COVID-19-Erkrankung	14–30 d: 64 % (48–77)
Gazit ⁹	Israel	Fall-Kontrollstudie (test-negative Design)	10.01. – 13.03.2022	≥ 60 Jahre	97.499 (4. Dosis: n=27.876), (3. Dosis n=69.623)	Comirnaty	≥ 4 Monate	COVID-19-assoziiierter Tod	14–30 d: 76 % (48–91)
								SARS-CoV-2-Infektion	14–20 d: 65,1 % (63,0–67,1) 63–69 d: 22,0 % (4,9–36,1)
								Schwere COVID-19-Erkrankung	7–27 d: 77,5 % (69,7–83,2) 49–69 d: 86,5 % (63,4–95)
Grewal ¹⁰	Kanada	Fall-Kontrollstudie (test-negative Design)	30.12.2021 – 27.04.2022	≥ 60 Jahre	13.654 Fälle/ 205.862 Kontrollen	Spikevax (100 µg)	≥ 3 Monate	SARS-CoV-2-Infektion	> 7 d: 19 % (12–26)
								Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion	> 7 d: 31 % (20–41)
								Schwere COVID-19-Erkrankung	> 7 d: 40 % (24–52)
Regav-Yochay ¹³	Israel	Altersgematchte Fall-Kontrollstudie (1:2)	10.01. – 13.03.2022	Krankenhauspersonal	Comirnaty (n=154), Spikevax (n=120); Kontrollen (n=426)	Comirnaty Spikevax	≥ 4 Monate	SARS-CoV-2-Infektion	7–30 d: 30 % (–9–55) 7–23 d: 11 % (–43–43)
								Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion	7–30 d: 43 % (7–65) 7–23 d: 31 % (–18–60)
								SARS-CoV-2-Infektion	> 7 d: 44 % (37–50)
Cohen ²⁴	Israel	Retrospektive Kohortenstudie	10.01. – 13.03.2022	Krankenhauspersonal	3 Dosen: 29.612; 4 Dosen: 5.332	Comirnaty	≥ 3 Monate	SARS-CoV-2-Infektion	14–70 d: 36 % (31–40)
Muhsen ²¹	Israel	Retrospektive Kohortenstudie	10.01. – 31.03.2022	Personen in der Langzeitpflege ≥ 60 Jahre	n gesamt = 43.775	Comirnaty	≥ 4 Monate	SARS-CoV-2-Infektion	14–70 d: 72 % (61–80)
								Schwere COVID-19-Erkrankung	14–70 d: 76 % (58–87)

Tab. 2 | Beobachtungsstudien zur Vakzineeffektivität (VE) einer 2. Auffrischungsimpfung gegen verschiedene Endpunkte mit einem COVID-19-Impfstoff gegenüber der Omikron-Variante von SARS-CoV-2 (relative VE der 4. Impfstoffdosis im Vergleich zur VE nach 3. Impfstoffdosis). d = Tage, KI = Konfidenzintervall

Impfung gegen die folgenden Endpunkte bestimmt: (i) SARS-CoV-2-Infektion, (ii) symptomatische SARS-CoV-2-Infektion, (iii) COVID-19-assoziierte Hospitalisierung, (iv) schwerer COVID-19-Verlauf und (v) COVID-19-assoziiertes Tod. Nur 2 Studien betrachteten einen längeren Zeitraum von bis zu 70 Tagen nach Impfstoffgabe.^{9,31} Die relative VE der 2. Auffrischimpfung zur Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe war dabei deutlich höher (>70 %) als die VE gegenüber SARS-CoV-2-Infektion (19–65 %) (s. Tab. 2).

Zusammengefasst zeigen diese Studien zumindest über einen kurzen Beobachtungszeitraum einen Nutzen der zusätzlichen 2. Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoffs bei ≥60-Jährigen, bei medizinischem Personal und bei Personen in Langzeitpflegeeinrichtungen. Es liegen keine Daten zum Nutzen einer 2. Auffrischimpfung für jüngere Bevölkerungsgruppen vor. Laut Einschätzung der WHO scheint der Nutzen einer zusätzlichen Impfstoffdosis für jüngere Personen gering zu sein.³²

Hinsichtlich der **Schutzdauer der 2. Auffrischimpfung** gibt es bisher nur wenige publizierte Daten. In den retrospektiven Fall-Kontrollstudien von Bar-On et al. und Gazit et al. aus Israel wurde die VE der 4. Impfstoffdosis gegenüber der Verhinderung der SARS-CoV-2-Infektion und des schweren COVID-19-Verlaufs (Definition: Hospitalisierung notwendig) über den Zeitraum von 1,5–2,5 Monaten nach Verabreichung der 4. Impfstoffdosis untersucht.^{9,10} In der Studie von Bar-On et al. nimmt die relative VE gegenüber der Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion im Zeitraum von 15–56 Tagen nach Impfstoffgabe von 48 % auf 0 % ab.¹⁰ Im Unterschied steigt die VE gegenüber der Verhinderung eines schweren COVID-19-Verlaufs im Zeitraum von 15–42 Tagen nach Impfstoffgabe von 48 % auf 64 % an. In der Studie von Gazit et al. nimmt die relative VE gegenüber der Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion im Zeitraum von 14–70 Tagen nach Impfstoffgabe von 64 % auf 29 % ab.⁹ Im Unterschied dazu bleibt die VE gegenüber der Verhinderung eines schweren COVID-19-Verlaufs über diesen Beobachtungszeitraum auf einem hohen Niveau von über 73 % erhalten. Die Ergebnisse von Muhsen et al. bestätigen, dass die Wirksamkeit gegenüber der Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe

über einen Zeitraum von 3 Monaten auf einem hohen Niveau bestehen bleibt.³¹

Die Evidenz zur VE der 2. Auffrischimpfung ist aufgrund der kurzen Laufzeit der Studien und der geringen Anzahl beobachteter Ereignisse limitiert. Zu immungesunden Personen im Alter <60 Jahren gibt es bislang wie zuvor beschrieben nur Studien bei Gesundheitspersonal. Für Personen <60 Jahren ohne erhöhtes Expositionsrisiko und ohne Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf gibt es bislang keine Daten zur Wirksamkeit einer weiteren Auffrischimpfung. Anlässlich der bereits hohen Wirksamkeit gegen schwere COVID-19-Verläufe nach der 1. Auffrischimpfung (s. Kapitel 3) und des geringen Risikos für schwere COVID-19-Verläufe wird der Effekt einer weiteren Auffrischimpfung in dieser Personengruppe als gering eingeschätzt.

Des Weiteren liegen noch keine Daten zur Wirksamkeit weiterer Auffrischimpfungen (d. h. ≥5. Impfstoffdosis) vor.

5.2 Sicherheit und Verträglichkeit der 2. Auffrischimpfung

Zur Verträglichkeit der 2. Auffrischimpfung gibt es bisher nur wenige publizierten Daten. In den **Zulassungsstudien** zu den 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.^{35,36} Aus den Sicherheitsdaten zur Anwendung von Comirnaty für die 2. Auffrischimpfung in Israel, die das israelische Gesundheitsministerium der Food and Drug Administration (FDA) zur Verfügung stellte, geht hervor, dass nach der Verabreichung von etwa 700.000 Impfstoffdosen mindestens 4 Monate nach der 3. Impfstoffdosis (bei ≥18-Jährigen, davon 85 % bei ≥60-Jährigen) keine neuen Signale aufgetreten sind und keine Sicherheitsbedenken bestehen.^{37,38}

In einer **prospektiven Beobachtungsstudie** wurde die Sicherheit bzw. Verträglichkeit der 1. und 2. Comirnaty-Auffrischimpfung in Israel untersucht.³⁹ Studienteilnehmende im Alter ≥18 Jahren wurden im Zeitraum vom 01.11.2020 bis zum 30.03.2022 prospektiv in die Studie eingeschlossen. Insgesamt

hatten 2.019 Teilnehmende bis zum Studienende eine 1. Auffrischimpfung ($n=1.789$), eine 2. Auffrischimpfung ($n=615$) oder beide Auffrischimpfungen ($n=385$) erhalten. Mittels einer Smartwatch wurde die Herzfrequenz aufgezeichnet und ein täglicher Fragebogen über eine App zur Erhebung von Impfreaktionen über einen Zeitraum von 7 Tagen nach Impfung gesteuert. Von den 2.019 Teilnehmenden waren 51% Frauen, die Altersspanne betrug 19–91 Jahre (Median: 52 Jahre). Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Symptomen und deren Häufigkeit nach der 1. und 2. Auffrischimpfung. Zu den häufigsten Impfreaktionen zählten Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Myalgien und Fieber. Schwere unerwünschte Impfereignisse wurden nicht beobachtet.

In einer **Substudie zur COV-BOOST-Studie**, einer multizentrischen randomisierten Phase-II-COVID-19-Impfstoffstudie im Vereinigten Königreich, wurde die Sicherheit einer 2. Auffrischimpfung mit Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) untersucht.⁴⁰ Eingeschlossen wurden 166 Personen; davon erhielten die Hälfte Comirnaty und die andere Hälfte Spikevax. Die Teilnehmenden hatten für die Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung ausschließlich Comirnaty ($n=78$) erhalten oder eine Grundimmunisierung mit Vaxzevria und eine 1. Auffrischimpfung mit Comirnaty ($n=88$). Die Sicherheitsevaluation erfolgte anhand der Dokumentation in elektronischen Tagebüchern in den ersten 7 Tagen nach Verabreichung der 4. Impfstoffdosis. Das mediane Alter der Teilnehmenden betrug 70,1 Jahre (IQR: 51,6–77,5). Das mediane Intervall zwischen der 1. und 2. Auffrischimpfung betrug 208,5 Tage (IQR: 203,3–214,8). Schmerzen an der Einstichstelle war die am häufigsten genannte lokale Impfreaktion. Müdigkeit, Kopfschmerzen, Unwohlsein und Muskelschmerzen waren die am häufigsten genannten systemischen Impfreaktionen. Schwerwiegende lokale oder systemische Impfreaktionen (Grad 3–4) traten bei 10 (6%) der 166 Geimpften auf, wobei von Grad 4-Reaktionen ausschließlich eine Person betroffen war, die über Abgeschlagenheit, Unwohlsein und Erbrechen klagte. Außerdem wurden 3 unerwünschte Ereignisse beobachtet, die jedoch als nicht Impfstoff-assoziiert bewertet wurden. Insgesamt wurde die 2. Auffrischimpfung gut vertragen.

6. Schutz durch hybride Immunität

Wie bereits in der 20. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung dargestellt, vermittelt die Kombination einer natürlich erworbenen Immunität und einer Vakzine-induzierten Immunität (d. h. hybride Immunität) durch den Anstieg der Neutralisationskapazität einen besseren Schutz vor Infektionen mit bisher bekannten Virusvarianten als die alleinige Infektion oder die alleinige Impfung. Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion vor Auftreten der Omikron-Variante durchgemacht und 3 Impfstoffdosen erhalten hatten, waren gemäß zuvor dargestellter Evidenz gut gegen Reinfektionen mit der Omikron-Variante (VE COVID-19-bedingten Hospitalisierungen) geschützt.

Weitere Studien zeigen, dass auch durchgemachte Omikron-Infektionen in Kombination mit 3 Impfstoffdosen gut gegen Reinfektionen mit weiteren Omikron-Sublinien schützen.^{42,43}

7. Fazit und Impfempfehlung

Vor dem Hintergrund des zu erwartenden Auftretens neuer Virusvarianten bzw. neuer Sublinien bekannter VoC muss mit weiteren Infektionswellen gerechnet werden. Wann diese kommen und ob zukünftige Varianten bzw. deren Sublinien möglicherweise eine erhöhte Pathogenität aufweisen, kann nicht vorausgesagt werden. Wichtig ist, dass insbesondere die gefährdeten Bevölkerungsgruppen zum entsprechenden Zeitpunkt über einen optimalen Impfschutz verfügen.

Die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe gegenüber der Verhinderung von SARS-CoV-2-Infektionen durch die Omikron-Variante ist im Vergleich zu bisherigen VoC deutlich abgeschwächt. Unter den momentan zirkulierenden Virusvarianten schützt die COVID-19-Impfung aber weiterhin sehr gut vor schweren COVID-19-Verläufen, insbesondere COVID-19-bedingten Hospitalisierungen und Todesfällen. Immungesunde Personen im Alter < 60 Jahren sind bereits nach 1-maliger Auffrischimpfung gut geschützt. Bei älteren Menschen und Personen mit Grunderkrankungen mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf kann die Schutzwirkung durch eine weitere Auffrischimpfung weiter optimiert werden.

Seit Februar 2022 empfiehlt die STKO bereits eine 2. Auffrischimpfung für besonders vulnerable Personengruppen (≥ 70 -Jährige, Immundefiziente ab 5 Jahren, BewohnerInnen von Pflegeeinrichtungen sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe) und beruflich besonders exponierte Personen (Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen).

Vor Ende des Sommers 2022 hat die STIKO, wie auch vergleichbare Institutionen vieler anderer Länder, ihre Empfehlung zur COVID-19-Auffrischimpfung überprüft. Auf Grundlage der epidemiologischen Daten besteht auch für 60–69-Jährige sowie für Personen mit Grunderkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Mit dem Ziel, **schwere COVID-19-Verläufe sowie Hospitalisierungen und Todesfälle zu verhindern**, hat die STIKO daher beschlossen, die Indikationsgruppe zu erweitern und zusätzlich auch für **Personen im Alter von 60–69 Jahren** und für **Personen im Alter ab 5 Jahren mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung** eine **weitere Auffrischimpfung** zu empfehlen.

Personen der genannten Indikationsgruppen sollen **eine (weitere) Auffrischimpfung** erhalten, wenn sie bislang **drei immunologische Ereignisse** (z. B. Grundimmunisierung plus 1. Auffrischimpfung oder Grundimmunisierung plus SARS-CoV-2-Infektion) hatten und wenn das letzte dieser immunologischen Ereignisse länger als 6 Monate zurückliegt. **Eine Infektion mit SARS-CoV-2 oder eine Impfstoffdosis gegen COVID-19 sind hierbei als gleichwertige und unabhängige immunologische Ereignisse zu berücksichtigen**, sofern die entsprechenden Abstände gegeben sind (s. Tab. 7 im Kerndokument der 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung).

Grunderkrankungen, die zu einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf führen, wurden von der STIKO bereits zu Beginn der Pandemie definiert. Hierzu gehören unter anderem:

- ▶ Chronische Erkrankungen der Atmungsorgane (inklusive Asthma bronchiale und chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD])
- ▶ Chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen
- ▶ Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen

Personengruppe	4. Ereignis (weitere Auffrischimpfung) ¹	Empfohlener Abstand zum vorangegangenen Ereignis
Personen ab dem Alter von 60 Jahren	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) ^{2,3}	≥ 6 Monate ⁴
BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe		
Personen mit ID im Alter von 5 Jahren	Comirnaty (10 µg)	≥ 3 Monate
Personen mit ID im Alter von 6–11 Jahren	Comirnaty (10 µg) oder Spikevax (50 µg) ³	
Personen mit ID ab dem Alter von ≥ 12 Jahren	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (100 µg) ²	
Personen im Alter ab 5 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben (s. o.)	Comirnaty (10 µg [5–11 Jahre]/ 30 µg [≥ 12 Jahre]) oder Spikevax (50 µg) ^{2,3}	≥ 6 Monate ⁴
Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solchen mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) ²	

Tab. 3 | Empfehlungen zu Indikationsgruppen, Impfstoffen und Impfabständen zur weiteren Auffrischimpfung gegen COVID-19 (Stand: 18.08.2022). ID = Immundefizienz

¹ Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid verwendet werden.

² Die Verwendung von Spikevax ist ab dem Alter ≥ 30 Jahren, aber nicht in der Schwangerschaft empfohlen.

³ Im Alter von 6–11 Jahren wird präferenziell Comirnaty (10 µg) empfohlen. Die Verwendung von Spikevax (50 µg) ist möglich.

⁴ Bei immungesunden Personen ist ein längerer Impfabstand für den Langzeitschutz immunologisch günstiger. In begründeten Einzelfällen kann die weitere Auffrischimpfung bereits nach frühestens 4 Monaten erwogen werden.

- ▶ Chronische neurologische Erkrankungen
- ▶ Angeborene oder erworbene ID (inkl. PatientInnen mit neoplastischen Krankheiten)
- ▶ HIV-Infektion

Zur praktischen Implementierung kann sich hierbei in fachlicher Analogie an den Indikationen zur Impfung gegen saisonale Influenza orientiert werden. Bei Personen mit entsprechenden Indikationen können Impfstoffe gegen beide Erkrankungen gleichzeitig verabreicht werden, möglichst an verschiedenen Armen.

Eine Übersicht aller Indikationsgruppen für weitere Auffrischimpfungen und die empfohlenen Impfabstände findet sich in [Tabelle 3](#).

Für Auffrischimpfungen soll in der Regel ein **mRNA-Impfstoff** in der zulassungskonformen Dosierung verwendet werden.

Verschiedene Studien zur COVID-19-Impfung belegen, dass längere **Impfabstände** im Hinblick auf die Stärke der Immunantwort und die resultierende Schutzdauer generell vorteilhaft sind. Besonders wichtig ist es, dass Auffrischimpfungen, unabhängig von der Anzahl der Auffrischimpfung(en), in einem längeren Impfabstand zur vorangegangenen Impfung verabreicht werden. Im Regelfall sollte ein **Mindestabstand von 6 Monaten** eingehalten werden. Die STIKO passt daher ihre anlässlich der rasanten Ausbreitung der Omikron-Variante Anfang des Jahres 2022 ausgesprochene Empfehlung zur Verkürzung des Impfabstands auf ≥ 3 Monate zwischen Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung an und empfiehlt, zukünftig **bei Immungesunden einen Mindestabstand von 6 Monaten zwischen Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung** einzuhalten. Die **weitere Auffrischimpfung soll ebenfalls mit einem Mindestabstand von 6 Monaten zur 1. Auffrischimpfung oder vorangegangener SARS-CoV-2-Infektion** durchgeführt werden. Nur in begründeten Einzelfällen kann der Abstand auf **4 Monate reduziert** werden. Bei PatientInnen mit ID und daraus resultierender relevanter Einschränkung der Impfantwort beträgt der Abstand zwischen Auffrischimpfungen wie bisher mindestens 3 Monate (s. [Tab. 3](#)).

Die Einhaltung der Impfabstände gewährleistet, dass die T- und B-Zell-Immunantwort gesteigert wird und vorher gebildete Gedächtniszellen erneut aktiviert werden und sich in T-Effektorzellen bzw. Antikörper-produzierende Plasmazellen umwandeln. Wird zu früh geimpft, bevor die Immunantwort auf eine vorangegangene Infektion abgeschlossen ist, wird der Effekt möglicherweise abgeschwächt, da die Impfantigene, die die Immunreaktion auslösen sollen, zu schnell durch die noch laufenden Immunprozesse neutralisiert werden. Bei einer vorzeitigen Impfung bestehen jedoch keine Sicherheitsbedenken.

Sobald **Varianten-adaptierte Impfstoffe** zugelassen und verfügbar sind, wird die STIKO die Evidenz aufarbeiten und ihre Empfehlung ggf. anpassen. Es ist nicht empfohlen, auf einen angepassten Impfstoff zu warten und deshalb eine indizierte Impfung zu verschieben. Eine ärztliche Beratung soll insbesondere auch bei Unsicherheiten zur Indikation einer (weiteren) COVID-19-Impfung in Anspruch genommen werden.

Abhängig von der Ereignishistorie kann es aufgrund der Immunoseneszenz bei besonders gefährdeten Personen (z. B. Hochbetagte) sinnvoll sein, nach dem 4. Ereignis (z. B. 2. Auffrischimpfung) noch eine weitere (d. h. eine 5.) Impfstoffdosis zu verabreichen. Auch hierfür gilt der 6-Monatsabstand zum letzten Ereignis. Die Indikation sollte unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands und der Gefährdung individuell getroffen werden.

Immungesunden Personen im Alter < 60 Jahren, die bereits drei immunologische Ereignisse (davon mind. 1 Impfstoffdosis) hatten, wird derzeit keine weitere Auffrischimpfung angeraten. Diese Gruppe profitiert nach derzeitigem Kenntnisstand von einer weiteren Impfung nicht nennenswert. Ausgenommen hiervon ist Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, da dieses durch direkten PatientInnenkontakt ein erhöhtes Expositions- und damit Infektionsrisiko aufweist.

Die bisherigen Impfempfehlungen der STIKO sind in Teilen noch nicht ausreichend gut umgesetzt. Große Impflücken gibt es bei der 1. Auffrischimpfung für 12–59-Jährige und der 2. Auffrischimpfung

für ≥ 70 -Jährige, Betreute in Pflegeeinrichtungen sowie für medizinisches und pflegerisches Personal. Auch die Empfehlung zur 1-maligen COVID-19-Impfung für 5–11-Jährige ist bisher nicht gut angenommen worden.

Die STIKO ruft daher alle ÄrztInnen auf, den COVID-19-Impfstatus ihrer PatientInnen bei jeder Gelegenheit zu überprüfen und das Schließen der vorhandenen Impflücken nach angemessener Beratung durchzuführen.

Die STIKO ruft außerdem alle Personen auf, den eigenen COVID-19-Impfstatus und den Impfstatus der von ihnen betreuten Personen zu überprüfen und indizierte Impfungen entsprechend der STIKO-Empfehlungen nachzuholen.

Literatur

- 1 Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heininger U, et al. STIKO-Empfehlung zur 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung (18. Aktualisierung). *Epid Bull* 2022;7:41-57, DOI 1025646/9737
- 2 Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 04.08.2022; online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-08-04.pdf?__blob=publicationFile
- 3 (ECDC) ECfDPaC. Preliminary public health considerations for COVID-19 vaccination strategies in the second half of 2022. 18. July 2022, Stockholm. online verfügbar unter <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/preliminary-public-health-considerations-covid-19-vaccination-strategies-second>
- 4 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 unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.11.22269045v1> (zuletzt aufgesucht am 14.01.2022)
- 5 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. *medRxiv*. 2022:2021.12.20.21268096
- 6 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
- 7 Bidonde Torre MJ, Flatby AV, Harboe I, Brurberg KG. COVID-19: Omicron variant and risk factors for severe disease – a rapid review synthesis. 2022
- 8 Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1603-14
- 9 Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. Short term, relative effectiveness of four doses versus three doses of BNT162b2 vaccine in people aged 60 years and older in Israel: retrospective, test negative, case-control study. *BMJ*. 2022;377:e071113
- 10 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. *N Engl J Med.* 2022;386:1712-20
- 11 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
- 12 Callaway E, Ledford H. How bad is Omicron? What scientists know so far. *Nature.* 2021;600(7888):197-9
- 13 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
- 14 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
- 15 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 vom 20.12.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.15.21267805v2> (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). medRxiv
- 16 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*
- 17 Allen H, Tessier E, Turner C, Anderson C, Blomquist P, Simons D, et al. Comparative transmission of SARS-CoV-2 Omicron (B. 1.1. 529) and Delta (B. 1.617. 2) variants and the impact of vaccination: national cohort study, England. *MedRxiv.* 2022
- 18 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)
- 19 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)
- 20 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
- 21 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. *medRxiv.* 2022:2021.12.30.21268495
- 22 Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, et al. Clinical severity of SARS-CoV-2 Omicron BA. 4 and BA. 5 lineages in South Africa. 2022
- 23 Davies M-A, Morden E, Rosseau P, Arendse J, Bam J-L, Boloko L, et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during resurgence driven by Omicron lineages BA. 4 and BA. 5 compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. *medRxiv.* 2022
- 24 Kuelper-Schick Wiebe, Piechotta Vanessa, Pilic Antonia, Batke Madeleine, Dreveton Léa-Sophie, Geurts Brogan, et al. Facing the Omicron variant – How well do vaccines protect against mild and severe COVID-19? Third interim analysis of a living systematic review *Front Immunol.* 2022;Sec. Vaccines and Molecular Therapeutics (*accepted*)
- 25 Higdon MM, Baidya A, Walter KK, Patel MK, Issa H, Espié E, et al. Duration of effectiveness of vaccination against COVID-19 caused by the omicron variant. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):1114-6
- 26 Hansen CH, Friis NU, Bager P, Stegger M, Fonager J, Fomsgaard A, et al. Risk of Reinfection, Vaccine Protection, and Severity of Infection with the BA.5 Omicron Subvariant: A Danish Nation-Wide Popu-

- lation-Based Study. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4165630> or <http://dxdoiorg/102139/ssrn4165630> 2022
- 27 Kislaya I, Casaca P, Borges V, Sousa C, Ferreira BI, Fernandes E, et al. SARS-CoV-2 BA.5 vaccine breakthrough risk and severity compared with BA.2: a case-case and cohort study using Electronic Health Records in Portugal. medRxiv. 2022:2022.07.25.22277996
- 28 Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Impact of COVID-19 vaccination on long COVID: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2022:2022.06.20.22276621
- 29 Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. JAMA. 2022
- 30 Grewal R, Kitchen SA, Nguyen L, Buchan SA, Wilson SE, Costa AP, et al. Effectiveness of a Fourth Dose of COVID-19 Vaccine among Long-Term Care Residents in Ontario, Canada: Test-Negative Design Study; Preprint vom 1. Juni 2022 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.04.15.22273846v2> (zuletzt aufgesucht am 24.06.2022. medRxiv
- 31 Muhsen K, Maimon N, Mizrahi AY, Boltyansky B, Bodenheimer O, Diamant ZH, et al. Association of Receipt of the Fourth BNT162b2 Dose With Omicron Infection and COVID-19 Hospitalizations Among Residents of Long-term Care Facilities. JAMA Internal Medicine. 2022
- 32 World Health Organization (WHO). Interim statement on the use of additional booster doses of Emergency Use Listed mRNA vaccines against COVID-19 (17 May 2022); online verfügar unter: <https://www.who.int/news/item/17-05-2022-interim-statement-on-the-use-of-additional-booster-doses-of-emergency-use-listed-mrna-vaccines-against-covid-19>
- 33 Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. N Engl J Med. 2022;386(14):1377-80
- 34 Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S, Group tl-htvW. Effectiveness of the BNT162b vaccine fourth dose in reducing SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in Israel, a multicenter cohort study; Preprint vom 13.04.2022 online verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.04.11.22273327v1>; zuletzt aufgesucht am 23.06.2022. medRxiv
- 35 European Medical Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European public assessment report (EPAR) Spikevax; online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>; (zuletzt aufgesucht am 24.01.2022)
- 36 European Medical Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European public assessment report (EPAR) Comirnaty; online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty> (zuletzt aufgesucht am 21.10.2021)
- 37 Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Second Booster Dose of Two COVID-19 Vaccines for Older and Immunocompromised Individuals (29.03.2022); online verfügbar unter <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and>; (zuletzt aufgesucht am 15.07.2022) [press release]
- 38 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)
- 39 Yechezkel M, Mofaz M, Patalon T, Gazit S, Shmueli E, Yamin D. Safety of the fourth COVID-19 BNT162b2 mRNA (second booster) vaccine. medRxiv. 2022:2022.06.07.22276117
- 40 Munro APS, Feng S, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, et al. Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial. Lancet Infect Dis. 2022
- 41 Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022 Apr;22(4):e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34951953; PMCID: PMC8691845.

- 42 Altarawneh et al. 2022. Protection of SARS-CoV-2 natural infection against reinfection with the Omicron BA.4 or BA.5 subvariants. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.07.11.22277448v1> [Abrufdatum: 16.08.2022]
- 43 Carazo et al. 2022. Protection against Omicron BA.2 reinfection conferred by primary Omicron or pre-Omicron infection with and without mRNA vaccination. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.06.23.22276824v1> [Abrufdatum: 16.08.2022]

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Judith Koch | ^{a)} Dr. Vanessa Piechotta | ^{a)} Dr. Sabine Vygen-Bonnet | ^{b)} Prof. Dr. Christian Bogdan | ^{b)} Prof. Dr. Gerd Burchard | ^{a)} Amelie Friedsam | ^{b)} Prof. Dr. Edeltraut Garbe | ^{b)} Prof. Dr. Ulrich Heiningen | ^{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)} Dr. Caroline Peine | ^{a)} Nita Perumal | ^{b)} Dr. Marianne Röbl-Mathieu | ^{b)} Prof. Dr. Marianne van der Sande | ^{a)} Dr. Viktoria Schönfeld | ^{a)} Dr. Annika Steffen | ^{a)} Dr. Anna Stoliaroff-Pépin | ^{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-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Koch J, Piechotta V, Vygen-Bonnet S, Bogdan C, Burchard G, Friedsam A, Garbe E, Heiningen 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: Empfehlung der STIKO zur Indikationserweiterung von COVID-19-Auffrischimpfungen mit einem mRNA-Impfstoff und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2022;33:20-39 | DOI 10.25646/10423

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-Impfstoffs von Curevac; er hat an der Beratung und Beschlussfassung der Empfehlung nicht teilgenommen. Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

Empfehlung der STIKO zur SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)

Personen, die an Erkrankungen leiden, welche entweder direkt oder infolge der notwendigen Therapie zu einer relevanten Beeinträchtigung der Immunabwehr führen, haben ein erhöhtes Risiko, nach einer Infektion mit dem Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) an Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) schwer zu erkranken. Bei diesen immundefizienten Personen empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) neben der Beachtung von Hygienemaßnahmen unverändert die **Impfung gegen COVID-19**, auch wenn diese in Abhängigkeit von der Schwere der Immundefizienz (ID) in vielen Fällen nur eingeschränkt wirksam ist und gegebenenfalls zusätzliche Impfstoffdosen erfordert (s. [11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO](#)).

Darüber hinaus empfiehlt die STIKO nunmehr für folgende Personengruppen eine **SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP)** in Form von Gabe der beiden SARS-CoV-2-neutralisierenden monoklonalen Antikörper (nMAK) Tixagevimab und Cilgavimab (Evusheld) in einer Dosierung von 300 mg/300 mg (Cave: *off-label*) ab einem Alter ≥ 12 Jahren und einem Gewicht > 40 kg:

- ▶ Immundefiziente Personen, bei denen basierend auf dem aktuellen Wissensstand zur Grunderkrankung und/oder zur Wirkungsstärke der verabreichten Immunsuppressiva das Ausbleiben einer schützenden Immunantwort auch nach mehreren Impfstoffdosen zu erwarten ist (s. [aktuelle COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO](#) für Beispiele von relevanten Therapien bzw. Grunderkrankungen).

- ▶ Personen mit nachgewiesener fehlender Seroconversion nach einer Immunisierung mit COVID-19-Impfstoffen gemäß aktuellen STIKO-Empfehlungen *und* einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf.
- ▶ Personen, bei denen Impfungen gegen COVID-19 mit keinem der aktuell zugelassenen Impfstoffe aufgrund von Kontraindikationen durchgeführt werden können *und* gleichzeitig Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf vorliegen.

Falls bei immundefizienten Personen ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besteht, kann nicht nur **vor Beginn**, sondern auch **nach Beginn und vor Abschluss der empfohlenen Impfserie** eine PrEP verabreicht werden. In diesen Fällen soll jedoch die Impfserie (ggf. nach immunologischer Rekonstitution) durchgeführt bzw. schnellstmöglich vollendet werden. Dies gilt auch für Personen, bei denen aufgrund der Grunderkrankung und/oder einer immunsuppressiven Therapie eine ausbleibende humorale Impfantwort erwartet wird, da ggf. eine schützende zelluläre Immunantwort durch die Impfung erzielt werden kann.

Bei Schwangeren ist eine Verabreichung einer PrEP in Einzelfällen nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung möglich.

Die STIKO sieht keine Sicherheitsbedenken, wenn Evusheld akzidentell **nach** einer erfolgten SARS-CoV-2-Exposition verabreicht wurde (was als Post-Expositionsprophylaxe zu werten ist).

Die Empfehlungen gelten auch, wenn in der Vergangenheit bereits eine Infektion durchgemacht wurde.

Bei (weiterhin) bestehender Indikation und Wirksamkeit wird eine Wiederholung der PrEP mit Evusheld nach ca. 6 Monaten empfohlen.

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)

1. Hintergrund

PatientInnen mit ID weisen im Vergleich zu immunkompetenten Personen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf, Hospitalisation oder Tod aufgrund von COVID-19 auf.^{1–10} Die verstärkte und verlängerte Virusreplikation bei PatientInnen mit ID können den schwereren klinischen Verlauf, die höhere Sterblichkeit nach Krankenhauseinweisung und die Entwicklung von SARS-CoV-2-Varianten erklären.^{11–15}

Auch unter der derzeit vorherrschenden Omikron-Variante bestehen die erhöhten Risiken einer SARS-CoV-2-Infektion für PatientInnen mit ID teilweise fort. So war z. B. das Mortalitätsrisiko bei (geimpften) PatientInnen mit chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL) unter der BA.2-Variante von Omikron nicht reduziert. Dagegen waren die Raten der Krankenhauseinweisungen und Einweisungen auf die Intensivstation signifikant niedriger als unter den zuvor zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten.¹⁶

In einer retrospektiven multizentrischen europäischen Studie¹⁷ wurde eine niedrigere Fallsterblichkeitsrate bei PatientInnen mit Krebserkrankungen (solide Tumoren oder hämatologisch-onkologische Erkrankungen) während der Omikron-Phase verglichen mit PatientInnen während der Alpha-Delta-Phase gesehen: Die Fallsterblichkeitsraten (adjustiertes Odds Ratio [OR]) nach 14 Tagen betrugen 0,32 (95 % Konfidenzintervall [KI] 0,19–0,61) und nach 28 Tagen 0,34 (95 % KI 0,16–0,79). Ebenso zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich der Komplikationen aufgrund von COVID-19 (0,26 [0,17–0,46]), des Krankenhausaufenthalts aufgrund von COVID-19 (0,17 [0,09–0,32]) und des Bedarfs an COVID-19-spezifischer Therapie (0,22 [0,15–0,34]) und Sauerstofftherapie (0,24 [0,14–0,43]). Bei ungeimpften PatientInnen fanden sich dagegen wäh-

rend der Ausbreitung der verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten¹⁷ ähnliche Raten hinsichtlich COVID-19-bedingter Komplikationen, Fallsterblichkeit und Hospitalisierung.

Eine **Impfung ist für alle PatientInnen mit ID elementar**, denn bei klinisch anfälligen Populationen kann auch eine weniger pathogene Virusvariante immer noch erhebliche Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität haben.

Das **serologische Ansprechen auf eine Impfung und die klinische Impfeffektivität** (*vaccine effectiveness*, VE) sind bei den verschiedenen Gruppen mit ID jedoch häufig eingeschränkt und schwanken je nach Alter, zugrundeliegender Erkrankung, immunsuppressiver Medikation, Anzahl der Impfstoffdosen und zirkulierenden Virusvarianten.^{18–20} Die STIKO hat für PatientInnen mit ID eine Impfempfehlung ausgesprochen, bei der zwischen Therapien bzw. Grunderkrankungen mit erwartbar geringer Einschränkung der Impfantwort und solchen mit relevanter Einschränkung der Impfantwort unterschieden wird.¹⁸ Beispiele für beide Gruppen finden sich in den [STIKO-Empfehlungen zur COVID-19-Impfung](#).

Falls eine **Kontraindikation gegen einen Impfstoff** besteht, stehen in der Regel alternative Präparate zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass es nur sehr selten vorkommt, dass eine Person mit den derzeit zugelassenen Impfstoffen nicht geimpft werden kann.

Unabhängig von der zirkulierenden SARS-CoV-2-Variante besteht bei PatientInnen mit ID im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Notwendigkeit für Schutz, der allein durch Maßnahmen zur Reduktion des Expositionsrisikos nicht ausreichend sichergestellt werden kann. Durch die

Gabe von SARS-CoV-2-nMAK können Risikopersonen geschützt werden, bei denen der Schutz mit anderen Maßnahmen nicht oder nicht ausreichend erreicht werden kann. Die Auswahl der nMAK sollte sich nach der derzeit vorherrschenden Virusvariante richten.

2. Risikofaktoren für eine Infektion und einen schweren Krankheitsverlauf

2.1 Ohne vorherige Impfung

Im Rahmen einer initial begrenzten Impfstoffverfügbarkeit hatte die STIKO eine Priorisierung für eine Impfung gegen COVID-19 vornehmen müssen, die die Relevanz von Vorerkrankungen für einen schweren COVID-19-Verlauf bei der in Deutschland lebenden Bevölkerung sowie das Alter berücksichtigte. Grundlage für diese Priorisierung waren die Effektschätzer für die Risiken von Vorerkrankungen und Alter für die COVID-19-assoziierte Hospitalisierung und Mortalität, die aus einem vom Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführten und publizierten Umbrella-Review stammen (PROSPERO Protokoll Nummer CRD42020215846).

So wurden in der ursprünglichen Impfstrategie Personen mit einem höheren Lebensalter und Personen nach Organtransplantation hoch priorisiert. Nachfolgend wurden Personen mit anderen relevanten Vorerkrankungen mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf oder Tod an COVID-19 aufgeführt.²¹

Bei einer im Mai 2021 publizierten Studie bei >90.000 Personen mit dokumentiertem COVID-19 ohne vorherige Impfung wurde die Relevanz ausgewählter Vorerkrankungen für einen schweren COVID-19-Verlauf in der in Deutschland lebenden Bevölkerung empirisch überprüft und Erkrankungen hinsichtlich ihres Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf geordnet.²² Innerhalb der PatientInnengruppe mit onkologischen Erkrankungen (hämato-onkologisch, metastasierte oder solide Tumore) wurde zwischen Personen mit und ohne spezifische Therapie unterschieden. Sofern im Jahr vor der SARS-CoV-2-Infektion eine strahlentherapeutische, zytostatische oder nuklearmedizinische Behandlung erfolgt war, wurden diese Personen der Gruppe

„mit Therapie“ zugeordnet. Mit einem Anteil schwerer COVID-19-Verläufe von 31,5 % (95 % KI 26,5–37,2 %) wurden die in Behandlung befindlichen PatientInnen mit hämato-onkologischen Erkrankungen als die Gruppe mit dem höchsten Risiko identifiziert, gefolgt von PatientInnen mit metastasierenden, soliden onkologischen Erkrankungen (Anteil: 28,2 %; 95 % KI 23,7–35,3 %).

Das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf für PatientInnen mit inflammatorisch-entzündlichen Erkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung wird kontrovers diskutiert. Während einige Studien bei bestimmten PatientInnen, z. B. mit systemischer Sklerose, ein erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion feststellen, beschreiben andere Studien ein vergleichbares Risiko wie in der Normalbevölkerung.²³ Neben den krankheitsspezifischen Faktoren spielen für die Prädisposition die Art und Dauer der immunsuppressiven Therapie eine entscheidende Rolle.

2.2 Mit vorheriger Impfung

Sowohl das serologische als auch das klinische Impfansprechen ist bei vielen ID-Gruppen stark eingeschränkt und je nach Alter, zugrundeliegender Erkrankung, immunsuppressiver Medikation, Anzahl der Impfstoffdosen und zirkulierender Virusvariante unterschiedlich.

Unterschiede im Impfansprechen bei einzelnen Erkrankungen und Medikationsgruppen sind in der STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung bei Personen mit ID vom 24. September 2021 (Epid Bull 39/2021) aufgeführt (Datenstand 23.07.2021 mit Daten zu maximal 3 Impfstoffdosen).¹⁸ Es gibt derzeit kaum Studiendaten für Personen mit ID, die 4 oder 5 Impfstoffdosen erhalten haben. Für diese Personengruppe lassen sich daher kaum valide Rückschlüsse ziehen.

Zur Impfstoffwirksamkeit im Hinblick auf das klinische Ansprechen für PatientInnen mit ID unter Omikron gibt es derzeit nur eine kanadische Studie mit 1.121 Hämodialyse-PatientInnen (Datenstand 30.06.2022). Die Studie weist ein hohes/kritisches Verzerrungsrisiko auf. Insgesamt hatten sich 145 PatientInnen mit der Omikron-Variante infiziert. Die adjustierte Impfstoffwirksamkeit gegen eine

Omikron-Infektion betrug 50 % (95 % KI 8–71 %; $p=0,018$) bei PatientInnen, die eine Auffrischimpfung erhalten hatten. Die Faktoren, für die die Analyse adjustiert wurde, sind nicht weiter definiert. Bei PatientInnen ohne Auffrischimpfung konnte keine Impfstoffwirksamkeit gegen Omikron-Infektionen festgestellt werden.²⁴ Ungefähr die Hälfte der untersuchten PatientInnen hatte bereits eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion: Bei PatientInnen mit Auffrischimpfung wurde in der Untergruppe **ohne vorherige Infektion** eine VE von 61 % (95 % KI 14–80 %; $p=0,01$) registriert, bei denjenigen **mit vorheriger Infektion** eine VE von 77 % (95 % KI 48–89 %; $p=0,0001$). Innerhalb von 28 Tagen starben 4 der 145 PatientInnen, die mit der Omikron-Variante infiziert waren (2,8 %).

3. Epidemiologie

Es gibt bisher keine Berechnungen, wie viele Personen in Deutschland von einer Gabe nMAK profitieren würden. Wenn man Daten aus Großbritannien und den USA auf die deutsche Bevölkerung überträgt, kann man davon ausgehen, dass bei ca. 4 % der Bevölkerung eine ID besteht, wobei diese bei ca. 2 % (ca. 1,5 Millionen Personen) so ausgeprägt ist, dass mit einer erwartbar relevanten Einschränkung der Impfantwort gerechnet werden muss.

4. Ziel der PrEP

Ziel der STIKO-Empfehlung zur PrEP bei Personen mit ID und vermindertem Ansprechen auf die COVID-19-Impfung ist es, schwere Infektionsverläufe, Hospitalisierungen, Tod und Langzeitfolgen durch COVID-19 zu verhindern bzw. zu reduzieren.

5. Tixagevimab und Cilgavimab (Evusheld)

5.1. Zusammensetzung und Wirkmechanismus

Tixagevimab (Antikörper AZD8895) und Cilgavimab (Antikörper AZD1061) sind zwei rekombinante humane neutralisierende monoklonale IgG1κ-Antikörper, gerichtet gegen zwei unterschiedliche nicht überlappende Regionen der Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des SARS-CoV-2-Spikeproteins. Sie werden in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) durch rekombinante DNA-Techno-

logie hergestellt.²⁵ Die Antikörper wurden durch die Firma AstraZeneca entwickelt und werden als Kombinationswirkstoff unter dem Namen Evusheld (AZD7442) vermarktet. Durch die Bindung an die RBD des Spikeproteins wird dessen Interaktion mit dem menschlichen Angiotensin Converting Enzyme 2-(ACE2-)Rezeptor blockiert und dadurch der Viruseintritt in die Zelle verhindert. Durch eine biotechnologische Modifikation der Fc-Fragmente (*fragment crystallizable*) der Antikörper mit YTE-Aminosäuresubstitutionen (M252Y/S254T/T256E) wird die Halbwertszeit (HWZ) der beiden Antikörper – verglichen mit anderen SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörpern – von 18–32 Tage auf ca. 90 Tage verlängert.^{26–28} Durch drei weitere Aminosäureaustausche (*triple mutation*, TM: L234F/L235E/P331S) im Fc-Teil der Antikörper sollen die Fc-Rezeptor-abhängigen Antikörper-Effektorfunktionen, die Komplementaktivierung sowie das Risiko einer antikörperabhängigen Krankheitsverstärkung reduziert werden, und zwar ohne Beeinträchtigung der virusneutralisierenden Aktivität der Antikörper.²⁶

5.2. Antivirale Aktivität und Resistenz unterschiedlicher Virusvarianten *in vitro*

Zur antiviralen Aktivität von Tixagevimab und Cilgavimab gegenüber den derzeit vorherrschenden Subtypen der Omikron-Variante (insbesondere BA.2, BA.4 und BA.5) liegen mit Ausnahme von drei klinischen Beobachtungsstudien^{29–31} lediglich Daten aus methodisch sehr unterschiedlichen *in vitro*-Neutralisations-Assays vor.^{32–37} Demnach ist die Neutralisationskapazität der Antikörperkombination aus Tixagevimab und Cilgavimab gegenüber den Subtypen BA.4 und BA.5 mäßig reduziert im Vergleich zum Wildtyp. Dies ist vor allem durch die nahezu fehlende *in vitro*-Neutralisation von Tixagevimab gegenüber diesen Subtypen der besorgniserregenden Omikron-Variante bedingt. Tixagevimab und Cilgavimab behielten in Kombination die vollständige bis fast vollständige Neutralisationsaktivität gegenüber den früheren Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) und Delta (B.1.617.2) sowie gegenüber dem Omikron-Subtyp BA.2.²⁵

5.3. Applikationsform und Dosierung

Tixagevimab und Cilgavimab stehen in separaten Durchstechflaschen mit jeweils 1,5 ml (100 mg/ml) Injektionslösung zur Verfügung. Für die PrEP ist

die Verabreichung von 300 mg Evusheld, in Form von zwei separaten intramuskulären Injektionen (vorzugsweise in jeden Gesäßmuskel) mit jeweils 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab zugelassen.³⁸

Aufgrund von *in vitro*-Daten, die eine reduzierte Wirksamkeit von Evusheld gegen den aktuell vorherrschenden Subtyp BA.5 der Omikron-Variante zeigen,^{35–37} empfiehlt die STIKO die Anwendung in der Dosierung mit jeweils 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab (Cave: *off-label*). Diese Dosierung hat sich in klinischen Studien zur therapeutischen Anwendung von Evusheld als sicher erwiesen^{39,40} und wurde bereits im Februar 2022 durch die Food and Drug Administration (FDA) basierend auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Modellierung der Wirksamkeit bei Omikron-Subtyp BA.1.1 zugelassen.^{41,42} Klinische Daten zu Wirksamkeit gegen den Subtyp BA.5 fehlen derzeit sowohl für die Dosierung 150 mg/150 mg als auch für die Dosierung 300 mg/300 mg.

5.4. Zulassungsstatus

Evusheld ist in der Europäischen Union seit dem 25. März 2022 für die PrEP von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg) in einer Dosierung von 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab zugelassen.³⁸ An den Zulassungsstudien nahmen Personen ab 18 Jahren teil. Laut Fachinformation von Evusheld wird erwartet, dass das empfohlene Dosierungsschema zu vergleichbaren Serumkonzentrationen der Antikörper bei Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg führt wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden, da Erwachsene mit ähnlichem Körpergewicht an der klinischen Studie PROVENT⁴³ teilnahmen. Aus immunologischer Sicht bestehen für die STIKO keine Bedenken, die Antikörperkombination bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zu verabreichen.

In den USA ist Evusheld seit Dezember 2021 zugelassen. Die empfohlene Dosierung war im Februar 2022 von 300 mg auf 600 mg (jeweils 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab) durch die amerikanischen Autoritäten erhöht worden.^{41,42}

5.5 Verfügbarkeit

Tixagevimab und Cilgavimab gehören zu den Arzneimitteln, die nach der „Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung“ (MedBVS) in begrenzter Anzahl zentral beschafft und seit Mitte Februar 2022 zur Verfügung gestellt wurden. Ihre Verteilung war über das Netzwerk der Stern- und Satellitenapotheken (www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung) erfolgt. Seit Mitte Juni 2022 ist Evusheld über den Großhandel regulär verfügbar. Ein Anspruch auf die präventive Anwendung zum Schutz vor COVID-19 bei den Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung wird in der Dritten Verordnung zur Änderung der SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung geregelt (Bundesanzeiger – amtliche Veröffentlichungen vom 30.05.2022). Demnach besteht der Anspruch, wenn bei einer Person aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID-19 durch eine Impfung erzielt werden kann oder Impfungen gegen SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und gleichzeitig Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf vorliegen.

6. Wirksamkeit

6.1 Klinische Phase

Die Datenlage zur klinischen Wirksamkeit einer PrEP mit der Antikörperkombination aus Tixagevimab und Cilgavimab wurde anhand eines Cochrane Reviews systematisch zusammengefasst und bewertet.⁴⁴ Als Grundlage dienten hier die veröffentlichten Daten der randomisiert-kontrollierten PROVENT-Studie.⁴³

Eingeschlossen wurden 5.197 erwachsene, bislang nicht geimpfte und seronegative Teilnehmende im Alter von $53,6 \pm 15,0$ Jahren. Darunter hatten 77,1 % der Teilnehmenden mindestens einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf und 52,5 % ein erhöhtes Expositionsrisiko. Eine Erkrankung mit ID oder immunsuppressiver Therapie wurde bei 0,5 % bzw. 3,3 % aller ProbandInnen angegeben. ProbandInnen der Interventionsgruppe (n=3.461) erhielten zwei konsekutive intramuskuläre Injektionen von je 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab. ProbandInnen der Kontrollgruppe (n=1.737) erhiel-

ten analog ein Placebo (Kochsalzlösung) durch zwei intramuskuläre Injektionen.

Nach einer Beobachtungszeit von 6 Monaten wurden 38 von 3.121 auswertbaren ProbandInnen der Interventionsgruppe (Tixagevimab und Cilgavimab) und 42 von 1.564 ProbandInnen der Kontrollgruppe (Placebo) positiv auf SARS-CoV-2 getestet (Relatives Risiko [RR]: 0,45 [95 % KI 0,29–0,70], moderate Evidenzqualität). Die Kombination aus Tixagevimab und Cilgavimab zeigte über diesen Beobachtungszeitraum eine hohe Wirksamkeit gegen symptomatisches COVID-19 (RR: 0,18 [95 % KI 0,09–0,35], 11/3.441 in Interventionsgruppe, 31/1.731 in Placebogruppe, hohe Evidenzqualität) und COVID-19-bedingte Hospitalisierungen (RR: 0,03 [95 % KI 0,00–0,59], 0/3.441 in Interventionsgruppe, 7/1.731 in Placebogruppe, niedrige Evidenzqualität). Todesfälle aufgrund von COVID-19 wurden in keiner der beiden Gruppen berichtet. Aus anderen Gründen verstarben insgesamt über den Beobachtungszeitraum 9/3.461 ProbandInnen in der Interventionsgruppe und 7/1.736 ProbandInnen der Placebogruppe (RR: 0,64 [95 % KI 0,24–1,73], niedrige Evidenzqualität). Im Studienzeitraum zirkulierten neben dem Wildtyp die Alpha-, Beta- und Delta-Variante.

6.2 Anwendungsbereich

Zusätzlich wurde die Wirksamkeit einer PrEP mit Evusheld (dem kommerziell verfügbaren Produkt, bestehend aus den Antikörpern Tixagevimab und Cilgavimab) unter vorherrschender Zirkulation der Omikron-Variante in bislang drei Studien untersucht.^{29–31} Zwei der Studien wurden retrospektiv durchgeführt und schlossen PatientInnen mit Transplantation verschiedener Organe bzw. Transplantation von Nieren ein. Eine der Studien hatte eine gematchte Kontrollgruppe.²⁹ Die dritte Studie wurde prospektiv an Personen mit hämatologischen Malignitäten durchgeführt. Weitere Details zur Studienpopulation sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Evidenz aus Beobachtungsstudien zeigt, dass nach einer PrEP mit Evusheld SARS-CoV-2-Infektionen mit der Omikron-Variante oder auch resultierendes schweres COVID-19 weiterhin auftreten können (s. Tab. 2). Die COVID-19-Verläufe mit Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung oder Todesfälle traten mehrheitlich bei PatientInnen auf, die eine Infektion durch einen Omikron-Subtyp mit *in vitro* reduzierter Empfindlichkeit auf die Antikörperkombination aus Tixagevimab und Cilgavimab aufwiesen (BA.1 und BA.1.1).³⁰ Die Ergebnisse einer kontrollierten Beobachtungsstudie deuten jedoch darauf hin, dass die PrEP mit Evusheld bei mehrfach geimpften, organtransplantierten Personen eine Reduktion von SARS-CoV-2-Infektionen und schweren COVID-19-Verläufen erzielt (s. Tab. 2). Das Ausmaß des Effekts kann jedoch aufgrund geringer Fallzahlen, kurzer Beobachtungszeiten und Studienlimitationen nicht ausreichend eingeschätzt werden.

Zur relativen klinischen Wirksamkeit der PrEP mit Evusheld gegen einzelne Subvarianten der Omikron-Variante liegen bislang keine Daten vor.

Des Weiteren liegen bislang keine Daten zur Wirksamkeit nach stattgehabter Infektion oder zur Wirksamkeit bei wiederholter Anwendung vor. Wie in Kapitel 6.1 dargestellt, wurde die Wirksamkeit über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Monaten untersucht. In Anbetracht der in Kapitel 5.1 dargestellten HWZ von 90 Tagen ist jedoch ein mittelfristiger Abfall der Schutzwirkung zu erwarten. In Analogie wird angenommen, dass bei bestehender Indikation eine wiederholte Anwendung zur Wiederherstellung des Schutzes führen kann.

7. Sicherheit

Die Sicherheit der Antikörperkombination aus Tixagevimab und Cilgavimab wurde ebenfalls in dem

Referenz	Population	Alter (Jahre)	Impfstatus
Jurdi et al., 2022 ²⁹	Organtransplantation	65 (IQR 55–72)	ca. 90 % mind. 3-fach geimpft
Benotmane et al., 2022 ³⁰	Nierentransplantation	18–80	100 % geimpft (Anzahl der Impfstoffdosen nicht berichtet)
Stuver et al., 2022 ³¹	Hämatologische Malignität	62 (Spanne 35–89)	Ca. 80 % mind. 2-fach geimpft

Tab. 1 | Studienpopulation. IQR = Interquartilsabstand

Referenz	Beobachtungsdauer	Subvariante	Evusheld-Gruppe	Kontrollgruppe	Relatives Risiko
SARS-CoV-2-Infektion					
Jurdi et al., 2022 ²⁹	67 ± 18 Tage	Nicht berichtet	4/222 (1,8 %)	10/222 (4,6 %)	0,39 (95 % KI 0,12–1,26)
Benotmane et al., 2022 ³⁰	20 Tage (IQR: 9,5–34,5)	BA.1, BA.1.1, BA.2	39/416 (9,4 %)	–	–
Stuver et al., 2022 ³¹	Median: 79 Tage	Nicht berichtet	2/52 (3,8 %)	–	–
Hospitalisierung					
Jurdi et al., 2022 ²⁹	67 ± 18 Tage	Nicht berichtet	1/222 (0,5 %)	5/222 (2,3 %)	0,20 (95 % KI 0,02–1,69)
Benotmane et al., 2022 ³⁰	20 Tage (IQR: 9,5–34,5)	BA.1, BA.1.1, BA.2	14/416 (3,4 %)	–	–
Stuver et al., 2022 ³¹	Median: 79 Tage	Nicht berichtet	0/52	–	–
Todesfälle					
Jurdi et al., 2022 ²⁹	67 ± 18 Tage	Nicht berichtet	0/222	4/222 (1,8 %)	0,11 (95 % KI 0,01–2,04)
Benotmane et al., 2022 ³⁰	20 Tage (IQR: 9,5–34,5)	BA.1, BA.1.1	2/416 (0,5 %)	–	–
Stuver et al., 2022 ³¹	Median: 79 Tage	Nicht berichtet	0/52	–	–

Tab. 2 | Wirksamkeit der Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) mit Evusheld unter Zirkulation der Omikron-Variante bei Personen mit Immundefizienz. IQR = Interquartilsabstand, KI = Konfidenzintervall

oben aufgeführten Cochrane Review anhand der PROVENT-Studie evaluiert.⁴³

Über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten zeigte sich kein signifikant erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse (RR: 1,00 [95 % KI 0,94–1,07], 1.579/3.461 in der Interventionsgruppe, 790/1.736 in der Placebogruppe, niedrige Evidenzqualität) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR: 1,12 [95 % KI 0,83–1,52], 130/3.461 in der Interventionsgruppe, 58/1.736 in der Placebogruppe, niedrige Evidenzqualität). Entsprechend der Bewertung aus der PROVENT-Studie wurde ein Ereignis in der Interventionsgruppe als assoziiert mit der Studienmedikation eingestuft.

Eine Übersicht der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (*adverse events of special interest*) ist in [Tabelle 3](#) dargestellt.

In der PROVENT-Studie traten bei den Teilnehmenden im Interventionsarm mehr schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse auf im Vergleich zum Placebo-Arm (0,7 % gegenüber 0,3 %). Ein geringeres Ungleichgewicht wurde bei thromboembolischen Ereignissen (0,8 % gegenüber 0,6 %) beobachtet. Die Mehrheit der Studienteilnehmenden hatte kardiovaskuläre Risikofaktoren und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese, die das Auftreten solcher Ereignisse erklären könnten. Ein kausaler Zusammenhang zwi-

Ereignis	Tixagevimab/ Cilgavimab (n = 3.461)	Placebo (n = 1.736)
Reaktion an der Einstichstelle	82 (2,4 %)	36 (2,1 %)
Anaphylaxie	1 (<0,1 %)	0
Immunkomplexerkrankung	1 (<0,1 %)	0
Weitere (nicht spezifiziert)	9 (0,3 %)	2 (0,1 %)

Tab. 3 | Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

schen der Gabe der Antikörper und diesen Ereignissen wurde nicht festgestellt.²⁵

Daten aus einer Beobachtungsstudie zeigen bislang keine Hinweise für Sicherheitsbedenken bei einfach oder mehrfach geimpften Personen.²⁹ Bei 4 % (9/222) der Personen, die eine PrEP mit Evusheld erhielten, trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf.

Bislang liegen keine Daten zur Sicherheit nach wiederholter Anwendung vor.

8. Kriterien zur Entscheidungsfindung gemäß GRADE

Die Kriterien zur Entscheidungsfindung gemäß GRADE finden sich im [Anhang](#).

9. Fazit und Empfehlung

Personen, die an Erkrankungen leiden, welche entweder direkt oder infolge der notwendigen Therapie zu einer relevanten Beeinträchtigung der Immunabwehr führen, haben ein erhöhtes Risiko, nach einer SARS-CoV-2-Infektion an COVID-19 schwer zu erkranken. Bei diesen immundefizienten Personen empfiehlt die STIKO neben der Beachtung von Hygienemaßnahmen unverändert die **Impfung gegen COVID-19**, auch wenn diese in Abhängigkeit von der Schwere der ID in vielen Fällen nur eingeschränkt wirksam ist und gegebenenfalls zusätzliche Impfstoffdosen erfordert (s. [11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO](#)).

Darüber hinaus empfiehlt die STIKO nunmehr für folgende Personengruppen eine **SARS-CoV-2-PrEP** in Form von Gabe der beiden SARS-CoV-2-nMAK Tixagevimab und Cilgavimab (Evusheld) in einer Dosierung von 300 mg/300 mg (Cave: *off-label*) ab einem Alter ≥ 12 Jahren und einem Gewicht > 40 kg:

- ▶ Immundefiziente Personen, bei denen basierend auf dem aktuellen Wissensstand zur Grunderkrankung und/oder zur Wirkungsstärke der verabreichten Immunsuppressiva das Ausbleiben einer schützenden Immunantwort auch nach mehreren Impfstoffdosen zu erwarten ist (s. [aktuelle COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO](#) für Beispiele von relevanten Therapien bzw. Grunderkrankungen).
- ▶ Personen mit nachgewiesener fehlender Seroconversion nach einer Immunisierung mit COVID-19-Impfstoffen gemäß aktuellen STIKO-Empfehlungen *und* einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf.
- ▶ Personen, bei denen Impfungen gegen COVID-19 mit keinem der aktuell zugelassenen Impfstoffe aufgrund von Kontraindikationen durchgeführt werden können *und* gleichzeitig Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf vorliegen.

Falls bei immundefizienten Personen ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besteht, kann nicht nur **vor Beginn**, sondern auch **nach Beginn und vor Abschluss der empfohlenen Impfserie** eine PrEP verabreicht werden. In diesen Fällen soll jedoch die Impfserie (ggf. nach immunologischer Rekonstitution) durchgeführt bzw. schnellstmög-

lich vollendet werden. Dies gilt auch für Personen, bei denen aufgrund der Grunderkrankung und/oder einer immunsuppressiven Therapie eine ausbleibende humorale Impfantwort erwartet wird, da ggf. eine schützende zelluläre Immunantwort durch die Impfung erzielt werden kann.

Bei Schwangeren ist eine Verabreichung einer PrEP in Einzelfällen nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung möglich.

Die STIKO sieht keine Sicherheitsbedenken, wenn Evusheld akzidentell **nach** einer erfolgten SARS-CoV-2-Exposition verabreicht wurde (was als Post-Expositionsprophylaxe zu werten ist).

Die Empfehlungen gelten auch, wenn in der Vergangenheit bereits eine Infektion durchgemacht wurde.

Bei (weiterhin) bestehender Indikation und Wirksamkeit wird eine Wiederholung der PrEP mit Evusheld nach ca. 6 Monaten empfohlen.

Literatur

- 1 Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Critical care* (London, England). 2020;24(1):179.
- 2 Truong TT, Ryutov A, Pandey U, Yee R, Goldberg L, Bhojwani D, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection and increasing viral variants in children and young adults with impaired humoral immunity. *medRxiv*. 2021.
- 3 Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmunity reviews*. 2020;19(5):102523.
- 4 Zhu L, Gong N, Liu B, Lu X, Chen D, Chen S, et al. Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Immunosuppressed Renal Transplant Recipients: A Summary of 10 Confirmed Cases in Wuhan, China. *Eur Urol*. 2020;77(6):748-54.
- 5 Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;72(2):340-50.
- 6 Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020;136(25):2881-92.
- 7 Desai A, Gupta R, Advani S, Ouellette L, Kuderer NM, Lyman GH, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer*. 2021;127(9):1459-68.
- 8 Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, Abid MB, Bloomquist J, Chemaly RF, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *The Lancet Haematology*. 2021;8(3):e185-e93.
- 9 Dumortier J, Duvoux C, Roux O, Altieri M, Barraud H, Besch C, et al. Covid-19 in liver transplant recipients: the French SOT COVID registry. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(4):101639.
- 10 Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Girdhar P, Advani P, Sharma A, Elumalai T, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Cancer Patients Affected by a Novel Coronavirus. *JNCI cancer spectrum*. 2021;5(2):pkaa102.
- 11 Li P, de Vries AC, Kamar N, Peppelenbosch MP, Pan Q. Monitoring and managing SARS-CoV-2 evolution in immunocompromised populations. *The Lancet Microbe*. 2022;3(5):e325-e6.
- 12 Moran E, Cook T, Goodman AL, Gupta RK, Jolles S, Menon DK, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection: the urgent need for access to treatment and trials. *The Lancet Infectious diseases*. 2021;21(10):1345-7.
- 13 Cele S, Karim F, Lustig G, San JE, Hermanus T, Tegally H, et al. SARS-CoV-2 prolonged infection during advanced HIV disease evolves extensive immune escape. *Cell host & microbe*. 2022;30(2):154-62 e5.
- 14 Niyonkuru M, Pedersen RM, Assing K, Andersen TE, Skov MN, Johansen IS, et al. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in two immunocompromised patients, a case report. *BMC infectious diseases*. 2021;21(1):743.
- 15 Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *The New England journal of medicine*. 2020;383(23):2291-3.
- 16 Niemann CU, Cunha-Bang Cd, Helleberg M, Ostrowski SR, Brieghel C. Patients with CLL have similar high risk of death upon the omicron variant of COVID-19 as previously during the pandemic. *medRxiv*. 2022:2022.03.01.22271685.
- 17 Pinato DJ, Aguilar-Company J, Ferrante D, Hanbury G, Bower M, Salazar R, et al. Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study. *The Lancet Oncology*. 2022;23(7):865-75.
- 18 Kling K, Vygen-Bonnet S, Burchard G, Heininger U, Kremer K, Wiedermann U, et al. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung bei Personen mit Immundefizienz und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021;39:11-41.
- 19 Chemaitelly H, AlMukdad S, Joy JP, Ayoub H, Yassine H, Benslimane F, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in immunosuppressed kidney transplant recipients. *medRxiv*2021.

- 20 Lee A, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2022;376:e068632.
- 21 Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heininger U, Kling K, et al. Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die COVID-19-Impfempfehlung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021;2:3 -63.
- 22 Rößler M, Jacob J, Risch L, Tesch F, Enders D, Wende D, et al. Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021;19:3-12.
- 23 Specker C, Aries P, Braun J, Burmester G, Fischer-Betz R, Hasseli R, et al. Updated recommendations of the German Society for Rheumatology for the care of patients with inflammatory rheumatic diseases in the context of the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic, including recommendations for COVID-19 vaccination. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2021.
- 24 Spensley KJ, Gleeson S, Martin P, Thomson T, Clarke CL, Pickard G, et al. Comparison of Vaccine Effectiveness Against the Omicron (B.1.1.529) Variant in Hemodialysis Patients. *Kidney international reports*. 2022;7(6):1406-9.
- 25 AstraZeneca A. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS EVUSHELD 2022 [Available from: https://www.pei.de/Shared-Docs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/evusheld-produktinformation.pdf?__blob=publicationFile&v=2].
- 26 Loo YM, McTamney PM, Arends RH, Abram ME, Aksyuk AA, Diallo S, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans. *Science translational medicine*. 2022;14(635):eabl8124.
- 27 O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021.
- 28 US Food and Drug Administration. FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF BAMLANIVIMAB AND ETESEVIMAB 2022 [Available from: <https://www.fda.gov/media/145802/download>].
- 29 Jurdi AA, Morena L, Cote M, Bethea E, Azzi J, Riella LV. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the Omicron wave. *medRxiv*. 2022:2022.05.17.22274980.
- 30 Benotmane I, Velay A, Gautier-Vargas G, Olagne J, Obrecht A, Cognard N, et al. Breakthrough COVID-19 cases despite prophylaxis with 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2022.
- 31 Stuver R, Shah GL, Korde NS, Roeker LE, Mato AR, Batlevi CL, et al. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell*. 2022;40(6):590-1.
- 32 Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, Fujita S, Uriu K, Ito J, et al. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. *The Lancet Infectious diseases*. 2022;22(7):942-3.
- 33 Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*. 2022.
- 34 Case JB, Mackin S, Errico JM, Chong Z, Madden EA, Whitener B, et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *Nature communications*. 2022;13(1):3824.
- 35 Tuekprakhon A, Nutalai R, Dijokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, Selvaraj M, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*. 2022.
- 36 Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *New England Journal of Medicine*. 2022.
- 37 Aggarwal A, Akerman A, Milogiannakis V, Silva MR, Walker G, Kidinger A, et al. SARS-CoV-2 Omicron BA.5: Evolving tropism and evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern. *medRxiv*. 2022:2022.07.07.22277128.

- 38 European Medicines Agency. Assessment report Evusheld 2022 [updated 24.03.2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evusheld-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- 39 Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Respiratory medicine. 2022.
- 40 Group AC--TflwC-S. Tixagevimab-cilgavimab for treatment of patients hospitalised with COVID-19: a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet Respiratory medicine. 2022.
- 41 FDA. Emergency Use Authorization (EUA) for EVUSHELD - Center for Drug Evaluation and Research Review Memorandum 2022 [18.07.2022]. Reference ID: 496219:[Available from: <https://www.fda.gov/media/157371/download>.
- 42 FDA. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR EVUSHELD 2022 [28.07.2022]. Available from: <https://www.fda.gov/media/154701/download>.
- 43 Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. The New England journal of medicine. 2022;386(23):2188-200.
- 44 Hirsch C, Park YS, Piechotta V, Chai KL, Estcourt LJ, Monsef I, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies to prevent COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2022;6:CD014945.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Agata Mikolajewska | ^{b)} Dr. Kerstin Kling |
^{b)} Dr. Vanessa Piechotta | ^{c)} Prof. Dr. Gerd Burchard |
^{c)} Prof. Ulrich Heininger | ^{c)} Dr. Thomas Ledig |
^{d)} Dr. Jakob Malin | ^{c)} Prof. Dr. Klaus Überla |
^{c)} Prof. Dr. Ursula Wiedermann | ^{e)} Prof. Dr. Bernhard Wörmann | ^{c)} Prof. Dr. Christian Bogdan

^{a)} Robert Koch-Institut, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (ZBS), Fachgebiet Strategie und Einsatz (ZBS7), Sachgebiet Klinisches und seuchenhygienisches Management

^{b)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention

^{c)} Mitglied der STIKO

^{d)} Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Fachbereich Klinische Infektiologie, Köln

^{e)} Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Berlin

Korrespondenz: KlingK@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Mikolajewska A, Kling K, Piechotta V, Burchard G, Heininger U, Ledig T, Malin J, Überla K, Wiedermann U, Wörmann B, Bogdan C: Empfehlung der STIKO zur SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2022;33:40-51 | DOI 10.25646/10403

Interessenkonflikt

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

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen im Alter von 12–17 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat am 23. Juni 2022 die bedingte Zulassung des Impfstoffes Nuvaxovid (NVX-CoV2373) der Firma Novavax für Personen im Alter von 12–17 Jahren zur Grundimmunisierung empfohlen. Die entsprechende Zulassung ist durch die Europäische Kommission erfolgt. Bei den Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) handelt es sich um Indikationsimpfempfehlungen im Rahmen einer Pandemie des Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2).

Nuvaxovid ist ein rekombinanter, adjuvantierter Impfstoff auf Proteinbasis mit biotechnologisch hergestellten Nanopartikeln aus S-Glykoprotein des SARS-CoV-2-Wildtyps. Das Matrix-M-Adjuvans auf Saponinbasis stimuliert die Antigenpräsentation, die Aktivierung von T-Helfer-Lymphozyten und die Bildung neutralisierender Antikörper.¹ Der Impfstoff besteht aus gereinigtem Proteinantigen und ist somit ein Subunitimpfstoff, der keinen replikationsfähigen Erreger beinhaltet und somit auch bei schwerer Immundefizienz appliziert werden kann.

Nuvaxovid ist seit Dezember 2021 in der Europäischen Union (EU) bedingt für Personen im Alter von ≥ 18 Jahren zugelassen und wird seit Februar 2022 auch von der STIKO empfohlen.² Das Impfschema sieht für die Grundimmunisierung 2 Impfstoffdosen vor (jeweils 5 µg Antigen und 50 µg Matrix-M-Adjuvans), die im Abstand von ≥ 21 Tagen intramuskulär verabreicht werden. Der Impfstoff

wird fortlaufend in zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien untersucht.^{3,4}

Eine der **Phase-III-Studien (PREVENT-19)** ist eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte und beobachterverblindete Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Nuvaxovid mit einem Cross-over-Design. Die Studie wird in den USA und Mexiko durchgeführt. Der primäre Endpunkt für PREVENT-19 war das erste Auftreten einer PCR-bestätigten symptomatischen (leichten, mittelschweren oder schweren) COVID-19, die frühestens 7 Tage nach der 2. Impfstoffdosis bei zu Studienbeginn SARS-CoV-2-seronegativen Teilnehmenden einsetzte.³

Die Studie beinhaltet eine pädiatrische Erweiterung mit der gleichen Methodik an 73 Standorten in den USA zur Bewertung der Sicherheit, klinischen Wirksamkeit und Immunogenität von Nuvaxovid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren. Rund 67 % der Teilnehmenden waren zwischen 12 und 14 Jahre alt. Insgesamt 1.799 Kinder und Jugendliche, die entweder 2 Impfstoffdosen Nuvaxovid (n=1.205) oder Placebo (n=594) intramuskulär im Abstand von 21 Tagen erhielten, bildeten die *per-protocol-efficacy* Gruppe zur Untersuchung der Wirksamkeit.^{5,6} Teilnehmende mit einer früheren SARS-CoV-2-Infektion oder einer bestätigten Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden nicht in die primäre Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Die demografischen Merkmale der teilnehmenden Kinder und Jugendlichen mit Nuvaxo-

vid versus Placebo waren vergleichbar. Primärer Wirksamkeitsendpunkt der pädiatrischen Erweiterung war die Nichtunterlegenheit der neutralisierenden Antikörperreaktion im Vergleich zu Teilnehmenden im Alter von 18–25 Jahren aus der PRE-VENT-19-Studie. Die Teilnehmenden werden nach der 2. Impfstoffdosis zur Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit und Immunogenität für bis zu 24 Monate nachbeobachtet.⁶

In einer Zwischenanalyse der pädiatrischen Studie (Cut-Off-Datum am 27. September 2021) wurden in der *per-protocol-efficacy* Gruppe (n=1.799) 20 Fälle mit einer PCR-bestätigten leichten COVID-19 dokumentiert (Nuvaxovid, n=6 [0,5 %]; Placebo, n=14 [2,4 %]). Daraus wurde eine **Wirksamkeit** zur Verhinderung von COVID-19 von 79,5 % (95 % Konfidenzintervall [KI]: 46,8–92,1 %) berechnet. Zum Zeitpunkt dieser Analyse war in den USA Delta (Linie B.1.617.2 und AY) die vorherrschende SARS-CoV-2-Variante. 11 der 20 Fälle (55 %) wurden sequenziert und in allen 11 Fällen wurde die Delta-Variante bestätigt.

Bei Teilnehmenden, die zu Beginn der pädiatrischen Studie keine Anti-SARS-CoV-2-Nukleoprotein-(NP-) Antikörper im Serum aufwiesen und PCR-negativ waren, wurde 14 Tage nach der 2. Impfstoffdosis (Tag 35) eine Serumanalyse auf das Vorhandensein von neutralisierenden SARS-CoV-2-Antikörpern durchgeführt. Die Frequenz und Höhe der neutralisierenden Antikörper wurde mit jener der seronega-

tiven und PCR-negativen erwachsenen Teilnehmenden im Alter von 18–25 Jahren in der Hauptstudie verglichen. Für die Nichtunterlegenheit mussten die folgenden drei Kriterien erfüllt sein:

- Obergrenze des zweiseitigen 95 % KI für das Verhältnis des mittleren geometrischen Titors (*geometric mean titer*, GMT) bei den 18–25-Jährigen zum GMT bei den 12–17-Jährigen $<1,5$;
- Punktschätzer des GMT-Verhältnis $\leq 1,22$;
- Obergrenze des zweiseitigen 95 % KI für die Differenz zwischen der Serokonversionsrate (*sero-conversion rate*, SCR) bei den 18–25-Jährigen und der SCR bei den 12–17-Jährigen <10 %.

Die Nichtunterlegenheitskriterien wurden erfüllt (s. Tab.1).⁶ Die GMT-Werte der neutralisierenden Antikörper in der Nuvaxovid-Gruppe waren in der sero- oder PCR-positiven Ausgangskohorte etwa 2,4-mal höher als in der sero- oder PCR-negativen Ausgangskohorte. Ferner waren die geometrischen mittleren ELISA-Einheiten (*geometric mean ELISA units*, GMEUs) der Serum-IgG-Antikörper in der Nuvaxovid-Gruppe in der jüngeren Alterskohorte (12 bis < 15 Jahre) etwa 1,2-mal höher als in der älteren Alterskohorte (15 bis < 18 Jahre).⁶

Angesichts der vorliegenden Daten zur Immunogenität schloss das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der EMA, dass Nuvaxovid wirksam vor COVID-19 bei Personen im Alter von 12–17 Jahren schützt, was durch deskriptive Wirksamkeitsanalysen bestätigt wurde.

Test	Zeitpunkt	12–17 Jahre (Zusatzstudie) n=390	18–25 Jahre (Hauptstudie) n=416	18–25 Jahre im Vergleich zu 12–17 Jahre
Mikroneutralisation (1/Verdünnung)		GMT (95 % KI)*	GMT (95 % KI)*	GMR (95 % KI)*
	Tag 35 (14 Tage nach 2. Impfstoffdosis)	3.860 (3.423–4.352)	2.634 (2.389–2.904)	0,7 (0,6–0,8)
Serokonversion ≥ 4-facher Anstieg		n=385	n=415	Differenz (95 % KI)
	Tag 35 (14 Tage nach 2. Impfstoffdosis)	98,7 (97,0–99,6)	99,8 (98,7–100)	1,1 (–0,2–2,8)

Tab. 1 | Bereinigtes Verhältnis der mittleren geometrischen Titer (GMT) der neutralisierenden Antikörper im Mikroneutralisationstest gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp an Tag 35 und nach Altersgruppe (Per-Protocol-Immunogenität)

GMR = GMT-Verhältnis; KI = Konfidenzintervall

*Zur Schätzung des GMR wurde eine Kovarianzanalyse mit der Alterskohorte als Haupteffekt und dem Ausgangswert der neutralisierenden Antikörper im Mikroneutralisationstest als Kovariate durchgeführt. Einzelne Ansprechwerte, die als unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) ermittelt wurden, wurden auf halbe LLOQ gesetzt.

Die **Sicherheit und Verträglichkeit von Nuvaxovid bei Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren** wurden von der EMA in einer Zwischenanalyse (Cut-off-Datum am 27. September 2021) beurteilt. Die Sicherheitsdaten stammen von insgesamt 2.232 Teilnehmenden mit und ohne Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion, die mindestens eine Impfstoffdosis Nuvaxovid (n=1.487) oder ein Placebo (n= 745) erhalten hatten. Die Verträglichkeit wurde bis 7 Tage nach der 1. bzw. 2. Impfung erhoben und die Teilnehmenden im Mittel bis zum 49. Tag nach der 2. Impfung weiter beobachtet.⁶

Die Verträglichkeit des Impfstoffes war bei Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen in der Hauptstudie. Nach der 1. Impfung traten bei allen Teilnehmenden in der Nuvaxovid-Gruppe (65,4 %) häufiger Lokalreaktionen auf als in der Placebogruppe (28,5 %). Dies traf auch für die systemischen unerwünschten Ereignisse zu (55,2 % versus 40,8 %). Nach der 2. Impfung berichteten 75,3 % der mit Nuvaxovid Geimpften (20,6 % in der Placebogruppe) über Lokalreaktionen und 74,5 % in der Nuvaxovid-Gruppe (28,9 % in der Placebogruppe) über systemische Ereignisse.^{2,6}

Ausgeprägtere Lokalreaktionen (Grad 3) waren insgesamt selten, jedoch häufiger in der Nuvaxovid-Gruppe (1,5 % nach der 1. Impfstoffdosis; 8,5 % nach der 2. Impfstoffdosis) als in der Placebogruppe (<1 % nach der 1. und 2. Impfstoffdosis). Ausgeprägtere systemische Ereignisse (Grad 3) traten nach der 2. Impfstoffdosis in der Nuvaxovid-Gruppe häufiger auf als in der Placebogruppe (Nuvaxovid-Gruppe: 3,6 % für die 1. Impfstoffdosis; 21,9 % für die 2. Impfstoffdosis; Placebogruppe: 3,4 % für die 1. und 2. Impfstoffdosis).⁶

Die unerwünschten Ereignisse waren in der Regel leicht bis mittelschwer mit einer mittleren Dauer von ≤ 2 Tagen nach der Impfung für lokale Ereignisse und ≤ 1 Tag für systemische Ereignisse. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Druckempfindlichkeit (71 %) und Schmerzen (67 %) an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen (63 %), Myalgie (57 %), Müdigkeit (54 %), Unwohlsein (43 %), Übelkeit oder Erbrechen (23 %), Arthralgie (19 %), Schwellung an der Injektionsstelle (19 %), Fieber (17 %) und Rötung an der Injektionsstelle (17 %). Fie-

ber wurde bei den Jugendlichen häufiger beobachtet als bei Erwachsenen, insbesondere nach der 2. Impfstoffdosis (17 % bei den Jugendlichen; 6 % bei den Erwachsenen).^{5,6}

Bis zur Zwischenanalyse der Erweiterungsstudie wurden keine Sicherheitssignale wie potenziell immunvermittelte Reaktionen (*potential immune-mediated medical conditions*, PIMMC) oder schwere unerwünschte Ereignisse (*severe adverse events*, SAE) beobachtet, die durch die Impfstoffe ausgelöst wurden. Die Reaktogenität des Impfstoffs wurde vom CHMP als annehmbar eingeschätzt. Die Teilnehmendenzahl ist allerdings zu gering, um seltene unerwünschte Ereignisse sicher erfassen zu können.⁶

Von den europäischen und internationalen Zulassungsbehörden, wie der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), werden Daten der Zulassungsstudien und der Postmarketing-Surveillance kontinuierlich hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer Impfung mit Nuvaxovid und dem Auftreten einer Myokarditis oder Perikarditis untersucht. In einer erweiterten Analyse der FDA mit einem späteren Cut-Off-Datum war eine Myokarditis auch bei einem 16-jährigen Jugendlichen im zeitlichen Zusammenhang mit einer 2. Impfstoffdosis mit Nuvaxovid beobachtet worden.^{7–10} Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz der EMA (PRAC) ist zu dem Schluss gekommen, dass eine **Myokarditis und/oder Perikarditis** nach Impfung mit Nuvaxovid in seltenen Fällen auftreten kann und empfahl, Myo- und Perikarditis als neue unerwünschte Ereignisse in die Produktinformation aufzunehmen und auf diese Ereignisse hinzuweisen.⁹ Grundlage waren vereinzelte Spontanmeldungen von erwachsenen Geimpften mit Verdacht auf Myokarditis und/oder Perikarditis, die unter anderem in Australien und der EU aufgetreten waren.⁹

Vergleichbare Daten aus der Postmarketing-Surveillance zum Auftreten von Myo- und Perikarditiden nach Impfung mit Nuvaxovid bei Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren liegen noch nicht vor. Zur fortgesetzten Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse werden weitere Daten für alle geimpften Altersgruppen kontinuierlich analysiert und die vorhandenen Daten auch in Relation zur Häufigkeit

des Auftretens der Myo- und Perikarditiden nach anderen COVID-19-Impfstoffen bewertet.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse nach der Zulassung eines Impfstoffs ermöglicht die kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und ist deshalb sehr wichtig. Jeder Verdachtsfall einer über das normale Maß hinausgehenden Reaktion nach Impfung gegen COVID-19 sollte an das [Paul-Ehrlich-Institut](#) gemeldet werden.

Literatur

- 1 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.
- 2 Matysiak-Klose D, Takla A, Schlaberg J, Piechotta V, Schmid-Küpke N, Neufeind J, et al. Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen ≥ 18 Jahre mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax. *Epidemiologisches Bulletin*. 2022;7:19-40.
- 3 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.
- 4 Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021.
- 5 European Medicines Agency. Nuvaxovid. EPAR-Product Information <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>: European Medicines Agency; 5.07.2022.
- 6 European Medicines Agency. Assessment Report Nuvaxovid. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nuvaxovid-h-c-005808-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf: European Medicines Agency; 2022 29.07.2022. Contract No.: EMA/637822/2022.
- 7 European Medicines Agency. CHMP assessment report. Nuvaxovid 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nuvaxovid-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- 8 European Medicines Agency. COVID-19 vaccines-Safety update. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-17-june-2022_en.pdf: European Medicines Agency; 17.06.2022.
- 9 European Medicines Agency. COVID-19 vaccines safety update. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-14-july-2022_en.pdf: European Medicines Agency; 17 Juli 2022.
- 10 Food and Drug Administration. Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted Emergency Use Authorization Review Memorandum. <https://www.fda.gov/media/160082/download>: American Food and Drug Administration; 13.07.2022.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Dorothea Matysiak-Klose | ^{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 | ^{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-Geschaftsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Matysiak-Klose D, Vygen-Bonnet S, 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: Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen im Alter von 12–17 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax

Epid Bull 2022;33:52-56 | DOI 10.25646/10406

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-Impfstoffs von Curevac; er hat an der Beratung und Beschlussfassung der Empfehlung nicht teilgenommen. Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

32. Woche 2022 (Datenstand: 17. August 2022)

Ausgewählte gastrointestinale Infektionen

	Campylobacter-Enteritis			Salmonellose			EHEC-Enteritis			Norovirus-Gastroenteritis			Rotavirus-Gastroenteritis		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.
Baden-Württemberg	62	2.460	2.336	15	499	470	4	118	97	46	2.354	500	16	1.239	198
Bayern	121	3.426	3.915	14	583	589	11	132	120	82	4.100	596	24	2.300	342
Berlin	15	1.011	1.053	9	201	167	0	31	40	8	1.280	315	6	1.066	164
Brandenburg	30	867	967	11	154	152	1	39	17	19	1.430	603	16	1.627	159
Bremen	10	171	174	1	25	33	0	5	3	0	107	29	0	89	17
Hamburg	6	582	608	0	64	85	0	9	15	1	528	181	0	717	58
Hessen	54	1.917	1.814	13	338	302	1	36	32	19	1.789	262	13	991	185
Mecklenburg-Vorpommern	27	689	903	3	67	126	2	26	21	13	1.001	376	4	660	240
Niedersachsen	80	2.122	2.614	13	373	554	5	113	101	27	2.087	380	18	938	256
Nordrhein-Westfalen	265	5.853	5.781	64	787	992	16	220	175	98	6.193	679	46	3.334	671
Rheinland-Pfalz	50	1.507	1.518	9	243	310	3	53	40	26	1.984	218	4	813	86
Saarland	13	474	511	1	68	80	0	5	8	9	434	51	1	178	38
Sachsen	94	2.230	2.588	8	356	307	2	66	47	55	3.488	1.376	34	2.953	282
Sachsen-Anhalt	26	788	808	5	202	163	0	33	42	69	2.416	1.992	12	877	102
Schleswig-Holstein	32	841	1.015	2	80	114	3	53	28	13	692	114	11	452	94
Thüringen	36	950	1.125	10	272	219	0	15	23	24	1.346	652	24	947	144
Deutschland	921	25.888	27.730	178	4.312	4.663	48	954	809	509	31.229	8.324	229	19.181	3.036

Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Tuberkulose			Influenza		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.
Baden-Württemberg	1	47	34	34	1.272	838	15	670	517	6	280	353	13	1.282	39
Bayern	0	66	68	31	1.548	880	12	642	524	15	343	366	24	3.160	54
Berlin	0	25	9	10	542	256	5	233	129	5	200	190	8	949	9
Brandenburg	0	20	11	3	162	53	1	59	34	4	80	52	7	1.091	23
Bremen	0	1	1	3	93	65	2	43	25	4	45	31	0	98	2
Hamburg	0	8	6	6	360	271	8	143	83	0	93	96	5	673	11
Hessen	0	32	35	17	919	410	8	302	219	2	262	276	9	678	17
Mecklenburg-Vorpommern	0	13	10	4	82	25	1	39	19	1	28	27	3	1.284	6
Niedersachsen	2	28	33	4	553	331	10	331	198	8	177	168	7	916	25
Nordrhein-Westfalen	2	105	113	59	2.119	1.118	47	1.190	706	14	566	579	32	1.864	50
Rheinland-Pfalz	0	23	20	16	600	198	4	227	145	4	84	125	17	615	28
Saarland	1	7	7	1	61	41	0	22	33	1	20	44	2	181	4
Sachsen	0	13	9	2	240	140	3	157	110	0	76	86	21	4.389	36
Sachsen-Anhalt	0	11	14	5	142	46	0	83	28	5	56	42	5	1.168	40
Schleswig-Holstein	0	9	6	2	215	145	4	189	115	3	75	74	6	517	5
Thüringen	0	7	12	5	111	63	4	72	26	0	38	47	6	546	17
Deutschland	6	415	388	202	9.019	4.880	124	4.402	2.911	72	2.423	2.556	165	19.411	366

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
	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.
Baden-Württemberg	0	1	0	5	37	4	0	0	0	2	52	38	31	1.070	640
Bayern	1	4	0	1	17	10	0	1	1	5	190	123	20	1.321	755
Berlin	0	3	0	0	7	4	0	0	0	2	14	8	5	251	233
Brandenburg	0	1	0	0	3	4	0	0	0	1	12	18	3	147	83
Bremen	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	78	36
Hamburg	0	0	2	0	1	2	0	0	0	1	11	13	9	125	88
Hessen	0	1	0	0	8	10	0	0	1	1	47	39	5	324	212
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	7	3	2	52	41
Niedersachsen	0	0	0	0	15	6	0	0	0	0	21	19	9	400	275
Nordrhein-Westfalen	0	3	1	2	17	7	0	0	1	2	60	69	42	1.033	536
Rheinland-Pfalz	0	0	0	1	7	4	0	0	0	2	33	36	3	192	188
Saarland	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	15	8	1	19	29
Sachsen	0	0	0	0	5	3	0	0	0	1	21	17	4	414	279
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	6	0	0	0	0	1	23	25	6	69	55
Schleswig-Holstein	0	1	0	1	8	5	0	0	0	0	9	7	1	113	89
Thüringen	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	48	28	3	125	60
Deutschland	1	14	3	10	137	60	0	1	3	18	563	451	146	5.733	3.599

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

	<i>Acinetobacter</i> ¹			Enterobacterales ¹			<i>Clostridioides difficile</i> ²			MRSA ³			COVID-19 ⁴		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.
Baden-Württemberg	1	33	32	10	262	218	0	39	63	1	41	48	32.250	3.305.197	267.034
Bayern	5	73	32	17	368	286	3	99	111	2	66	82	42.063	4.425.463	325.411
Berlin	0	56	39	6	346	186	0	16	27	0	27	27	11.065	873.530	87.479
Brandenburg	0	19	5	7	95	45	1	35	54	1	20	23	9.141	655.046	64.088
Bremen	1	6	2	0	23	21	0	5	4	0	7	8	2.497	195.862	14.635
Hamburg	0	13	18	3	70	51	1	11	19	0	10	15	5.456	557.418	43.921
Hessen	2	48	31	13	394	291	0	47	46	3	39	35	25.760	1.877.896	158.276
Mecklenburg-Vorpommern	0	2	2	1	31	21	0	40	39	1	21	23	6.599	466.549	32.631
Niedersachsen	1	27	24	10	242	176	0	57	79	0	71	81	30.989	2.578.537	157.763
Nordrhein-Westfalen	4	93	50	37	780	690	8	205	287	2	179	232	75.444	5.031.655	442.802
Rheinland-Pfalz	0	26	8	9	132	73	0	44	47	0	8	28	14.698	1.137.595	85.059
Saarland	1	2	0	0	13	12	0	3	4	0	5	5	3.564	315.716	22.513
Sachsen	1	23	5	5	159	126	1	82	93	1	38	51	13.051	1.028.386	146.101
Sachsen-Anhalt	0	6	3	2	77	87	3	55	70	2	35	33	6.634	579.946	67.089
Schleswig-Holstein	0	4	10	1	63	64	0	8	15	0	9	19	12.203	836.282	42.537
Thüringen	0	8	0	4	28	21	0	14	22	1	23	22	4.634	480.236	84.860
Deutschland	16	439	261	125	3.083	2.368	17	760	980	14	599	732	296.048	24.345.314	2.042.199

1 Infektion und Kolonisation

(*Acinetobacter* spp. mit Nachweis einer Carbapenemase-Determinante oder mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen)

2 *Clostridioides-difficile*-Erkrankung, schwere Verlaufsform

3 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, invasive Infektion

4 Coronavirus-Krankheit-2019 (SARS-CoV-2)

Weitere ausgewählte meldepflichtige Infektionskrankheiten

Krankheit	2022		2021
	32.	1.–32.	1.–32.
Adenovirus-Konjunktivitis	0	100	41
Botulismus	0	1	3
Brucellose	0	18	4
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	0	2
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	0	45	83
Denguefieber	6	133	15
Diphtherie	0	18	10
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	0	285	302
Giardiasis	30	889	751
<i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion	12	441	137
Hantavirus-Erkrankung	2	60	1.490
Hepatitis D	0	45	32
Hepatitis E	53	2.197	1.947
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	41	33
Kryptosporidiose	40	1.069	622
Legionellose	38	773	847
Lepra	0	0	1
Leptospirose	1	73	83
Listeriose	15	375	367
Meningokokken, invasive Erkrankung	1	60	42
Ornithose	0	6	8
Paratyphus	0	9	4
Q-Fieber	1	42	64
Shigellose	3	144	55
Trichinellose	0	0	1
Tularämie	0	30	57
Typhus abdominalis	0	22	15
Yersiniose	30	1.132	1.263
Zikavirus-Erkrankung	0	2	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).

Vermehrt Denguefieber-Fälle unter Reiserückkehrenden aus Kuba

Während derzeit die Anzahl gemeldeter reise-assoziiierter Denguevirus-Infektionen in Deutschland insgesamt gering ist, werden aktuell deutlich mehr Denguevirus-Infektionen bei Einreisenden aus Kuba diagnostiziert als in den meisten Vorjahren.

Mit Datenstand 16. August 0:00 Uhr wurden für 2022 insgesamt erst 133 Denguefieber-Fälle, die die Referenzdefinition erfüllen, übermittelt. In den nicht von der COVID-19-Pandemie (geänderte Reisemuster) beeinflussten Vorjahren 2017, 2018 und 2019 waren dies am jeweiligen 16. August 326, 309 und 645 Fälle.

Nach Aufenthalt in Kuba wurden für 2022 bislang 26 Fälle übermittelt, die die Referenzdefinition erfüllen. Hinzu kommen 6 weitere Infektionen, die entweder asymptomatisch waren oder bei denen der Fall bislang noch nicht vollständig übermittelt wurde.

In den Jahren 2013 bis 2018 wurden bei Reiserückkehrenden aus Kuba für die jeweils ganzen Jahre zwischen 8 und 28 Fälle (Median: 23) nach Referenzdefinition an das RKI übermittelt. Das Jahr 2019 war jedoch hinsichtlich der Anzahl der übermittelten Denguefieber-Fälle bereits atypisch und in der ersten Jahreshälfte der aktuellen Situation ähnlich: 19 Fälle wurden bis zum 16. August 2019 übermittelt, weitere 59 bis zum Jahresende (insgesamt 78 Fälle plus 3 asymptomatische Infektionen).

Auch das Reisemedizin-Netzwerk GeoSentinel berichtet auf der Plattform ProMED über eine Zunahme von Denguefieber-Fällen unter europäischen Reisenden.¹

Es ist anzunehmen, dass auch 2022 die intensive Denguevirus-Übertragung in Kuba in der zweiten Jahreshälfte anhalten und dies zu weiter steigenden Dengue-Fallzahlen nach Kuba-Reisen führen wird.

Reisenden in Gebieten mit endemischen tropischen arboviralen Fiebern inkl. Dengue wird auch tagsüber Schutz gegen Stechmücken empfohlen (Repellentien, bedeckende Kleidung, Aufenthalt in klimatisierten Räumen oder hinter/unter Mückennetzen). Das RKI führt keine reisemedizinische Beratung durch.

¹ DENGUE/DHF UPDATE (05): AMERICAS (CUBA), <https://promedmail.org/promed-post/?id=8705055>