

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Aktualisierung vom 1. April 2021

Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen COVID-19. Für die Impfung soll einer der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe (Comirnaty von BioNTech/Pfizer, COVID-19-Vaccine von Moderna) oder einer der beiden zugelassenen Vektor-basierten Impfstoffe (COVID-19 Vaccine AstraZeneca, COVID-19 Vaccine Janssen) verwendet werden. Bei keinem der Impfstoffe handelt es sich um einen Lebendimpfstoff. Die Impfstoffe werden hinsichtlich des Individualschutzes und der Bekämpfung der Pandemie nach derzeitigem Wissen als gleichermaßen geeignet beurteilt. Direkte Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Impfstoffen sind nur sehr begrenzt verfügbar. Die beiden mRNA-Impfstoffe und die COVID-19 Vaccine Janssen können in allen Alters- und Indikationsgruppen eingesetzt werden, für die sie zugelassen sind. Eine begonnene Impfserie muss gegenwärtig mit demselben Produkt abgeschlossen werden; eine Ausnahme gilt bei der Impfung von Personen < 60 Jahren, die bereits eine 1. Dosis der COVID-19 Vaccine AstraZeneca erhalten haben.

Auf Basis der derzeit verfügbaren, allerdings noch begrenzten Evidenz und unter Berücksichtigung der gegenwärtigen pandemischen Lage empfiehlt die STIKO, die COVID-19 Vaccine AstraZeneca für Personen im Alter ≥ 60 Jahren zu verwenden. Der Einsatz der COVID-19 Vaccine AstraZeneca für eine 1. oder 2. Impfstoffdosis unterhalb dieser Altersgrenze bleibt indes nach ärztlicher Aufklärung und bei individueller Risikoakzeptanz durch den Patienten möglich. Bislang liegen keine Daten zum Risiko bei der Zweitimpfung vor. Hinsichtlich der 2. Impfstoffdosis für jüngere Personen, die bereits eine

1. Dosis der COVID-19 Vaccine AstraZeneca erhalten haben, gibt es noch keine wissenschaftliche Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit einer heterologen Impfserie. Bis entsprechende Daten vorliegen, empfiehlt die STIKO, bei Personen im Alter < 60 Jahren anstelle der 2. AstraZeneca-Impfstoffdosis eine Dosis eines mRNA-Impfstoffs 12 Wochen nach der Erstimpfung zu verabreichen (siehe unten: [Hinweise zur praktischen Umsetzung](#)).

Aufgrund der immer noch begrenzten Impfstoffverfügbarkeit soll die Impfung zunächst nur Personengruppen angeboten werden, die entweder ein besonders hohes Risiko für schwere oder tödliche Verläufe einer COVID-19-Erkrankung haben oder die arbeitsbedingt entweder besonders exponiert sind oder engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben.

Da in Bezug auf die Höhe des Risikos Unterschiede bestehen, empfiehlt die STIKO ein stufenweises Vorgehen (**Priorisierungsempfehlung**). In der folgenden [Tabelle](#) ist unter Berücksichtigung der Impfsziele, des individuellen Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf und des arbeitsbedingten Infektionsrisiko ein Stufenplan abgebildet, der die zu priorisierenden Personengruppen in 6 Stufen einordnet.

Nach Zulassung des ersten COVID-19-Impfstoffs Ende 2020 wurde das bundesweite Impfprogramm mit der Impfung der Personengruppen der 1. Stufe mit dem höchsten Risiko begonnen. Bei zunehmender, aber weiterhin limitierter Impfstoffverfügbarkeit sollen Personengruppen der 2. Stufe geimpft

werden, gefolgt von den Menschen in der jeweils nachfolgenden Stufe. Zu welchem Zeitpunkt von einer Stufe zur nächsten gewechselt werden kann, soll lokal entschieden werden. Dies richtet sich nach der Verfügbarkeit der Impfstoffe und danach, ob alle Impfwilligen der jeweiligen Priorisierungsstufe das Angebot einer Impfung erhalten haben. Neue Erkenntnisse zu den Risiken für schwere Erkrankung werden fortlaufend weiter bewertet und die Risikogruppen ggf. entsprechend angepasst.

Diese STIKO-Empfehlung setzt sich aus der allgemeinen Impfeempfehlung und einer Empfehlung zur Priorisierung zusammen. Es handelt sich wäh-

rend der Pandemie um eine Indikationsimpfeempfehlung im Rahmen der epidemischen Lage von nationaler Tragweite. Ob es in Zukunft eine Standardimpfeempfehlung oder eine anderslautende Indikationsimpfeempfehlung geben wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt der Pandemie noch nicht beurteilt werden. Die Priorisierungsempfehlung hat nur solange Gültigkeit, bis genügend Impfstoff verfügbar ist, um allen eine Impfung anbieten zu können. Mittelfristig ist es das Ziel, allen Menschen einen gleichberechtigten Zugang zu einer Impfung gegen COVID-19 anbieten zu können. Für die Impfung gegen COVID-19 sind aktuell in der Europäischen Union (EU) vier Impfstoffe zugelassen. Es handelt

Stufe	Personengruppen
1	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥ 80 Jahren ▶ BewohnerInnen von SeniorInnen- und Altenpflegeheimen ▶ Personal mit besonders hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen° ▶ Personal in medizinischen Einrichtungen mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen° ▶ Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege ▶ Andere Tätige in SeniorInnen- und Altenpflegeheimen mit Kontakt zu den BewohnerInnen
2	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥ 75–79 Jahren ▶ Personen mit Down-Syndrom (Trisomie 21) ▶ Personen mit dialysepflichtiger, chronischer Nierenerkrankung ▶ Personal mit hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen° ▶ Personen mit einer Demenz oder geistigen Behinderung, die in Institutionen wohnen oder betreut werden ▶ Tätige in der ambulanten oder stationären Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung
3	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥ 70–74 Jahren ▶ Personen mit Vorerkrankungen mit hohem Risiko (z. B. Zustand nach Organtransplantation, aktive maligne hämatologische Erkrankungen, fortgeschrittene solide Tumorerkrankungen, die nicht in Remission sind, sowie Tumorerkrankungen unter aktueller systemischer Therapie (ausgenommen ausschließlich antihormonelle Monotherapie), interstitielle Lungenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen (bipolare Störung, Schizophrenie und schwere Depression), Demenz, Diabetes mellitus mit einem HbA1c ≥ 58 mmol/mol bzw. $\geq 7,5\%$, COPD und andere ähnlich schwere Lungenerkrankungen, Adipositas (BMI $>30\text{kg/m}^2$), chronische Lebererkrankungen inkl. Leberzirrhose, chronische nicht-dialysepflichtige Nierenerkrankungen) ▶ BewohnerInnen und Tätige in Gemeinschaftsunterkünften ▶ Enge Kontaktpersonen von Schwangeren ▶ Enge Kontaktpersonen bzw. Pflegenden von Personen mit hohem Risiko ▶ Personal mit moderatem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen° und in Positionen, die für die Aufrechterhaltung der Krankenhausinfrastruktur besonders relevant sind ▶ Teilbereiche des ÖGD
4	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥ 65–69 Jahren ▶ Personen mit Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko (z. B. Diabetes mellitus mit HbA1c <58 mmol/mol bzw. $<7,5\%$, Arrhythmie/Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, HIV-Infektion, Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen in behandlungsfreier Remission, arterielle Hypertonie, rheumatologische Erkrankungen, Asthma bronchiale, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen/Apoplex und andere chronische neurologische Erkrankungen) ▶ Enge Kontaktpersonen bzw. Pflegenden von Personen mit erhöhtem Risiko ▶ Personal mit niedrigem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen° ▶ LehrerInnen ▶ ErzieherInnen ▶ sonstige Personen, bei denen aufgrund ihrer Arbeits- oder Lebensumstände ein signifikant erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 besteht
5	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥ 60–64 Jahren ▶ Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen ▶ Beschäftigte im Einzelhandel ▶ Beschäftigte zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit mit erhöhtem Expositionsrisiko ▶ Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur
6	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Alle übrigen Personen im Alter von <60 Jahren

Tabelle | Stufenplan und Impfindikationsgruppen zur Priorisierung der COVID-19-Impfung in Deutschland

Zur Einteilung des Personals in medizinischen Einrichtungen° wird auf die wissenschaftliche Begründung verwiesen (Tabelle 8, Kapitel 10.2.1)

sich dabei um zwei **mRNA-Impfstoffe** (Comirnaty der Firma BioNTech/Pfizer und COVID-19-Vaccine Moderna der Firma Moderna) und zwei **Vektor-basierte Impfstoffe** (COVID-19 Vaccine AstraZeneca der Firma AstraZeneca und **COVID-19 Vaccine Janssen von Johnson & Johnson**). Für eine vollständige Impfserie der beiden mRNA-Impfstoffe und des Vektor-basierten AstraZeneca-Impfstoffs sind zwei intramuskulär (i. m.) zu applizierende **Impfstoffdosen** notwendig. Die COVID-19 Vaccine Janssen ist derzeit als Einzeldosis i. m. anzuwenden. **Unter Berücksichtigung der Zulassungen und der vorliegenden Wirksamkeitsdaten empfiehlt die STIKO für die mRNA-Impfstoffe einen Abstand zwischen den beiden Impfungen von 6 Wochen und für die COVID-19 Vaccine AstraZeneca einen Abstand von 12 Wochen.** Sobald weitere Impfstoffe zugelassen und verfügbar sind oder neue Erkenntnisse mit Einfluss auf diese Empfehlung bekannt werden, wird die STIKO ihre COVID-19-Impfempfehlung aktualisieren und ggf. Indikationsgruppen anpassen. Die Publikation jeder Aktualisierung erfolgt im *Epidemiologischen Bulletin* und wird auf der RKI-Webpage bekannt gegeben

Hinweise zur praktischen Umsetzung:

- ▶ Für die Umsetzung der Empfehlung sind die Bundesländer bzw. die von ihnen beauftragten Stellen verantwortlich.
- ▶ Bei der Priorisierung innerhalb der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO können nicht alle **Krankheitsbilder oder Impfindikationen** explizit genannt werden. Es obliegt daher den für die Priorisierung in den Bundesländern Verantwortlichen, in Einzelfällen Personen, die nicht ausdrücklich im Stufenplan genannt sind, angemessen zu priorisieren. Dies betrifft z.B. Personen mit seltenen, schweren Vorerkrankungen oder auch schweren Behinderungen, für die bisher zwar keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz bzgl. des Verlaufes einer COVID-19-Erkrankung vorliegt, für die aber ein deutlich erhöhtes Risiko angenommen werden muss. Dies trifft auch für Personen zu, die zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr oder nicht mehr gleich wirksam geimpft werden können (z.B. bei unmittelbar bevorstehender Chemotherapie). Darüber hinaus sind Einzelfallentscheidungen möglich, wenn berufliche

Tätigkeiten bzw. Lebensumstände mit einem nachvollziehbaren, unvermeidbar sehr hohen Infektionsrisiko einhergehen. Diese **Öffnungsklausel** darf nicht missbraucht werden, um **ungerechtfertigt** eine Impfung durchzuführen und somit stärker gefährdeten Personen die Impfung vorzuenthalten.

- ▶ Eine COVID-19-Impfung setzt eine sorgfältige **Aufklärung** der zu impfenden Person bzw. des verantwortlichen Sorgebevollmächtigten voraus. Die STIKO verweist hierzu auf Kapitel 4.1 der STIKO-Empfehlungen **STIKO-Impfempfehlungen 2020/2021** (*Epidemiologische Bulletin* 34/2020).
- ▶ Bei der Impfung sind die Anwendungshinweise in den Fachinformationen zum jeweiligen Impfstoff zu beachten.
- ▶ 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.
- ▶ Zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe in der **Schwangerschaft** liegen aktuell keine Daten vor. Die STIKO empfiehlt die generelle Impfung in der Schwangerschaft derzeit nicht. Eine akzidentelle Impfung in der Schwangerschaft ist jedoch keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Schwangeren mit Vorerkrankungen und einem daraus resultierenden hohen Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung kann in Einzelfällen nach Nutzen-Risiko-Abwägung und nach ausführlicher Aufklärung eine Impfung angeboten werden. Zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe in der **Stillzeit** liegen aktuell nur wenige Daten vor. Insbesondere gibt es keine Daten zur Sicherheit für das gestillte Kind und für die Wirkung der Impfung auf die Milchproduktion. Die STIKO hält es jedoch für sehr unwahrscheinlich, dass eine Impfung der Mutter während der Stillzeit ein Risiko für den Säugling darstellt. Hierzu wird auch auf die gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Nationalen Stillkommission (NSK) verwiesen: <https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/The->

[men/Stillkommission/Empfehlung_Impfung_Covid_Stillen_final.pdf](#)

- ▶ Zu **anderen** planbaren **Impfungen** soll ein **Mindestabstand** von 14 Tagen vor und nach jeder COVID-19-Impfstoffdosis eingehalten werden (Notfallimpfungen sind davon ausgenommen).
- ▶ Es besteht keine Notwendigkeit, vor Verabreichung einer COVID-19-Impfung das Vorliegen einer akuten asymptomatischen oder (unerkannt) durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion labor-diagnostisch auszuschließen. Bei **Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion** kann es nach Impfung zu vorübergehenden verstärkten systemischen Reaktionen kommen. Nach den bisher vorliegenden Daten gibt es aber keinen Hinweis darauf, dass die Impfung in diesen Fällen eine relevante Gefährdung darstellt.

Aufgrund der Immunität nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und in Anbetracht des weiterhin bestehenden Impfstoffmangels sollten **immungesunde Personen**, die eine durch direkten Erregernachweis (PCR) gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, nach Ansicht der STIKO zunächst nicht geimpft werden. Die derzeit verfügbaren klinischen und immunologischen Daten belegen eine Schutzwirkung für mindestens 6 bis 8 Monate nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion. Entsprechend sollte frühestens 6 Monate nach Genesung bzw. Diagnosestellung eine COVID-19-Impfung unter Berücksichtigung der Priorisierung erwogen werden. **Hierbei reicht zunächst eine Impfstoffdosis** aus, da sich dadurch bereits hohe Antikörperkonzentrationen erzielen lassen, die durch eine 2. Impfstoffdosis nicht weiter gesteigert werden. Ob und wann später eine 2. COVID-19-Impfung notwendig ist, lässt sich gegenwärtig nicht sagen. Hingegen muss bei **Personen mit eingeschränkter Immunktion** im Einzelfall entschieden werden, ob eine 1-malige Impfung ausreicht oder eine vollständige Impfserie verabreicht werden sollte. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der Immundefizienz ab.

- ▶ Die **Gabe der 2. Impfstoffdosis** soll für die mRNA-Impfstoffe nach 6 Wochen und für den AstraZeneca-Impfstoff nach 12 Wochen erfolgen, da dadurch sowohl eine sehr gute individu-

elle Schutzwirkung als auch ein größerer Effekt der Impfung auf Bevölkerungsebene zu erzielen ist. Sollte der empfohlene maximale Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die Impfserie dennoch fortgesetzt werden und muss nicht neu begonnen werden. Eine begonnene Grundimmunisierung muss nach derzeitigem Erkenntnisstand mit dem gleichen Produkt abgeschlossen werden. **Eine Ausnahme gilt für Personen im Alter <60 Jahren, die bereits eine erste Impfung mit dem AstraZeneca-COVID-19-Impfstoff erhalten haben.** Für diese Personen wird empfohlen, anstelle der 2. AstraZeneca-Impfstoffdosis **eine Dosis eines mRNA-Impfstoffs 12 Wochen nach der Erstimpfung zu verabreichen.** Hintergrund hierfür ist, dass der von einer 1-maligen AstraZeneca-Impfung ausgelöste Schutz nach 12 Wochen abzunehmen beginnt.

Die STIKO empfiehlt eine Studie, die immunologische Effekte nach dem heterologen Impfschema untersucht.

- ▶ Tritt nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis eine durch direkten Erregernachweis (PCR) gesicherte SARS-CoV-2-Infektion auf, sollte nach Ansicht der STIKO die Verabreichung der 2. Impfstoffdosis frühestens 6 Monate nach Genesung bzw. Diagnosestellung erwogen werden.
- ▶ Es ist aktuell nicht bekannt, ob man nach SARS-CoV-2-Exposition durch eine **postexpositionelle Impfung** den Verlauf der Infektion günstig beeinflussen oder die Erkrankung noch verhindern kann.
- ▶ Auf Basis der bisher vorliegenden Daten ist anzunehmen, dass die **Virusausscheidung bei Personen, die sich trotz einer abgeschlossenen Impfserie mit SARS-CoV-2 infiziert haben, stark reduziert ist und damit das Transmissionsrisiko vermindert ist.** Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Menschen nach entsprechender Exposition trotz Impfung **symptomatisch oder asymptomatisch infiziert werden können und dabei SARS-CoV-2 ausscheiden (nachgewiesen durch PCR-Testung).** Die STIKO empfiehlt daher auch nach Impfung die allgemein empfohlenen Schutzmaßnahmen (Alltagsmasken, Hygieneregeln, Abstandhalten, Lüften) weiterhin einzuhalten.

- ▶ Die Impfung ist **strikt intramuskulär (i. m.)** und keinesfalls intradermal, subkutan oder intravaskulär zu verabreichen. 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.
- ▶ Im Allgemeinen wird eine **Nachbeobachtungszeit** nach der COVID-19-Impfung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Längere Nachbeobachtungszeiten (30 Minuten) sollten vorsichtshalber bei bestimmten Risikopersonen eingehalten werden, z. B. bei Personen mit schweren kardialen oder respiratorischen Grunderkrankungen oder mit stärkeren oder anaphylaktischen Reaktionen auf Impfungen in der Anamnese. Maßgeblich für diese Entscheidungen sind die Angaben der Person selbst sowie die ärztliche Einschätzung des Gesundheitszustands.
- ▶ Nach der Zulassung von Comirnaty sind einzelne schwerwiegende, allergische **Unverträglichkeitsreaktionen** aufgetreten. Nach der derzeitigen Datenlage ist ein generell erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen für Personen mit vorbekannten allergischen Erkrankungen bei Impfung mit mRNA-Impfstoffen nicht anzunehmen, sofern keine Allergie gegen einen Inhaltsstoff der jeweiligen Vakzine (z. B. Polyethylenglykol im Falle der COVID-19-mRNA-Impfstoffe) vorliegt. Zur weiteren Information wird auf die „Empfehlung zur Coronaimpfung für Allergikerinnen und Allergiker“ des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) verwiesen: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/201223-stellungnahme-empfehlung-allergiker.pdf?__blob=publicationFile&v=6 und das Flussdiagramm zum Vorgehen bei positiver Allergianamnese vor COVID-19-Impfung verwiesen: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/Flowchart_Allergianamnese.pdf?__blob=publicationFile
- ▶ Nach der Impfung mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca sind seltene Fälle von **Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenien** bei Geimpften aufgetreten. Aufgefallen sind vor allem Hirnvenenthrombosen (sogenannte

Sinus venosus Thrombosen; SVT). Aber auch andere thrombotische Ereignisse, wie Mesenterialvenenthrombosen und Lungenembolien sind berichtet worden. Einzelne Fälle waren auch kombiniert mit erhöhter Gerinnungsaktivität oder Blutungen im ganzen Körper. Die Symptome traten 4 bis 16 Tage nach der Impfung auf. Bisher wurden diese schweren und teilweise tödlich verlaufenden Nebenwirkungen überwiegend bei Frauen im Alter ≤ 55 Jahren beobachtet, aber auch Männer und Ältere waren betroffen. Inwieweit die vermehrte Anwendung des Impfstoffs bei jüngeren Frauen eine Rolle für die beobachtete Geschlechts- und Altersverteilung spielt, ist noch unklar. Das PEI und die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) führen weitere Untersuchungen durch. **Basierend auf der momentanen Datenlage empfiehlt die STIKO im Regelfall die Impfung mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca nur Menschen im Alter ≥ 60 Jahre**, da in dieser Altersgruppe aufgrund der ansteigenden Letalität einer COVID-19-Erkrankung die Nutzen-Risiko-Abwägung eindeutig zu Gunsten der Impfung ausfällt. Obwohl bisher deutlich mehr Frauen betroffen waren, schränkt die STIKO ihre Empfehlung nach Risiko-Nutzen-Abwägung für beide Geschlechter ein, zumal alternative Impfstoffe ohne dieses Sicherheitssignal verfügbar sind (siehe auch Kapitel 7.2.1.1. [Einschränkung der Indikation für den AstraZeneca-Impfstoff](#)). Der Einsatz der COVID-19 Vaccine AstraZeneca für eine 1. oder 2. Impfstoffdosis unterhalb dieser Altersgrenze bleibt indes nach ärztlicher Aufklärung und bei individueller Risikoakzeptanz durch den Patienten möglich.

- ▶ Mit dem AstraZeneca-Impfstoff Geimpfte sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie bei Symptomen wie starken anhaltenden Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Beinschwellungen, anhaltenden Bauchschmerzen, neurologischen Symptomen oder punktförmigen Hautblutungen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten. ÄrztInnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie in Kombination mit einer Thrombozytopenie achten, wenn sich PatientInnen vorstellen, die kürzlich mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca geimpft wurden. Dies gilt insbesondere,

wenn PatientInnen über später als drei 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 zu AstraZeneca der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH): https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH-Stellungnahme-AstraZeneca_3-29-2021.pdf

- ▶ Die STIKO bekräftigt die Empfehlung das bundesweite Monitoring von Impfquoten weiter zu führen damit auch in Zukunft verlässliche Daten zur Risiko-Nutzen-Analyse zeitnah verfügbar sind.
- ▶ Für die **Meldungen von über das übliche Maß hinausgehenden Impfreaktionen und -komplikationen** soll das etablierte Verfahren verwendet werden (siehe Kapitel 4.9 „Impfkomplikationen und deren Meldung“ in den [STIKO-Impfempfehlungen 2020/2021](#); Meldeformular des PEI: <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/pharmakovigilanz/meldeformulare-online-meldung/meldeformulare-online-meldung-node.html>). Regelmäßige Berichte des PEI zur Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen sind unter folgendem Link zu finden: <https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/arzneimittelsicherheit.html>

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	10	14. Implementierung	58
Vorbemerkung	12	14.1. Alternative Maßnahmen für das Erreichen des Impfziels im Vergleich zur Impfung sowie deren Effektivität und Umsetzbarkeit	59
1. Hintergrund	13	15. Impfkzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft	61
2. Öffentliches Interesse	13	16. Monitoring-Systeme zur Evaluation der Impfung bzw. der Impfpfempfehlung	62
3. SARS-CoV-2-Erreger und Übertragung	13	16.1. Impfquoten-Monitoring	62
4. COVID-19-Krankheitsbild	15	16.2. Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit der Impfstoffe.....	63
5. Immunität	16	Literatur	65
6. COVID-19-Epidemiologie in Deutschland ..	17		
6.1. IfSG-Melddaten (Datenstand 24.03.2021) .	17		
6.2. Epidemiologische Daten aus anderen Datenquellen	21		
6.3. Seroprävalenzdaten.....	21		
7. COVID-19-Impfstoffe	22		
7.1. Messenger-RNA (mRNA)-Impfstoffe	22		
7.2. Vektor-basierte Impfstoffe.....	23		
7.3. Wirksamkeit der zugelassenen Impfstoffe gegen <i>variants of concern</i> (VOC).....	27		
7.4. Hinweise zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe	28		
8. Systematischer Review zur Sicherheit und Wirksamkeit	30		
8.1. Methodik des systematischen Reviews	30		
8.2. Ergebnisse des systematischen Reviews....	32		
9. Impfziele	46		
10. Risiko- und Indikationsgruppen für die Impfpfempfehlung	47		
10.1. Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf.....	47		
10.2. Personen mit einem erhöhten arbeitsbedingten Infektionsrisiko	48		
10.3. Öffentlicher Gesundheitsdienst und weitere Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur.....	52		
10.4. Personengruppen, die aufgrund ihrer Wohn-, Lebens- und/oder Arbeitsverhältnisse besonders gefährdet sind	53		
11. Ethik	56		
12. Mathematische Modellierung	57		
13. Impfstrategie und Priorisierung der zu impfenden Bevölkerungsgruppen	57		

Zusammenfassung

SARS-CoV-2 wurde Anfang 2020 erstmals nachgewiesen und hat sich seither pandemisch ausgebreitet. Die leichte Übertragbarkeit und die Infektiosität in der prä- und asymptomatischen Phase begünstigen dessen Ausbreitung. In Deutschland sind bis 24. März 2021 nahezu 2,7 Millionen Menschen an COVID-19 erkrankt und mehr als 75.000 Menschen an oder mit COVID-19 gestorben.

Die **übergeordneten Ziele**, die mit einer COVID-19-Impfung erreicht werden sollen, wurden frühzeitig definiert und in einer gemeinsamen Stellungnahme der STIKO, des deutschen Ethikrates und der Leopoldina wie folgt veröffentlicht.¹

- ▶ Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe (Hospitalisierung) und Todesfälle
- ▶ Schutz von Personen mit besonders hohem arbeitsbedingtem SARS-CoV-2-Expositionsrisiko (berufliche Indikation)
- ▶ Verhinderung der Transmission von SARS-CoV-2 sowie Gewährleistung von Schutz in Umgebungen mit hohem Anteil vulnerabler Personen und in solchen mit hohem Ausbruchspotential
- ▶ Aufrechterhaltung staatlicher Funktionen und des öffentlichen Lebens

Das erste, oben angegebene Ziel einer COVID-19-Impfempfehlung folgt grundsätzlichen ethischen Überlegungen, ergibt sich aber zudem aus der Notwendigkeit, mit den verfügbaren Impfstoffdosen möglichst viel gesundheitlichen Schaden durch die COVID-19-Pandemie abzuwenden. Dieses Ziel ist aufgrund der Datenlage zu den zugelassenen Impfstoffen erreichbar. Das zweite Ziel ist im Hinblick auf die Vermeidung von Erkrankungen entsprechend auch erreichbar. **Hinsichtlich der Unterbrechung oder Verminderung der Transmission (drittes Ziel) kann auf Basis der derzeitigen Daten angenommen werden, dass (i) die Anzahl der PCR-Positiven durch die Impfung erheblich verringert wird und darüber hinaus (ii) die Virusausscheidung von Personen die trotz Impfung PCR-positiv werden deutlich reduziert ist. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass manche Menschen trotz Impfung symptomatisch oder asymptomatisch infiziert werden können und dabei SARS-CoV-2 ausscheiden (nachgewiesen durch PCR-Testung).** Daher sollten

bis auf Weiteres auch nach Impfung die allgemein empfohlenen Schutzmaßnahmen (Alltagsmasken, Hygieneregeln, Abstandhalten, Lüften) weiterhin eingehalten werden. Um die Dynamik der Ausbreitung von SARS-CoV-2 deutlich abzuschwächen, muss ein Großteil der Bevölkerung eine Immunität gegen das Virus entwickeln. **Effektive und sichere Impfstoffe** können einen entscheidenden Beitrag bei der Bekämpfung der Pandemie leisten und werden es ermöglichen, Kontaktbeschränkungen mittelfristig zu lockern.

Aktuell sind in der Europäischen Union vier COVID-19-Impfstoffe zugelassen: zwei mRNA-Impfstoffe (Comirnaty von BioNTech/Pfizer; COVID-19-Vaccine Moderna von Moderna) und zwei Vektor-basierte Impfstoffe (COVID-19 Vaccine AstraZeneca von AstraZeneca und COVID-19 Vaccine Janssen von Johnson & Johnson). In den Zulassungsstudien der **mRNA-Impfstoffe**^{2,3} wurde für diese eine Wirksamkeit gegen laborbestätigte COVID-19-Erkrankung von etwa 95% ermittelt. Für beide Impfstoffe sind zwei i. m. Dosen erforderlich, die in einem Abstand von 6 Wochen verabreicht werden sollen. Die häufigste lokale Reaktion waren Schmerzen an der Einstichstelle (Impfung: 83 bzw. 88%; Placebo: 14 bzw. 17%). Unter den systemischen Reaktionen waren Abgeschlagenheit (Impfung: 47 bzw. 65%; Placebo: 23 bzw. 33%) sowie Kopfschmerzen (42 bzw. 59% vs. 23 bzw. 34%) die häufigsten Ereignisse. In den Zulassungsstudien beider mRNA-Impfstoffe wurden wenige, transiente Fazialispareisen beobachtet, bei denen ein Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung nicht ausgeschlossen werden konnte.

In den ursprünglichen Zulassungsstudien des **Vektor-basierten Impfstoffs AstraZeneca Vaccine** wurde über alle Altersgruppen eine Wirksamkeit von 63% gegen eine laborbestätigte COVID-19-Erkrankung ermittelt.⁴ Es zeigte sich, dass der Impfabstand zwischen den Impfstoffdosen Einfluss auf die Höhe des erzielten Impfschutzes nach der 2. Impfstoffdosis hat und die Effektivität bei einem Abstand von 8–12 Wochen auf 72% ansteigt.⁴ Postmarketing Beobachtungsstudien ergaben eine Wirksamkeit der AstraZeneca-Vakzine gegen schwere COVID-19-Erkrankung, Hospitalisierung und Tod von bis zu 94%.^{5–7} Für die Impfung sind zwei i. m. Dosen er-

forderlich, die nach aktueller STIKO-Empfehlung im Abstand von 12 Wochen verabreicht werden sollen. Die häufigsten lokalen Reaktionen waren Schmerzen an der Einstichstelle (Impfung: 54 %; Vergleichsgruppe: 38 %), wobei zu berücksichtigen ist, dass überwiegend ein ACWY-Meningokokken-Impfstoff als Vergleichsintervention eingesetzt worden war. Unter den systemischen Reaktionen waren Abgeschlagenheit (Impfung: 53 %; Placebo: 38 %) sowie Kopfschmerzen (Impfung: 52 %, Vergleichsgruppe: 39 %) die häufigsten Ereignisse.

Die COVID-19 Vaccine AstraZeneca wurde am 29. Januar 2021 in der EU zugelassen und ab Februar in Deutschland eingesetzt. In seltenen Fällen sind 4–16 Tage nach der Impfung mit diesem Impfstoff Sinus venosus Thrombosen (SVT) in Kombination mit Thrombozytopenien bei Geimpften aufgetreten. Bisher wurden diese schweren und teilweise tödlich verlaufenden Nebenwirkungen überwiegend bei Frauen im Alter ≤ 55 Jahren beobachtet, aber auch Männer und Ältere waren betroffen. Basierend auf der momentanen Datenlage empfiehlt die STIKO die Impfung mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca im Regelfall nur Menschen im Alter ≥ 60 Jahre, da in dieser Altersgruppe aufgrund der deutlich höheren Letalität einer COVID-19-Erkrankung die Nutzen-Risiko-Abwägung eindeutig zu Gunsten der Impfung ausfällt. Darüber hinaus ist eine individuelle Entscheidung für die Impfung mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca, die nach Aufklärung über die Risiken gemeinsam von Arzt/Ärztin und PatientIn getroffen wird, unabhängig vom Alter möglich.

In den Zulassungsstudien des **Vektor-basierten Impfstoffs COVID-19 Vaccine Janssen** wurde für alle Altersgruppen eine Vakzineeffektivität von 66 % gegen eine laborbestätigte COVID-19-Erkrankung ermittelt.⁸ Die Effektivität gegen schwere COVID-19-Erkrankung lag bei 76,7 % (95 % KI: 54,6–89,1) und gegen COVID-19-assoziierte Hospitalisation 81,8 % (16,7–98,0). Für die COVID-19 Vaccine Janssen ist bisher nur eine i. m. Dosis erforderlich. Die häufigsten lokalen Reaktionen waren Schmerzen an der Einstichstelle (Impfung: 49 %; Placebo: 17 %). Unter den systemischen Reaktionen waren Abgeschlagenheit (Impfung: 38 %; Placebo:

22 %) sowie Kopfschmerzen (Impfung: 39 %, Placebo: 24 %) die häufigsten Ereignisse.

Die STIKO empfiehlt für die Impfung gegen COVID-19 einen der vier zugelassenen Impfstoffe. Alle vier Impfstoffe werden hinsichtlich des Individualschutzes und der Bekämpfung der Pandemie nach derzeitigem Wissen als gleichermaßen geeignet beurteilt. Direkte Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Impfstoffen sind nur sehr begrenzt verfügbar. **Die COVID-19 Vaccine AstraZeneca soll in der Regel bei Menschen im Alter ≥ 60 Jahre zur Anwendung kommen. Darüber hinaus ist eine individuelle, aufgeklärte Entscheidung für die Verwendung dieses Impfstoffs, die gemeinsam von Arzt/Ärztin und PatientIn getroffen wird, unabhängig vom Alter möglich. Nach durchgemachter, mittels direktem Erregernachweis (PCR) bestätigter SARS-CoV-2-Infektion empfiehlt die STIKO eine 1-malige COVID-19-Impfung frühestens sechs Monate nach Diagnosestellung bzw. Genesung in Betracht zu ziehen.**

Mittelfristig ist es das Ziel, allen Menschen einen gleichberechtigten Zugang zu einer Impfung gegen COVID-19 anbieten zu können. Je mehr Menschen geimpft sind, desto schneller ist eine Rückkehr zum „normalen Leben“ und ein Gewinn an Lebensqualität möglich. Da initial die COVID-19-Impfstoffe nur in begrenzten Mengen zur Verfügung stehen werden, sollten diese dafür genutzt werden, möglichst schnell die Anzahl an Sterbefällen und schweren Krankheitsverläufen zu senken.

Gemäß den gesetzten Zielen, der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz und den Ergebnissen aus einer mathematischen Modellierung empfiehlt die STIKO zunächst die **stufenweise Impfung von Personengruppen**, um bei begrenzten Impfstoffressourcen diese mit dem besten Effekt und gerecht zu verteilen. Innerhalb einer Stufe sind die dort aufgeführten Personengruppen gleich priorisiert, so dass empfohlen wird, unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten mit den Impfungen parallel zu beginnen. Dabei ist es wichtig, dass unbedingt die Personen erreicht werden, die das höchste Risiko haben, an COVID-19 schwer zu erkranken oder zu versterben.

Der alles entscheidende Risikofaktor für eine schwere COVID-19-Erkrankung ist das zunehmende Alter ≥ 60 Jahre. Modellierungsergebnisse belegen, dass die größtmögliche Verhinderung von schweren Erkrankungsfällen und Tod erzielt werden kann, wenn die Impfung zuerst Menschen im Alter ≥ 80 Jahren angeboten wird. Zudem trat ein großer Anteil an Todesfällen und Ausbrüchen unter BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen auf. Durch eine zielgerichtete Impfung dieser beiden Personengruppen werden auch die meisten Hospitalisierungen verhindert, und es wird die größte Anzahl an Lebensjahren gewonnen. Personen mit bestimmten Vorerkrankungen haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, schwer an COVID-19 zu erkranken. Die Risikoerhöhung ist allerdings je nach Vorerkrankung sehr unterschiedlich und meist deutlich geringer als die altersbedingte Risikoerhöhung. Personen mit Vorerkrankungen sind aufgrund ihres Risikos unterschiedlichen Priorisierungsstufen zugeordnet (Stufe 2, 3 und 4). Die Auswertung der Literatur zu Vorerkrankungen wird fortlaufend aktualisiert und die Empfehlung zur Zugehörigkeit zu bestimmten Stufen ggf. angepasst.

Gleichzeitig empfiehlt die STIKO die Impfung dem **Personal in medizinischen Einrichtungen und in der Altenpflege, die ein besonders hohes Expositionsrisiko** haben. Ein indirekter Schutz von besonders gefährdeten Menschen wird erwartet, wenn Personal in der ambulanten und stationären Altenpflege und z. B. in der Onkologie einen Impfschutz hat und so die Transmission auf die vulnerablen Gruppen vermindert wird. In Abhängigkeit von der Impfstoffverfügbarkeit soll die Impfung auf weitere Stufen mit Personengruppen mit geringerem Risiko und systemrelevante Personen ausgeweitet werden.

Unter der Berücksichtigung der Impfquoten, der Erhebungen zur Impfkzeptanz sowie der Studien zur Impfeffektivität und -sicherheit wird die STIKO die Empfehlung regelmäßig evaluieren. Sie wird die wissenschaftliche Evidenz zum Infektions- und Erkrankungsrisiko und den Impfstoffen – sowohl den bereits zur Anwendung kommenden, aber auch den kurz vor Zulassung stehenden – fortlaufend prüfen und ihre Empfehlung gegebenenfalls anpassen. Aufgrund der dynamischen Entwicklung der SARS-CoV-2-Pandemie ist eine kommunikative

Begleitung der Entscheidung der STIKO zur Impfempfehlung sowie der Implementierung der Impfung von zentraler Bedeutung für Deutschland und darüber hinaus. Dies betrifft auch Änderungen der Impfstrategie, die sich auf Grundlage neuer Daten ergeben.

Vorbemerkung

Die „*coronavirus disease 2019*“ (COVID-19)-Pandemie stellt die Gesellschaft vor besondere Herausforderungen. Um die Übertragung von „*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*“ (SARS-CoV-2) zu reduzieren und die Pandemie einzugrenzen bzw. zu beenden, muss ein Großteil der Bevölkerung eine Immunität gegen das kursierende Virus erwerben. Bisher hat nur ein geringer Anteil der Bevölkerung eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht. Im März 2021 lag die Seroprävalenz von spezifischen SARS-CoV-2-Antikörpern in einer Bevölkerungstichprobe (90.000 BlutspenderInnen) in Deutschland bei 7,8%.⁹ Durch den Einsatz sicherer und effektiver Impfstoffe sollen Einzelne und die Bevölkerung vor einer COVID-19-Erkrankung und/oder einer SARS-CoV-2-Infektion geschützt werden. Durch Impfung soll eine relevante Bevölkerungsimmunität ausgebildet und somit die weitere Ausbreitung des Virus verhindert oder zumindest begrenzt werden. Die Zulassung des ersten COVID-19-Impfstoffs (*BNT162b2*, *Comirnaty*; BioNTech/Pfizer) erfolgte am 21. Dezember 2020, die Zulassung eines weiteren mRNA-Impfstoffs am 6. Januar 2021 (*mRNA-1273*; COVID-19-Impfstoff Moderna/Moderna) und die Zulassung des ersten Vektor-basierten Impfstoffs (COVID-19 Vaccine AstraZeneca der Firma AstraZeneca) am 29. Januar 2021. Am 11. März 2021 wurde ein weiterer Vektor-basierter Impfstoff (COVID-19 Vaccine Janssen der Firma Johnson & Johnson) zugelassen.

Trotz aller Bemühungen, die Impfstoffproduktion voranzutreiben, sind nach wie vor nicht ausreichend Impfstoffdosen verfügbar, um zeitgleich allen impfbereiten Menschen eine Impfung anzubieten. In Deutschland hat die STIKO auch während einer Pandemie die Aufgabe, Impfeempfehlungen für die Bevölkerung zu geben, sofern mindestens ein Impfstoff zugelassen ist. Bei Impfstoffknappheit muss empfohlen werden, welchen Personen

oder Personengruppen vorrangig die Impfung angeboten werden soll. Unter Berücksichtigung der medizinisch-epidemiologischen Erkenntnisse zur COVID-19-Pandemie und ethischer Grundsätze hat die STIKO Impfziele aufgestellt (siehe Kapitel 9 und das Positionspapier des Deutschen Ethikrates, der Leopoldina und der STIKO¹). Bezogen auf die einzelnen Impfziele wurden unter Berücksichtigung des Erkrankungs-, Sterblichkeits- und Infektionsrisikos Personengruppen identifiziert, die prioritär durch Impfung geschützt werden sollten. Die Personengruppen sind unter Berücksichtigung dieser Ziele in einer Matrix (s. Tab. 9) aufgelistet.

Diverse COVID-19-Impfstoffe befinden sich aktuell noch in der Entwicklung, von denen möglicherweise noch einige im Laufe des Jahres 2021 zugelassen werden. Daten aus Zulassungsstudien sowie aus der Impfstoffüberwachung nach der Zulassung werden sukzessive veröffentlicht werden und die Evidenzbasis verbreitern. Falls Impfstoffe mit unterschiedlichem Profil zur Verfügung stehen, wird die STIKO gegebenenfalls differenzielle Empfehlungen zu den einzelnen Produkten geben. Daher wird die vorliegende Empfehlung im Sinne einer *living guideline* fortlaufend aktualisiert werden. Aktualisierungen von STIKO-Empfehlungen werden entsprechend der STIKO-Geschäftsordnung vor der Veröffentlichung immer in ein Stellungnahmeverfahren gegeben.

1. Hintergrund

Im Dezember 2019 wurde erstmals über die Häufung von Pneumonien unklarer Genese in Wuhan in der Provinz Hubei in China berichtet.¹⁰ Am 7. Januar 2020 konnte das verantwortliche Virus, ein neues Beta-Coronavirus, erstmals aus dem Rachenabstrich eines Patienten isoliert werden.¹¹ Das Virus erhielt den Namen „Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus 2“ (*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2*, SARS-CoV-2) und die Erkrankung den Namen *coronavirus disease 2019* (COVID-19).¹² Bis Ende Januar 2020 waren in China fast 8.000 COVID-19-Erkrankungen labor diagnostisch bestätigt worden und aus 18 weiteren Ländern wurde über das Auftreten von SARS-CoV-2-Infektionen berichtet. Daraufhin erklärte die WHO COVID-19 am 30. Januar 2020 zu einer Gesundheit-

lichen Notlage Internationaler Tragweite (*Public Health Emergency of International Concern, PHEIC*).¹³ Am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) COVID-19 zur Pandemie. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich SARS-CoV-2 bereits auf über 114 Länder ausgebreitet, mit über 118.000 bestätigten COVID-19-Fällen und mehr als 4.291 Todesfällen.¹⁴ Bis zum 24. März 2021 wurden weltweit 123 Mio. COVID-19-Fälle und 2,7 Mio. Todesfälle an die WHO gemeldet (<https://covid19.who.int/>). Mit Stand 23. März 2021 wird an mehr als 260 Impfstoffkandidaten geforscht; 83 Kandidaten befinden sich in der klinischen und 184 in der präklinischen Prüfung.¹⁵

2. Öffentliches Interesse

Die bisher ergriffenen Infektionsschutzmaßnahmen zur Bekämpfung der Pandemie wirken sich in fast allen Lebensbereichen einschneidend auf die Bevölkerung aus, v. a. in den Bereichen des Gesundheitswesens, der Erziehung und Bildung, des sozialen und kulturellen Lebens und der Wirtschaft. Im Mittelpunkt der Bemühungen steht der Schutz von Personengruppen mit einem besonders hohen Risiko für einen schweren und ggf. tödlichen Verlauf von COVID-19. Effektive und sichere Impfungen stellen einen wichtigen Baustein zum Schutz der Bevölkerung und zur Eindämmung der Pandemie dar und können dazu beitragen, die Notwendigkeit von Kontaktbeschränkungen mittelfristig zu reduzieren. Das öffentliche Interesse an einer COVID-19-Impfempfehlung wird daher als sehr hoch eingeschätzt.

3. SARS-CoV-2-Erreger und Übertragung

Coronaviren sind 60 bis 160 nm große, behüllte einzelsträngige RNA-Viren, die beim Menschen und anderen Säugetieren (z. B. Hunde, Katzen, Dromedaren, Fledertiere) sowie bei Vögeln vorkommen.^{16,17} SARS-CoV-2 ist neben SARS-CoV und MERS (Middle East Respiratory Syndrome)-CoV das dritte zoonotische Coronavirus, bei dem im 21. Jahrhundert erstmalig eine Übertragung vom Tier auf den Menschen nachgewiesen wurde mit der Folge lebensbedrohlicher Erkrankungen. Im Gegensatz zu SARS-CoV und MERS-CoV kam es bei SARS-CoV-2 zu einer sehr raschen und globalen Ausbrei-

tung.^{12,18} Die Massenverbreitung erfolgt durch die Übertragung von Mensch zu Mensch via Tröpfcheninfektion und über Aerosole. Die Infektion mit SARS-CoV-2 erfolgt über die Aufnahme virushaltiger Partikel, die beim Atmen, Husten, Sprechen, Singen und Niesen einer infizierten Person entstehen. Menschen geben v. a. beim Husten und Niesen Speicheltröpfchen ab,¹⁹ die sich in einem Abstand von etwa 1 bis 2 m von der Infektionsquelle ausbreiten.²⁰ Gleichzeitig werden virushaltige Partikel in Form von Bioaerosolen ausgeschieden, die z. B. auch bereits beim Atmen, Sprechen, Schreien, Singen entstehen.^{21–26} Bioaerosole verbleiben länger in der Luft, während sich größere Partikel auf Oberflächen ablagern. Nach experimentellen Studien bleibt das Virus in Aerosolen bis zu 3 Stunden infektiös.^{27,28} In Stuhlproben von COVID-19-PatientInnen wurde mittels PCR die wochenlange Persistenz von Virus-RNA nachgewiesen. Ob hierbei tatsächlich infektiöse Viruspartikel vorliegen und es zu fäkalen Infektionsübertragungen kommen kann, ist bisher nicht abschließend geklärt.^{29–34} Bei jedem Einzelfall einer infizierten Person gibt es zahlreiche Faktoren, die auf die Transmission Einfluss haben, z. B. Höhe der Expositionsdosis, Größe der Partikel, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Umgebung, Raumluftwechselrate und das Tragen einer Mund-Nase-Bedeckung.³⁵ Übertragungen im Außenbereich kommen insgesamt selten vor.³⁶ Bei Wahrung des Mindestabstandes sorgt die Luftbewegung im Freien für eine sehr geringe Übertragungswahrscheinlichkeit. Im Vergleich zu einer Transmission in geschlossenen Räumen schätzt eine im Preprint erschienene japanische Studie das Risiko für eine Übertragung im Freien 19-mal niedriger ein.³⁷

Eine Übertragung durch kontaminierte Oberflächen ist theoretisch vorstellbar,³⁸ da SARS-CoV-2-Viren unter Laborbedingungen auf Flächen eine gewisse Zeit lang infektiös bleiben können.^{28,39} Im Vergleich zur aerogenen SARS-CoV-2-Übertragung wird die Bedeutung der Verbreitung des Virus durch kontaminierte Flächen aktuell gering eingeschätzt.^{40,41} Die Inkubationszeit beträgt 2–14 Tage (im Durchschnitt 5–6 Tage).^{42,43} Als Haupteintrittspforten für SARS-CoV-2 gelten die Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raums; eine Aufnahme via Konjunktiven und Tränennasengang wird diskutiert,

konnte allerdings bislang nicht eindeutig belegt werden.^{44–46}

Zielzellen von SARS-CoV-2 sind unter anderem nasale und bronchioalveoläre Epithelzellen, an die das Spike-(S)-Glykoprotein des Virus über den *Angiotensin-Converting-Enzym* (ACE)-2-Rezeptor bindet, um in die Wirtszelle einzudringen.^{47,48} Für etliche Impfstoffkandidaten ist das Glykoprotein S eine zentrale Zielstruktur. Eine hohe ACE-2-Rezeptor-Dichte besteht z. B. im Atemwegstrakt, aber auch im Darm, an Gefäßzellen, in der Niere und im Herzmuskel.

Für die Basisreproduktionszahl (R_0) von SARS-CoV-2 wurde in mehreren systematischen Reviews ein mittlerer Wert (Median) von 3,3 bis 3,8 ermittelt.^{49–51} Durch infektionspräventive Maßnahmen, wie z. B. Abstand halten, das Tragen von Mund-Nase-Bedeckungen, regelmäßiges Lüften geschlossener Räume, Isolation Infizierter und Quarantäne von Kontaktpersonen, kann die natürliche Übertragungsrate deutlich gesenkt werden.^{49,50} Im Gegensatz zum SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*)-Virus kann SARS-CoV-2 bereits durch infizierte, aber (noch) asymptomatische Personen übertragen werden.^{42,52,53} Dies erschwert die Eindämmung einer Pandemie wesentlich. Umso bedeutender ist bei COVID-19 der Schutz der Bevölkerung durch eine präventive Impfung.

Wie andere Viren auch, unterliegt SARS-CoV-2 während der Replikation ungerichteten Veränderungen im Genom. Mutationen können grundsätzlich zu Veränderungen der Viruskontagiosität (Übertragbarkeit), Erkrankungsschwere, Virusreplikation und -ausscheidung, in der Reinfektionsrate oder in der Vakzinewirksamkeit (Evasion vor der natürlich erworbenen oder Vakzine-induzierten Immunität) führen. Über Selektionsprozesse kann bei Veränderung der biologischen Eigenschaften der Mutanten die Verbreitung bestimmter Virusvarianten zunehmen und so zu einer Veränderung der Epidemiologie führen.

Die Veränderungen der zirkulierenden Virusvarianten von SARS-CoV-2 werden in Deutschland und weltweit aufmerksam verfolgt. Insbesondere die höhere Kontagiosität, aber auch die mögliche Verände-

rung der antigenen Eigenschaften führten dazu, dass die Varianten B.1.1.7 (britische Variante), B.1.351 (südafrikanische Variante) und P.1 (brasilianische Variante) als „variants of concern“ (VOC) deklariert wurden.⁵⁴ Beobachtungsstudien weisen auch auf eine höhere Letalität der B.1.1.7 Variante hin.^{55–58}

Das RKI berichtet regelmäßig über das Vorkommen der zirkulierenden Virusvarianten in Deutschland.⁵⁹ Im Februar und März 2021 wurde eine sehr starke Ausbreitung von B.1.1.7 in Deutschland beobachtet, so dass Ende März B.1.1.7 der dominierende Virustyp ist. Epidemiologische Modelle gehen davon aus, dass B.1.1.7 in Kürze nahezu alle SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland verursachen wird. Die Wirksamkeit der Impfstoffe gegenüber B.1.1.7 und den anderen Virusvarianten wird im Kapitel 7.3. beschrieben.

4. COVID-19-Krankheitsbild

COVID-19 ist primär eine Erkrankung des Respirationstraktes, die nach der Infektion mit dem SARS-CoV-2-Erreger auftreten kann. Das klinische Bild von COVID-19 ist zwar individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt, aber kennzeichnend sind Fieber, Schnupfen, trockener anhaltender Husten, Atemnot, Müdigkeit sowie eine Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns bis hin zur vorübergehenden Anosmie. Es können eine Vielzahl weiterer Symptome und klinischer Zeichen vorkommen, wie z. B. Hals- und Kopfschmerzen, Glieder- und Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhöe, Konjunktivitis oder Angina pectoris.^{60–62}

Der Krankheitsverlauf variiert hinsichtlich Symptomatik und Schwere: Es können asymptomatische, symptomarme oder schwere Infektionen mit Pneumonie und weiteren Organbeteiligungen auftreten, die zum Lungen- und Multiorganversagen bis zum Tod führen können.⁶³ Auch andere Organmanifestationen sind möglich – am Herzen⁶⁴ und am Gefäßsystem,⁶⁵ an der Niere,⁶⁶ am ZNS,⁶⁷ an Leber und Gastrointestinaltrakt.⁶⁸ Prä- und asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen sind epidemiologisch bedeutsam, da sie unbemerkt zur Weiterverbreitung von SARS-CoV-2 beitragen. In jüngeren Altersgruppen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen,

sind schwere Verläufe seltener⁶⁹ und asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen häufiger. Insgesamt gibt es unterschiedliche Angaben über den Anteil an asymptomatischen Infektionen. Basierend auf Daten des COVID-19-Ausbruches auf dem Kreuzfahrtschiff Diamond Princess mit überwiegend älteren Menschen liegt der Anteil asymptomatischer Infektionen bei 18%.⁷⁰ Mittels serologischer Untersuchungen, die im Anschluss an den COVID-19-Ausbruch in Heinsberg durchgeführt wurden, wurde ein Anteil von 22% asymptomatischer Infektionen bestimmt.⁷¹ Ein systematischer Review ergab eine Rate von asymptomatischen Infektionen von bis zu 45%.⁷² Die Analyse von 44.415 COVID-19-PatientInnen in Wuhan/China ergab bei 81% der PatientInnen einen milden, bei 14% einen schweren und bei 5% der PatientInnen einen intensivpflichtigen Verlauf.⁷³ Nehmen die respiratorischen Symptome an Schwere zu, führt die Hypoxie, einhergehend mit einer ausgeprägten Luftnot, zur stationären Aufnahme. Besonders betroffen sind ältere Personen >60 Jahre und Personen mit Vorerkrankungen.⁷⁴ Das durchschnittliche Alter der diagnostizierten COVID-19-PatientInnen wird durch die Testhäufigkeit in unterschiedlichen Gruppen beeinflusst. Zu Beginn der Pandemie war das Durchschnittsalter der erkrankten PatientInnen höher, da vor allem symptomatische PatientInnen getestet wurden. Im Zeitraum von März/April 2020 bis Juni/Juli 2020 hat sich das mediane Alter der diagnostizierten SARS-CoV-2-Infizierten signifikant reduziert und ist von 40,8 Jahren (IQR: 29,0–54,1) auf 35,8 Jahre (IQR: 24,0–50,2) in den USA zurückgegangen.⁷⁵ In einer Metaanalyse, in die Daten aus 34 geografischen Regionen einfließen, wurde die altersspezifische Fallsterblichkeitsrate berechnet. Der Zusammenhang zwischen Alter und Fallsterblichkeitsrate war exponentiell: 0,002% im Alter von 10 Jahren; 0,01% im Alter von 25 Jahren; 0,4% im Alter von 55 Jahren; 1,4% im Alter von 65 Jahren; 4,6% im Alter von 75 Jahren; 15% im Alter von 85 Jahren.⁷⁶ In einer weiteren Metanalyse wurde das geschlechtsspezifische COVID-19-Sterberisiko in Europa ermittelt. Daten von 23 Ländern, die die Zahl von COVID-19-Fällen und -Todesfällen nach Geschlecht berichteten, wurden gepoolt. Die Stichprobe schloss 484.919 Männer und 605.229 Frauen mit COVID-19 ein. Das Risiko an COVID-19 zu sterben war bei Männern signifikant erhöht (RR=1,6; 95% KI: 1,53–1,68).^{77,78}

Ein Teil der COVID-19-PatientInnen hat sich auch Wochen oder Monate nach Beginn der Erkrankung noch nicht wieder erholt und leidet weiterhin unter schweren Allgemeinsymptomen. Daten aus England deuten darauf hin, dass etwa 40 % der hospitalisierten Erkrankten längerfristige Unterstützung benötigen und bei etwa 10 % der nicht hospitalisierten, mild Erkrankten Symptome länger als 4 Wochen andauern.⁷⁹

Besonders häufig wird über Luftnot, Muskelschmerzen, Gedächtnisstörungen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, eine ausgeprägte Erschöpfung und Müdigkeit berichtet.^{80–82} Unter diesen PatientInnen sind nicht nur diejenigen, die sich von einer schweren stationär behandelten oder intensivpflichtigen Erkrankung erholen, sondern auch solche mit einem eher milden Krankheitsverlauf. In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden zwischen April und Juni 2020 100 Rekonvaleszenten unabhängig von der Ausprägung der Symptomatik im Durchschnittsalter von 49 Jahren nach einer durchgemachten COVID-19-Erkrankung untersucht und mit gesunden Altersgepaarten Kontrollen verglichen. In der kardiovaskulären Magnetresonanztomografie (CMR), die zwei bis drei Monate (im Mittel 71 Tage (Spanne: 64–92)) nach der COVID-19-Diagnose erfolgte, zeigten 78 % eine Herzbeteiligung und 60 % eine fortbestehende myokardiale Entzündung, unabhängig von vor der COVID-19-Erkrankung bestehenden Symptomen.⁸³ Ein systematischer Review, der die Folgen von COVID-19 auf die psychische Gesundheit untersuchte, stellte fest, dass ein hoher Anteil der Rekonvaleszenten an posttraumatischen Belastungsstörungen, Angststörungen oder Depressionen leidet. Es berichteten 21 % der PatientInnen, die schon vor der COVID-19-Erkrankung eine psychiatrische Erkrankung hatten, über eine Symptomverschlechterung.⁸⁴ Die Ursachen der Langzeitfolgen von COVID-19 sind unklar und hinsichtlich der Prognose und möglicher Therapieoptionen besteht dringender Forschungsbedarf.⁸⁰

5. Immunität

Eine SARS-CoV-2-Infektion induziert innerhalb von zwei Wochen nach Symptombeginn die Bildung von Antikörpern.⁸⁵ Neutralisierende Antikörper sind im Median in der zweiten Woche nach Sym-

ptombeginn nachweisbar.^{86–88} Sechs bis acht Monate nach Symptombeginn weisen 90 % der Genesenen bindende IgG-Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein, 80 % IgG-Antikörper gegen die Rezeptor Binding Domain (RBD) und 90 % im Neutralisationstest gemessene SARS-CoV-2-Antikörper auf. Bei vormals hospitalisierten Personen sind die Antikörperspiegel gegen Spike und RBD höher und Spike- und RBD-spezifische B-Gedächtniszellen häufiger als bei vormals nicht-Hospitalisierten. Weiterhin zeigt sich, dass die Entwicklung SARS-CoV-2-spezifischer B-Gedächtniszellen, die für die Immunantwort gegen die Spike-, RBD-Antikörper und Nukleokapsid-Antigene verantwortlich sind, nach Symptombeginn stetig zunehmen, und fünf bis acht Monate nach Infektion gibt es keine Hinweise, dass diese verloren gehen. Bei 92 % der untersuchten Teilnehmer wurden nach ≥ 6 Monaten SARS-CoV-2 CD4+-Gedächtniszellen nachgewiesen. Es zeigt sich 5 bis 8 Monate nach SARS-CoV-2-Infektion bei 95 % der Genesenen eine anhaltende Immunität, die vor einer erneuten SARS-CoV-2-Erkrankung schützt.⁸⁹ Niedrigere Antikörperkonzentrationen und ein schnellerer Rückgang wurden bei Personen beobachtet, die einen asymptomatischen oder sehr milden Verlauf hatten, im Vergleich zu moderat oder schwer Erkrankten.^{90–92} Zusätzlich wurde bei Erkrankten eine T-Zell-Reaktivität gegen unterschiedliche SARS-CoV-2-Proteine festgestellt, die sowohl an der Schutzvermittlung als auch an der pulmonalen Immunpathologie sowie der Zytokin-Ausschüttung beteiligt sein kann.^{93–99} SARS-CoV-2-spezifische-T-Zellen konnten auch bei Infizierten nachgewiesen werden, die keine Antikörpertiter aufwiesen und asymptomatisch waren.¹⁰⁰ Ob spezifische T-Zellen auch bei fehlendem Antikörpernachweis Schutz vor Erkrankung bieten, ist noch unklar.

Seltene Fälle von Zweiterkrankungen sind beschrieben, bei denen mittels Genomsequenzierung nachgewiesen werden konnte, dass die Viren, die während der Krankheitsepisoden nachgewiesen wurden, unterschiedlich waren, es sich also nicht um eine protrahierte Virusausscheidung derselben Infektion handelte.^{101–105} Reinfektionen bei endemischen Coronaviren (HCoV) kommen vor und die HCoV-Immunität nimmt mit der Zeit ab.^{106,107} Es ist nicht sicher bekannt, ob eine Reinfektion mit SARS-CoV-2 mit einer Transmission einhergehen

kann. COVID-19-Zweiterkrankungen sind nach bisherigem Kenntnisstand selten.^{108,109}

In-vitro-Untersuchungen lassen die Vermutung zu, dass es nach vorangegangenen Infektionen mit HCoV zu einer kreuzreaktiven Immunantwort auf SARS-CoV-2 kommen kann.¹¹⁰ Zur Frage, ob es nach HCoV-Infektionen zur Bildung neutralisierender Antikörper gegen SARS-CoV-2 kommt, liegen kontroverse Daten vor.^{110,111} Klinische Daten zu einem (partiellen) Schutz vor COVID-19 durch früher durchgemachte HCoV-Infektionen wurden bislang nicht erhoben. Präexistente SARS-CoV-2-reaktive CD4+ Gedächtnis-T-Zellen bei Menschen ohne bisherige SARS-CoV-2-Exposition, die möglicherweise auf vorangegangene HCoV-Infektionen zurückzuführen sind, können sowohl an der Kontrolle als auch an der Pathologie von COVID-19 beteiligt sein.^{112–114}

6. COVID-19-Epidemiologie in Deutschland

6.1 IfSG-Melddaten (Datenstand 24.03.2021)

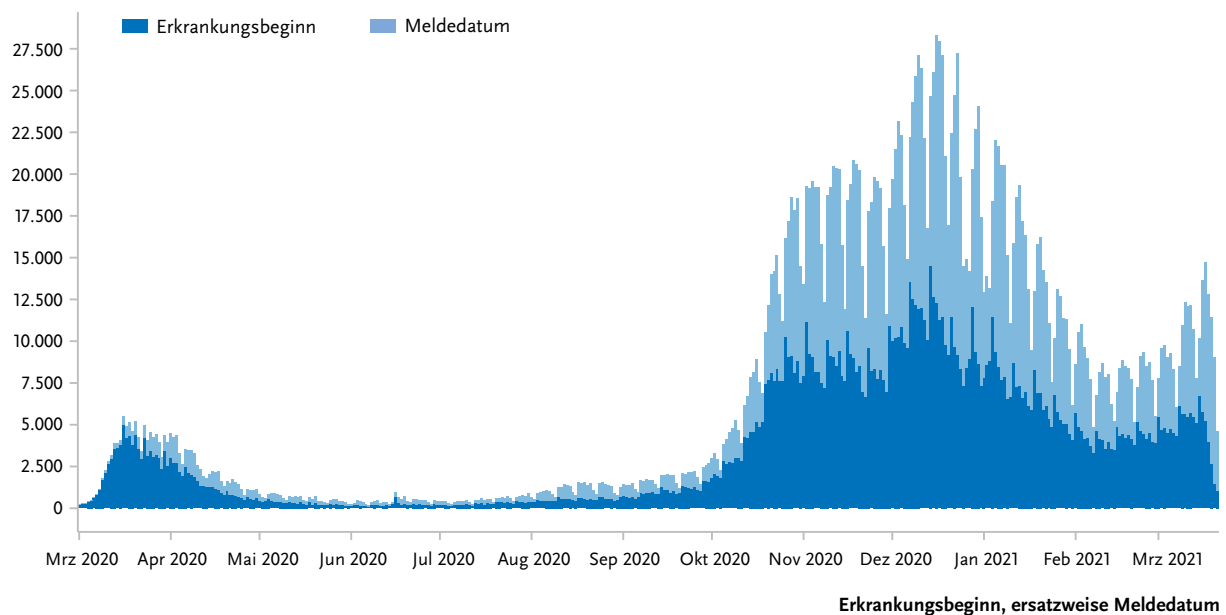
Die Daten zur COVID-19-Epidemiologie beruhen auf den Meldedaten, die nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) erhoben und an das RKI übermittelt werden. Alle labor diagnostischen PCR-Nachweise von SARS-CoV-2 werden unabhängig vom Vorhandensein oder der Ausprägung einer klinischen Symptomatik als COVID-19-Fälle gewertet. Bei der Interpretation der Daten muss bedacht werden, dass das Testverfahren und die Testhäufigkeit sich im Laufe der Zeit verändert haben. Die Infektionsausbreitung hat in Deutschland und auch weltweit eine wechselhafte Dynamik und daher gibt die Darstellung der Epidemiologie vielfach nur eine Momentaufnahme wieder. Die ersten COVID-19-Fälle traten in Deutschland im Januar 2020 auf. Mit Datenstand 24.03.2021 wurden 2.690.000 labor diagnostisch bestätigte COVID-19-Fälle an das RKI übermittelt, 202.000 Fälle (7,5%) wurden hospitalisiert, 75.212 Personen (2,8%) sind verstorben. Dies entspricht einer kumulativen Inzidenz von 3,235 COVID-19-Fällen/100.000 Einwohnern. In der Rückschau sieht man, dass im März 2020 zu Beginn der Pandemie die täglich übermittelten Fallzahlen in Deutschland deutlich zugenommen haben (s. Abb. 1). Die erste Infektionswelle erreichte ihr Maximum Mitte März

mit knapp 6.000 täglich übermittelten Fällen. Um die Pandemie einzudämmen, wurde Mitte März 2020 auf Basis eines Bund-Länder-Beschlusses entschieden, eine weitgehende Einschränkung des öffentlichen Lebens umzusetzen. Der erste „Lockdown“ führte zu einem deutlichen Rückgang der Infektionsfallzahlen, die sich zwischen Mitte Mai 2020 und Mitte Juli 2020 auf einem niedrigen Niveau stabilisierten. Anfang September 2020 nahmen die Fallzahlen wieder deutlich zu und es ereignet sich eine zweite, weit intensivere Infektionswelle, die ihr Maximum Mitte Dezember mit mehr als 28.600 Erkrankungsfällen am Tag erreichte. Ab Anfang November 2020 galt bundesweit ein zweiter „Teil-Lockdown“, der ab Mitte Dezember ausgeweitet wurde und bis Anfang März 2021 wiederholt verlängert wurde. Die COVID-19-Fallzahlen sind in dieser Zeit deutlich zurückgegangen und Mitte Februar 2021 wurde eine Talsohle mit weniger als 6.000 täglichen Fällen erreicht. Seitdem steigen die 7-Tage-Inzidenz und Fallzahlen im Bundesgebiet wieder an und eine dritte Infektionswelle beginnt (s. Abb. 1).

Bezüglich der regionalen Verteilung kann man aktuell feststellen, dass sich SARS-CoV-2 flächendeckend im Bundesgebiet ausgebreitet hat. Aktuelle Inzidenzwerte der Landkreise können dem RKI-Dashboard entnommen werden (<https://corona.rki.de/>).

Im Rahmen der ersten SARS-CoV-2-Infektionswelle wurden die höchsten wöchentlichen Inzidenzen bei den >80-jährigen mit 81 Fällen/100.000 Einw. gemessen. Bei den 15–69-jährigen lag das wöchentliche Maximum niedriger und betrug 44–53 Fälle/100.000 Einw. Bei Kindern und Jugendlichen lagen die wöchentlichen Inzidenzen zwischen 7–10/100.000 und waren damit am niedrigsten von allen Altersgruppen. Im Mai und Juni 2020 gingen die Infektionszahlen in allen Altersgruppen zurück. Ab Anfang Juli 2020 nahmen die Fallzahlen leicht zu; blieben aber, bis auf die erhöhten Werte bei den 15–34-jährigen bis Mitte September 2020, auf einem stabilen Niveau mit wöchentlich weniger als 20 Fällen/100.000 Einw. Danach setzte eine exponentielle Zunahme in allen Altersgruppen ein. Zum Ende des Jahres 2020 (51. Meldewoche) erreichten die wöchentlichen Inzidenzen das bisherige Maximum mit Werten zwischen 80/100.000 bei den

Anzahl übermittelte COVID-19-Fälle



Erkrankungsbeginn, ersatzweise Meldedatum

Abb. 1 | Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle nach Erkrankungsbeginn, ersatzweise nach Meldedatum seit dem 01.03.2020 (Stand 24.03.2021)

0–4-Jährigen und 370/100.000 bei den ≥ 80 -Jährigen (s. Abb. 2). Danach sind die Fallzahlen in allen Altersgruppen deutlich zurückgegangen und die 7-Tages-Inzidenzen in allen Altersgruppen lagen unter 100/100.000 Einw. In den Altersgruppen < 70 Jahren nehmen die Fallzahlen seitdem wieder zu, während die Häufigkeiten bei den ≥ 70 -Jährigen auf dem niedrigeren Niveau bleiben. Dies ist sicherlich auch auf die steigenden Impfquoten in diesen Altersgruppen zurückzuführen.

COVID-19 tritt in allen Altersgruppen auf. In Deutschland sind Frauen (53 %) etwas häufiger als Männer (47 %) betroffen. Die höchsten altersspezifischen Inzidenzen werden bei den 20–29-Jährigen und den > 90 -Jährigen gemessen und die niedrigsten Inzidenzen bei Kindern im Alter von < 10 Jahren (s. Abb. 3). Die niedrigen Inzidenzen bei den 60–79-Jährigen lassen vermuten, dass Personen in dieser Altersgruppe sich beständiger an die empfohlenen Kontaktbeschränkungen halten und so Infektionen verhindern können. In den höheren Altersgruppen steigt der Anteil an Menschen, die in Pflegeheimen leben, und hier ist das Risiko für COVID-19-Ausbrüche und damit das Infektionsrisiko besonders hoch.

Der Anteil stationär versorgter Fälle steigt mit dem Alter kontinuierlich an; er beträgt bei den 50–59-Jährigen 5 % und bei den 80–89-Jährigen 30 %. Mit weiter steigendem Alter geht der Anteil stationär versorgter COVID-19-Fälle wieder zurück, er beträgt bei den ≥ 90 -Jährigen 21 % (s. Abb. 4). Männer (8,2 %) werden etwas häufiger hospitalisiert als Frauen (6,9 %). Der Rückgang des Anteils stationär behandelter PatientInnen bei den Hochbetagten ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass man aufgrund des hohen Alters eine Krankenhauseinweisung vermeiden möchte.

Insgesamt wurden bis zum 23.03.2021 74.964 COVID-19-Todesfälle an das RKI übermittelt. Es handelt sich dabei um Menschen, die an oder mit COVID-19 gestorben sind. Von den Todesfällen sind 66.3397 (89 %) Personen 70 Jahre und älter; das mediane Alter der Verstorbenen beträgt 84 Jahre (s. Tab. 1). Der extrem hohe Anteil an Todesfällen bei den ≥ 70 -Jährigen wird deutlich, wenn man im Vergleich dazu ihren Anteil von 15 % an der Gesamtzahl der übermittelten COVID-19-Fälle betrachtet.

Der Anteil verstorbener Personen an allen übermittelten COVID-19-Fällen liegt bei den ≤ 59 -Jährigen

COVID-19-Fälle/100.000 Einwohner

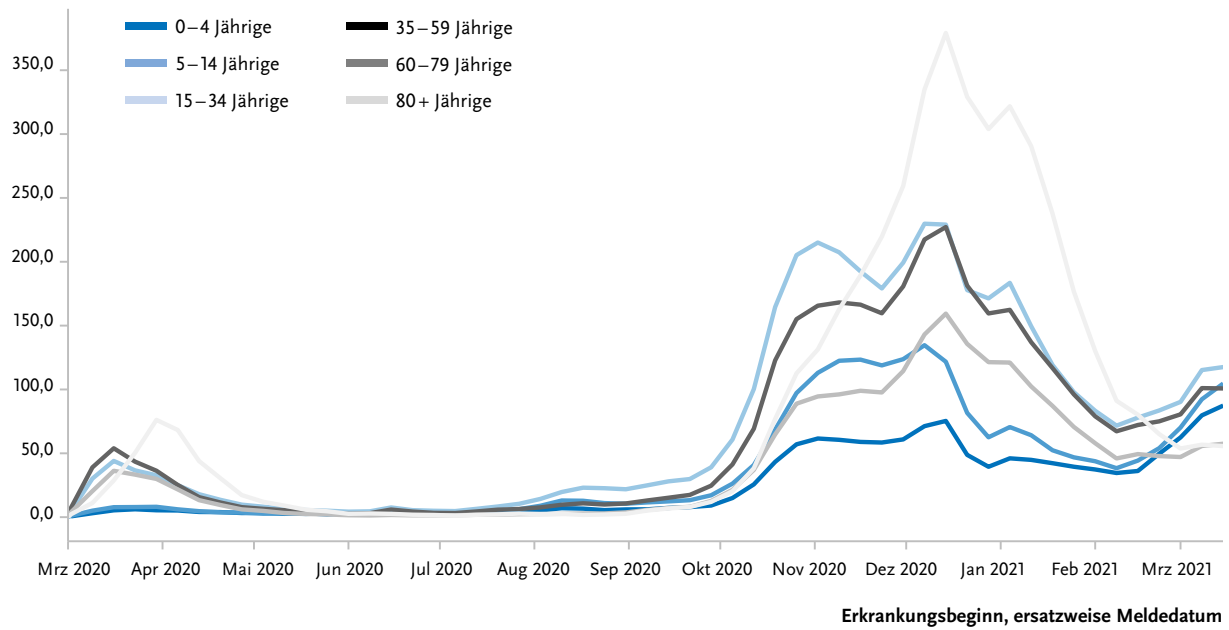


Abb. 2 | Übermittelte COVID-19-Fälle/100.000 Einwohner in Deutschland nach Altersgruppen und Meldewoche (KW 10/2020–11/2021; Stand 19.01.2021).

COVID-19-Fälle/100.000 Einwohner

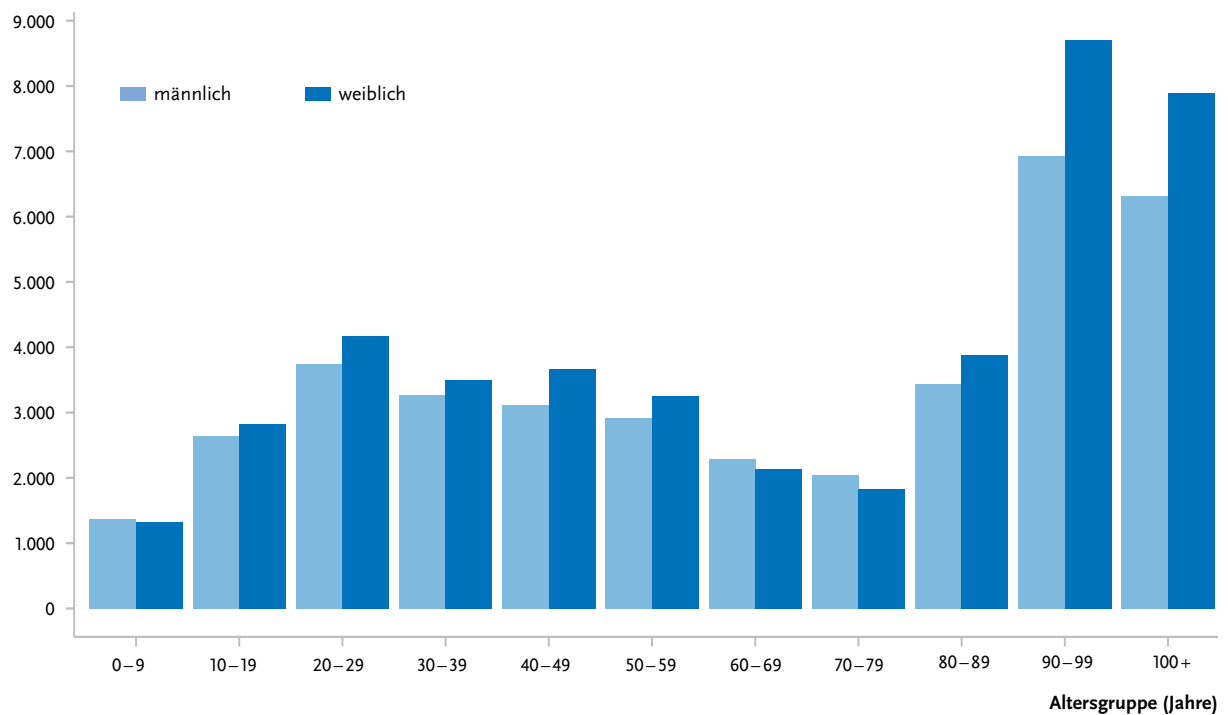


Abb. 3 | Übermittelte COVID-19-Fälle/100.000 Einwohner (kumulative Inzidenz) in Deutschland nach Altersgruppen und Geschlecht für den Zeitraum 1.3.2020 bis 28.02.2021 (Stand 24.03.2021).

Anzahl übermittelter COVID-19-Fälle

Anteil Hospitalisierte

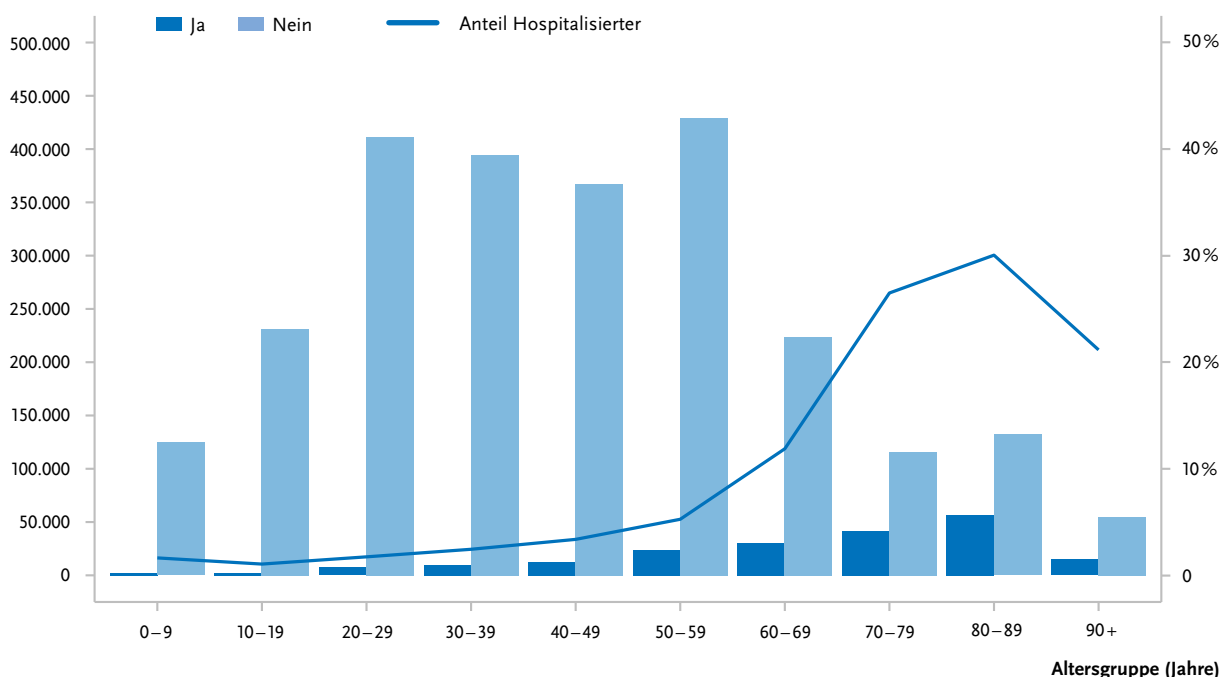


Abb. 4 | Hospitalisierte COVID-19-Fälle in Deutschland und relativer Anteil nach Altersgruppen für den Zeitraum 1.03.2020 bis 24.03.2021 (Stand 24.03.2021).

unter 0,4 %. Die Zahl der Verstorbenen nimmt mit zunehmendem Alter kontinuierlich zu und steigt von 1,9 % bei den 60–69-Jährigen, auf 7,7 % bei den 70–79-Jährigen, auf 15,4 % bei den 80–89-Jährigen und 20,2 % bei den ≥ 90 -Jährigen an (s. Abb. 5). Männer versterben etwas häufiger als Frauen (3,0 % versus 2,6 %). Der Anteil Verstorbenen an allen Fällen ist im Verlauf der Pandemie zurückgegangen. Zu Beginn war der Anteil an Personen, die ohne COVID-19-spezifische Symptome oder milde Symptome getestet wurden, aufgrund der eingeschränkten Testmöglichkeiten gering. Das hat sich inzwischen geändert, so dass durch das große Testangebot auch Fälle entdeckt werden, die zu

Beginn der Pandemie nicht diagnostiziert worden wären. In der deskriptiven Analyse der deutschen COVID-19-Meldedaten zeigen sich hinsichtlich der Krankheitsschwere geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei den hospitalisierten COVID-19-Fällen überwog der Anteil der Männer mit 55%. Noch deutlicher war der Unterschied in Bezug auf PatientInnen, die intensivmedizinisch behandelt wurden; hier betrug der Anteil der Männer 70%.¹¹⁵

Für weitere detaillierte Informationen und aktuelle Daten wie z. B. die regionale Verteilung von COVID-19, das Ausbruchsgeschehen und Angaben zu den intensivmedizinisch behandelten COVID-19-

Geschlecht	Altersgruppe (in Jahren)									
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90+
männlich	2	3	31	87	276	1.397	4.047	9.315	17.499	5.780
weiblich	6		21	50	137	578	1.778	5.197	17.199	11.349
gesamt	8	3	52	137	413	1.975	5.825	14.512	34.698	17.129

Tab. 1 | Übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Altersgruppe und Geschlecht (Angaben verfügbar für 74.752 Todesfälle; 23.03.2021)

PatientInnen wird auf die täglichen [Situationsberichte des RKI zu COVID-19](#) verwiesen.

6.2. Epidemiologische Daten aus anderen Datenquellen

Die *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI)* sammelt seit Mitte März 2020 Daten hospitalisierter Kinder- und Jugendlicher mit COVID-19 in Deutschland in einem Register mit dem Ziel, die Epidemiologie und klinischen Charakteristika dieser Fälle zu untersuchen.^{116,117} Als Fälle werden stationäre Aufnahmen mit SARS-CoV-2-Direktnachweis (PCR- oder Antigen-Schnelltest) definiert. Mit [Datenstand 14.03.2021](#) liegen Daten zu 1.093 Fällen vor. 70 % der intensivmedizinisch Betreuten Kinder und Jugendlichen hatten Begleiterkrankungen. 38 % der hospitalisierten Kinder waren jünger als 1 Jahr. In der Mehrzahl der Fälle blieb der Verlauf ohne wesentliche Komplikationen.

Die *Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin* erforscht mit der am 03.04.2020 gestarteten CRONOS Register-Studie Auswirkungen einer Infektion mit SARS-CoV-2 auf die Gesundheit von

Müttern und ihren Neugeborenen mit den Zielen, eine Grundlage für die Beratung infizierter Schwangerer und die Betreuung der Neugeborenen zu schaffen, die auf in Deutschland erhobenen Daten beruht und durch regelmäßige Aktualisierungen auf die Dynamik der Entwicklung einzugehen.¹¹⁸ Mit [Stand vom 25.03.2021](#) waren 1.573 Patientinnen registriert, von denen 1.218 bereits entbunden waren; 1.110 waren zwischenzeitlich von COVID-19 genesen. Sechzig Frauen wurden wegen COVID-19 intensivmedizinisch behandelt. Die Raten von Frühgeburten und Kaiserschnittentbindungen lagen im Vergleich zum bundesdeutschen Durchschnitt vergangener Jahre leicht höher. Auch international publizierte Daten berichten über erhöhte Frühgeburtsraten bei COVID-19-infizierten Schwangeren unabhängig von einer symptomatischen Erkrankung, während eine erhöhte Sectiorate nur bei symptomatisch erkrankten Schwangeren dokumentiert ist.¹¹⁹

6.3. Seroprävalenzdaten

Ergebnisse ([Datenstand vom 18.3.2021](#)) einer vom RKI überregional durchgeführten Seroprävalenzstudie (SeBluCo), in der Seren über 90.000 erwach-

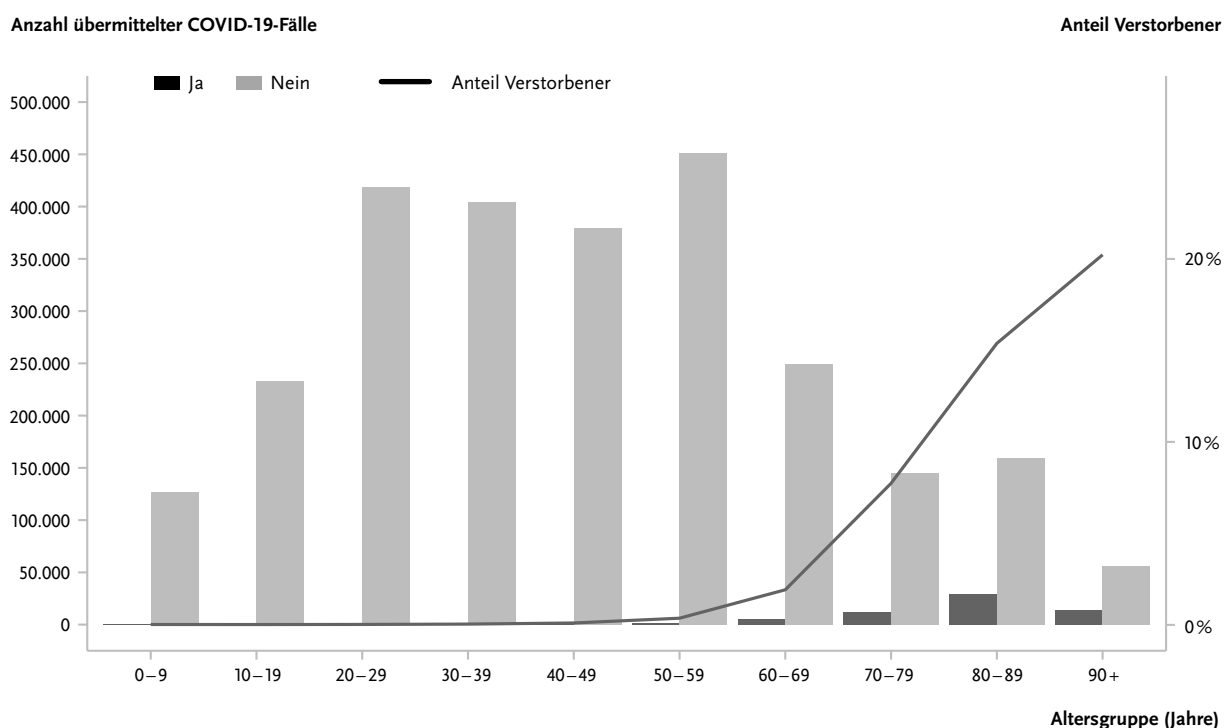


Abb. 5 | COVID-19-Todesfälle in Deutschland und relativer Anteil nach Altersgruppen für den Zeitraum 1.03.2021 bis 24.03.2021 (Stand 24.03.2021).

senen BlutspenderInnen untersucht wurden, zeigten einen Positivenanteil mit spezifischen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 von 7,8%.⁹ Der Anteil von mutmaßlich Geimpften unter den StudienteilnehmerInnen lag in den ersten beiden Märzwochen bei etwas über 3%. Dabei handelt es sich um (geimpftes) Gesundheitspersonal. Die Seroprävalenz ist zwischen Männern und Frauen nicht statistisch signifikant verschieden. Jüngere TeilnehmerInnen haben eine signifikant höhere Prävalenz als Personen >30 Jahre. Es bestehen deutlich regionale Unterschiede: Proben aus den Regionen Freiburg, Bayern Nord-West, Bayern Süd-Ost und Dresden haben im Studienverlauf den höchsten Anteil an Seropositiven.

7. COVID-19-Impfstoffe

Überblick über die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe

In diesem Kapitel werden die Technologien der in Deutschland zugelassenen COVID-19-Impfstoffe beschrieben. Zusammenfassungen der Challenge Studien an nicht-humanen Primaten, sowie der Phase 1/2-Zulassungsstudien finden sich in den Vorversionen dieser Impfpfehlungen ([Empfehlung und 1. und 2. Aktualisierung](#)) und im [Anhang 1](#). Eine Ausnahme bildet der jeweils zuletzt zugelassene Impfstoff. Zu diesem werden Challenge- und Phase 1/2-Studien im vorliegenden Dokument zusammengefasst. Phase 3-Studiendaten sind in [Kapitel 8](#) dargestellt. Dort findet sich auch eine zusammenfassende Übersichtstabelle mit den Basischarakteristika zu den Phase 3-Studien der Impfstoffe.

7.1. Messenger-RNA (mRNA)-Impfstoffe

Bei den mRNA-Impfstoffen ist das virale Antigen, gegen welches die Immunantwort induziert werden soll, selbst gar nicht im Impfstoff enthalten. Die mRNA kodiert jedoch für dieses Antigen. Nach Injektion von mRNA-Impfstoff wird die mRNA von Zellen des Geimpften aufgenommen. Nach Eintritt der mRNA in das Zytoplasma der Zellen erfolgt die Synthese des spezifischen viralen Antigens durch Translation der mRNA an den Ribosomen. In der Folge kommt es zu einer adaptiven Immunantwort gegen das virale Antigen. Die mRNA-Impfstoffe stimulieren auch Mustererkennungsrezeptoren und lösen dadurch eine Reaktion des angeborenen Immunsystems aus. Durch diese intrinsische Adju-

vanzeigenschaft können mRNA-Impfstoffe die Immunantwort gegen das Ziel-Protein zusätzlich stimulieren. Die in den Impfstoffen enthaltene mRNA wird innerhalb kurzer Zeit abgebaut. Aufgrund biochemischer Unterschiede zwischen mRNA und DNA kann die mRNA des Impfstoffes nicht primär in die DNA des humanen Genoms integrieren. Auch die Umschreibung der nach der Impfung aufgenommenen RNA in eine doppelsträngige DNA ist nicht zu erwarten. Vor der Zulassung von COVID-19-Impfstoffen wurden weltweit noch keine mRNA-Impfstoffe zur Infektionsprävention zugelassen.

Vorteile der mRNA-Impfstoffe sind, dass sie kurzfristig entwickelt, schnell und in großen Mengen produziert und ggf. rasch an neu aufgetretene Mutanten angepasst werden können.

7.1.1. Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer)

Bei dem von BioNTech produzierten Impfstoff Comirnaty (BNT162b2) handelt es sich um einen *messenger RNA* (mRNA)-Impfstoff, der für ein optimiertes SARS-CoV-2-Spike-Protein (S) in voller Länge kodiert. Die mRNA-Moleküle sind in eine Lipid-Nanopartikel-Formulierung (LNP) integriert, um diese vor Eintritt in das Zytoplasma der Zielzelle vor extrazellulären Nukleasen zu schützen und die Aufnahme der mRNA zu steigern.¹²⁰ Nach Eintritt der mRNA in das Zytoplasma der Zielzellen erfolgt die Synthese des Spike-Proteins durch Translation der mRNA an den Ribosomen.^{121,122} Die Zellen präsentieren das Spike-Protein den Immunzellen und induzieren so die gewünschte Immunantwort gegen das Spike-Protein. Comirnaty ist für die Prävention von COVID-19 ab 16 Jahren zugelassen.

7.1.2. COVID-19-Impfstoff Moderna (mRNA-1273; Moderna)

Der mRNA-Impfstoff von Moderna kodiert ebenfalls für das SARS-CoV-2-Spikeglykoprotein (S-2P) in voller Länge. Das Protein wurde in seiner Präformationskonformation durch die Einführung von zwei Prolin-Substitutionen stabilisiert. Die mRNA ist in Lipidnanopartikel verpackt. Der COVID-19-Impfstoff Moderna ist für die Prävention von COVID-19 ab 18 Jahren zugelassen.

7.2. Vektor-basierte Impfstoffe

Bei den Vektor-basierten Impfstoffen werden derzeit nicht replizierende Viren als Vektoren benutzt, um die genetische Information für Antigene des SARS-CoV-2 in einige Körperzellen einzuschleusen. Bei COVID-19-Impfstoffen wird in der Regel das Gen für das gesamte Spike-Protein verwendet. Für die Klasse der Vektorimpfstoffe gibt es grundsätzlich bereits zugelassene oder in Zulassung befindliche Vertreter, die sich als verträglich und wirksam erwiesen haben (z. B. Ebola-Impfstoffe auf Vektorbasis des vesikulären Stomatitisvirus oder Adenovirus-26).

7.2.1. ChAdOx1-S (AZD1222; AstraZeneca)

Der von der Universität Oxford entwickelte COVID-19-Impfstoff basiert auf dem Adenovirus-Vektor ChAdOx1. Das zugrundeliegende Adenovirus 63 wurde aus Schimpansen isoliert. Der Vektor wurde gentechnisch verändert und ist im Menschen nicht vermehrungsfähig. Der Impfstoff enthält die genetische Information des SARS-CoV-2-Spike-Proteins in voller Länge.¹²³ Die COVID-19 Vaccine AstraZeneca ist für die Prävention von COVID-19 ab 18 Jahren zugelassen.

7.2.1.1. Einschränkung der Indikation für den AstraZeneca-Impfstoff

Die COVID-19 Vaccine AstraZeneca wurde am 29. Januar 2021 in der EU zugelassen und ab Februar in Deutschland eingesetzt. Nach der Impfung mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca sind Thrombosen häufig in Kombination mit Thrombozytopenien bei Geimpften aufgetreten. Aufgefallen sind vor allem Hirnvenenthrombosen, sogenannte **Sinus venosus Thrombosen (SVT)**, aber auch andere Thrombosen wie Mesenterialvenenthrombosen und Lungenembolien wurden berichtet. Diese Thrombosen waren auch mit erhöhter Gerinnungsaktivität (**Disseminierte intravasale Koagulopathie, DIC**) oder mit Blutungen im ganzen Körper assoziiert. Die Symptome traten 4 bis 16 Tage nach der Impfung auf. Bisher waren überwiegend Frauen im Alter ≤ 55 Jahren betroffenen. Wenige Fälle traten auch bei Männern in der gleichen Altersgruppe und bei Älteren auf.

Bei der SVT handelt es sich um ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild. Es kommt aufgrund einer Thrombose in den zerebralen Venen

und den drainierenden *Sinus durae matris* zu einer venösen Abflussstörung. Die SVT führt häufig zu Stauungsblutungen und Ischämien. Die meisten der in der Spontanerfassung nach AstraZeneca-Impfung beobachteten SVT unterscheiden sich vom klassischen Krankheitsbild einer SVT durch die Kombination mit einer Thrombozytopenie. International wird auch von „**vaccine induced prothrombotic immune thrombozytopenia (VIPIT)**“^{124,125} gesprochen. Nach der Verabreichung von Comirnaty sind mit Stand 31.03.2021 4 SVT aufgetreten. Betroffenen waren zwei Frauen im Alter von 47 und 81 Jahren, ein Mann im Alter von 87 Jahren und eine Person im Alter von 82 Jahren ohne Angabe zum Geschlecht; die SVT traten im Zeitraum von 3–15 Tagen nach der Impfung auf. Weitere Informationen zu diesen Fällen liegen der STIKO nicht vor. Bis einschließlich 25.03.2021 waren in Deutschland 9,3 Millionen Dosen Comirnaty verabreicht worden (6,7 Mio. erhielten Personen im Alter 60+ Jahre und 1,7 Mio. bzw. 0,87 Mio. erhielten Frauen bzw. Männer im Alter < 60 Jahre).

Die Zulassungsbehörde (Paul-Ehrlich-Institut), die für die Pharmakovigilanz in Deutschland verantwortlich ist, hat die folgenden Daten und Analysen zu SVT nach AstraZeneca-Impfung der STIKO bzw. dem RKI zur Verfügung gestellt (s. Tab. 2). Sie berichtet über 22 Fälle einer **SVT mit Thrombozytopenie** nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca, die bis zum 31.03.2021 über die Spontanerfassung von unerwünschten Wirkungen erfasst wurden. In einem Fall bei einem jungen Mann, bei dem im Rahmen der Autopsie eine SVT mit Hirnblutung aufgefallen war, konnte die Thrombozytenzahl postmortal nicht mehr bestimmt werden. Bei den 22 o.g. Fällen handelte es sich um 19 Frauen und drei Männer. Alle Personen bis auf drei waren im Alter von 20 bis 55 Jahre; zwei Fälle waren > 60 Jahre alt. Sieben PatientInnen waren zum o.g. Berichtszeitpunkt verstorben. Zusätzlich wurden 16 **SVT ohne begleitende Thrombozytopenie** gemeldet, ein Patient mit **SVT ohne Thrombozytopenie** verstarb. Die insgesamt berichteten 38 PatientInnen mit SVT (31 Frauen, 7 Männer) wurden zwischen dem 13.02.2021 und dem 23.03.2021 mit dem AstraZeneca-Impfstoff immunisiert.

Darüber hinaus traten andere thromboembolische Ereignisse mit Thrombozytopenien sowie Fälle von DIC mit Thrombozytopenie nach AstraZeneca-Impfung auf, die teilweise einen letalen Verlauf nahmen. Diese Fälle werden derzeit noch untersucht.

Frauen und Männer sind in Deutschland in dieser Altersgruppe bislang unterschiedlich häufig mit dem AstraZeneca-Impfstoff geimpft worden. Im Zeitraum vom 01.02. bis zum 25.03.2021 wurden Frauen im Alter zwischen 20 und 59 Jahren 1.337.229 Impfstoffdosen verabreicht und bei Männern derselben Altersgruppe 575.982. Dies könnte – neben der unterschiedlichen Hintergrundinzidenz für Thrombosen ohne Thrombozytopenie – erklären, warum insgesamt weniger Fälle bei Männern beobachtet wurden. Aufgrund des vermuteten Pathomechanismus ist nicht unbedingt von einem ausgeprägten geschlechtsspezifischen Risiko auszugehen. Zudem gibt es bisher keine Hinweise für eine Assoziation der thromboembolischen Ereignisse nach der Impfung mit klassischen, prädisponierenden, prothrombotischen Faktoren (wie z. B. die Einnahme von Kontrazeptiva).

Vergleicht man die Zahl der beobachteten Fälle von SVT mit den erwarteten Fällen (*observed versus expected* Analyse) innerhalb von 16 Tagen nach der Impfung, unter Berücksichtigung der Impfquoten und der Hintergrundinzidenz von SVT, so ergibt sich ein

deutliches Signal für eine Risikoerhöhung hinsichtlich des Auftretens einer SVT nach AstraZeneca-Impfung.

Bei Frauen im Alter von 20–59 Jahren liegt die Hintergrundinzidenz für klassische SVT bei 2,4/100.000 (95% KI: 1,4–3,3). Bei Männern der gleichen Altersgruppe ist die Hintergrundinzidenz niedriger 1,02/100.000 (95% KI: 0,4–1,6) (unpublizierte Daten, zur Verfügung gestellt vom Institut für angewandte Gesundheitsforschung (InGef)¹²⁶). Nach den derzeit an das PEI gemeldeten und aufgearbeiteten Fallberichten ist die Zahl der gemeldeten Fälle von SVT bei Frauen im Alter von 18–59 Jahren deutlich höher als die im Zeitintervall von 16 Tagen zu erwartende Anzahl von SVT [(Standardized Morbidity Ratio (SMR)* 20,71, 95% KI: 13,87–29,75)]. Bei Männern betrug das SMR 27,20 (95% KI: 10,94–56,04).

Nach aktuellem Datenstand muss mit dem Auftreten von 2–3 SVT pro 100.000 geimpfter Frauen (2,3/100.000) und 1–2 Fällen pro 100.000 geimpf-

* Das „Standardized Morbidity Ratio (SMR)“ ist das Verhältnis der Anzahl der beobachteten Erkrankungsfälle zur Anzahl der aufgrund der Hintergrundinzidenz der Erkrankung erwarteten Anzahl von Erkrankungsfällen.

Altersgruppe	Frauen				Männer			
	Anzahl Fälle SVT	Anzahl Impfungen bis 25.3.2021	Hintergrundinzidenz (N pro 100.000)	O/E (95% CI)	Anzahl Fälle SVT	Anzahl Impfungen bis 25.3.2021	Hintergrundinzidenz (N pro 100.000)	O/E (95% CI)
20–50 Jahre	25	870.774	2,69 (1,48–3,91)	24,36 (15,78–35,97)	4	378.404	0,93 (0,23–1,64)	25,95 (7,07–66,44)
51 Jahre und älter	6	691.544	1,85 (0,98–2,73)	10,71 (3,93–23,30)	3	329.853	1,88 (0,94–2,82)	11,04 (2,28–32,27)
20–55 Jahre	28	1.104.002	2,51 (1,46–3,57)	23,07 (15,33–33,34)	5	477.193	0,98 (0,33–1,63)	24,41 (7,92–56,96)
20–59 Jahre	29	1.337.229	2,39 (1,42–3,35)	20,71 (13,87–29,75)	7	575.982	1,02 (0,40–1,65)	27,20 (10,94–56,04)
56 Jahre und älter	3	458.316	1,88 (0,92–2,85)	7,95 (1,64–23,23)	2	231.063	2,05 (0,95–3,15)	9,64 (1,17–34,82)
60 Jahre und älter	2	225.089	1,96 (0,88–3,03)	10,35 (1,25–37,38)	0	132.274	2,22 (0,95–3,49)	–
Gesamt	31	1.562.318	2,23 (1,51–2,94)	20,31 (13,80–28,83)	7	708.256	1,44 (0,85–2,03)	15,67 (6,30–32,28)

Tab. 2 | An das PEI gemeldete Sinus venosus Thrombosen innerhalb von 16 Tagen nach AstraZeneca-Impfung (Datenstand: 30.3.2021)

ter Männer (1,2/100.000) im Alter von 20–59 Jahren im Zeitraum von 16 Tagen nach der AstraZeneca-Impfung gerechnet werden. Es muss betont werden, dass die *observed versus expected Analyse* mit einer deutlichen Unsicherheit behaftet ist. Die mediale Aufmerksamkeit, die das Thema im Moment erfährt, kann die Melderate erheblich steigern. Andererseits ist es jedoch auch möglich, dass es eine Dunkelziffer von unbekannter Größe gibt. Eine genaue Abschätzung des Risikos wird erst in den nächsten Wochen möglich, wenn weitere Studien zur Assoziation und Häufigkeit durchgeführt werden. Zur weiteren Abklärung ist es wichtig, dass die Fälle systematisch erfasst und analysiert werden.

In anderen europäischen Ländern wurden ähnliche Beobachtungen zu thrombotischen Ereignissen nach AstraZeneca-Impfung gemacht, die dazu geführt haben, dass in einigen Ländern die Nutzung des Impfstoffs bis auf weiteres ganz ausgesetzt oder eine Altersbeschränkung eingeführt wurde. Das PEI und die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) führen weitere Untersuchungen durch. Mit einer Stellungnahme der EMA wird nach Ostern gerechnet.

Die STIKO hat eine **altersabhängige Risiko-Nutzen Bewertung** durchgeführt. Sie hat nach dem gegenwärtigen Datenstand aufgrund des erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse mit Thrombozytopenie im Zeitraum von 4–16 Tagen nach der Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff bei Personen im Alter von 20–59 Jahren, der Schwere des Krankheitsbildes und der verfügbaren alternativen Impfstoffe entschieden, **im Regelfall den AstraZeneca-Impfstoff ab sofort nur für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren** zu empfehlen. Die Altersgrenze wurde gewählt, da 95 % der gemeldeten thromboembolischen Ereignisse bei < 60 -Jährigen auftraten. Es sind verschiedene andere Impfstoffe verfügbar, für die dieses Risiko nicht bekannt ist. Eine Umverteilung der Impfstoffe erscheint möglich. Darüber hinaus ist eine **individuelle Entscheidung für die Impfung** mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca, die nach Aufklärung über die Risiken gemeinsam von Arzt/Ärztin und PatientIn getroffen wird, unabhängig vom Alter möglich.

In der Altersgruppe ≥ 60 Jahre ist das Risiko an COVID-19 zu versterben unter den Erkrankten etwa

50-mal höher als unter den Erkrankten in der Altersgruppe 18–59-Jahre. Seit Beginn der Pandemie sind in Deutschland in der Altersgruppe > 60 Jahre etwa 300/100.000 Einwohner dieser Altersgruppe an COVID-19 verstorben, im Vergleich dazu sind etwa sechs 18–60-Jährige pro 100.000 Personen in dieser Altersgruppe verstorben (Quelle: RKI-Melddaten). In der Altersgruppe der < 60 -Jährigen wiegt das geringe COVID-19-Sterberisiko das Risiko für eine schwere Impfnebenwirkung durch eine SVT nicht auf.

Im Vereinigten Königreich wurde der Impfstoff bevorzugt in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre angewandt. Offiziellen Berichten zufolge sind dort ebenfalls einige SVT beobachtet worden. In den Zulassungsstudien wurde zudem beobachtet, dass die systemischen Impfreaktionen bei Personen im Alter ≥ 60 Jahren deutlich geringer ausgeprägt waren und die Impfung wesentlich besser vertragen wurde, als dies bei jüngeren Geimpften der Fall war (siehe [Kapitel 8.2.10](#)). Das Ausmaß der systemischen Immunreaktion könnte auch für die Entstehung einer VIPIT von Bedeutung sein. Aus Sicht der STIKO ist das Risiko für thromboembolische Ereignisse vorwiegend auf Personen im Alter < 60 Jahre begrenzt.

Mithilfe des dynamischen Transmissionsmodells (s. [Kapitel 12](#)) wurde analysiert welche Auswirkungen die Empfehlung der STIKO, den AstraZeneca-Impfstoff nur noch für die ≥ 60 -Jährigen zu empfehlen, in Bezug auf die Verhinderung von Intensivbettenbelegungen, Todesfälle und auf den Verlauf der Pandemie hat (s. [Anhang 3](#)).

Die Modellierung zeigt, dass ohne Einbeziehung weiterer Hintergrundannahmen, die Umverteilung der Impfstoffe nur einen vergleichsweise geringen Effekt auf den bevorstehenden Verlauf der Pandemie hat. Hier wurden empirische Daten zur erwartbaren Impffakzeptanz der verschiedenen Impfstoffe berücksichtigt.

Hinsichtlich der Personen < 60 Jahre, die bereits eine 1. Dosis der COVID-19 Vaccine AstraZeneca erhalten haben, empfiehlt die STIKO, anstelle der 2. AstraZeneca-Impfstoffdosis eine Dosis eines mRNA-Impfstoffs 12 Wochen nach der Erstimpfung zu verabreichen. Das Ausmaß eines denkbaren Risikos bei

der großen Zahl von AstraZeneca-Zweitimpfungen ist derzeit in dieser Altersgruppe nicht einzuschätzen. Hypothetisch könnte es durch die 1. Impfung auch zu vermehrten Antikörpern gegen Plättchenfaktor (PF) 4 gekommen sein. Die Zulassungsstudien lassen hierzu keine gesicherte Aussage zu.

Nach einer COVID-19-Impfung (AstraZeneca- und mRNA-Impfung) sind im Organismus die Komponenten des Impfstoffes nach kurzer Zeit abgebaut, und es verbleibt nur die Immunantwort gegen das von beiden Impfstoffen kurzfristig induziert hergestellte Spike-Protein des SARS-CoV-2. Der Schutz gegen COVID-19 nimmt bei 1-maliger AZ-Impfung nach gewisser Zeit ab. Es gibt weder einen Hinweis darauf noch eine plausible immunologische Überlegung, dass die Auffrischung der Immunantwort gegen das Spike-Protein durch den heterologen mRNA-Impfstoff eine negative Auswirkung haben könnte. Ob die Boosterung der Immunantwort durch diese Impfung zu einer quantitativ gleichen Immunantwort führt, ist durch Studien derzeit nicht belegt (es könnte aber sogar sein, dass die Schutzwirkung stärker ausfällt). Das Fehlen von Studiendaten ist der Grund für eine bislang fehlende Empfehlung zu diesem Vorgehen. Studien, die die Reaktogenität und Immunantwort eines solchen Impfschemas quantitativ bestimmen, sind initiiert; erste Ergebnisse sind jedoch nicht rechtzeitig zu erwarten.

Da die beiden verfügbaren COVID-19-mRNA-Impfstoffe weder nach der ersten noch nach der 2. Impfdosis mit dem Auftreten einer erhöhten Anzahl thrombotischer Ereignisse assoziiert waren und alle drei Impfstoffe eine Immunantwort gegen das gleiche Virusantigen (Spike-Protein) auslösen, betrachtet die STIKO eine heterologe Impfung von Personen < 60 Jahren als sehr wahrscheinlich wirksam und als sicherer als die 2-malige Gabe der COVID-19 Vaccine AstraZeneca.

7.2.2. Ad26.COVS.2 COVID-19-Impfstoff (Janssen)

Der von der Firma Janssen entwickelte COVID-19-Impfstoff Ad26.COVS.2 ist ein nicht-replizierender Adenoviren-basierter Vektorimpfstoff, der als Immunogen das gesamte Spike-Protein (S) des SARS-CoV-2-Erregers kodiert. Das Trägervirus ist ein humanes Adenovirus der Serogruppe 26.¹²⁷ Der Vektorimpfstoff wurde so optimiert, dass hohe Spiegel

neutralisierender Antikörper und eine Th1-gerichtete Immunantwort induziert werden können.¹²⁸

Challenge-Studien mit Ad26.COVS.2 (Ad26.S.PP) in nicht-humanen Primaten (NHP)

Die Immunisierung von sechs Makaken mit jeweils einer i. m. applizierten Dosis von 1×10^{11} Ad26.COVS.2 (Ad26.S.PP)-Viruspartikeln induzierte innerhalb von 2–4 Wochen hohe Spiegel Virus-neutralisierende Antikörper, die die Spiegel von rekonvaleszenten Makaken nach SARS-CoV-2 um das Vierfache überstiegen. Vier Wochen nach der Immunisierung konnten in Proben aus der bronchoalveolären Lavage (BAL) dieser Makaken S-Protein-spezifische IgG- und IgA-Antikörper nachgewiesen werden. Die Immunisierung induzierte zudem eine Th1-gerichtete Immunantwort.¹²⁹ Sechs Wochen nach der Immunisierung wurden die Makaken mit hohen Dosen SARS-CoV-2 intranasal und intratracheal infiziert. In den BAL-Proben konnte innerhalb einer Spanne von 0–10 Tagen nach der Infektion kein SARS-CoV-2 detektiert werden. Lediglich bei einem der sechs infizierten Makaken waren in einem Nasenabstrich sehr geringe Mengen von SARS-CoV-2 detektierbar. Die Daten deuten auf eine sehr gute Schutzwirkung der Vakzine in NHP nach einer Immunisierung hin: weder in den oberen noch den unteren Atemwegen der geimpften Tiere konnte sich eine SARS-CoV-2-Infektion etablieren.¹²⁹ In weiteren Studien wurde die Wirksamkeit von reduzierten Dosen Ad26.COVS.2 in NHP untersucht.¹³⁰ Durch die Reduktion der Dosis auf 2 % (2×10^9 Ad26.COVS.2-Viruspartikel) konnte noch eine gute Schutzwirkung in den unteren Atemwegen induziert werden. Für die oberen Atemwege reichten 12,5 % ($1,125 \times 10^{10}$ Ad26.COVS.2-Viruspartikel) der Dosis für einen guten Schutz aus.

Daten aus Phase 1/2-Studien zu Ad26.COVS.2

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität des Impfstoffs Ad26.COVS.2 wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Phase 1/2a-Studie (NCT04436276) an gesunden Menschen in verschiedenen Altersgruppen (18–55 Jahre, ≥ 65 Jahre) und unterschiedlichen Dosierungen (niedrige Dosis, hohe Dosis, 1-malige Dosis, Booster-Dosis) untersucht.¹³¹ Die Studie wurde im Juli 2020 in Belgien und den USA begonnen. Im Januar 2021 wurden erste Zwischenergebnisse veröffentlicht. Die Zwi-

schenauswertung beschränkt sich auf die Ergebnisse für die 18–55-Jährigen (Kohorte 1, n=397) und die ≥65-Jährigen (Kohorte 3, n=403, Altersspanne: 66–88 Jahre) die entweder mit 1×10^{11} Ad26.COV2.S-Viruspartikeln (hohe Dosis) oder mit 5×10^{10} Ad26.COV2.S-Viruspartikeln (niedrige Dosis) i. m. geimpft wurden. Im 2-Dosen-Schema wurde nach 56 Tagen eine Booster-Dosis verabreicht. Vor der Immunisierung waren 2% (Kohorte 1) bzw. 1% (Kohorte 3) seropositiv. Die Nebenwirkungen nach der 1. Impfstoffdosis waren zumeist von Grad 1–2 (leichte bzw. mittlere Schwere); dazu zählten Schmerzen an der Einstichstelle, Abgeschlagenheit, Fieber, Übelkeit, Kopf- und Muskelschmerzen. Am häufigsten traten Schmerzen an der Einstichstelle auf. Die Nebenwirkungen traten seltener bei ≥65-Jährigen im Vergleich zu den 18–55-Jährigen auf. In der jüngeren Kohorte wurden zudem häufiger Nebenwirkungen berichtet, wenn die höhere Dosis verabreicht wurde. Fieber (Grad 3) mit $39–40^{\circ}\text{C}$ trat bei 4–9% der StudienteilnehmerInnen (abhängig von Alter und Dosis) auf. Die Fieberreaktionen begannen innerhalb von zwei Tagen nach der Impfung und hielten für 1–2 Tage an. Alle anderen Nebenwirkungen waren innerhalb von 24 Stunden abgeklungen. Die berichteten Häufigkeiten der Nebenwirkungen waren nach der 2. Impfstoffdosis insgesamt geringer. Als einzige schwere unerwünschte Wirkung, die einem wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Impfung stand, wurde Fieber berichtet. Am 29. Tag nach der 1. Impfstoffdosis konnte bei über 99% der 18–55-Jährigen und 96% der ≥65-Jährigen eine Serokonversion nachgewiesen werden. Die Spiegel induzierter Antikörper waren in einer vergleichbaren Größenordnung wie bei SARS-CoV-2 Genesenen (Rekonvaleszenzserum). Eine 2. Impfstoffdosis im Abstand von 57 Tagen nach der ersten induzierte bei den 18–55-Jährigen noch höhere Antikörperspiegel. Diesbezügliche Ergebnisse für die höhere Altersgruppe liegen noch nicht vor.

Am 15. Tag nach der 1. Impfung wurden bei 76–83% der 18–55-Jährigen (in Abhängigkeit von der Impfstoffdosis) bzw. bei 60–67% der ≥65-Jährigen eine Th1-gerichtete Immunantwort gegen Untereinheiten des S-Proteins nachgewiesen. S-Protein spezifische CD8-T-Zellen wurden 15 Tage nach der 1. Impfung bei 51–64% der 18–55-Jährigen (in Abhängig-

keit von der Impfstoffdosis) bzw. bei 24–36% der ≥65-Jährigen nachgewiesen.

Die Daten sprechen insgesamt für eine angemessene Sicherheit und Reaktogenität des Impfstoffes in allen untersuchten Kohorten und für eine gute Immunogenität für beide Altersgruppen bereits nach einer verabreichten Impfstoffdosis, unabhängig davon, ob die niedrigere oder die höhere Dosis verwendet wurde. Über die Dauer der Immunantwort oberhalb des Zeitraums von 71 Tagen nach Verabreichung der 1-maligen Impfstoffdosis liegen noch keine Studienergebnisse vor.

Daten aus Phase 3-Studien zu Ad26.COV2.S

Siehe hierzu [Kapitel 8](#).

7.3. Wirksamkeit der zugelassenen Impfstoffe gegen variants of concern (VOC)

Die Schutzwirkung der zugelassenen Impfstoffe wurde in Laborversuchen und zum Teil in epidemiologischen Studien im Hinblick auf die veränderten antigenen Eigenschaften der VOC untersucht.

7.3.1. mRNA-Impfstoffe (Comirnaty und COVID-19 Vaccine Moderna)

In verschiedenen *in vitro*-Studien wurde gezeigt, dass die durch die mRNA-Impfstoffe induzierten Antikörper auch gegen die meisten zirkulierenden Virusvarianten eine sehr gute, jedoch verglichen mit dem Wuhan-Wildtyp leicht reduzierte Neutralisationsfähigkeit haben.^{132–141}

Die deutlichste Reduktion wurde bei Vorliegen einer E484K-Mutation und hier insbesondere bei B.1.351 (südafrikanische Variante) beobachtet^{133,136,137,139,141,142} wo sich ein humoraler *immune escape* andeutet, ohne dass bisher klar ist, ob dies auch zu einem Verlust der klinischen Vakzineeffektivität führt. In einer epidemiologischen Studie aus Israel wurde für die Virusvariante B.1.1.7 die sehr hohe Wirksamkeit von BNT162b2 der Zulassungsstudie bestätigt. Die VE gegen symptomatische Erkrankungen lag bei 92%.¹⁴³

7.3.2. Vektorimpfstoffe (COVID-19 Vaccine AstraZeneca und COVID-19 Vaccine Janssen)

In der Zulassungsstudie COV3001 für die COVID-19 Vaccine Janssen wurde eine VE von 64%

gegen symptomatische Erkrankungen bzw. 82 % gegen schwere Erkrankungen für den in Südafrika durchgeführten Studienteil berichtet (28 Tage nach Einzeldosis). Die im Rahmen der Studie durchgeführten Typisierungen zeigten, dass hier zu 95 % die Virusvariante B.1.351 vorlag.^{144,145}

In einer britischen Studie für die COVID-19 Vaccine AstraZeneca wurde in begleitenden *in vitro* Messungen eine 9-fach geringere Neutralisationsfähigkeit der Vaccine induzierten Antikörper gegen B.1.1.7 im Vergleich zu nicht-B.1.1.7 festgestellt. Jedoch zeigte sich trotz dieses Unterschiedes nur ein geringer Einfluss auf die Wirksamkeit der Impfung gegen symptomatische Erkrankungen durch B.1.1.7 von 75 % vs. 84 %.¹⁴⁶

In einer südafrikanischen Studie hatte für die COVID-19 Vaccine AstraZeneca hingegen nur noch eine stark reduzierte Wirksamkeit (10 %) gegenüber symptomatischen Erkrankungen durch die B.1.351 Variante, während die Vakzineeffektivität gegenüber Wildtyp-SARS-CoV-2 75 % betrug.¹⁴⁷ In dieser Studie traten keine schweren Verläufe auf, so dass für diesen Endpunkt keine Wirksamkeit bestimmt werden konnte. Tierexperimentelle Studien deuten jedoch darauf hin, dass die COVID-19 Vaccine AstraZeneca dennoch vor schweren Verlaufsformen schützt, wenn eine Infektion mit B.1.351 vorliegt.¹⁴⁸

Ein Vergleich von Antikörpern, die durch Comirnaty bzw. COVID-19 Vaccine AstraZeneca induziert worden waren, zeigte, dass beide Impfstoffe eine starke Reduktion der Neutralisationsfähigkeit gegenüber B.1.351 im Vergleich zum Wildtyp hatten, die untersuchte Neutralisationsfähigkeit jedoch für Antikörper nach COVID-19 Vaccine AstraZeneca generell geringer war als nach Comirnaty.¹⁴⁹ In einer ähnlichen Studie wurden diese Ergebnisse bestätigt. Sowohl Comirnaty als auch COVID-19 Vaccine AstraZeneca hatten eine nur leicht reduzierte Neutralisationsfähigkeit gegenüber B.1.1.7 sowie gegenüber P.1 (2,6-fach), aber gegenüber der B.1.351-Variante von SARS-CoV-2 war bei beiden Impfstoffen die Neutralisationsfähigkeit vergleichsweise stark reduziert (7,6-fach für Comirnaty und 9-fach für COVID-19 Vaccine AstraZeneca).¹⁵⁰

Für alle in Europa zugelassenen Impfstoffe gilt, dass diese einen sehr guten Schutz vor einer symptomatischen Erkrankung durch die VOC B.1.1.7 bieten. Die Schutzwirkung gegen symptomatische Erkrankungen durch B.1.351 ist hingegen deutlich reduziert. Die derzeit vorliegenden Studiendaten deuten dennoch auf eine Schutzwirkung aller zugelassenen Impfstoffe gegen schwere Verlaufsformen von COVID-19 auch bei Vorliegen von B.1.351 hin.

7.4. Hinweise zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe

7.4.1. Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe in der **Schwangerschaft** liegen aktuell keine Daten vor. Die STIKO empfiehlt die generelle Impfung in der Schwangerschaft derzeit nicht. Eine akzidentelle Impfung in der Schwangerschaft ist jedoch keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Schwangeren mit Vorerkrankungen und einem daraus resultierenden hohen Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung kann in Einzelfällen nach Nutzen-Risiko-Abwägung und nach ausführlicher Aufklärung eine Impfung angeboten werden.

Auch zur Impfung in der **Stillzeit** liegen nur wenige Daten vor. Stillende Frauen waren aus den Phase 3-Studien ausgeschlossen. In einer US-amerikanischen Studie¹⁵¹ wurde die Muttermilch von sechs stillenden Frauen, die mit Comirnaty (n=5) oder COVID-19-Vaccine Moderna (n=1) geimpft waren, 4–48 Stunden nach der Impfung untersucht. Beide mRNA-Impfstoffe waren nicht in der Muttermilch nachweisbar. Eine israelische Studie¹⁵² beschreibt die Dynamik der impfstoffspezifischen Antikörperantwort nach 2-maliger Impfung mit Comirnaty bei zehn stillenden Frauen. Die Antikörperkonzentrationen im Serum und in der Muttermilch lagen im selben Bereich. In der Muttermilch wurden IgG und IgA nachgewiesen, die neutralisierende Eigenschaften zeigten. 14 Tage nach der 2. Impfstoffdosis wurden die höchsten Antikörperkonzentrationen gemessen.

Für den AstraZeneca- und den Janssen-Impfstoff liegen noch keine Studienergebnisse von stillenden Frauen vor. Die STIKO hält es jedoch für unwahrscheinlich, dass eine Impfung der Mutter mit einem

der zugelassenen Impfstoffe während der Stillzeit ein Risiko für den Säugling darstellt.

7.4.2. Immundefizienz

Die Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit der Impfstoffe bei Immunsupprimierten wurden bislang nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit der Impfstoffe bei immunsupprimierten Personen in Abhängigkeit von Art und Ausmaß der Immundefizienz geringer ist. Hingegen ist in Analogie zu Totimpfstoffen nicht von einer reduzierten Sicherheit der Impfstoffe bei immunsupprimierten Patienten auszugehen, da keiner der derzeit in Deutschland zugelassenen COVID-19-Impfstoffe einen Lebendimpfstoff darstellt.¹⁵³

7.4.3. Kontraindikationen und besondere Warnhinweise

Für alle COVID-19-Impfstoffe gilt, dass die Impfung bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder seine sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist.

Die Fachinformation der COVID-19 Vaccine AstraZeneca wurde am 23.3.2021 aktualisiert und ein Warnhinweis zum Auftreten von Thrombosen, Thrombozytopenien und Gerinnungsstörungen ergänzt (für Details siehe Abschnitt 7.2.1.1.). Zusätzlich wurde von der Firma AstraZeneca ein Rote-Hand-Brief zur Information der Fachöffentlichkeit publiziert (https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rhb/21-03-23-covid-19-vaccine-astrazeneca.pdf?__blob=publicationFile&v=2).

7.4.4. Koadministration

Zur Koadministration mit anderen Impfstoffen sind bislang keine Daten verfügbar.

7.4.5. Impfung von Personen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion

In die Zulassungsstudien waren jeweils nur wenige Personen eingeschlossen, die vor Studienbeginn Hinweise auf eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion hatten (Definition: **Comirnaty**: positive SARS-CoV-2-Serologie, -PCR oder COVID-19-Anamnese; **COVID-19 Vaccine Moderna**: positive SARS-CoV-2-Serologie oder -PCR; **AstraZeneca-Impfstoff**: positive SARS-CoV-2-Serologie). Für die Beurteilung der Sicherheit waren dies bei Comirnaty 1.125

Personen, beim Moderna-Impfstoff 680, beim AstraZeneca-Impfstoff 671 Personen und beim Janssen-Impfstoff 2.151 Personen. Das Sicherheitsprofil dieser Subpopulation war vergleichbar mit dem der übrigen StudienteilnehmerInnen.^{2,3,8,154,155}

Es stellt sich zunehmend die Frage ob, wann, und wie oft Personen nach einer durchgemachten mittels direktem Erregernachweis gesicherten SARS-CoV-2-Infektion geimpft werden sollen. Die STIKO hat bisher empfohlen, dass Personen nach einer bekannten SARS-CoV-2-Infektion im Regelfall in einem Abstand von etwa 6 Monaten nach Genesung eine vollständige Impfserie bekommen sollen. Die Datengrundlage zur Schutzwirkung von COVID-19-Impfungen nach zuvor durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion war bisher uneinheitlich. Seit Anfang Februar sind jedoch mehrere Studien nach *Peer-Review* oder als *Preprint* veröffentlicht worden, die die **Immunantwort nach mRNA-Impfung von SARS-CoV-2-Seropositiven und -Seronegativen** vergleichen.^{156–160} Verglichen wurde die IgG-Antikörperantwort gegenüber dem Spike-Protein (S1, S2),^{156–160} der Rezeptor-Bindungs-Domäne (RBD)^{156,157} und dem Nukleokapsid-(NP)-Protein^{156,157} zu Beginn und 1–3 Wochen nach Verabreichung der 1. Dosis eines mRNA-Impfstoffs. Personen mit vorangegangener SARS-CoV-2-Infektion hatten nach der Impfung signifikant höhere S- und RBD-Antikörperspiegel. Die Antikörperspiegel waren nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis im Vergleich zu naiven Personen 10–20-mal höher. In einer Studie wurde auch die Immunantwort nach einer 2. Impfstoffdosis untersucht. Im Vergleich zu seronegativen Personen waren die Antikörper nach vollständiger Impfserie ebenfalls mehr als 10-mal so hoch.^{158,159} Im Vergleich zu den Werten nach der 1. Impfstoffdosis nahmen die Antikörperspiegel bei den Seropositiven nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis jedoch nicht weiter zu.^{158,159} Auch die SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörperkonzentrationen waren bei seropositiven Personen signifikant höher.^{156–158}

Hinsichtlich der **Reaktogenität** wurde in einer Studie festgestellt, dass Personen, die zuvor mit SARS-CoV-2 infiziert waren, signifikant häufiger mit systemischen Reaktionen (z. B. Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Myalgien) auf die 1. Impfung reagieren als Seronegative.^{158,159} Diese Beobachtungen unter-

stützen die Hypothese, dass die 1. Impfung von seropositiven Personen als Booster-Impfung wirkt.

In der Zwischenzeit liegen auch erste **quantitative Daten** darüber vor, **wie stark eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion vor einer (erneuten) COVID-19-Erkrankung schützt**. In der Zulassungsstudie von Janssen wurde vor der Impfung überprüft, ob die TeilnehmerInnen Antikörper gegen SARS-CoV-2 haben oder nicht. In der Kontrollgruppe traten bei den 19.544 seronegativen ProbandInnen 509 COVID-19-Fälle auf, bei den 2.030 seropositiven Probanden nur 4.¹⁶¹ In der seropositiven Gruppe wurden 1,3 Infektionen mit mindestens moderatem Krankheitsverlauf pro 100 Personenjahre beobachtet, während dies 16,5 Infektionen in der seronegativen Gruppe waren. Daraus errechnet sich ein Schutzwert (analog zur Vakzine-Effektivität) nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion vor einer moderaten oder schweren COVID-19-Erkrankung von 92,34% (95% KI: 79,79–97,17). Auch in der bisher nur als Preprint veröffentlichten SIREN-Studie zur Effektivität des BioNTech-Impfstoffes bei Krankenhausmitarbeitern zeigt sich bei seropositiven Nichtgeimpften eine 90% (95% KI: 88–92%) niedrigere Inzidenz einer durch regelmäßige PCR-Testung nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion.¹⁶²

Da Personen nach durchgemachter, mittels direktem Erregernachweis (PCR) gesicherter SARS-CoV-2-Infektion einen Schutz vor erneuter moderater oder schwerer COVID-19-Erkrankung aufweisen, der vergleichbar zu Geimpften ist, sollten in Anbetracht des noch bestehenden Impfstoffmangels nach Ansicht der STIKO immungesunde Personen, die eine durch direkten Erregernachweis bestätigte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, zunächst nicht geimpft werden. Die derzeit verfügbaren klinischen und immunologischen Daten belegen eine Schutzwirkung für mindestens 6–8 Monate nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion.^{89,161,163,164} **Entsprechend sollte frühestens 6 Monate nach Genesung bzw. Diagnosestellung eine COVID-19-Impfung, unter Berücksichtigung der Priorisierung, erwogen werden.** Im Falle einer Impfung wird eine Impfstoffdosis als ausreichend angesehen, da sich dadurch bereits hohe Antikörpertiter erzielen lassen,^{158–160} die durch eine 2. Impfstoffdosis nicht wei-

ter gesteigert werden.^{158,159} Ob und wann später eine 2. COVID-19-Impfung notwendig wird, lässt sich gegenwärtig noch nicht sagen, da die Dauer des Schutzes sowohl nach 2-maliger Impfung als auch nach durchgemachter Infektion und anschließender 1-maliger Impfung bisher unbekannt ist.

Zur **AstraZeneca Vaccine** liegen keine Daten zur **Immungenität der Impfung bei vormals SARS-CoV-2-Infizierten** vor. Die STIKO hält dennoch auch für vektor-basierte Impfstoffe eine 1-malige Impfung für Personen nach durchgemachter Infektion für ausreichend, da sie davon ausgeht, dass dieselben Immunmechanismen wie bei den mRNA-Impfstoffen zum Tragen kommen.

Immungesunde Personen, die eine durch direkten Erregernachweis (PCR) gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, sollen eine 1-malige COVID-19-Impfstoffdosis mit einem der zugelassenen COVID-19-Impfstoffe bekommen. Hingegen muss bei **Personen mit eingeschränkter Immunkompetenz** im Einzelfall entschieden werden, ob eine 1-malige Impfung ausreicht oder eine vollständige Impfschleife verabreicht werden sollte. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der Immundefizienz ab.

8. Systematischer Review zur Sicherheit und Wirksamkeit

8.1. Methodik des systematischen Reviews

Zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit der Impfung gegen COVID-19 wurde durch die Geschäftsstelle (GS) der STIKO ein sogenannter *Living Systematic Review* initiiert. Hierbei wird über einen definierten Zeitraum (bis 30.06.2022) die Evidenz kontinuierlich systematisch aufgearbeitet und in zuvor definierten Schritten aktualisiert, um zeitnah mögliche Veränderungen der Evidenzlage erfassen und bewerten zu können und dadurch ggf. notwendige Anpassungen der STIKO-Empfehlung zu ermöglichen. Das Protokoll des Reviews wurde mit der verantwortlichen STIKO-AG sowie mit einer international besetzten Arbeitsgruppe, die durch das *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) koordiniert wird, abgestimmt und im *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) veröffentlicht (Reg.-Nr. CRD42020208935).

Durch die STIKO-AG und ihre GS wurden im Vorfeld PICO-Fragen für den systematischen Review entwickelt und mit der STIKO abgestimmt (s. Tab. 2) und die Wichtigkeit der zu betrachtenden Endpunkte für die Entscheidungsfindung gemäß der Methodik der GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) Working Group bewertet (Anhang 1, Tab. 1).

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche erfolgt kontinuierlich eine Suche in der COVID-19-Literaturdatenbank der Bibliothek des RKI. Diese erfasst sämtliche COVID-19-relevanten Einträge in den Datenbanken *Pubmed* und *Embase* (incl. *Medline*) sowie auf den *Pre-Print Servern ArRvix, BioRvix, ChemRvix, MedRvix, Preprints.org, ResearchSquare* und *SSRN*. Im Rahmen des *living systematic review* wird diese Recherche zukünftig in monatlichen Abständen wiederholt werden.

Im ersten Schritt werden zunächst die Titel und Abstracts der identifizierten Publikationen von zwei unabhängigen Untersuchern auf das Erfüllen der durch die PICO-Fragen definierten Einschlusskriterien überprüft. Anschließend wird dieser Schritt für die verbliebenen Volltexte der Publikationen wiederholt. Für die so identifizierten Studien werden folgende Daten/Angaben extrahiert: bibliographische Daten, Studienort, Studienzeitraum, Studiendesign,

Impfstoff, Hersteller, Anzahl Dosen, Vergleichsgruppe, Studiensponsoring, Interessenkonflikt, Ein- und Ausschlusskriterien für StudienteilnehmerInnen, Alter bei Impfung, Nachbeobachtungszeitraum, initiale und finale Anzahl an StudienteilnehmerInnen, Anzahl (%) seropositive StudienteilnehmerInnen (bei Studienbeginn), Anzahl (%) mit Endpunkt in Interventions- und Kontrollgruppe, unadjustierter und adjustierter Effektschätzer (mit 95% Konfidenzintervall), berücksichtigte Störgrößen (bei nicht-randomisierten Studien).

Das Verzerrungsrisiko (*risk of bias*) wird für RCTs mittels des *Cochrane risk of bias tool-2 (RoB-2)* bewertet. Für nicht-randomisierte Studien wird *ROBINS-I* verwendet. Für den *living systematic review* wurde vorab festgelegt, dass im Rahmen der regelmäßigen Aktualisierung identifizierte Studien unverzüglich bewertet werden.

Im Protokoll des *living systematic review* ist definiert, dass bei Vorliegen von Effektschätzern aus mehreren Studien ggf. Metaanalysen mittels *fixed-effects* und/oder *random-effects* Modellen durchgeführt werden, wobei I^2 zur Untersuchung von Heterogenität verwendet wird. Liegen mindestens 10 Studien pro Endpunkt vor, erfolgt eine Untersuchung von möglichem Publikationsbias mittels *funnel plot*, *Begg's Test* und *Egger's Test*. Im Rahmen des *living syste-*

Population	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Gesamte Bevölkerung ▶ Spezielle Sub- und Altersgruppen nach Priorisierung (medizinisches Personal, Risikopersonen, ggf. vorbestehende Immunität, etc.) ▶ Erwachsene \geq 18 Jahre ▶ Kinder und Jugendliche 	
Intervention	COVID-19-Impfung <ul style="list-style-type: none"> ▶ Verschiedene Impfstoffkandidaten, die in Deutschland voraussichtlich zugelassen werden 	
Comparator (Vergleichsintervention)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ keine Impfung ▶ Placebo oder Impfung gegen einen anderen Erreger (z. B. Meningokokken) ▶ anderer COVID-19-Impfstoff (<i>head to head</i>-Vergleich) 	
Outcome	Wirksamkeit <ul style="list-style-type: none"> ▶ SARS-CoV-2*-Infektion ▶ SARS-CoV-2-Infektion+Transmission ▶ COVID-19* ▶ COVID-19*-Hospitalisierung ▶ COVID-19*, ITS-pflichtig ▶ COVID-19*, beatmungspflichtig ▶ COVID-19*-bedingter Tod ▶ Schutzdauer ▶ Wirksamkeit bei unvollständigen Impfserien 	Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> ▶ Lokalreaktionen ▶ Systemische Reaktionen ▶ Schwere unerwünschte Impfstoffwirkungen ▶ Verstärkung einer nachfolgenden SARS-CoV-2-Infektion bzw. Verschlimmerung des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung („Enhanced COVID-19“)

Tab. 3 | PICO-Fragen für den systematischen Review zur Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe (* labordiagnostisch gesichert (PCR))

matic review werden neu identifizierte Studienschätzer der Auswertung und, wenn zutreffend, den Metaanalysen im Rahmen der nächsten Aktualisierung hinzugefügt. Zusätzlich wird im Protokoll festgelegt, dass für folgende Studiencharakteristika Subgruppen-Analysen durchgeführt werden, falls die Daten dies erlauben: Impfstofftyp, Altersgruppe, Studienort, Anzahl (%) seropositive StudienteilnehmerInnen, Risikogruppen.

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für jeden Endpunkt gemäß der GRADE-Methodik bestimmt.

8.2. Ergebnisse des systematischen Reviews

Mit Stand 24.03.2021 lagen mehrere Publikationen zu Phase 2/3-Studien mit COVID-19-Impfstoffen vor.^{2,3,8,165} Hierbei handelt es sich um die Interim-Analyse der Studie mit dem Impfstoff AZD1222 (vormals ChAdOx1; AstraZeneca/University of Oxford),¹⁶⁵ die Ergebnisse der Zulassungsstudie der Hersteller BioNTech/Pfizer für den Impfstoff BNT162b2 (Comirnaty),² die Zulassungsstudie des Herstellers Moderna für den Impfstoff mRNA-1273³ sowie das öffentlich zugängliche Zulassungsdokument der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zum Ad26.COV2.S-Impfstoff des Herstellers Johnson & Johnson. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf die zitierten Publikationen zu Comirnaty, dem Moderna-, dem AstraZeneca- bzw. den Janssen-Impfstoff. Für die Analyse des Moderna-Impfstoffs wurden ergänzend Daten aus dem öffentlich zugänglichen Zulassungsdokument der FDA verwendet.^{154,166} Für die Analyse des AstraZeneca-Impfstoffs wurden zusätzlich Daten aus dem öffentlich zugänglichen Dokument der britischen Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) ausgewertet.¹⁵⁵ Von den durch die STIKO in der oben berichteten PICO-Frage definierten Endpunkten (s. Tab. 3) wurden für alle vier Impfstoffe (Comirnaty, Moderna-, AstraZeneca- und den Janssen-Impfstoff) die Endpunkte COVID-19-Erkrankung (laborbestätigt), Lokalreaktionen, systemische Reaktionen sowie schwere unerwünschte Ereignisse (*serious adverse events*) berichtet. Für den Moderna-Impfstoff wurde außerdem der Endpunkt COVID-19-bedingter Tod berichtet. Zusätzlich erhoben alle Studien Daten zum Endpunkt schwere COVID-19-Erkrankung

(*severe COVID-19*). Für den AstraZeneca- und den Janssen-Impfstoff liegen außerdem Daten zu asymptomatischen Infektionen sowie zum Endpunkt Hospitalisierung vor.

In [Tabelle 4](#) sind die Basischarakteristika der Zulassungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

8.2.1. RNA-Impfstoff Comirnaty

Es wurden 44.820 Personen zur Teilnahme an der Phase 3-Studie eingeladen und auf das Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.² Hiervon wurden 43.548 ProbandInnen in einen der beiden Studienarme randomisiert, von denen 43.448 Personen mindestens eine Injektion erhielten (21.720 Impfung, 21.728 Placebo). Eingeschlossen in die vorliegende Analyse) wurden 37.706 TeilnehmerInnen (18.860 Impfung, 18.846 Placebo). Weitere Basischarakteristika der Studie sind in [Tabelle 4](#) aufgeführt.

8.2.2. mRNA-Impfstoff COVID-19-Vaccine von Moderna

Es wurden 30.420 ProbandInnen in einen der beiden Studienarme randomisiert (15.210 Impfung; 15.210 Placebo).³ Von diesen erhielten 30.351 Personen mindestens eine Injektion (15.181 Impfung; 15.170 Placebo). Mehr als 96 % der TeilnehmerInnen erhielten die 2. Impfstoffdosis. In der Effektivitätsanalyse wurden 14.073 aus der Placebogruppe und 14.134 aus der Impfstoffgruppe berücksichtigt. Weitere Basischarakteristika der Studie sind in [Tabelle 4](#) aufgeführt.

8.2.3. Vektor-basierte COVID-19 Vaccine AstraZeneca

Bewertungsgrundlage ist die zusammengefasste (gepoolte) Interimanalyse von vier RCTs.^{165,167} Hierbei handelt es sich um die Studien COV001, COV002, COV003 und COV005, die ab dem 23. April 2020 im Vereinigten Königreich, in Brasilien und Südafrika durchgeführt wurden. Hierzu wurden 23.753 ProbandInnen (12.018 in den Impfstoff- und 11.735 in den Kontrollarm) ab einem Alter von 18 Jahren im Verhältnis 1:1 dem Impfstoff- bzw. Kontrollarm randomisiert zugeteilt. Die StudienteilnehmerInnen des Impfstoffarms erhielten zwei Dosen des AstraZeneca Impfstoffs i. m. In der Kontrollgruppe

Impfstoffname	Comirnaty/BioNTech (BNT162b2)	COVID-19-Vaccine Moderna (mRNA-1273)	COVID-19 Vaccine AstraZeneca (AZD1222)	Janssen (Ad26COV51)
Impfstofftechnologie	mRNA +LNP	mRNA +LNP	Vektor-basiert, nicht replizierend	Vektor-basiert, nicht replizierend
Klinische Studienphase und Clinical Trial-Nr.	NCT04368728	NCT04470427	NCT04324606, NCT04400838, NCT04536051, NCT04444674 (gepoolte Analyse von 4 klinischen Studien)	NCT04505722
RCT; Ratio; Verblindung	1:1-randomisiert, Beobachter-verblindet	1:1-randomisiert, Beobachter-verblindet	1:1-randomisiert, Beobachter-verblindet und doppelblind	1:1-randomisiert, doppelblind
Dosierung, Administration, Anzahl der Dosen, Impfpräzision, Zulassungsalter	30µg, i. m., 2 Dosen, 21 Tage, ab 16 Jahren	100µg, i. m., 2 Dosen, 28 Tage, ab 18 Jahren	Standarddosis: (SD) 3.5 – 6.5 x 10 ¹⁰ Viruspartikel, i. m., 2 Dosen, 4–12 Wochen, ab 18 Jahren	5 x 10 ¹⁰ Viruspartikel, i. m., 1 Dosis, ab 18 Jahren
Placebo/Vergleichsvakzine	Placebo (Kochsalzlösung)	Placebo (Kochsalzlösung)	MenACWY/Placebo (Kochsalzlösung)	Placebo (Kochsalzlösung)
Studienzeitraum bzw. -beginn	27.07.–09.10.2020	27.07.–23.10.2020	Ab 23.04.2020 – fortlaufend	Ab 01.09.2020 – fortlaufend
Anzahl der randomisierten Teilnehmer	43.548	30.420	12.196	44.325
Länder/Regionen	152 Studienzentren; USA, Brasilien, Argentinien, Südafrika, Deutschland, Türkei	99 Studienzentren, USA	UK, Brasilien, Südafrika	USA, Brasilien, Südafrika, Lateinamerika (Mexiko, Chile, Peru, Kolumbien, Argentinien)
Primärer Wirksamkeitsendpunkt	COVID-19 (laborbestätigt) 7 Tage nach 2. Dosis	COVID-19 (laborbestätigt), 14 Tage nach 2. Dosis	COVID-19 (laborbestätigt), 15 Tage nach 2. Dosis	COVID-19 (laborbestätigt); 14 Tage nach 2. Dosis
Sekundäre und explorative Wirksamkeitsendpunkte	schwere COVID-19-Erkrankung, COVID-19-bedingter Tod	schwere COVID-19-Erkrankung, COVID-19-bedingter Tod	schwere COVID-19-Erkrankung, COVID-19 assoziierte Hospitalisierung, COVID-19-bedingter Tod, asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion	schwere COVID-19-Erkrankung, COVID-19-bedingte medizinische Behandlung, COVID-19-bedingter Tod, asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion
Betrachtete Endpunkte zur Sicherheit	Lokalreaktionen, systemische Reaktionen, schwere unerwünschte Ereignisse	Lokalreaktionen, systemische Reaktionen, schwere unerwünschte Ereignisse	Lokalreaktionen, systemische Reaktionen, schwere unerwünschte Ereignisse	Lokalreaktionen, systemische Reaktionen, schwere unerwünschte Ereignisse
Mittleres Alter (Spanne)	Impfstoffgruppe: 52,0 (16–89) Kontrollgruppe: 52,0 (16–91)	Impfstoffgruppe: 51,4 (18–95) Kontrollgruppe: 51,3 (18–95)	Impfstoffgruppe: 44 (18–88) Kontrollgruppe: 44 (18–88)	Impfstoffgruppe: 51 (18–100) Kontrollgruppe: 51 (18–94)
Studienpopulation 16–55/18–64/ 18–59 ⁶⁰ Jahre	Impfstoffgruppe: 10.889 (57,7%) Kontrollgruppe: 10.896 (57,8%)	Impfstoffgruppe: 11.418 (75,2%)* Kontrollgruppe: 11.421 (75,3%)*	Impfstoffgruppe: 4.572 (87%) Kontrollgruppe: 4.545 (87%)	Impfstoffgruppe: 12.830 (65,4%)* Kontrollgruppe: 12.881 (65,4%)*
Studienpopulation >55/ ⁶⁵ ≥60 ⁶⁰ Jahre	Impfstoffgruppe: 7.971 (42,3%) Kontrollgruppe: 7.950 (42,2%)	Impfstoffgruppe: 3.763 (24,8%)* Kontrollgruppe: 3.749 (24,7%)*	Impfstoffgruppe: 686 (13%) Kontrollgruppe: 665 (13%)	Impfstoffgruppe: 6.800 (34,6%)* Kontrollgruppe: 6.810 (34,6%)*
Studienpopulation 18–64, ≥18 ⁶⁰ Jahre ohne/mit Risikofaktoren	Impfstoffgruppe: 8.888 (58,5%) Kontrollgruppe: 8.886 (58,6%)	Impfstoffgruppe: 8.886 (58,6%) Kontrollgruppe: 8.886 (58,6%)		Impfstoffgruppe: 11.800 (60,1%)* Kontrollgruppe: 11.824 (60,0%)*
Geschlechterverteilung m/w	Impfstoffgruppe: 2.530 (16,7%) Kontrollgruppe: 2.535 (16,7%)	Impfstoffgruppe: 7.923 (52,2%)/7.258 (47,8%) Kontrollgruppe: 8.062 (53,1%)/7.108 (46,9%)	Impfstoffgruppe: 2.360 (44,9%)/2.898 (65,1%) Kontrollgruppe: 2.322 (44,6%)/2.888 (55,4%)	Impfstoffgruppe: 6.800 (34,6%)* Kontrollgruppe: 6.810 (34,6%)*
Anteil der Patienten mit Grunderkrankungen	Impfstoffgruppe: 9.639 (51,1%)/9.221 (48,9%) Kontrollgruppe: 9.436 (50,1%)/9.410 (49,9%)	Verum: 3.934 (20,9%)/3.809 (20,2%)	Impfstoffgruppe: 37% Kontrollgruppe: 38%	Impfstoffgruppe: 10.924 (55,6%)/8.702 (44,3%) Kontrollgruppe: 10.910 (55,4%)/8.777 (44,6%)
Beobachtungszeitraum (Median) nach der 2. Impfstoffdosis	2 Monate	s.o. Studienpopulation 18–64 Jahre mit Risikofaktoren	78 Tage	s.o. Studienpopulation ≥18 Jahre mit Risikofaktoren
Datenstand der Auswertung	09.10.2020	64 Tage	07.12.2020 (n=12.196; Impfstoffgruppe: n=6.106) Kontrollgruppe: n=6.090)	50–64 Tage
Datum der Zulassung durch die EMA	21.12.2020	26.11.2020	29.01.2021	22.01.2021
Einschlusskriterien (Auszug)	gesunde Personen, Personen mit klinisch stabilen Vorerkrankungen	06.01.2021 gesunde Personen, Personen mit klinisch stabilen Vorerkrankungen	gesunde Personen, Personen mit klinisch stabilen Vorerkrankungen	11.03.2021 gesunde Personen, Personen mit klinisch stabilen Vorerkrankungen
Ausschlusskriterien (Auszug)	COVID-19 oder immunsuppressive Vorerkrankung bzw. Therapie in der Anamnese, Schwangerschaft oder Stillzeit	COVID-19 oder immunsuppressive Vorerkrankung bzw. Therapie in der Anamnese, Schwangerschaft und Stillzeit	COVID-19, Impfungsfähigkeit, Anaphylaxie in Anamnese, Immundefizienz, schwere Vorerkrankung, Schwangerschaft oder Stillzeit	Akute schwere Erkrankungen, Impfstoffunverträglichkeiten, Immundefizienz aufgrund Erkrankung oder Therapie sowie Schwangere

Tab. 4 | Basischarakteristika der Zulassungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe

Alter (Jahre)	Comirnaty (n/N)	Placebo (n/N)	VE (%)	95 % KI	Moderna-Impfstoff (n/N)	Placebo (n/N)	VE (%)	95 % KI	Astra-Zeneca-Impfstoff (n/N)	Kontrollen (n/N)	VE (%)	95 % KI	Janssen ² -Impfstoff (n/N)	Kontrollen (n/N)	VE (%)	95 % KI
COVID-19 (TeilnehmerInnen ohne vorherige Infektion)																
Alle	8/17.411	162/17.511	95	90,0–97,9	11/14.134	185/14.073	94,1	89,3–96,8	72/6.106	189/6.090	62,6	50,9–71,5	66/19.306	193/19.178	66,1	55,0–74,8
Impfintervall 4–8 Wochen*																
Impfintervall 8–12 Wochen*																
> 12 Wochen*																
16–55 / 18–64	5/9.897	114/9.955	95,6	89,4–98,6	7/10.551	156/10.521	95,6	90,6–97,9	60/4.572	147/4.545	60,0 (Impfintervall 4–12 Wochen)*	46,0–70,4	52/12.617	152/12.527	66,1	53,3–75,8
>55 / >65	3/7.500	48/7.543	93,7	80,6–98,8	4/3.583	29/3.552	86,4	61,4–95,2	4/686	7/665	44,8 (Impfintervall 4–12 Wochen)*	-88,8–83,9	14/6.689	41/6.651	66,2	36,7–83,00
Schwere COVID-19-Erkrankung																
alle	1/21.314	4/21.259	75 ¹	-152,6–99,5	0/14.134	30/14.073	100	k.A.	0/6.845	1/6.794	100	n.k.	5/19.306	34/19.178	85 %	54,2–96,9
Hospitalisierung durch COVID-19																
alle									0/6.845	8/6.794	100	n.k.	0/3.106	6/3.084	100 %	15,7–100
Tod durch COVID-19																
alle					0/14.134	1/14.073	100	k.A.								
COVID-19: 14/15 bzw. 22 (AZ) Tage nach Dosis 1, vor Dosis 2																
alle	2/21.669	27/21.686	92,6	68,9–98,2	2/14.550	35/14.598	94	76,0–99,0	12/6.410	44/6.392	73,0	48,9–85,8				
Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion																
alle									13/1.956	14/1.978	7,7	-96,3–56,6	10/19.306	38/19.178	74 %	46,8–88,4
Impfintervall 9–11 Wochen*																
									6/599 (4)	11/666	39,9	-62,3–77,8				

¹ Studienpopulation der modifizierten *intention-to-treat* Analyse
² berechnet auf Grundlage der Angaben in der FDA-Publikation (170)
 RF, Risikofaktoren; k.A., keine Angaben; n.k., nicht kalkulierbar
 Datenstand 7. Dezember 2020* und 5. November 2020**

Tab. 5 | Daten zur Impfstoffwirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe aus den Zulassungsstudien

kam entweder ein MenACWY-Impfstoff (COV001, COV002) oder Kochsalzlösung (COV005) oder beides (COV003) zum Einsatz. Zur Beurteilung der Sicherheit wurden alle 4 Studien berücksichtigt, während für die Wirksamkeit nur die Ergebnisse der Studien COV002 und COV003 berücksichtigt wurden. Akzidentiell erhielt ein Teil der TeilnehmerInnen des Impfstoffarms der Studien COV001, COV002 und COV005 bei der ersten Injektion eine verminderte (halbe) Dosis des Impfstoffs. Da der Impfstoff jedoch in der Standarddosierung zugelassen ist, werden in der aktualisierten Beurteilung der STIKO zur Wirksamkeit des Impfstoffs nur die Ergebnisse nach Anwendung der Standarddosis berücksichtigt. Weitere Basischarakteristika der Studie sind in [Tabelle 4](#) aufgeführt.

8.2.4. Vektor-basierte COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COVS.2.S)

Es wurde eine multizentrische randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie (RCT) durchgeführt, [NCT04505722](#). Hierzu wurden ab dem 1.09.2020 ProbandInnen ab dem Alter ≥ 18 Jahre an insgesamt 225 Studienzentren in den USA (46,7%), Brasilien (17,3%), Lateinamerika (Mexiko, Chile, Peru, Kolumbien, Argentinien, 23,3%) und Südafrika (12,5%) im Verhältnis 1:1 in den Impfstoff- oder den Placebo-Arm randomisiert.⁸ Die StudienteilnehmerInnen erhielten entweder eine 1-malige Dosis des Impfstoffes Ad26.COVS.2.S (Dosierung: 5×10^{10} Viruspartikel) oder des Placebos (Kochsalzlösung) i. m. injiziert. Eingeschlossen wurden gesunde Personen ohne Vorerkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Erkrankungen assoziiert waren. Ausgeschlossen waren Personen mit akuten schweren Erkrankungen, mit Impfstoff-unverträglichkeiten in der Anamnese, mit immunsuppressiver Vorerkrankung oder immunsuppressiver Therapie, anderen schweren Vorerkrankungen sowie Schwangere.

Es wurden 44.325 ProbandInnen in einen der beiden Studienarme randomisiert. Eine Injektion erhielten insgesamt 43.783 Personen, davon $n=21.895$ im Impfstoff-Arm und $n=21.888$ im Placebo-Arm. In die vorgelegte Auswertung zur Wirksamkeit des Impfstoffs wurde die *per-Protocol*-Analyse berücksichtigt, die $n=19.630$ (89,7%) Personen aus der Impfstoffgruppe und $n=19.691$ (90,0%) aus der

Placebogruppe einschloss. Der Großteil der ausgeschlossenen TeilnehmerInnen wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt, weil sie bei Studienbeginn bereits eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten und seropositiv waren ($n=4.217$) oder aufgrund eines positiven PCR-Nachweises zum Zeitpunkt der Impfung ($n=238$). Die Gründe für den Ausschluss waren zwischen den beiden Gruppen ausgewogen. Mit Stand 22.01.2021 (Datenschluss der vorliegenden Analyse) hatten 54,6% der ProbandInnen der Impfstoff- und 54,6% der Placebogruppe eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 8 Wochen nach der Impfung. Weitere Basischarakteristika der Studie sind in [Tabelle 4](#) aufgeführt.

8.2.5. Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe in unterschiedlichen Altersgruppen ist in [Tabelle 5](#) dargestellt.

Comirnaty: Der Endpunkt COVID-19-Erkrankung (laborbestätigt) wurde in der Studie als erster primärer Endpunkt ab dem 7. Tag nach der zweiten Impfstoff- bzw. Placebodosis an TeilnehmerInnen, die keinen Nachweis einer vorangegangenen Infektion hatten (weder anamnestic, noch serologisch, noch PCR), erhoben.² In der altersstratifizierten Analyse zeigten sich hohe Effektivitätsschätzer, die allerdings bei kleiner werdenden Altersgruppen bzw. Fallzahlen teilweise weite Konfidenzintervalle aufwiesen bzw. nicht mehr statistisch signifikant waren. In der höchsten Altersgruppe (≥ 75 Jahre) ist daher eine Aussage über die Effektivität der Impfung mit hoher Unsicherheit behaftet. Zusätzliche Analysen der Studienautoren bestätigten die Impfeffektivität auch bei Patienten mit anderen Vorerkrankungen (Daten im Anhang der analysierten Publikation).

Gegen den sekundären Endpunkt „schwere COVID-19-Erkrankung“ (definiert als COVID-19 plus Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien: klinische Anzeichen einer schweren Erkrankung; respiratorische Insuffizienz; Schock; akute renale, hepatische oder neurologische Dysfunktion; ITS-Aufnahme oder Tod) wurde eine Effektivität von 75% ermittelt, die statistisch jedoch nicht signifikant war ([s. Tab. 5](#)).

Moderna-Impfstoff: Der Endpunkt COVID-19-Erkrankung (laborbestätigt) wurde in der Studie als primärer Endpunkt ab dem 14. Tag nach der zweiten Impfstoff- bzw. Placebodosis an TeilnehmerInnen erhoben, bei denen kein Nachweis einer vorangegangenen Infektion vorlag (weder serologisch noch PCR)³ (s. [Tab. 5](#)).

AstraZeneca-Impfstoff: In die Effektivitätsanalyse mit Datenstand vom 7. Dezember 2020⁴ gingen Ergebnisse von insgesamt 12.196 TeilnehmerInnen ein (Impfstoffgruppe: n=6.106; Kontrollgruppe: n=6.090). Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 78 Tage (s. [Tab. 5](#)).

In [Tabelle 5](#) sind die Effektivitätsdaten für die primär seronegativen TeilnehmerInnen⁴ aufgeführt. Gegen eine laborbestätigte COVID-19-Erkrankung ab dem 15. Tag nach der 2. Impfstoff-(SD/SD) bzw. Kontrollimpfstoffdosis bei TeilnehmerInnen aller Altersgruppen ohne vorangegangene Infektion wurde eine Effektivität von 62,6 % (95 % KI: 50,9 – 71,5) bestimmt.^{4,168} Wird die Auswertung eingeschränkt auf die ProbandInnen, die in einem Intervall von 8–12 Wochen geimpft wurden (Impfstoffgruppe n=1.530/Kontrollgruppe n=1.571), beträgt die Wirksamkeit ab dem 15. Tag nach der 2. Impfstoffdosis 72,1 % (95 % KI: 53,0–83,4). Die Wirksamkeit der 2-maligen Impfung war unabhängig von bestehenden Vorerkrankungen vergleichbar (mit Vorerkrankungen 58,3 %, 95 % KI: 33,6–77,9 vs. 59,1 %, 95 % KI: 40,5–71,8 ohne Vorerkrankungen).

In der **Altersgruppe ≥ 65 Jahre** wurden weniger als 700 TeilnehmerInnen pro Studienarm ausgewertet (Stand 7.12.2020): In der Impfstoffgruppe betrug die Häufigkeit von COVID-19 0,6 % (4/686) und in der Kontrollgruppe 1,1 % (7/665), so dass keine statistisch belastbare Aussage zur Impfeffektivität möglich ist (44,8 (95 % KI: –88,8–83,9)). Bei einem Impfintervall von 9–11 Wochen beträgt die Effektivität gegen asymptomatische Infektionen über alle Altersgruppen ab dem 15. Tag nach der 2. Impfstoffdosis 39,9 % (95 % KI: –62,3–77,8); das Ergebnis ist jedoch nicht statistisch belastbar¹⁶⁷ (s. [Tab. 5](#)).

Für die Endpunkte schwere COVID-19-Erkrankung und Hospitalisierung wurden insgesamt wenige Fälle beobachtet. Die Wirksamkeit zur Verhinde-

rung der COVID-19-bedingten Hospitalisierung (WHO-Schweregrad ≥ 4) wird im Update vom 7. Dezember 2020 mit 100 % (95 % KI: 42,7–NE) angegeben; das Ergebnis ist jedoch ebenfalls nicht statistisch belastbar. Hinsichtlich der Verhinderung von schweren COVID-19-Fällen (WHO-Schweregrad ≥ 6) wurde kein Fall in der Impfstoffgruppe und ein Fall in der Kontrollgruppe beobachtet. Eine statistisch belastbare Aussage zur Impfeffektivität gegenüber schweren COVID-19-Erkrankungen ist bei den kleinen Fallzahlen und nicht berechenbaren 95 % Konfidenzintervallen basierend auf den Zulassungsdaten nicht möglich (s. [Tab. 5](#)).

In den Zulassungsstudien wurde zusätzlich die Wirksamkeit der 1-maligen Impfstoffdosis zur Verhinderung der COVID-19-Erkrankung untersucht. Es wurden die Daten von 12.606 TeilnehmerInnen (Impfstoffgruppe n=6.410, Kontrollgruppe (n=6.392) berücksichtigt (Stichtag 05.11.2020). Eine 1-malige Impfstoffdosis vermittelt demnach ab 22 Tage nach Verabreichung der Impfung und bis zur Verabreichung der 2. Impfstoffdosis einen Schutz von 73,0 % (95 % KI: 48,9 – 85,8)⁴ (s. [Tab. 5](#)). Im aktuell publizierten Update (Stichtag 07.12.2020) der Studien zum AstraZeneca-Impfstoff wird ein längerer Zeitraum betrachtet.^{4,167} Für die Berechnung der 1-Dosis-Effektivität im Zeitraum von 61 bis 90 Tage nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis wurden aus dem Kollektiv die Daten von 5.857 TeilnehmerInnen (Impfstoffgruppe n=2.883, Kontrollgruppe n=2.974) berücksichtigt. Demnach verhindert die 1-malige Verabreichung des Impfstoffs in der Standarddosierung das COVID-19-Erkrankungsrisiko um 78 % (95 % KI: 36 – 93). Nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis bietet der Impfstoff in der Standarddosierung somit im Zeitraum von 22 bis 90 Tagen einen Schutz vor COVID-19, ohne dass es über den Zeitraum zu einem Nachlassen der Wirksamkeit kommt.

Studiendaten zeigen, dass der **Abstand zwischen den Impfstoffdosen** die Effektivität der Impfung nach der 2. Dosis beeinflusst und ein verlängertes Dosisintervall einen positiven Effekt auf die Höhe des 2-Dosis-Impfschutzes hat, d. h. mit einer höheren Vakzineeffektivität einhergeht. Die im EMA-Bericht angegebene Wirksamkeit einer 2-maligen Impfung (SD/SD), die im Abstand von 4 – 8 Wo-

chen erfolgte, betrug 50,4 % (95 % KI: 29,2–65,3), während die Effektivität bei einem Abstand von 8–12 Wochen auf 72,1 % (95 % KI: 53,0–83,4) und bei einem Impfintervall von >12 Wochen auf 75,4 % (46,7–88,7)^{155,165} anstieg. Im aktuell publizierten Update (Stichtag 07.12.2020) der Studien zum AstraZeneca-Impfstoff¹⁶⁷ wird bei einem Impfintervall von ≥ 12 Wochen sogar eine Impfeffektivität von 82,4 % (95 % KI: 62,7–91,7) angegeben. Die bessere Wirksamkeit bei längerem Impfabstand wird durch Immunogenitätsdaten unterstützt, die zeigen, dass eine Verlängerung des Dosisintervalls zu höheren Antikörperspiegeln (GMT) führt (<6 Wochen: 22.222 (95 % KI: 20.360–24.225) vs. 9–11 Wochen: 34.754 (95 % KI: 30.287–39.879)).¹⁵⁵ Während die Verabreichung der 2. Impfstoffdosis zum Ende des von der Zulassung gedeckten Zeitintervalls die Wirksamkeit nach der 2. Dosis erhöhen soll, ist die Wirksamkeit der 1. Dosis wie oben gezeigt ausreichend, um das Intervall bis zu 12 Wochen abzudecken. Wie auch bei anderen Impfungen, tritt die Wirkung dieses Impfstoffs in der Regel etwa 10–14 Tage nach der ersten Impfstoffgabe ein. Bereits nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis besteht somit ein relevanter Schutz, der ohne einen Wirkverlust über mehrere Wochen anhält und somit die Gabe der 2. Dosis zu einem möglichst späten – noch von der Zulassung abgedeckten Zeitpunkt – ermöglicht.

Janssen-Impfstoff: Bei vor Impfung nicht Infizierten (negative PCR und negative SARS-CoV-2-Nucleokapsid-Serologie) TeilnehmerInnen wurde die Effektivität gegen den primären Endpunkt PCR-bestätigte moderate bis schwere COVID-19-Erkrankung 14 Tage und 28 Tage nach der Impfung bzw. Verabreichung der Placebodosis untersucht.⁸ Im Folgenden sind nur die Ergebnisse für den Zeitraum ab 14 Tage nach Impfung dargestellt (s. Tab. 5). Die Effektivität zur Verhinderung von COVID-19 jeglicher Schwere betrug 66,9 % (95 % KI: 59,0–73,4). Schränkte man die Auswertung auf die TeilnehmerInnen aus den USA ein, betrug die VE (Vakzineffektivität) 74,4 % (95 % KI: 54,6–89,1). Hinsichtlich der Effektivität nach Alter zeigte sich bei den ≥ 60 -Jährigen eine höhere Wirksamkeit (76,3 %; 95 % KI: 61,6–86,0) als bei den 18–59-Jährigen (63,7 %; 95 % KI: 53,9–71,6), wobei die Konfidenzintervalle überlappen. Das Vorliegen von Vorerkrankungen (Adipositas, Hypertension, Diabetes melli-

tus etc.) beeinträchtigte den Impfschutz nicht; die Effektivität betrug beim Vorliegen von Komorbiditäten 64,2 % und ohne Komorbiditäten 67,6 %. Die Effektivität gegen schwere COVID-19-Erkrankung lag bei 76,7 % (95 % KI: 54,6–89,1) und gegen COVID-19-assoziierte Hospitalisation 81,8 % (16,7–98,0). Eine schwere Erkrankung war definiert durch das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Symptome: schwere systemische Erkrankung, Atemversagen, Schocksymptomatik, ITS-Aufnahme oder Tod. Die Wirksamkeit der Impfung gegen eine asymptomatische Infektion wurde bei ProbandInnen gemessen, die im Verlauf der Studie eine positive PCR oder eine positive SARS-CoV-2-N-Serologie entwickelten, aber keine Symptome zeigten. Auf Basis der bisherigen Analyse beträgt die VE 74,0 % (95 % KI: 46,8–88,4). Ob und in welchem Umfang nach Verabreichung der einen Impfstoffdosis über den medianen Beobachtungszeitraum von 60 Tagen hinaus Schutz vor Erkrankung, Hospitalisierung und/oder Tod besteht, ist derzeit nicht bekannt. Da die Sequenzanalysen der identifizierten COVID-19-Fälle noch nicht abgeschlossen sind, kann zum jetzigen Zeitpunkt auch keine Aussage zur Impfstoffeffektivität gegenüber den verschiedenen Virusvarianten getroffen werden.

8.2.6. Intervall zwischen 1. und 2. Dosis der mRNA-Impfstoffe

Aufgrund der limitierten Impfstoffmengen hat die STIKO beraten, ob zunächst jeweils nur die 1. Impfstoffdosis verabreicht und die Gabe der 2. Dosis verschoben werden sollte. Dadurch wäre es grundsätzlich möglich, mehr Menschen zu impfen und eventuell eine größere Zahl von schweren COVID-19-Erkrankungen zu verhindern.

Die STIKO hat die Daten zur Impfeffektivität nach einer Dosis geprüft. Die Wirkung der Impfung tritt in der Regel 10–14 Tage nach Applikation ein. Für beide mRNA-Impfstoffe lässt sich die Impfeffektivität einer 1-maligen Dosis für das Zeitintervall zwischen 14 Tage nach deren Applikation und vor Verabreichung der 2. Impfstoffdosis (Comirnaty: 1 Woche; Moderna-Impfstoff: 2 Wochen) aus den Zulassungsstudien in post-hoc Analysen bestimmen.^{154,166} Die so ermittelte Impfeffektivität beträgt 92,6 % (Comirnaty) und 94,0 % (Moderna-Impfstoff). Die Berechnung beruht jedoch auf einer sehr kurzen

Beobachtungszeit, in der nur wenige COVID-19-Erkrankungsfälle aufgetreten sind. Auch in den bislang vorliegenden Beobachtungsstudien ist die Nachbeobachtungszeit bislang zu kurz, um einen belastbaren Schätzer für die Dauer des Impfschutzes der mRNA-Impfstoffe nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis zu ermitteln. Daten einer nationalen prospektiven Kohortenstudie unter Einbezug von ca. 5,4 Millionen Menschen in Schottland zeigen eine Reduktion der Wirksamkeit gegen eine Hospitalisierungsbedürftige COVID-19-Erkrankung nach nur einer Impfstoffdosis von 85 % (28–34 Tage nach Impfung) auf 64 % (>42 Tage nach Impfung).⁵ Aus den Dosisfindungsstudien zu den beiden mRNA-Impfstoffen ist bekannt, dass die Antikörperantworten nach der 1. Impfstoffdosis um den Faktor 10–20 niedriger ausfallen als nach der zweiten.^{169,170} Unabhängig davon, dass es bisher kein gesichertes immunologisches Korrelat für den Schutz durch Impfung gibt, liegen keine Daten zum zeitlichen Antikörperverlauf nach 1-maliger Impfung vor. Es ist jedoch zu vermuten, dass ein Rückgang der Antikörper bei deutlich niedrigerem Ausgangsniveau nach der ersten Impfung schneller zu einem abnehmenden Schutz führt als nach zwei Impfungen und somit der Schutz weniger lang anhält.

Eine schwächere Immunantwort nach nur einer Impfung könnte bei späterer Antigenexposition möglicherweise zu einer Verschiebung zwischen neutralisierenden und nicht-neutralisierenden Antikörpern führen und damit im ungünstigsten Fall zu einem Überwiegen infektionsverstärkender Antikörper führen (*antibody dependent enhancement*, ADE), wie es für einzelne andere respiratorische Virusinfektionen beschrieben worden ist.¹⁷¹ Aus anderen Virussystemen ist bekannt, dass eine Teilimmunität, die weitere Virusvermehrung zulässt, unter Umständen rascher zur Selektion von sogenannten „immune escape“-Mutanten führen kann. Dies ist für SARS-CoV-2 bisher nicht gezeigt worden, muss aber bei diesen Überlegungen berücksichtigt werden.

In einer vom RKI entwickelten mathematischen Modellierung (Dynamisches Transmissionsmodell) wurde unter der Annahme des o. g. Abfalls der Wirksamkeit bzgl. Hospitalisierung von 85 % auf 64 % sowie einer Dominanz der britischen Virus-

variante eine Abschätzung des Effekts unterschiedlicher Impfintervalle überprüft (Anhang 3).

geändert am
16. April 2021

Unter Abwägung der verschiedenen Argumente hat die STIKO entschieden, für die beiden mRNA-Impfstoffe einen Impfabstand von 6 Wochen zu empfehlen. Dadurch wird die beste Balance zwischen einem sehr guten Individualschutz und einem optimalen Bevölkerungsschutz erreicht und das Risiko für nicht-intendierte Effekte minimiert.

8.2.7. Metaanalyse zur Wirksamkeit der mRNA-Impfstoffe

In beiden mRNA-Studien wurden weitestgehend identische Endpunkte für den Nachweis der Impfstoffwirksamkeit ausgewählt, sodass es möglich war, die Ergebnisse statistisch per Metaanalyse zusammenzufassen. Auf Basis der zusammengefassten Daten ergibt sich unter Verwendung eines *Fixed-Effects*-Modells eine Wirksamkeit zur Verhinderung einer laborbestätigten COVID-19-Erkrankung (ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion) nach zwei Impfstoffdosen von 95,0 % (95 % KI: 91–97) (s. Abb. 6). Hinsichtlich der Verhinderung einer „schweren COVID-19-Erkrankung“ ergibt die Metaanalyse eine Wirksamkeit von 96 % (95 % KI: 78–99) (s. Abb. 7). Die Unsicherheit bei der Bewertung der Effektivität der Impfstoffe auf Grundlage der Daten aus den Einzelstudien wird in der gepoolten Datenanalyse geringer.

8.2.8. Effektivitätsdaten aus nicht-randomisierten Studien

Mit Datenstand 01.03.2021 liegen vier große Beobachtungsstudien zur COVID-19-Impfeffektivität nach der 1. Impfstoffdosis vor.^{5,143,172,173} Die Effektivität beschreibt die Wirksamkeit unter „real world“ Bedingungen, die in Beobachtungsstudien bestimmt wird.

In einer retrospektiven Kohortenstudie in Israel, in die das Gesundheitspersonal des größten israelischen Krankenhauses eingeschlossen war, wurde die Reduktion von SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19 bei Comirnaty-Geimpften im Vergleich zu Ungeimpften untersucht.¹⁷² Die Impfung wurde allen Personen des Personals angeboten, die keinen Nachweis einer vorausgegangenen SARS-CoV-2-Infektion hatten (n=9.109). Zum Zeitpunkt der

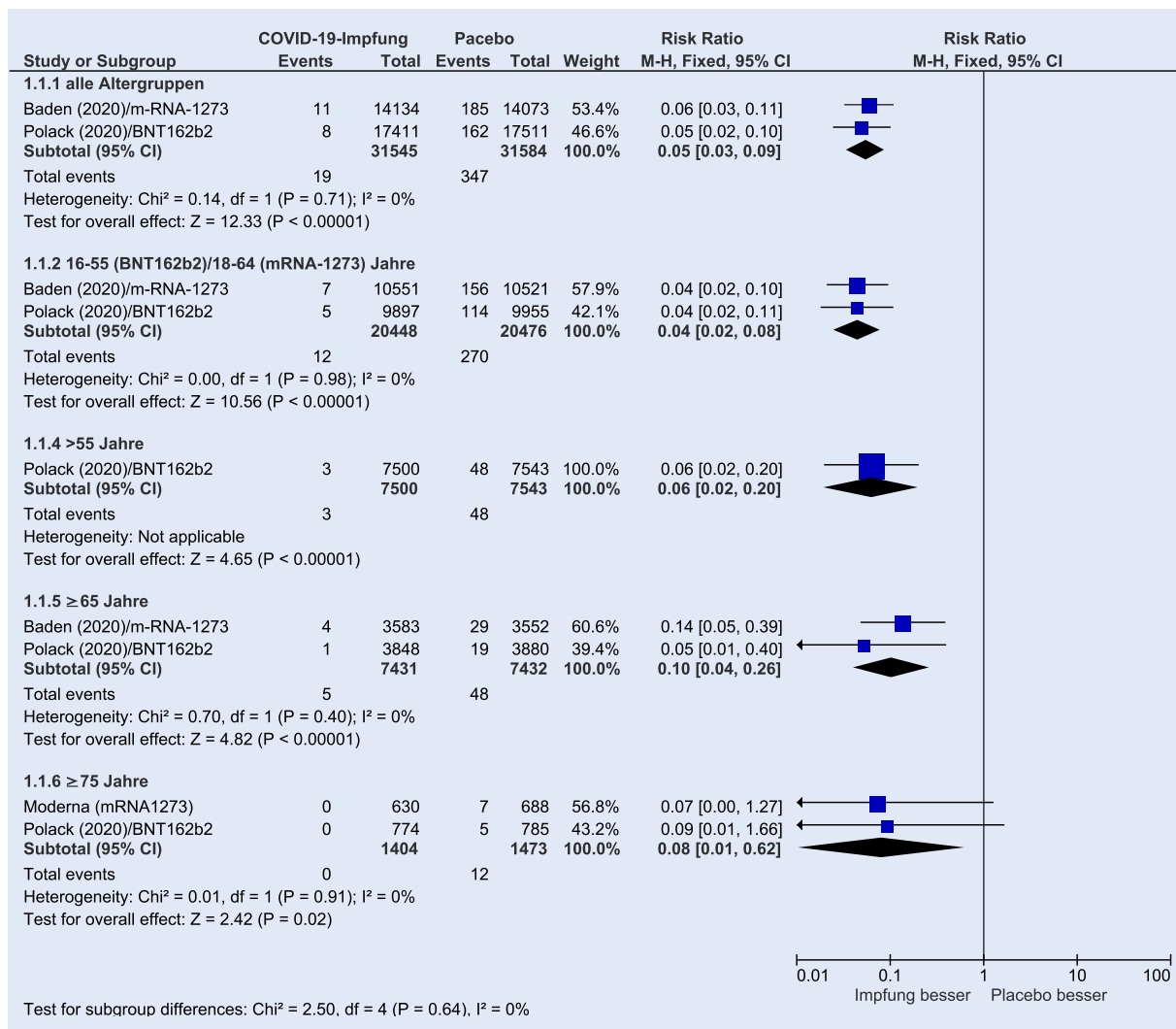


Abb. 6 | Wirksamkeit der mRNA-COVID-19-Impfstoffe BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) und mRNA-1273 (Moderna) zur Verhinderung von COVID-19-Erkrankung (ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion) in verschiedenen Altersgruppen und insgesamt^{4,5,125}

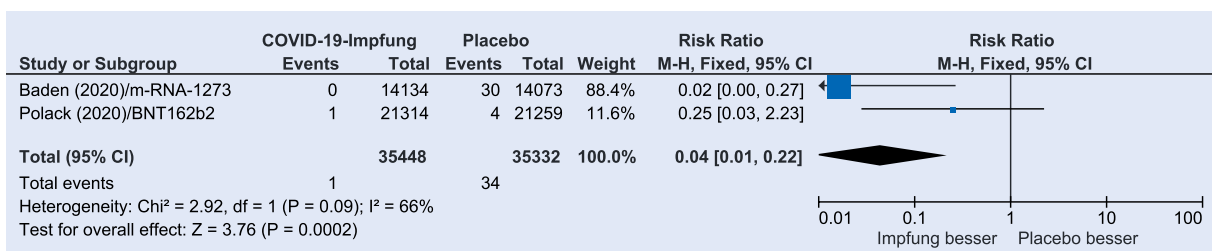


Abb. 7 | Wirksamkeit der mRNA-COVID-19-Impfstoffe BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) und mRNA-1273 (Moderna) zur Verhinderung einer schweren COVID-19-Erkrankung^{4,5}

Analyse hatten 7.214 (79 %) die 1. Impfstoffdosis erhalten. Im Zeitraum zwischen 15 und 28 Tagen nach der 1. Impfstoffdosis wurde eine Reduktion der adjustierten Infektions- bzw. Erkrankungsrate von 75 % (95 % KI: 72–84) bzw. 85 % (95 % KI: 71–92)

im Vergleich zu Ungeimpften berichtet. Die Autoren weisen darauf hin, dass es aufgrund einer fehlenden aktiven Laborsurveillance zu einer Unterschätzung der asymptomatischen Fälle in der Kohorte gekommen sein kann.

In einer **israelischen Fall-Kontroll-Studie**¹⁴³ wurden unter Verwendung von Daten aus der größten nationalen Gesundheitsorganisation verschiedene Effektivitätspunkte zwischen 596.618 mit Comirnaty geimpften Personen und ebenso vielen ungeimpften Kontrollpersonen (Alter, Gesundheitszustand und sozioökonomischem Status jeweils vergleichbar) miteinander verglichen. Die Vakzineeffektivität für diese Endpunkte wurde nach Alter, Geschlecht und dem Vorliegen von Vorerkrankungen stratifiziert. 80 % der Infektionen waren zum Zeitpunkt der Datenextraktion durch die B.1.1.7-Variante verursacht. In der Nachverfolgungsperiode ab Tag 7 nach der 2. Impfstoffdosis lag die Vakzineeffektivität für eine laborbestätigte Infektion bei 92 % (95 % KI: 88–95), für eine symptomatische COVID-19-Erkrankung bei 94 % (95 % KI: 87–98), für Hospitalisierungen bei 87 % (95 % KI: 55–100), und für schwere Verläufe bei 92 % (95 % KI: 75–100). In der Altersgruppe der ≥ 70 -Jährigen lag die VE gegen eine symptomatische COVID-19-Erkrankung bei 98 % (95 % KI: 90–100). Auch in allen anderen Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen wurde eine VE ≥ 90 % dokumentiert, mit Ausnahme von Personen mit drei oder mehr Vorerkrankungen (VE: 89 %; 95 % KI: 68–98). In einer zusätzlichen Analyse wurde eine SARS-CoV-2-Infektion ohne dokumentierte Symptome als Proxy für eine asymptomatische Infektion verwendet. Die errechnete Vakzineeffektivität ab 7 Tage nach der 2. Impfstoffdosis für diesen Proxy lag bei 90 % (95 % KI: 83–94).

Kohortenstudie aus Schottland: Die Studie berichtet Daten zur Effektivität der COVID-19-Impfstoffe Comirnaty und AstraZeneca zur Verhinderung von Hospitalisierungen.⁵ Der Studie liegt die „Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19 (EAVE II)“-Datenbank zugrunde, die Daten von 5,4 Millionen Personen enthält. Für die Untersuchung der Effektivität der 1. Impfstoffdosis wurden Angaben zum COVID-19-Impfstatus mit Versorgungsdaten, PCR-Testergebnissen und Informationen zu Hospitalisierungen verknüpft. Endpunkt war die Verhinderung von Hospitalisierungen aufgrund laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektion. Für die Analysen wurden geimpfte Personen mit Ungeimpften verglichen und mit Hilfe verschiedener statistischer Verfahren auf mögliche

Störgrößen (*Confounder*) adjustiert; dabei wurden u. a. 11 Vorerkrankungen sowie sozioökonomische Faktoren berücksichtigt. Es werden sowohl altersunabhängige Schätzer separat für beide Impfstoffe, als auch altersstratifizierte Ergebnisse berichtet, letztere aber nur für beide Impfstoffe gemeinsam. Alle Ergebnisse werden in 7-Tage-Zeitintervallen ab dem siebten Tag nach der Impfung dargestellt. Die Studie schloss 1.137.775 geimpfte Personen ein. Während bei den jüngeren StudienteilnehmerInnen (≤ 60 Jahre) überwiegend (≥ 80 %) Comirnaty zum Einsatz kam, erhielten die ≥ 80 -Jährigen überwiegend (≥ 80 %) den AstraZeneca-Impfstoff. Die Ein-Dosis-Vakzineeffektivität zur Verhinderung von Hospitalisierungen erreichte 28–34 Tage nach der Impfung die höchsten Werte, um danach (bis > 42 Tage) wieder leicht abzufallen. Dies galt für beide Impfstoffe und alle Altersgruppen. Die Ein-Dosis-Vakzineeffektivität zur Verhinderung von Hospitalisierungen lag für alle Altersgruppen (Tag 28–34) für Comirnaty bei 85 % (95 % KI: 76–91), für die AstraZeneca-Vakzine bei 94 % (95 % KI: 73–99). Für die 18–64-Jährigen wurde eine kombinierte Ein-Dosis-Vakzineeffektivität (beide Impfstoffe) von 85 % (95 % KI: 68–93), für die 65–79-Jährigen von 79 % (95 % KI: 17–95) und für die über 80-Jährigen von 81 % (95 % KI: 65–90) berechnet.

Fall-Kontroll-Studie im Test-negativen Design aus England: Eine weitere im Vereinigten Königreich durchgeführte Studie nutzte das sogenannte test-negative design (eine Variante der Fall-Kontroll-Studie), um die Effektivität von Comirnaty und der AstraZeneca Vaccine gegen eine symptomatische COVID-19-Erkrankung und Hospitalisierung bei SeniorInnen zu untersuchen.¹⁷³ Dieses Studiendesign wurde bereits vielfach für Impfeffektivitätsstudien gegen respiratorische Erkrankungen (v. a. Influenza) verwendet und gilt als hierfür am besten geeigneter nicht-randomisierter Studientyp. Hierzu wurden aus England stammende Daten von 7,5 Mio. Personen im Alter ab 70 Jahren ausgewertet, die im Zeitraum vom 8. Dezember 2020 bis 19. Februar 2021 mit COVID-19-verdächtigen Symptomen auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 getestet wurden. PatientInnen, die ein positives Testergebnis hatten, wurden als Fälle (Test-positive), solche mit negativem Testergebnis als Kontrollen (Test-negative) klassifiziert. Die Testdaten wurden mit den Angaben des Impf-

registers verknüpft und es wurde die Impfeffektivität nach der 1. Impfstoffdosis Comirnaty bzw. AstraZeneca Vaccine (unter Berücksichtigung von Störgrößen wie Alter, geografische Lage und sozioökonomische Faktoren) berechnet. Für Comirnaty wurden darüber hinaus auch Ergebnisse nach der 2. Impfstoffdosis berichtet. Die Effektschätzer wurden in zunächst 3-Tage-, dann 7-Tage-Zeitintervallen nach der Impfung angegeben. In die Analyse gingen Daten von 44.590 Personen mit positivem PCR-Test und 112.340 Personen mit negativem Testergebnis ein. Für die AstraZeneca Vaccine wird für den Zeitraum 28–34 Tage nach der 1. Impfstoffdosis eine Impfeffektivität von 60 % (95 % KI: 41–73 %) berichtet. Die Effektivität steigt nach Tag 35 auf 73 % an, bei allerdings breitem 95 % Konfidenzintervall (27–90 %) aufgrund geringer Fallzahlen. Darüber hinaus berechneten die Studienautoren eine zusätzliche Verringerung des Hospitalisierungsrisikos um weitere 37 % (95 % KI: 3–59 %). Daraus errechnen die Autoren eine Gesamtvakzineeffektivität gegen COVID-19-bedingte Hospitalisierung von 80 %.

Für die nicht-randomisierten (Beobachtungs-) Studien wurde das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte COVID-19 bzw. Hospitalisierung als „*moderate*“ (moderat) eingestuft. Grund hierfür war v. a., dass trotz Adjustierung in keiner der Studien ein residuales Confounding (verbleibendes Verzerrungsrisiko) ausgeschlossen werden konnte.

8.2.9. Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe gegenüber Transmission

Für die Frage, ob ein Impfstoff vor einer Virusübertragung schützt, muss dessen Wirksamkeit nicht nur gegenüber asymptomatischen Infektionen, sondern gegenüber jeglicher Ausprägung von Infektionen bzw. Erkrankungen betrachtet werden. COVID-19-Impfstoffe erreichen die Verhinderung schwerer Krankheitsausprägungen (Tod, Intensivstation, Hospitalisierung) durch Verschieben in mildere Ausprägungen (mild symptomatisch und asymptomatisch). Dadurch kann die Wirksamkeit der Impfung in Bezug auf die Verhinderung asymptomatischer Infektionen zwar niedrig sein, der Gesamteffekt in Bezug auf Reduzierung PCR-positiver Personen jedoch beträchtlich. Für die Beantwortung der Frage nach der Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe gegenüber Transmission sind daher die Er-

gebnisse zur Effektivität der Impfung gegen jegliche Form von PCR-Positivität (symptomatisch + asymptomatisch) entscheidend.

In der Zulassungsstudie der AstraZeneca Vaccine wurde bereits nach der 1. Impfdosis eine Reduktion der PCR-Positiven (symptomatisch + asymptomatisch) von 64 % (95 % KI: 46–76 %) nachgewiesen.¹⁶⁷ In einer prospektiven Kohortenstudie in England mit 23.324 TeilnehmerInnen, in der alle 14 Tage anlasslose PCR-Testungen durchgeführt wurden, konnte ein Schutz von 86 % (95 % KI: 76–97) vor jeglicher Infektion (asymptomatisch und symptomatisch) unter 2-malig mit Comirnaty geimpften seronegativem Gesundheitspersonal nachgewiesen werden. Dieser Schutz lag damit ungefähr im Bereich für Personen nach durchgemachter Infektion, der in dieser Studie auf 90 % berechnet wurde (95 % KI: 88–92 %).¹⁶² In einer großen Beobachtungsstudie in Israel wurde eine Effektivität von 92 % (95 % KI: 88–95 %) zur Verhinderung jeglicher Infektion (symptomatisch und asymptomatisch) nach zwei Impfstoffdosen Comirnaty berichtet.¹⁴³ Eine hohe Schutzwirkung (mindestens 80 %) gegen schweres COVID-19 (bzw. Hospitalisierung aufgrund von COVID-19) ist für alle vier zugelassenen Impfstoffe belegt (s. Kapitel 8.2.4.).

Die in der o. g. Zulassungsstudie von AstraZeneca eingeschlossenen TeilnehmerInnen wurden auch auf Viruslast und Dauer der Ausscheidung untersucht. Dabei zeigte sich, dass Menschen, die trotz Impfung infiziert wurden, eine signifikant geringere Viruslast (Erhöhung des Ct [cycle threshold]-Wertes in der PCR) und auch eine im Durchschnitt um eine Woche verkürzte Dauer eines Virusnachweises (d. h. kürzere Virusausscheidung) hatten.¹⁴⁶ In einer kürzlich als Preprint veröffentlichten Studie aus Israel¹⁷⁴ wurde eine vierfache Reduktion der Viruslast bei geimpften Personen ermittelt. Dies wird als Indikator einer verminderten Übertragbarkeit durch Geimpfte gewertet, da die Viruslast als ein Haupttreiber der Transmission gilt.¹⁷⁵

Hinsichtlich der Variante B.1.351 zeigte eine Studie in Südafrika eine deutlich reduzierte Wirksamkeit in Bezug auf die Verhinderung symptomatischer Erkrankungen bei Patienten, die mit der AstraZeneca Vaccine geimpft wurden.¹⁷⁶ In welchem Umfang

dies auf alle bzw. asymptomatische Infektionen zutrifft, ist unklar. Die oben erwähnte Kohortenstudie aus England liefert einen indirekten Hinweis auf eine gute bis sehr gute Wirkung von Comirnaty auch gegen B.1.1.7, da während der Studienlaufzeit diese Variante dominant war.¹⁶² Ein ähnlicher Schluss kann aus den o.g. Ergebnissen der in Israel durchgeführten Beobachtungsstudie gezogen werden, da die dort ermittelte hohe Effektivität im Kontext multipler zirkulierender Stämme gemessen wurde, wobei der Anteil von B.1.1.7 zum Ende der Untersuchungsperiode auf 80 % angestiegen war.¹⁴³ Vorläufige Daten aus der o.g. Zulassungsstudie des Janssen-Impfstoffs könnten auf eine reduzierte Wirksamkeit gegen B.1.351 hindeuten, da die Effektivität an den Studienstandorten in Südafrika (wo diese VOC dominant war) auf ca. 50 % verringert war.¹⁶¹ Weitere indirekte Hinweise liefern In-vitro-Studien: Seren von mit Comirnaty oder dem Moderna-Impfstoff geimpften Personen zeigten in unterschiedlichem Ausmaß Reduktionen in der Neutralisationsfähigkeit für die einzelnen VOC (siehe Kapitel 7.3.1.). Da es gegenwärtig kein etabliertes Korrelat für Schutz gibt, kann von einer reduzierten Immunogenität nicht ohne Weiteres auf eine reduzierte Impfeffektivität geschlossen werden.

Zusammenfassend zeigt die derzeitige Datenlage, dass die Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff wie auch mit den mRNA-Impfstoffen zu einer deutlichen Reduktion der SARS-CoV-2-Infektionen (symptomatisch + asymptomatisch) führt. Weitere Daten belegen, dass selbst bei Menschen, die trotz Impfung PCR-positiv werden, die Viruslast signifikant reduziert ist und die Virusausscheidung weniger lange anhält. In der Gesamtschau legen die Daten nahe, dass die Impfung eine Transmission in erheblichen Maß reduziert. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass einige Menschen nach Exposition trotz Impfung (asymptomatisch) PCR-positiv werden und dabei auch infektiöse Viren ausscheiden. Die Daten deuten darauf hin, dass dies auch für die VOC B.1.1.7 gilt. Für die übrigen VOC liegen bisher nur wenige Daten vor.

8.2.10. Sicherheit

Daten zur Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe sind in [Tabelle 6](#) dargestellt.

Comirnaty: Daten zur Reaktogenität des Impfstoffes innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung jeder Impfstoffdosis wurden in einer Population von 8.183 TeilnehmerInnen mit Hilfe eines elektronischen Studientagebuchs erhoben. Insgesamt traten in der Altersgruppe der >55-Jährigen weniger **Lokalreaktionen** als in der Altersgruppe 16–55 Jahre auf. Die lokalen Reaktionen hielten 1–2 Tage an.

Unter den **systemischen Reaktionen** waren Abgeschlagenheit (*fatigue*) und Kopfschmerzen die häufigsten Ereignisse. Nach der 2. Dosis waren die Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe in der Altersgruppe 16–55 Jahre ausgeprägter. In der höheren Altersgruppe (>55 Jahre) waren die Symptome nach der 1. Dosis weniger stark ausgeprägt. Auch hier waren die Gruppenunterschiede nach der 2. Dosis akzentuiert. Die systemischen Reaktionen hielten zumeist 1–2 Tage an.

[Tabelle 6](#) zeigt die Häufigkeiten von **schweren unerwünschten Ereignissen** (*serious adverse events*; SAEs) nach der 1. Dosis im Gruppenvergleich. Insbesondere SAEs mit hohem Schweregrad und solche, die als lebensbedrohlich klassifiziert wurden, lagen in der Impfstoff- und Placebogruppe mit gleicher Häufigkeit vor. Vier SAEs wurden als impfstoffbezogen klassifiziert (Schulterverletzung; axilläre Lymphadenopathie; paroxysmale ventrikuläre Arrhythmie; Parästhesie des rechten Beins). Weder in der Verum- noch in der Placebogruppe traten Todesfälle auf, die auf die Injektion des Impfstoffs oder der Kochsalzlösung zurückzuführen waren. Im Beobachtungszeitraum wurden bei vier TeilnehmerInnen in der Impfstoffgruppe transiente, akute periphere Fazialispareesen beobachtet. Diese traten am Tag 37 nach der 1. Impfstoffdosis bzw. an den Tagen 3, 9 und 48 nach der 2. Impfstoffdosis auf und wurden von den Studienärzten als möglicherweise durch die Impfung verursacht gewertet.^{166,177} In der Placebogruppe wurden keine Fazialispareesen berichtet.

Der STIKO lagen darüber hinaus weitergehende Informationen des Herstellers vor, die bestätigen, dass das Sicherheitsprofil hinsichtlich SAEs nach der 2. Impfstoffdosis nicht wesentlich verschieden war von dem nach der 1. Dosis.

Alter (Jahre)	Comirnaty (%)		Comirnaty (%)		Comirnaty (%)		Moderna-Impfstoff (%)		Moderna-Impfstoff (%)		AstraZeneca-Impfstoff (%)		Janssen Ad26.COV2.S (%)		Janssen Ad26.COV2.S (%)		Kontrollen (%)		
	16-55 Jahre n=2.291/ n=2.098	> 55 Jahre n=1.802/ n=1.660	1./2. Dosis	1.+2.Dosis	16-64 Jahre n=11.406/ n=10.985	≥ 65 Jahre n=3.762/ n=3.692	Placebo (%) n=4.090	1./2. Dosis	1./2. Dosis	1.+2.Dosis	1. Dosis	1. Dosis	1. Dosis	1. Dosis	1. Dosis	1. Dosis	1. Dosis	1. Dosis	1. Dosis
Lokalreaktionen (7 d nach Impfung)																			
Schmerzen	83,1/77,8	71,1/66,1	7,7-14,0	7,7-14,0	86,9/89,9	74/83,2	12,8-18,7	54,2	58,6	36,7	35,4	16,7							
Rötung	4,5/5,9	4,7/7,2	<1,2	<1,2	3/8,9	2,3/7,5	0,4-0,5	14	9	8,8	4,6	3,9							
Schwellung	5,8/6,3	6,5/7,5	<1,2	<1,2	6,7/12,6	4,4/10,8	0,3-0,5	10	7	5,8	2,7	1,6							
Systemische Reaktionen (7 d nach Impfung)																			
Fieber (≥38,0°C)	3,7/5,8	1,4/10,9	0,5-0,9	0,5-0,9	0,9/17,4	0,3/10,0	0,2-0,4	7,9	12,8	1,2	3,1	0,6							
Schüttelfrost	14,0/35,1	6,3/22,7	3,8-6,4	3,8-6,4	9,2/48,6	5,4/30,9	4,0-6,4	31,9	2	8,3	2								
Abgeschlagenheit	47,7/59,4	34,1/50,5	22,8-33,4	22,8-33,4	38,4/23,0	33,3/24,6	22,7-28,8	53,1	43,8	38,2	29,7	21,5							
Kopfschmerzen	41,9/51,7	25,2/39,0	24,1-33,7	24,1-33,7	35,5/62,8	24,5/46,2	19,3-29,0	52,6	44,4	39	30,4	23,7							
Myalgien	21,3/37,3	13,9/28,7	8,2-10,8	8,2-10,8	23,7/61,6	19,7/47,1	11,8-12,9	44	39,1	21,6	24	12,7							
Antipyretikagebrauch	27,8/45,0	19,9/37,7	9,8-22,0	9,8-22,0					26,4		9,8	5,7							
Schwere unerwünschte Ereignisse																			
SAE	n=21.621	n=21.631	n=15.185	n=15.166	n=12.021	n=11.724	n=14.564	n=7.331	n=21.888										
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
hoher Schweregrad	126 (0,6)	111 (0,5)	93 (0,6)	89 (0,6)	79 (0,7)	89 (0,8)	45 (0,3)	38 (0,5)	96 (0,4)										
lebensbedrohlich	71 (0,3)	68 (0,3)																	
SAE (Impfstoff-bezogen)	21 (0,1)	23 (0,1)	6 (<0,1)	4 (<0,1)	3 (<0,1)	3 oder 2 (<0,1)	4 (<0,1)	3 (<0,1)	2 (<0,1)										
Anaphylaktische Ereignisse (n)	4	0	1 (<0,1)	1 (<0,1)	0	0 (<0,1)	0	0	0										

SAE – serious adverse event (schweres unerwünschtes Ereignis)

Tab. 6 | Daten zur Impfsicherheitsstudie der COVID-19-Impfstoffe aus den Zulassungsstudien

COVID-19 Vaccine Moderna: Daten zur Reaktogenität des Impfstoffes innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung jeder Impfstoffdosis wurden bei allen TeilnehmerInnen mit Hilfe eines elektronischen Studientagebuchs erhoben.

Hinsichtlich **lokaler Reaktionen** berichteten 84,2 % der Verum-Geimpften und 19,8 % der TeilnehmerInnen der Placebogruppe über mindestens ein Ereignis nach der 1. Dosis; nach der 2. Dosis waren es 88,6 % bzw. 18,8 %. In der Impfstoffgruppe wurden hauptsächlich lokale Reaktionen vom Schweregrad 1 und 2 beobachtet, die im Mittel 2,6 Tage nach der ersten und 3,2 Tage nach der 2. Dosis anhielten.

Mindestens eine **systemische Reaktion** trat nach der 1. Dosis bei 54,9 % der Verum-Geimpften und 42,2 % der TeilnehmerInnen der Placebogruppe auf; nach der 2. Dosis waren es 79,4 % bzw. 36,5 %. Unter den systemischen Reaktionen wurden am häufigsten Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit berichtet. Die systemischen Reaktionen dauerten durchschnittlich 2,6 Tage nach der 1. und 3,1 Tage nach der 2. Impfstoffdosis an. In der jüngeren Altersgruppe (18–64 Jahre) waren sowohl lokale als auch systemische Beschwerden häufiger als bei der älteren Gruppe (≥ 65 Jahre).

Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) und Ereignisse, die als impfstoffbezogen klassifiziert wurden, lagen in der Impfstoff- und Placebogruppe in gleicher Häufigkeit vor. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 1,5 % der TeilnehmerInnen aus der Impfstoff- und bei 1,1 % der TeilnehmerInnen aus der Placebogruppe beobachtet. Weder in der Verum- noch in der Placebogruppe traten Todesfälle auf, die auf die Injektion des Impfstoffs oder der Kochsalzlösung zurückgeführt werden konnten. Im Beobachtungszeitraum wurden bei drei TeilnehmerInnen in der Impfstoffgruppe und einer Person in der Placebogruppe eine akute transiente periphere Fazialisparese beobachtet. Die Paresen traten in der Impfstoffgruppe an den Tagen 22, 28 und 37 nach der 2. Impfstoffdosis auf. Ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung konnte nicht ausgeschlossen werden.

AstraZeneca-Impfstoff: Daten zur Reaktogenität des Impfstoffes wurden innerhalb der ersten 7 Tage

nach Impfung mit Hilfe eines Studientagebuchs erhoben.¹⁵⁵ Hinsichtlich **lokaler Reaktionen** berichteten 74,7 % der Verum-Geimpften und 50,4 % der TeilnehmerInnen der Kontrollgruppe über mindestens ein Ereignis. Bei der Interpretation dieser und aller folgenden Sicherheitsdaten aus der Zulassungsstudie muss allerdings berücksichtigt werden, dass der überwiegende Teil der TeilnehmerInnen der Kontrollgruppe einen MenACWY-Impfstoff erhielt. Außerdem war eine prophylaktische Paracetamol-Einnahme (1000 mg) 1-malig vor der Impfung und dann alle 6 Stunden für 24 Stunden empfohlen. Paracetamol wurde den StudienteilnehmerInnen zur Verfügung gestellt; der Anteil der Probanden, der tatsächlich Paracetamol eingenommen hat, ist jedoch nicht einheitlich dokumentiert. **Systemische Reaktionen** traten bei 73 % der TeilnehmerInnen der AstraZeneca-Impfstoffgruppe und 59,6 % der Kontrollgruppe auf. Unter diesen waren Abgeschlagenheit (*fatigue*), Kopfschmerzen sowie Krankheitsgefühl (*malaise*) die häufigsten. Erhöhte Temperaturen (*feverishness*) traten bei 33,6 % der AstraZeneca-Impfstoffgruppe und 10,7 % in der Kontrollgruppe auf. Fieber hingegen trat nur bei einem vergleichsweise geringen Anteil der TeilnehmerInnen auf. Der STIKO lagen darüber hinaus weitergehende Informationen des Herstellers vor, die zeigen, dass die Häufigkeit lokaler und systemischer Reaktionen nach der 2. Dosis geringer war als nach der 1. Dosis. Altersstratifizierte Sicherheitsergebnisse werden in der Phase 3-Studie nicht aufgeführt. Auf Basis der Daten der Phase 1/2-Studie¹⁷⁸ kann man festhalten, dass sowohl lokale als auch systemische Reaktionen bei ProbandInnen im Alter von 18–55 Jahren deutlich häufiger auftraten als in den hohen Altersgruppen. Fieber nach der 1. Impfstoffdosis trat bei 24,5 % im Alter von 18–55 Jahren auf und bei 0 % in den höheren Altersgruppen; Schüttelfrost bei 34,7 % der ProbandInnen im Alter von 18–55 Jahren vs. 10 % im Alter von 56–69 Jahren und 4 % im Alter ≥ 70 Jahren; Abgeschlagenheit bei 75,5 % im Alter von 18–55 Jahren vs. 50 % im Alter von 56–69 Jahren und 41 % im Alter ≥ 70 Jahren; Kopfschmerzen bei 65,3 % im Alter von 18–55 Jahren vs. 50 % im Alter von 56–69 Jahren und 40,8 % im Alter ≥ 70 Jahren. Unter den **schweren unerwünschten Ereignissen** wurden 5 als Impfstoff- ($n=3$) bzw. Kontrollimpfstoff/Placebo-assoziiert ($n=2$) klassifiziert. Dies waren im Einzelnen in der AstraZeneca-Impfstoffgruppe Pyrexie,

CRP-Anstieg sowie ein Fall einer transversen Myelitis, in der Kontrollgruppe autoimmune hämolytische Anämie sowie ebenfalls ein Fall einer Myelitis. Für die in der AstraZeneca-Impfstoffgruppe aufgetretene transverse Myelitis konnte eine kausale Beziehung zur Impfung bisher nicht bestätigt werden.

Janssen-Impfstoff: Daten zur Reaktogenität des Impfstoffes wurden innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung der Impfung in einer Teilgruppe von 6.736 TeilnehmerInnen mit Hilfe eines elektronischen Studientagebuchs erhoben; unerwartete Impfreaktionen über einen Zeitraum von 28 Tagen nach der Impfung wurden auf diese Weise registriert.⁸ Andere unerwünschte Ereignisse wurden im gesamten Studienkollektiv bei 43.783 ProbandInnen über 6 Monate erhoben und schwere unerwünschte Ereignisse werden ebenfalls im gesamten Kollektiv bis zum offiziellen Studienende nach 2 Jahren erfasst.

Hinsichtlich **lokaler Reaktionen** berichteten 50,2 % der TeilnehmerInnen aus der Impfstoffgruppe und 19,4 % der Placebogruppe über mindestens ein Ereignis nach der Impfung. Unter den Lokalreaktionen wurden am häufigsten über Schmerzen an der Einstichstelle bei 48,6 % in der Impfstoffgruppe und 16,7 % in der Placebogruppe berichtet, darunter waren 0,3 % Grad 3-Reaktionen in der Verum- und 0,1 % in der Placebogruppe. Rötung (7,3 % vs. 3,9 %) und Schwellung (5,3 % vs. 1,6 %) traten deutlich seltener auf.

Mindestens eine **systemische Reaktion** nach der Impfung trat bei 55,1 % in der Impfstoff- und 35,1 % in der Placebogruppe auf; darunter waren 1,8 % Grad 3-Reaktionen in der Verum- und 0,6 % in der Placebogruppe. Am häufigsten wurde über Kopfschmerzen (Impfstoff vs. Placebogruppe: 38,9 % vs. 23,7 %), Abgeschlagenheit (38,2 % vs. 21,5 %), Myalgie (33,2 % vs. 12,7 %) und Fieber (9 % vs. 0,6 %) berichtet. In der jüngeren Altersgruppe (18–59 Jahre) waren sowohl lokale (59,8 % vs. 35,4 %), als auch systemische Beschwerden (61,5 % vs. 45,3 %) häufiger als bei der älteren Gruppe (≥ 60 Jahre).

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Impfstoff- und der Placebogruppe in gleicher Häufigkeit (13,1 % vs. 12,0 %) und Ausprägung auf. Von den Ereignissen wurden 7,2 % in der Impfstoff- und

4,6 % in der Placebogruppe als impfstoffbezogen bewertet. Das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen (15 vs. 10 Fälle), von Urtikaria (5 vs. 1 Fall) und von Tinnitus (6 vs. 0 Fälle) war zwischen Impfstoff- und Placebogruppe unausgewogen. Je 1 Fall unter den thromboembolischen Ereignissen, alle Urtikaria-Fälle und zwei Tinnitusfälle wurden als impfstoffbezogen bewertet. Zwei Tage nach Impfstoffgabe trat eine ernste Überempfindlichkeitsreaktion, die nicht als Anaphylaxie klassifiziert wurde, aber als impfstoffbezogen bewertet wurde. Lässt man die COVID-19-assoziierten Todesfälle unberücksichtigt, war das Auftreten von Todesfällen in den beiden Studiengruppen ausgewogen (je 0,4 %); kein Fall war impfstoffbezogen. Im Studienzeitraum sind in der Impfstoff- und der Placebogruppe jeweils 4 Schwangerschaften aufgetreten. Bei 7 Frauen (3 in der Impfstoff-, 4 in der Placebogruppe) wurde die Impfung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Menstruation verabreicht. In der Impfstoffgruppe kam es zu einem Spontanabort und einer ektopen Schwangerschaft; zwei Schwangerschaften bestehen weiterhin. In der Placebogruppe kam es zu einem inkompletten Abort und 2 elektiven Abbrüchen.

Im Median traten die lokalen und systemischen Reaktionen nach 2 Tagen auf und hielten über 1 bis 3 Tage an. Lokalreaktionen und systemische Reaktionen traten bei seronegativen (n=3.202) etwa gleich häufig wie bei seropositiven ProbandInnen der Impfstoffgruppe (n=154) auf (Lokalreaktionen: 50,0% vs. 53,9%; systemische Reaktionen (55,4% vs. 50%).

8.2.11. Verzerrungsrisiko

Das Verzerrungsrisiko (*risk of bias*) wurde mittels RoB-2 für Endpunkte aus den RCTs zu den beiden mRNA-Impfstoffen und zum AstraZeneca-Impfstoff mit „*some concerns*“ (einige Bedenken) bewertet (s. [Anhang 1](#)). Grund hierfür war für die beiden mRNA-Impfstoffe bei allen Endpunkten, dass ein beträchtlicher Teil der randomisierten Studienpopulation (gilt für beide Studienarme in beiden Studien), der zudem größer war als die Gesamtzahl der Ereignisse, nicht in die Auswertung einging. Dies betrifft ganz besonders die Analyse der Wirksamkeit in klinischen Studien (*efficacy*), bei der im Verum- und im Placeboarm beider Studien insgesamt mehrere tausend ProbandInnen unberücksichtigt geblieben sind. Aufgrund mangelhafter Berichtsquali-

tät konnte hier eine Verzerrung der Ergebnisse nicht komplett ausgeschlossen werden. Für den AstraZeneca-Impfstoff konnte ein Einfluss der Dosierungsabweichungen und der resultierenden Protokolländerungen auf das Studienergebnis nicht sicher ausgeschlossen werden. Für die Sicherheitsendpunkte war zusätzlich zu berücksichtigen, dass es sich bei den genannten Studien um „*observer-blinded*“ Studien handelt, d. h. dass Teile des Studienpersonals offenbar nicht verblindet waren (lediglich die vergleichsweise kleine AstraZeneca-Impfstoff-Teilstudie COV005 wurde doppelblind durchgeführt). Da es sich bei diesen Endpunkten z. T. um selbstberichtete Ereignisse handelt (Studientagebuch), könnte eine mögliche Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit (wissentlich oder unwissentlich durch Studienpersonal kommuniziert) das Berichten bzw. die Bewertung von Ereignissen durch einzelne Studienteilnehmer beeinflusst haben. [In der Zulassungsstudie für den Janssen-Impfstoff wurde das Verzerrungsrisiko für alle betrachteten Endpunkte mit „low“ \(keine Bedenken\) bewertet.](#)

8.2.12. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Evidenzqualität) nach GRADE

Comirnaty: Die Evidenzqualität (Vertrauen in die Effektschätzer) wurde für die Verhinderung von COVID-19-Erkrankungen aufgrund des Verzerrungsrisikos (s. oben) als moderat eingeschätzt; in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre aufgrund des weiten Konfidenzintervalls als gering (s. [Anhang 1](#)). Für den Endpunkt „Hospitalisierung“ ergab sich auf Basis der o. g. Fall-Kontroll-Studie aus Israel aufgrund von residualem Confounding eine moderate Evidenzqualität. Für alle Sicherheitsendpunkte wurde die Evidenzqualität aufgrund des Verzerrungsrisikos als moderat eingestuft.

Moderna-Impfstoff: Die Evidenzqualität (Vertrauen in die Effektschätzer) wurde für die Verhinderung einer COVID-19-Erkrankung aufgrund des Verzerrungsrisikos (s. oben) als moderat eingeschätzt, in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre aufgrund des weiten Konfidenzintervalls als gering. Der Endpunkt „schwere COVID-19-Erkrankung“ wurde wie bei BNT162b2 als indirekte Evidenz für den von der STIKO zu bewertenden Endpunkt „Hospitalisierung“ verwendet. Hier ergab sich aufgrund der Indirektheit, des weiten 95%-Konfidenzintervalls

sowie des Verzerrungsrisikos eine sehr geringe Evidenzqualität. Für den Endpunkt „Tod durch COVID-19“ wurde die Evidenzqualität aufgrund des Verzerrungsrisikos und der Impräzision des Effektschätzers als gering eingestuft. Für alle Sicherheitsendpunkte wurde die Evidenzqualität aufgrund des Verzerrungsrisikos als moderat bewertet.

AstraZeneca-Impfstoff: Für die Verhinderung des Endpunktes COVID-19-Erkrankung wurde die Evidenzqualität aufgrund des Verzerrungsrisikos als moderat eingestuft. Für die höhere Altersgruppe (≥ 65 Jahre) konnten die Daten der o. g. nicht-randomisierten Studie von Lopez-Bernal et al. herangezogen werden. Hier resultierte aufgrund des residuellen Confounding und wegen Indirektheit (Wirksamkeit nach einer statt nach zwei Dosen Impfstoff) eine geringe (low) Evidenzqualität. Gleiches galt für den Endpunkt Hospitalisierung, für den die Daten der Kohortenstudie von Vasileiou et al. bewertet wurden. Auch die Evidenzqualität für den Endpunkt asymptomatische Infektion wurde als gering eingestuft. Für alle Sicherheitsendpunkte wurde die Evidenzqualität aufgrund des Verzerrungsrisikos und der Tatsache, dass ein großer Anteil der Kontrollgruppe nicht mit Placebo, sondern einem anderen Impfstoff (MenA-CWY) geimpft wurde (Indirektheit hinsichtlich der Vergleichsgruppe), als gering bewertet.

Janssen-Impfstoff: Die Evidenzqualität (Vertrauen in die Effektschätzer) wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte und alle Sicherheitsendpunkte aufgrund des insgesamt niedrigen Verzerrungsrisikos als hoch bewertet.

9. Impfziele

Das primäre Ziel einer COVID-19-Impfempfehlung für Deutschland ist es, schwere Verläufe und Tod durch COVID-19 größtmöglich zu reduzieren. In Abhängigkeit von der Wirksamkeit der Impfstoffe soll durch die Empfehlung auch die Transmission von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung reduziert werden. Folgende Impfziele wurden formuliert:

- ▶ Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe (Hospitalisierung) und -Todesfälle
- ▶ Schutz von Personen mit besonders hohem arbeitsbedingtem SARS-CoV-2-Expositionsrisiko (berufliche Indikation)

- ▶ Verhinderung von Transmission sowie Schutz in Umgebungen mit hohem Anteil vulnerabler Personen und in solchen mit hohem Ausbruchspotential
- ▶ Aufrechterhaltung staatlicher Funktionen und des öffentlichen Lebens

10. Risiko- und Indikationsgruppen für die Impfeempfehlung

Einzelne Personen können mehreren unterschiedlichen Risiko- und/oder Indikationsgruppen zugeordnet werden. Die Priorisierung erfolgt dann nach dem am höchsten priorisierten Risiko, bzw. Indikation (**Stufen 1–6**). Die im Folgenden genannten Personengruppen sind beispielhaft zu verstehen.

10.1. Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf

Der überwiegende Teil der COVID-19-PatientInnen hat eine gute Prognose. Es gibt jedoch eine Reihe von individuellen Risikofaktoren, die sich negativ auf die Schwere der Erkrankung und den Krankheitsverlauf auswirken. Das zunehmende Alter ist der unabhängige Faktor, der mit Abstand die höchste Risikoerhöhung mit sich bringt. Daneben spielen bestehende Vorerkrankungen und eine Schwangerschaft eine untergeordnete Rolle.^{179,180} Im Folgenden wird die Evidenz bezüglich dieser Risiken dargestellt und ihre Ausprägung eingeordnet.

10.1.1. Personen im Alter ≥ 60 Jahre

In einer prospektiven Kohortenstudie wurde bei über 20.000 PatientInnen, die während der ersten Infektionswelle zwischen Februar und April 2020 im Vereinigten Königreich aufgrund einer COVID-19-Erkrankung hospitalisiert wurden, die Risiken für einen tödlichen Verlauf bestimmt.¹⁸¹ Das mediane Alter der Erkrankten betrug 73 Jahre (*interquartile range*: 58–82); der Anteil an Männern 59,9 %. Nach Adjustierung für Komorbiditäten ist das zunehmende Alter bei hospitalisierten PatientInnen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen tödlichen Verlauf der Erkrankung assoziiert. Bezogen auf das Referenzalter < 50 Jahre beträgt die *hazard ratio* (HR) für einen tödlichen Krankheitsverlauf im Alter von 50–59 Jahren 2,63 (95 % KI: 2,06–3,35); im Alter von 60–69 Jahren 4,99 (95 % KI: 3,99–6,25); im Alter von 70–79 Jahren 8,51 (95 % KI: 6,85–10,57)

und im Alter ≥ 80 Jahren 11,09 (95 % KI: 8,91–13,77). Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt eine retrospektive Kohortenstudie, die 1.904 PatientInnen einschloss, die an deutschen Krankenhäusern zwischen Februar und Juni 2020 aufgrund einer COVID-19-Erkrankung stationär aufgenommen worden waren.⁶² Das mediane Alter der Erkrankten betrug 73 Jahre und 48,5 % waren Frauen. Bezogen auf das Referenzalter von 60–69 Jahren beträgt die HR für eine tödlich verlaufende Erkrankung bei hospitalisierten COVID-19-PatientInnen im Alter von 70–79 Jahren 2,75 (95 % KI: 1,69–4,47) und im Alter von ≥ 80 Jahren 4,11 (95 % KI: 2,57–6,58). Eine Kohortenstudie in England untersuchte die Risikofaktoren für den Tod an COVID-19 in der Allgemeinbevölkerung zwischen Februar und Mai 2020.¹⁸² Analysiert wurden die Daten von über 17 Mio. PatientInnen aus der hausärztlichen Versorgung. Zunehmendes Alter und der Tod an COVID-19 weisen eine starke Assoziation auf. Nach Adjustierung beträgt die HR bezogen auf das Referenzalter von 50–59 Jahren im Alter von 60–69 Jahren 2,40 (95 % KI: 2,16–2,66); im Alter von 70–79 Jahren 6,08 (95 % KI: 5,52–6,69) und im Alter ≥ 80 Jahren 20,61 (95 % KI: 18,72–22,7).

10.1.2. Personen mit Vorerkrankungen

Zur Untersuchung der Frage, welche Vorerkrankungen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 einhergehen, wurde durch das RKI eine systematische Analyse in Form eines sogenannten *umbrella review* (Überblick über publizierte Review-Artikel) durchgeführt. [Detaillierte Darstellungen der Methodik und der Ergebnisse finden sich in Anhang 2.](#)

Auf Grundlage der Ergebnisse des *umbrella reviews* und einzelner weiterer Studien wurden Personen mit Vorerkrankungen drei unterschiedlichen Prioritätsstufen zugeordnet. Die Zuordnung richtete sich nach ihrem Mortalitätsrisiko im Vergleich mit Personen unterschiedlicher Altersgruppen ohne Vorerkrankungen.

[Hinsichtlich der Berücksichtigung von DialysepatientInnen erfolgte in der 4. Aktualisierung der wissenschaftlichen Begründung eine Anpassung. PatientInnen mit chronischen Nierenerkrankungen waren bisher auf Grundlage von 15 Studien \(n=15.411\)](#)

und einem gepoolten Risikoschätzer (OR) für Krankenhausmortalität von 1,55 (95 % KI: 1,35–1,79) in die Priorisierungsstufe 3 eingeordnet (Details s. [Anhang 2](#)). In einer Studie aus Italien,¹⁸³ in die 3.894 PatientInnen eingeschlossen waren, wurden adjustierte Schätzer für die Krankenhausmortalität bei Vorliegen unterschiedlicher Stadien einer Niereninsuffizienz dargestellt. Für hospitalisierte PatientInnen mit einer glomerulären Filtrationsrate von <15 ml/min/1,73 m² war das Risiko (adjustiertes Hazard Ratio) an COVID-19 zu versterben 5,1 (95 % KI: 3,1–8,4) mal höher, als bei gleichaltrigen COVID-19-PatientInnen ohne diese Vorerkrankung. In einer kürzlich veröffentlichten Registerstudie zu COVID-19 bei DialysepatientInnen in Deutschland¹⁸⁴ wurde von einer 20-prozentigen COVID-19-assoziierten Mortalität über alle Altersgruppen berichtet; eine Altersadjustierung fand hier nicht statt. Zudem liegen der STIKO Daten des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e. V. zur Altersverteilung von an COVID-19 verstorbenen DialysepatientInnen in Deutschland vor. In Zusammenschau dieser Daten und unter Berücksichtigung des erhöhten Expositionsrisikos hat die STIKO entschieden, PatientInnen mit chronischer, dialysepflichtiger Nierenerkrankung in die Priorisierungsstufe 2 einzustufen. In Deutschland gibt es etwa 95.000 chronische DialysepatientInnen.

Zusammengefasst lässt sich schlussfolgern, dass Personen in der Altersgruppe ≥ 80 Jahren das höchste Risiko für einen tödlichen Verlauf von COVID-19 aufweisen. [Hieran schließen sich die Gruppen der Menschen mit Down-Syndrom an, gefolgt von den 70 bis 79 Jahre alten Personen und den DialysepatientInnen](#) (s. [Tab. 7](#)).

10.1.3. Schwangere bzw. deren enge Kontaktpersonen

Schwangere und Frauen im Wochenbett, die an COVID-19 erkrankt waren, zeigten laut einem systematischen Review, der 192 Beobachtungsstudien aus USA, China, Europa, Israel, Japan, Brasilien, Mexiko und weiteren Ländern einschloss, seltener Fieber und Gliederschmerzen als nicht-schwangere COVID-19-Patientinnen derselben Altersgruppe. Im Gegensatz dazu hatten sie aber häufiger einen schweren Infektionsverlauf, der die Versorgung auf einer Intensivstation (gepooltes Odds Ratio (gOR)

2,13; 95 % KI: 1,53–2,95) und eine invasive Beatmung notwendig machte (gOR 2,59; 95 % KI: 2,28–2,94). Bestehende Komorbiditäten (z. B. Hypertonus, Diabetes mellitus) sowie höheres mütterliches Alter und Adipositas sind Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf bei Schwangeren.¹⁸⁵ Bezüglich Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf wurden 95 Studien mit insgesamt 54.943 Schwangeren und 9.466 Neugeborenen ausgewertet. Schwangere Frauen mit COVID-19 hatten häufiger Frühgeburten (<37 SSW; gOR 1,47; 95 % KI: 1,14–1,91) im Vergleich zu Müttern ohne diese Erkrankung in der Schwangerschaft; die Rate der Neugeborenen, die auf einer neonatologischen Intensivstation betreut werden mussten, war hierbei erhöht (gOR 4,89; 95 % KI: 1,87–12,81).¹⁸⁵ Eine vertikale Transmission auf das Kind wurde in Einzelfällen beschrieben,^{185,186} scheint jedoch nach derzeitiger Datenlage eher selten vorzukommen.¹⁸⁷

Da die Impfstoffe zumindest initial nicht für Schwangere zugelassen sein werden, sollte in Erwägung gezogen werden, enge Kontaktpersonen von Schwangeren, insbesondere deren PartnerInnen, zu impfen, um die Schwangeren indirekt zu schützen. Bei einer Geburtskohorte von 778.100/Jahr (abzüglich der Mehrlingsgeburten¹⁸⁸) bestünde für mindestens 750.000 enge Kontaktpersonen zu Schwangeren eine Impfindikation.

10.2. Personen mit einem erhöhten arbeitsbedingten Infektionsrisiko

Personen, die berufsbedingt enge Kontakte mit anderen Menschen nicht vermeiden können, sind einem erhöhten Expositionsrisiko ausgesetzt. Das Risiko variiert jedoch je nach Arbeitsbereich und Tätigkeit erheblich. Insgesamt gibt es zum Expositionsrisiko der einzelnen Berufsgruppen keine gute Studienlage, für viele Berufsgruppen sind gar keine Daten vorhanden. Bei fehlender Evidenz wurde die Rationale für die einzelnen zu impfenden Gruppen durch ExpertInnenkonsens erzielt. Die Beurteilung, welche Personen im konkreten Einzelfall an ihrem Arbeitsplatz ein besonders hohes Expositionsrisiko oder eine besondere Nähe zu vulnerablen Gruppen haben, sollte im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung durch den Arbeitgeber unter Einbeziehung der Betriebsärzte erfolgen.

Risiken (Alter und Vorerkrankungen)	Hospitalisierung				Mortalität				Risiko- stufe
	Schätzer	Wert	95 %-KI		Schätzer	Wert	95 %-KI		
Alter ≥ 80 Jahre	OR	4,5	3,6	5,6	pOR	16,9	5,16	55,6	1
Down-Syndrom	HR	4,94	3,6	6,7	HR	10,4	7,08	15,2	2
Alter 70–79 Jahre	OR	4,8	3,9	5,9	pOR	7,4	2,97	18,4	2
Chronische Nierenerkrankung, dialysepflichtig					HR	5,1	3,09	8,41	2
Leberzirrhose					pOR	4,31	1,78	10,4	3
Organtransplantierte	OR	2,7	1,3	5,4	OR	4,2	1,6	11,4	3
Psychiatrische Erkrankungen*	OR	2,1	1,2	3,7	OR	2,9	1,3	6,6	3
Alter 60–69 Jahre	OR	1,6	1,4	2	pOR	2,8	1,63	4,9	3
Solide Tumorerkrankungen, nicht in Remission					pOR	2,77	0,95	8,06	3
Interstitielle Lungenerkrankung					OR	2,17	1,76	2,68	3
Demenz	pOR	1,31	0,32	5,37	pOR	2,07	1,57	2,72	3
Diabetes mellitus (HbA1c ≥ 58 mmol/ mol bzw. ≥ 7,5 %)					HR	1,95	1,83	2,08	3
COPD und andere, ähnlich schwere chronische Lungenerkrankungen	pOR	1,76	1,29	2,4	pOR	1,89	1,18	3,05	3
Adipositas (BMI > 30)	pOR	1,94	1,7	2,2	pOR	1,8	1,4	2,4	3
Chronische Lebererkrankung	RR	1,3	1,1	1,6	pOR	1,74	1,09	2,76	3
Aktive maligne hämatologische Erkrankungen					HR	1,74	1,28	2,37	3
Chronische Nierenerkrankung	pOR	1,95	1,3	2,9	pOR	1,6	1,3	1,8	3
HIV-Infektion					pHR	1,49	1,09	2,02	4
Zerebrovaskuläre Erkrankungen/ Apoplex	pOR	1,3	1,0	1,6	pOR	1,44	0,9	2,3	4
Herzinsuffizienz	pOR	2,13	1,24	3,67	pOR	1,41	1,19	1,68	4
Koronare Herzkrankheit	pOR	1,29	1,11	1,51	pOR	1,40	1,14	1,73	4
Arrhythmie/Vorhofflimmern	pOR	1,41	1,17	1,7	pOR	1,37	1,17	1,61	4
Diabetes mellitus (HbA1c < 58 mmol/mol bzw. < 7,5 %)	pOR	1,95	1,72	2,2	HR	1,31	1,24	1,37	4
Krebserkrankungen in Remission	pOR	1,18	1,0	1,38	pHR	1,23	1,15	1,31	4
Rheumatische Erkrankungen	pOR	1,37	1,08	1,73	OR	1,2	0,78	1,85	4
Autoimmunerkrankungen	HR	1,08	1,0	1,17	pHR	1,19	1,07	1,33	4
Chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED)	RR	1,11	0,8	1,51	HR	1,18	0,34	4,04	4
Andere chronische neurologische Erkrankungen					pHR	1,18	1,08	1,28	4
Arterielle Hypertonie	pOR	1,51	1,27	1,81	pOR	1,09	0,94	1,26	4
Asthma bronchiale	pOR	1,32	0,89	1,97	pOR	0,84	0,67	1,05	4

Tab. 7 | Effektschätzer für die Risiken von Alter und Vorerkrankungen für die COVID-19-assoziierte Hospitalisation (links) und Mortalität (rechts; sortiert nach Größe des Effektschätzers für Mortalität)

OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, pOR = pooled Odds Ratio; pHR = pooled Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko

* Bipolare Störung, Schizophrenie und schwere Depression

10.2.1. Personal in medizinischen Einrichtungen

Laut dem Statistischen Bundesamt sind in Deutschland etwa 5 Mio. Menschen in medizinischen Einrichtungen tätig. In medizinischen Einrichtungen besteht ggf. ein erhöhtes Risiko der Übertragung von Infektionskrankheiten. Zu diesen Einrichtungen zählen Krankenhäuser, Einrichtungen für ambulantes Operieren, Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen, Dialyseeinrichtungen, Tageskliniken, Entbindungseinrichtungen, Behandlungs- oder Versorgungseinrichtungen, Arztpraxen, Zahnarztpraxen, Praxen sonstiger humanmedizinischer Heilberufe, Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes, in denen medizinische Untersuchungen, Präventionsmaßnahmen oder ambulante Behandlungen durchgeführt werden, ambulante Pflegedienste, die ambulante Intensivpflege in Einrichtungen, Wohngruppen oder sonstigen gemeinschaftlichen Wohnformen erbringen, und Rettungsdienste. Gemäß §23 Infektionsschutzgesetz müssen die Leiter von medizinischen Einrichtungen Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung von Infektionserregern treffen.

Personal in medizinischen Einrichtungen in der ambulanten und stationären Versorgung steht in vorderster Reihe im Einsatz gegen die Pandemie. COVID-19-Erkrankungen und -Todesfälle unter medizinischem Personal werden weltweit berichtet und stellen neben den individuellen persönlichen und familiären, teilweise schwerwiegenden Auswirkungen eine Herausforderung für die **Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung** dar.¹⁸⁹ Die Funktionsfähigkeit von medizinischen Einrichtungen wird, zum einen direkt durch Infektionen beim Personal, zum anderen durch die dann ggf. erforderlichen weiteren Schutzmaßnahmen (Quarantäne von Kontaktpersonen) erheblich beeinträchtigt. Diese können zu Praxis-, Abteilungs- oder Stationsschließungen führen. Die persönliche Schutzausrüstung (PSA) reduziert zwar das Infektionsrisiko, das Tragen derselben kann jedoch mit einer erheblichen Belastung und u. U. Arbeiterschweren verbunden sein.

Es ist davon auszugehen, dass Vorerkrankungen, die mit einem schweren Verlauf von COVID-19-assoziert sind, im selben Maße bei medizinischem Personal auftreten wie unter der übrigen Bevölke-

rung in den gleichen Altersgruppen. Personen, die in medizinischen Einrichtungen arbeiten, haben zusätzlich zum Risiko, sich im privaten Umfeld zu infizieren, während der Berufsausübung ein erhöhtes Infektionsrisiko.^{190,191} Es besteht eine große Variabilität hinsichtlich ihres **arbeitsbedingten Expositionsrisikos** aufgrund unterschiedlicher Einsatzbereiche^{192,193} und Tätigkeiten.¹⁹⁰ Ein hohes (z. B. Zahnärzte) oder besonders hohes Expositionsrisiko gegenüber SARS-CoV-2 kann bei der intensivmedizinischen Betreuung von COVID-19-PatientInnen,¹⁹² in Notaufnahmen¹⁹³ und beim Ausüben aerosolgenerierender oder gesichtsnaher Tätigkeiten^{192,194–196} sowie bei der Betreuung von bislang unerkannten SARS-CoV-2 infizierten PatientInnen bestehen.

Medizinisches Personal kann zur Transmission von SARS-CoV-2 in Krankenhaus, Praxis oder bei anderen Kontakten beitragen. Das Risiko der Transmission ist insbesondere zum **Schutz von besonders vulnerablen Patientengruppen**, wie sie z. B. in der Geriatrie, Palliativmedizin, Onkologie oder in der Behandlung schwer immunsupprimierter PatientInnen anzutreffen sind, zu bedenken.

Unter Berücksichtigung aller drei Aspekte (Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung, Schutz von Personen mit einem hohen Expositionsrisiko und Schutz von vulnerablen Patientengruppen) wurden nach ExpertInnenkonsens für das Personal in medizinischen Einrichtungen Untergruppen gebildet, denen eine unterschiedliche Priorität für eine Impfung eingeräumt werden soll (s. Tab. 8).

10.2.2. Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Pflege sowie andere in Pflegeeinrichtungen Tätige

Ende Dezember 2017 wurde die ambulante Pflege in Deutschland durch 14.100 Pflegedienste mit 390.300 Beschäftigten gewährleistet und die vollbeziehungsweise teilstationäre Pflege von etwa 14.500 Pflegeheimen mit 764.600 Beschäftigten.

Beschäftigte in Alten- und Pflegeheimen und Pflegekräfte in der ambulanten Versorgung haben aufgrund des direkten Kontaktes mit Pflegebedürftigen ein hohes Risiko, sich zu infizieren bzw. eine unerkannte eigene SARS-CoV-2-Infektion auf die zu Pflegenden zu übertragen. Sie können bei den not-

wendigen Pflegemaßnahmen die Kontaktbeschränkungs- und Infektionsschutzmaßnahmen nicht immer einhalten, da enger Personenkontakt im Rahmen der Pflege unerlässlich ist.

Nach Ergebnissen der deutschlandweiten Befragung zur Situation in der Langzeitpflege ist das SARS-CoV-2-Infektionsrisiko der Beschäftigten gegenüber der Normalbevölkerung 6-fach erhöht.¹⁹⁷ Fast jedes fünfte Pflegeheim und jeder zehnte ambulante Pflegedienst sind von COVID-19-Erkrankungsfällen bei Mitarbeitenden betroffen. Die Personalsituation in der stationären und ambulanten Pflege war bereits vor Beginn der COVID-19-Pandemie angespannt. Der Personalmangel hat sich durch den Personalausfall von an COVID-19 erkrankten MitarbeiterInnen noch verstärkt.

Neben den regulär Beschäftigten in der teil- und vollstationären Pflege gibt es weitere Personen, die die Einrichtungen regelmäßig betreten und auch als mögliche Infektionsquelle in Betracht kommen und eine Infektionskette auslösen können. Zudem kann diese Personengruppe auch eine Infektion von Institution zu Institution tragen, da meist mehrere Pflegeheime in ihrem Versorgungsgebiet liegen. Zu dieser Gruppe gehören beispielsweise Mitarbeitende in der Spezialisierten Ambulanten Palliativversorgung (SAPV), Fußpflegepersonal, FriseurInnen, die SeelsorgerInnen etc.

10.2.3. LehrerInnen in Schulen und ErzieherInnen in Kindertagesstätten (Kita)

Laut dem Statistischen Bundesamt sind in Deutschland etwa 800.000 LehrerInnen und 600.000 Kindertagesstätten (Kita)-ErzieherInnen tätig. LehrerInnen und ErzieherInnen in Schulen und Kitas spielen eine zentrale Rolle als Garanten des Rechts der Kinder und Jugendlichen auf Bildung, Teilhabe, Förderung und Betreuung. Schul- bzw. Kitaschließungen stehen diesem Recht entgegen. Weitestgehende Aufrechterhaltung des Regelbetriebs und Prävention von SARS-CoV-2-Ausbrüchen in Kitas und Schulen haben daher eine hohe gesellschaftliche Priorität.¹⁹⁸ Gleichzeitig muss das Infektionsrisiko für LehrerInnen und ErzieherInnen so gering wie möglich gehalten werden. Es ist davon auszugehen, dass Vorerkrankungen, die mit einem schweren Verlauf von COVID-19-assoziiert sind, im selben Maße unter LehrerInnen und ErzieherInnen auftreten wie unter der übrigen Bevölkerung in den gleichen Altersgruppen. In einer Stellungnahme legt die Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ e.V.) dar, wie durch die Einhaltung der für Schulen und Kitas erstellten Hygienepläne und Maßnahmenkataloge das Risiko einer Ansteckung für das Personal deutlich reduziert werden kann.¹⁹⁸

Die Rolle von Kindern und Jugendlichen für die Übertragung von SARS-CoV-2 ist nicht abschlie-

Personal in medizinischen Einrichtungen	Beispiele für Tätigkeitsbereiche/Personengruppen	Stufe
mit besonders hohem Expositionsrisiko	Notaufnahmen; medizinische Betreuung von COVID-19-PatientInnen; Rettungsdienst; Beschäftigte aus Bereichen, in denen aerosolgenerierende Tätigkeiten an COVID-19-PatientInnen durchgeführt werden, z. B. In- und Extubation, Bronchoskopie, Laryngoskopie	1
mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen	Einrichtungen der Altenpflege; Einrichtungen die schwer immunsupprimierte/onkologische/transplantierte PatientInnen betreuen; Palliativmedizin; mobile Impfteams	1
mit hohem Expositionsrisiko	Infektionsstationen; hausärztliche und pädiatrische Praxen; KV-Notdienst; Transport von NotfallpatientInnen; HNO-, Augen-, Zahn-Klinik oder -Praxis (enge Kontakte, dokumentierte Infektionsfälle bei med. Personal); Personal in Abstrichzentren; med. Personal des ÖGD mit PatientInnenkontakt	2
mit moderatem Expositionsrisiko	Anderes medizinisches Personal in der ambulanten und stationären Versorgung mit Patientenkontakt und Kontakt zu Schwangeren, Blutspendepersonal, Reinigungspersonal in Kliniken und Praxen, Personal der stationären Impfzentren	3
in relevanten Positionen zur Aufrechterhaltung der Krankenhausinfrastruktur, Öffentlicher Gesundheitsdienst	Tätige in der IT oder Krankenhaus- bzw. Medizintechnik, Personal des ÖGD ohne PatientInnenkontakt	3
mit geringem Expositionsrisiko	Personal, das keine PatientInnen mit (Verdacht auf) Infektionskrankheiten betreut und keine aerosolgenerierenden Tätigkeiten durchführt; Laborpersonal	4

Tab. 8 | Beispiele für Personal in medizinischen Einrichtungen nach Tätigkeitsbereichen und dessen Priorität für eine COVID-19-Impfung

ßend geklärt. Ob sie dadurch, dass sie häufiger asymptomatisch sind und ein geringeres Ausatemvolumen haben, weniger infektiös als Erwachsene sind, lässt sich aktuell nicht sagen. In Deutschland werden derzeit mehrere SARS-CoV-2-Seroprävalenzstudien unter Kindern und Jugendlichen durchgeführt, um den Anteil der Kinder und Jugendlichen am Infektionsgeschehen in Deutschland zu bestimmen.¹⁹⁹ Zwischenergebnisse zu 2.466 Kindern und deren Eltern aus einer Studie aus Baden-Württemberg zeigen, dass die Seroprävalenz mit zunehmendem Alter zunimmt: bei den 1–5-Jährigen lag sie bei 0,6 %, bei den 6–10-Jährigen bei 0,9 % und bei den Eltern bei 1,8 %.²⁰⁰ Bei einer ähnlichen Untersuchung in Sachsen wurde eine Seroprävalenz von 0,7 % bei 1.538 Schülern der Klassenstufen 8–11 bestimmt.²⁰¹ Unter 507 LehrerInnen derselben Schulen betrug die Seroprävalenz nur 0,2 %.²⁰¹

Nach Einschätzung der DAKJ besteht bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen eine geringere Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen. Zumindest jüngere Kinder (< 14 Jahren) übertragen das Virus seltener als Erwachsene auf andere Personen.¹⁹⁸ Des Weiteren postulieren die Autoren unter Berufung auf Studien aus Irland²⁰² und Australien,²⁰³ dass „Lehrer in Schulen und das Personal in Kitas in diesen Einrichtungen bei Einhaltung von basalen Hygienemaßnahmen nur ein geringes Ansteckungsrisiko durch Kontakte zu potentiell infizierten Kindern haben. Dieses Risiko ist im Vergleich zu dem Risiko einer Ansteckung durch Kontakte zu erwachsenen SARS-CoV-2-infizierten Menschen in der Öffentlichkeit oder im privaten Bereich nicht erhöht“.¹⁹⁸

10.2.4. Beschäftigte im Einzelhandel

In Deutschland sind laut dem Statistischen Bundesamt 3,1 Mio. Personen im Einzelhandel tätig.

Beschäftigte im Einzelhandel für Lebensmittel und Drogeriewaren zählen zu den Personen, die auch während der Pandemie und während Zeiten weitreichender Schließungen in anderen Bereichen konstant weiter an ihrem angestammten Arbeitsplatz arbeiten und entsprechend Kontakt zu zahlreichen Menschen haben müssen. Sie leisten einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung des öffentlichen Lebens. Weder für den Einzelhandel für Lebensmit-

tel und Drogeriewaren noch für andere Branchen liegen Daten aus Deutschland zu Übertragungen von SARS-CoV-2 oder zum Expositionsrisiko der Beschäftigten vor. Die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) hat eine „Risikoschätzung zur Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 bei Beschäftigten im Einzelhandel für Lebensmittel und Drogeriewaren“ publiziert.²⁰⁴ In Deutschland sind etwa 780.000 Personen im Einzelhandel für Lebensmittel und Drogeriewaren tätig. Für die Einschätzung des Infektionsrisikos wurden Daten aus anderen Bereichen herangezogen. Nach Einschätzung der BAuA wird das Infektionsrisiko maßgeblich von der Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen in der Bevölkerung bestimmt und hängt zudem von der Art, Frequenz und Dauer der Kundenkontakte ab. Durch viele eher kurzzeitige Kontakte kommt es auch in Ausbruchssituationen nicht zwangsläufig zu Hochrisikokontakten.²⁰⁴

Seit Beginn der Pandemie sind für alle Bereiche des Einzelhandels weitreichende Schutzmaßnahmen eingeführt worden, die das Infektionsrisiko für die dort Tätigen senken (Plexiglasschutzscheiben an der Kasse, Verpflichtung zum Tragen einer Mund-Nasen-Bedeckung für Kunden und Personal, Begrenzung der Personen, die sich gleichzeitig in einem Geschäft aufhalten dürfen).

10.3. Öffentlicher Gesundheitsdienst und weitere Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur

10.3.1. Öffentlicher Gesundheitsdienst (ÖGD)

Der ÖGD leistet unverzichtbare Arbeit, unter anderem bei der Bekämpfung der Pandemie. Im ÖGD sind ca. 17.000 Personen tätig. In Deutschland gibt es rund 400 lokale Gesundheitsämter. Während beispielsweise die in COVID-19-Abstrichstellen Tätigen der Gesundheitsämter einem hohen Expositionsrisiko für SARS-CoV-2 ausgesetzt sind, haben Ärzte, Zahnärzte und medizinisches Fachassistentenpersonal, die in Gesundheitsämtern Untersuchungen und Behandlungen sowie Prävention einschließlich Impfungen durchführen, ein vergleichbares Expositionsrisiko wie Hausärzte. Medizinisches Personal der Gesundheitsämter ist besonders auch in den Wohnungen der zu versorgenden Menschen tätig, vor allem in sozialen Schwerpunktbereichen. Das

betrifft zum Beispiel den Kinderschutz und Kriseninterventionen in der Psychiatrie.

Darüber hinaus nimmt der ÖGD eine Vielzahl von Aufgaben zur Aufrechterhaltung des öffentlichen Lebens wahr. Beispielfähig ist auf die Überwachung von Krankenhäusern und Arztpraxen, Kindertagesstätten, Schulen und Pflegeeinrichtungen hinzuweisen, aber auch auf die Sicherstellung der Trinkwasserqualität, den umweltbezogenen Gesundheitsschutz und auf vielfältige Beratungsangebote für in verschiedener Hinsicht bedürftige Menschen.

Die Aufgaben des Infektionsschutzes sind ein umschriebener Teilbereich des Profils eines jeden Gesundheitsamtes. Die Meldung von COVID-19-Fällen erfolgt an die Gesundheitsämter, die dann die entsprechenden Nachforschungen einleiten und Maßnahmen ergreifen. Die Komplettierung und Übermittlung der Daten zu den Fällen, die Nachverfolgung und das Management von Kontaktpersonen, die Inspektion von Einrichtungen, deren Beratung und die Überprüfung der Hygienepläne derselben sind nur einige der Aufgaben der Gesundheitsämter, denen während der Pandemie besondere Bedeutung zukommt. Der stark gestiegene Umfang der Aufgaben während der Pandemie hat zu einem Personalengpass geführt, der gegenwärtig auch durch Rekrutierung fachfernen Personals nur teilweise kompensiert werden kann und die Nachverfolgung von COVID-19-Fällen einschränkt.

10.3.2. Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur

Diverse Gruppen können nach dem Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe zur kritischen Infrastruktur gerechnet werden.²⁰⁵ Im Folgenden wird exemplarisch auf 3 Berufsgruppen eingegangen.

Polizei: In Deutschland sind ca. 334.000 Menschen bei der Polizei tätig.²⁰⁶ Für die Aufrechterhaltung der öffentlichen Ordnung hat die Polizei eine zentrale Rolle. Das Expositionsrisiko gegenüber SARS-CoV-2 ist je nach Tätigkeit und Einsatzgebiet sehr variabel. Direkter Personenkontakt ist zur Erfüllung der Aufgaben teilweise unvermeidbar.

Feuerwehr: 33.549 Personen sind in Deutschland bei der Berufs- und 997.603 bei der Freiwilligen

Feuerwehr tätig.²⁰⁷ Die Einsatzkräfte können auf verschiedenste Art in Kontakt mit Personen kommen, bei denen der Verdacht einer SARS-CoV-2-Infektion besteht oder die bereits erkrankt sind, zum Beispiel im Rahmen von Erstversorgungen, technischen Rettungen oder Amtshilfe für Gesundheitsbehörden.

Persönliche Schutzkleidung kann das Infektionsrisiko deutlich senken, sofern sie korrekt getragen wird.

Öffentlicher Personennahverkehr (ÖPNV): Der Verband Deutscher Verkehrsunternehmen e. V. (VDV) hat in einer Presserklärung am 29.10.2020 mitgeteilt, dass laut einer aktuellen Umfrage unter MitarbeiterInnen im ÖPNV nur eine sehr geringe Zahl an SARS-CoV-2-Infektionen aufgetreten ist.²⁰⁸ Bei den fast 80.000 Beschäftigten sind seit Beginn der Pandemie 233 bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen registriert worden. Der Anteil ist mit 0,29% etwa halb so hoch wie der Wert für die Gesamtbevölkerung zu diesem Zeitpunkt (0,54%; Stand: 27.10.2020). Dies bestätigt nationale und internationale Untersuchungen, die feststellen, dass die Ansteckungsgefahr für Beschäftigte im ÖPNV gering ist und die Infektionsschutzmaßnahmen wie Maskenpflicht, Schutzwände und regelmäßiges Lüften wirksam sind.

10.4. Personengruppen, die aufgrund ihrer Wohn-, Lebens- und/oder Arbeitsverhältnisse besonders gefährdet sind

10.4.1. BewohnerInnen von Alten- und Pflegeheimen und ambulant betreute Pflegebedürftige

Vor allem ältere und pflegebedürftige Menschen sind bei einer Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus von schweren Krankheitsverläufen und einer hohen Mortalität betroffen. Nach Analysen der London School of Economics gehen etwa die Hälfte (46 %) der COVID-19-Todesfälle in Europa auf Verstorbene in Pflegeheimen zurück.²⁰⁹ Laut der Pflegestatistik des Statistischen Bundesamtes waren in Deutschland Ende 2017 3,41 Mio. Menschen pflegebedürftig. Etwa 2,59 Mio. (76 %) aller Pflegebedürftigen wurden zu Hause versorgt; davon wurden 68 % durch Angehörige gepflegt und 32 % durch ambulante Pflegedienste. Ambulante PflegedienstmitarbeiterInnen betreuen gleichzeitig im Schnitt 59 Pflegebedürftige. Im Dezember 2017 waren 81 % der Pflege-

bedürftigen ≥ 65 Jahre alt, 35 % waren ≥ 85 Jahre alt. Die Mehrheit (63 %) der Pflegebedürftigen war weiblich. Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit pflegebedürftig zu sein, von 6 % bei den 70–74-Jährigen auf 71 % bei den > 90 -Jährigen. Es werden in Deutschland 0,82 Mio. Pflegebedürftige (24 %) in Pflegeheimen vollstationär betreut. Pro Pflegeheim werden im Durchschnitt 64 Pflegebedürftige betreut.

Verschiedene Gründe sind für die Ausbreitung von SARS-CoV-2-Infektionen in Alten- und Pflegeeinrichtungen verantwortlich. Obwohl inzwischen ausreichend persönliche Schutzausrüstung für BewohnerInnen und Beschäftigte verfügbar ist, sind BewohnerInnen ungeübt in der Verwendung oder können aufgrund einer häufig begleitenden Demenz die empfohlenen Infektionsschutzmaßnahmen nur ungenügend befolgen. Um das Infektionsrisiko weiter zu senken, haben viele Pflegeinstitutionen neben den internen Kontaktbeschränkungen auch die Zugangsmöglichkeiten für BesucherInnen eingeschränkt. Allerdings zeigt sich, dass die Isolation für die BewohnerInnen schädlich ist und die Sterblichkeit erhöht.²¹⁰

Aufgrund eingeschränkter Testkapazitäten war es bisher nicht möglich, Angestellte oder BesucherInnen engmaschig zu testen, und es ist kaum vermeidbar, dass symptomlose oder symptomarme Beschäftigte unbemerkt den Erreger in die Einrichtung eintragen. Sobald SARS-CoV-2 in eine Einrichtung eingedrungen ist, ist die weitere Ausbreitung schwer zu kontrollieren und eine Unterbrechung der Infektionsketten kaum zu erreichen. Dies hat zur Folge, dass in relativ kurzer Zeit zum Teil große Ausbrüche mit einem hohen Anteil an Schwerstkranken entstehen.

BewohnerInnen von Alten- und Pflegeheimen haben daher gegenüber Personen desselben Alters, die nicht in einer Einrichtung leben, ein deutlich erhöhtes Risiko sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren und aufgrund ihres hohen Alters ein höheres Risiko für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf. Eine kanadische Studie untersuchte in Ontario das Risiko an COVID-19 zu sterben bei BewohnerInnen im Alter > 69 Jahren in Alten- und Pflegeheimen im Vergleich zu Personen desselben Alters, die nicht insti-

tionell versorgt wurden.²¹¹ Das Risiko an COVID-19 zu versterben war um das 13,1-fache (95% KI: 9,9–17,3) erhöht bei BewohnerInnen in Pflegeeinrichtungen im Vergleich zu Personen desselben Alters, die nicht in Pflegeeinrichtungen lebten.

Vergleicht man die Größe der nach IfSG übermittelten COVID-19-Ausbrüche in Deutschland, stellt man fest, dass Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen sowie in Seniorentagesstätten neben Ausbrüchen in Flüchtlings- und Asylbewerberheimen am größten sind. Die durchschnittliche Anzahl an Fällen bei Ausbrüchen in Alters- und Pflegeheimen beträgt nach einer Auswertung des RKI zu COVID-19-Ausbrüchen in Deutschland 18,8 Fälle. Der Anteil der PatientInnen bei Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen, die aufgrund der COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden, beträgt (bezogen auf alle Fälle unabhängig von der Vollständigkeit der Angaben zur Hospitalisierung) 18 % und der Anteil der Pflegebedürftigen, die versterben, beträgt 19 %.²¹²

Das Institut für Public Health und Pflegeforschung (IPP) und das SOCIUM Forschungszentrum für Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen haben im Frühjahr 2020 eine deutschlandweite Befragung in einer Stichprobe von Einrichtungen der (teil)stationären und ambulanten Langzeitpflege zur Situation der Langzeitpflege in Deutschland während der COVID-19-Pandemie durchgeführt.¹⁹⁷ In Bezug auf zentrale Strukturmerkmale entspricht die Auswahl der bundesweiten Verteilung. Auf Basis der durchgeführten Hochrechnungen wird der Anteil der Pflegebedürftigen, die an COVID-19 verstorben sind, an allen bundesweiten COVID-19-Todesfällen auf mehr als 60 % geschätzt. Dabei entfallen 49 % auf BewohnerInnen von Pflegeheimen und 12 % auf Versorgte in der ambulanten Pflege. Bemerkenswert ist, dass ihr Anteil an allen infizierten Personen insgesamt nur 8,5 % (7 % plus 1,5 %) ausmacht. Fast jedes fünfte Pflegeheim und jeder zehnte ambulante Pflegedienst sind darüber hinaus von Erkrankungsfällen bei Mitarbeitenden betroffen.

10.4.2. Personen mit einer Demenz oder anderen kognitiven Störungen und Tätige in Einrichtungen, in denen diese Personen betreut werden

In Deutschland leben laut der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. ca. 1,6 Mio. Menschen mit Demenz²¹³ und laut dem Statistischen Bundesamt ca. 1,7 Mio. Menschen mit geistiger oder seelischer Behinderung oder zerebralen Störungen.²¹⁴ Viele PatientInnen mit Demenz und anderen kognitiven Störungen leiden an Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Sprache, des Urteilsvermögens, an Distanzlosigkeit und mangelnder Affektkontrolle, die es für sie schwer bzw. unmöglich machen, die Infektionsschutzmaßnahmen wie Kontaktbeschränkungen, Abstandhalten, regelmäßige Händehygiene und die Benutzung von Masken zu verstehen und einzuhalten. Sie haben dadurch ein erhöhtes SARS-CoV-2-Infektionsrisiko. Hinzu kommt ein erhöhtes Expositionsrisiko, wenn diese Personen in Institutionen, wie Pflegeheimen, heilpädagogischen Einrichtungen oder Wohngruppen, untergebracht sind oder in Werkstätten oder Schulen für behinderte Menschen Zeit verbringen. In diesen Institutionen der gemeinschaftlichen Unterbringung bzw. des gemeinsamen Aufenthaltes und anderen Angeboten der Eingliederungshilfe ist das Ausbruchsrisko deutlich erhöht. Das erhöhte Infektionsrisiko betrifft sowohl BewohnerInnen als auch Personen, die in diesen Einrichtungen in engem Kontakt zu den BewohnerInnen tätig sind (z. B. ErzieherInnen, SozialpädagogInnen, ErgotherapeutInnen, PhysiotherapeutInnen, betreuende ÄrztInnen).

Laut einer US-amerikanischen Studie haben Menschen mit geistiger Behinderung, die in Einrichtungen leben, ein deutlich erhöhtes Risiko an COVID-19 zu erkranken (7.841 Fälle/100.000 Einw. unter Menschen mit geistiger Behinderung versus 1.910 Fälle/100.000 Einw. bei Menschen ohne geistige Behinderung) und zu versterben (1.175/100.000 Einw. versus 151/100.000 Einw.).²¹⁵ Eine prospektive Bevölkerungsstudie in Großbritannien wertete die Daten von 389.620 ProbandInnen aus. Betrachtet wurde der Zeitraum von März bis Mai 2020, eine Zeitspanne, in der eine COVID-19-Diagnose in Großbritannien in der Regel ausschließlich bei hospitalisierten, schwer erkrankten PatientInnen erfolgte. Als signifikante Risikofaktoren für die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 wurden Erkrankun-

gen wie die Alzheimerkrankheit (OR: 2,29; 95 % KI: 1,25–4,16), andere Demenzformen (OR: 2,16; 95 % KI: 1,36–3,42) und weitere kognitive Störungen (OR: 1,90; 95 % KI: 1,24–2,90) identifiziert.²¹⁶ Weitere Studien belegen, dass die Diagnose einer Demenz, insbesondere bei weit fortgeschrittener Erkrankung und unabhängig vom Alter ein prognostisch ungünstiger Risikofaktor für die Mortalität von COVID-19-PatientInnen ist.^{217–219} Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die Untersuchungen von Kuo et al., die zeigten, dass der Genotyp ApoE e4, ein bekannter Risikofaktor für Demenz und Alzheimerkrankheit, ebenfalls mit dem erhöhten Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung assoziiert ist.²²⁰

10.4.3. BewohnerInnen und Tätige in Erstaufnahmeeinrichtungen und Gemeinschaftsunterkünften für Asylsuchende

Die engen Lebensverhältnisse in Erstaufnahmeeinrichtungen und Gemeinschaftsunterkünften für Asylsuchende führten zu vielen Ausbrüchen mit einer hohen Zahl infizierter Personen.²²¹ Die durchschnittliche Anzahl an Fällen bei Ausbrüchen in solchen Unterkünften beträgt nach einer Auswertung des RKI zu COVID-19-Ausbrüchen in Deutschland 20,8 Fälle.²²² In Folge dieser Ausbrüche werden zum Teil sehr drastische Maßnahmen, wie Massenquarantäne und polizeiliche Bewachung von Gebäuden, ergriffen. Durch derlei Maßnahmen besteht eine erhebliche Gefahr der Re-Traumatisierung dieser ohnehin vulnerablen Population. Asylsuchende haben aufgrund von sprachlichen Barrieren oftmals einen schlechteren Zugang zu medizinischer Versorgung als die Allgemeinbevölkerung. Dies kann dazu beitragen, dass Grunderkrankungen in dieser Bevölkerungsgruppe unerkannt bleiben. Derzeit leben in Deutschland etwa 200.000 Personen in Erstaufnahmeeinrichtungen und Gemeinschaftsunterkünften für Asylsuchende.²²²

10.4.4. BewohnerInnen und Tätige in Obdachlosenunterkünften

Die Bundesarbeitsgemeinschaft Wohnungslosenhilfe e.V. gibt in ihrer aktuellsten Schätzung (2018) eine Gesamtzahl von etwa 237.000 wohnungslosen Menschen in Deutschland an.⁴² Obdachlosigkeit ist mit einem schlechteren Gesundheitszustand und einem erhöhten Risiko für Infektionen assoziiert.²²³ Grund dafür sind sowohl die gesundheitsschäd-

lichen Lebensbedingungen auf der Straße als auch ein häufig eingeschränkter Zugang zur medizinischen (Regel-)Versorgung (durch u. a. fehlenden oder unklarer Versicherungsstatus, Scham, Vertrauensdefizite, Diskriminierung, zu große Entfernungen, körperliche oder psychische Beeinträchtigung sowie Sprachbarrieren^{224,225}). Die Lebensbedingungen auf der Straße erschweren zudem das Einhalten der Abstands- und Hygieneregeln und den Zugang zu Informationen. Viele obdachlose Menschen sind sehr mobil, haben einen eingeschränkten Zugang zu Testangeboten und übernachten in Not- oder Gemeinschaftsunterkünften, in denen das Ausbruchspotential hoch ist.²²⁶ Aus den USA gibt es zahlreiche Berichte über Ausbrüche in diesen Unterkünften,^{227–229} bei denen sowohl BewohnerInnen als auch Personal mit teilweise sehr hohen Erkrankungs-raten (bis 36%)²²⁷ betroffen waren. All dies macht obdachlose Menschen zu einer für eine COVID-19-Infektion vulnerablen Population, für die Screening, Quarantäne, Isolierung und Behandlung eine Herausforderung darstellen.²³⁰

10.4.5. Personen, bei den aufgrund ihrer Arbeits- oder Lebensumstände ein signifikant erhöhtes Risiko einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 besteht

Übertragungen von COVID-19 werden an Arbeitsplätzen vermehrt beobachtet, an denen viele Personen gemeinsam in unzureichend mit Frischluft versorgten Räumen arbeiten, in denen Abstand halten schwierig oder unmöglich ist und/oder Schutzkleidung nicht oder nicht korrekt getragen wird, z. B. in der fleischverarbeitenden Industrie, in Verteilzentren von Paketdiensten.

Besonders gut beschrieben sind, sowohl für Deutschland²³¹ als auch international,^{232–234} COVID-19-Ausbrüche unter Beschäftigten in der fleischverarbeitenden Industrie. In diesen Ausbrüchen traten zum Teil sehr viele Fälle auf.²³⁵ In einzelnen Betriebsteilen, vor allem in Zerlegebetrieben, wurden aus einem großen Ausbruch in Deutschland Infektionsprävalenzen von > 60% berichtet (persönliche Kommunikation C. Frank, RKI, 29.10.2020).

Wenig Platz zwischen den Arbeitsplätzen, lange Verweildauern an derselben Position, körperliche Arbeit und mangelhafter oder fehlender Luftaus-

tausch werden als Hauptfaktoren für die vielen Übertragungen genannt.^{231,234,235} Kühle Temperaturen scheinen ebenfalls die Transmission von SARS-CoV-2 zu begünstigen.^{236,237}

Zu den Bedingungen am Arbeitsplatz kommt hinzu, dass in diesen Niedriglohn-Bereichen oftmals Menschen arbeiten, die Verträge mit kurzen Laufzeiten und unzureichender sozialer Absicherung haben, was dazu führt, dass sie sich ggf. seltener krankmelden und stattdessen mit Infektionssymptomen weiterarbeiten. Außerdem leben sie oftmals in beengten Wohnverhältnissen und Gemeinschaftsunterkünften und reisen teilweise aus dem Ausland zum Arbeitsplatz über Stunden in engen Fahrgemeinschaften an. Dies betrifft zusätzlich zu den bereits genannten Gruppen auch saisonale ErntehelferInnen. Die Wohn- und Transportbedingungen können zu einem erhöhten Risiko für Übertragungen von SARS-CoV-2 in diesen Settings beitragen.²³⁵

11. Ethik

Grundsätzlich ist ein allgemeiner, gleichberechtigter Zugang zur Impfung für alle anzustreben.* Aufgrund von anfänglicher Knappheit des Impfstoffes ist jedoch eine Priorisierung bestimmter Gruppen notwendig, die vorrangig geimpft werden. Die Priorisierungsstrategie verfolgt das übergreifende ethische Ziel, möglichst viel gesundheitlichen und gesellschaftlichen Schaden durch die COVID-19-Pandemie zu verhindern. Zudem sind die Prinzipien der Selbstbestimmung, Gerechtigkeit, Solidarität und Dringlichkeit zu berücksichtigen.¹ Es darf also keine ungerechtfertigte Diskriminierung in der Priorisierung, in der Posteriorisierung oder beim Zugang zur Impfung geben. Aus diesen ethischen Grundprinzipien sowie aus der aktuellen Evidenz leiten sich die vier o. g. Impfziele ab (siehe Kapitel 9). Die Priorisierung der Gruppen innerhalb des jeweiligen Impfziels orientiert sich ebenfalls an denselben Zielen sowie an evidenzbasierten Kriterien. Insgesamt ist es auch aus ethischer Sicht wichtig zu betonen, dass der Vorschlag für die Priorisie-

* Dies gilt grundsätzlich auch global. Die STIKO erarbeitet jedoch Empfehlungen für Deutschland und klammert daher die globale Verteilung an dieser Stelle aus.

rung dynamisch verstanden und auf der Grundlage der jeweiligen Evidenz gegebenenfalls immer wieder angepasst werden muss. Des Weiteren berücksichtigt die Impfpfempfehlung ethische Anforderungen an einen fairen Entscheidungsprozess. Demnach muss das Verfahren der Impfpriorisierung transparent, konsistent und nachvollziehbar begründet sein. Zudem muss es Möglichkeiten des Feedbacks und der Revision geben. Erhebungen und öffentliche Kommunikation von Impfquoten und unerwünschten Nebenwirkungen sind zu begrüßen, da sie helfen, die ethischen Ziele zu erreichen.

12. Mathematische Modellierung

Um die Effekte einer Impfung auf Bevölkerungsebene darzustellen, wurde eine mathematische Modellierung durchgeführt. Hintergrund, Methodik und Ergebnisse sind in [Anhang 3](#) detailliert dargestellt.

Zusammenfassend zeigt das Modell, dass mit einer Priorisierung über hohes Alter in Deutschland die maximale Reduktion bzgl. Hospitalisierung und Mortalität erreicht werden kann. Dies gilt sogar bzgl. der gewonnenen Lebensjahre, obwohl die noch zu erwartenden Lebensjahre bei älteren Menschen notwendigerweise deutlich geringer sind als bei jüngeren. Bei einer Impfung von Personen über 80 Jahren ist mit den höchsten Reduktionen an Todesfällen und verlorenen Lebensjahren zu rechnen.

13. Impfstrategie und Priorisierung der zu impfenden Bevölkerungsgruppen

Mittelfristig ist es das Ziel, allen Menschen Zugang zu einer Impfung gegen COVID-19 anbieten zu können. Da zu Beginn jedoch nicht ausreichend Impfstoff für die Versorgung aller zur Verfügung stehen wird und auch die logistischen Ressourcen für eine flächendeckende Versorgung noch nicht ausreichen, muss priorisiert und stufenweise vorgegangen werden. Es ist wichtig, dass bei begrenzten Impfstoffressourcen die Impfstoffe so verteilt werden, dass bestmöglich Schäden durch die COVID-19-Pandemie verhindert werden. Um dies zu erreichen, sollen nach Einschätzung der STIKO und unter Berücksichtigung des gemeinsam mit dem Deutschen Ethikrat und der Leopoldina erstellten Positionspapiers vordringlich Personen geimpft werden, die entweder

ein besonders hohes Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf von COVID-19 aufweisen, ein besonders hohes arbeitsbedingtes Expositionsrisiko gegenüber SARS-CoV-2 haben oder aufgrund ihrer Tätigkeit in häufigem Kontakt zu besonders durch COVID-19 gefährdeten Personen stehen mit einer hohen Gefahr der Erregertransmission.

Die Matrix (s. [Tab. 9](#)) zeigt, welchen Gruppen mit welcher Priorität eine Impfung angeboten werden soll und unter welches Impfziel die einzelnen Gruppen eingeordnet werden können. Einige Gruppen werden mehrfach genannt, da ihre Impfung unterschiedliche Impfziele verfolgt. Zum Beispiel kann die Impfung von BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen zum einen schwere oder gar tödliche Erkrankungsverläufe verhindern (direkter Effekt) und zum anderen das Risiko von Ausbrüchen in diesen Einrichtungen reduzieren (indirekter Effekt durch die erhoffte Reduktion der Transmission).

Bei der Priorisierung innerhalb der COVID-19-Impfpfempfehlung der STIKO können nicht alle Krankheitsbilder oder Impfindikationen explizit genannt werden. Es obliegt daher den für die Priorisierung in den Bundesländern Verantwortlichen, in Einzelfällen Personen, die nicht ausdrücklich im Stufenplan genannt sind, angemessen zu priorisieren. Dies betrifft z. B. Personen mit seltenen, schweren Vorerkrankungen oder auch schweren Behinderungen, für die bisher zwar keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz bzgl. des Verlaufes einer COVID-19-Erkrankung vorliegt, für die aber ein deutlich erhöhtes Risiko angenommen werden muss. Dies trifft auch für Personen zu, die zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr oder nicht mehr gleich wirksam geimpft werden können (z. B. bei unmittelbar bevorstehender Chemotherapie). Darüber hinaus sind Einzelfallentscheidungen möglich, wenn berufliche Tätigkeiten bzw. Lebensumstände mit einem nachvollziehbaren, unvermeidbar sehr hohen Infektionsrisiko einhergehen. Diese Öffnungsklausel darf nicht missbraucht werden, um ungerechtfertigterweise eine Impfung durchzuführen und somit stärker gefährdeten Personen die Impfung vorzuenthalten. Personen mit Vorerkrankungen wurden nach ihrem Mortalitätsrisiko unterschiedlichen Stufen zugeordnet. Personen mit

Down Syndrom wurden der Stufe 2 zugeordnet. Die in Stufe 3 genannte Gruppe mit Vorerkrankungen mit hohem Mortalitätsrisiko umfasst Personen mit folgenden Vorerkrankungen: Z. n. Organtransplantation, aktive maligne hämatologische Erkrankungen, fortgeschrittene solide Tumorerkrankungen, die nicht in Remission sind, sowie Tumorerkrankungen unter aktueller systemischer Therapie (ausgenommen ausschließlich antihormonelle Monotherapie), interstitielle Lungenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen (bipolare Störung, Schizophrenie und schwere Depression), Demenz, Diabetes mellitus mit einem HbA_{1c} \geq 58 mmol/mol bzw. \geq 7,5 %, COPD, Adipositas (BMI $>$ 30 kg/m²), chronische Lebererkrankungen inkl. Leberzirrhose, chronische Nierenerkrankungen (siehe auch Kapitel 10.1.2. Personen mit Vorerkrankungen).

Die in Stufe 4 genannte Gruppe mit Vorerkrankungen mit moderat erhöhtem Mortalitätsrisiko umfasst Personen mit folgenden Vorerkrankungen: Diabetes mellitus mit HbA_{1c} $<$ 58 mmol/mol bzw. $<$ 7,5 %, Arrhythmie/Vorhofflimmern, HIV-Infektion, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen in behandlungsfreier Remission, arterielle Hypertonie, rheumatologische Erkrankungen, Asthma bronchiale, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), zerebrovaskuläre Erkrankungen/Apoplex und andere chronische neurologische Erkrankungen.

Im Stufenplan für die Priorisierung der Impfindikationen (s. Tab. 10) sind die Gruppen nochmals mit ihrer Größe und nach Priorität angeordnet. Zu welchem Zeitpunkt von einer Stufe zur nächsten gewechselt werden kann, richtet sich nach der Verfügbarkeit der Impfstoffe. Es liegt in der Hoheit der Bundesländer diese Entscheidung zu gegebener Zeit zu treffen.

Auch wenn Männer eine gegenüber gleichaltrigen Frauen etwas höhere Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate haben, hat die STIKO entschieden, keine geschlechtsspezifische Impfempfehlung zu geben. Die COVID-19-Impfstoffe werden im Kindesalter bis auf Weiteres nicht zugelassen sein, weshalb die STIKO derzeit keine COVID-19-Impfempfehlung für Kinder gibt. Es laufen aktuell mehrere klinische

Phase 3-Studien mit unterschiedlichen Impfstoffen, die auch Kinder einschließen. Die STIKO wird die Datenlage fortlaufend neu bewerten.

14. Implementierung

Routinemäßig erfolgen Impfungen bisher über etablierte, dezentrale Strukturen. So werden Impfstoffe über Großhändler und Apotheken beschafft und verteilt. Die eigentlichen Impfungen werden vorrangig durch die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden ÄrztInnen (ca. 50.000 Praxen in ganz Deutschland) sowie durch BetriebsärztInnen durchgeführt.

Aufgrund der besonderen Pandemiesituation müssen in einer ersten Phase COVID-19-Impfungen über zentral organisierte Impfstellen (Impfzentren sowie mobile Impfteams) durchgeführt werden. Dies liegt an den besonderen (Langzeit-)Lagerungs- und Transportbedingungen, der Bereitstellung in Mehrdosenbehältnissen, der Priorisierung von Zielgruppen bei anfänglich begrenzt verfügbaren Impfstoffdosen, der erwarteten Verfügbarkeit unterschiedlicher Impfstoffkandidaten, der Notwendigkeit von erhöhten Steuerungsmöglichkeiten im Rahmen der Pandemiebewältigung sowie der erforderlichen Nachverfolgung der geimpften Personen. Um unter diesen Rahmenbedingungen Impfungen kontrolliert und effizient durchführen zu können, werden angepasste, zentralisierte Strukturen benötigt. Sobald es die Rahmenbedingungen erlauben und ausreichende Impfstoffmengen mit geeigneten Lagerungskonditionen zur Verfügung stehen, können die Impfkativitäten in das Regelsystem übergehen.

Für die zentralisierte Organisation werden die Bundesländer in ihrer Zuständigkeit durch Unterstützung der niedergelassenen Ärzteschaft zentrale Impfstellen einrichten und betreiben. Die Vorbereitung und Durchführung kann dabei durch Hilfsorganisationen, die Bundeswehr sowie Logistikunternehmen unterstützt werden. Der Bund wird gemeinsam mit den Ländern Eckpunkte für einen Handlungsleitfaden zum Betrieb von zentralen Impfstellen erarbeiten.

Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe (Hospitalisierung) und Todesfälle	Schutz von Personen mit besonders hohem arbeitsbedingten SARS-CoV-2-Expositionsrisiko (berufliche Indikation)	Verhinderung von Transmission sowie Schutz in Umgebungen mit hohem Anteil vulnerabler Personen und in solchen mit hohem Ausbruchspotenzial	Aufrechterhaltung staatlicher Funktionen und des öffentlichen Lebens
<ul style="list-style-type: none"> ▶ BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personal mit besonders hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen* ▶ Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege ▶ Andere Tätige in Senioren- und Altenpflegeheimen mit Kontakt zu den BewohnerInnen ▶ Personal in medizinischen Einrichtungen mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen* 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personal in medizinischen Einrichtungen*, und an Positionen, die für die Aufrechterhaltung der Krankenhausinfrastruktur besonders relevant sind ▶ Teilbereiche des ÖGD
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥80 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personal mit hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen* ▶ Tätige in der ambulanten oder stationären Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen in Institutionen mit einer Demenz oder geistigen Behinderung[~] 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ LehrerInnen ▶ ErzieherInnen
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥75–79 Jahren ▶ Personen mit Down-Syndrom[~] ▶ DialysepatientInnen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personal mit moderatem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen* 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ BewohnerInnen und Tätige in Gemeinschaftsunterkünften (z. B. für Kinder und Jugendliche, Asylsuchende, Obdachlose, Frauenhäuser)[~] ▶ Enge Kontaktpersonen von Schwangeren[~] ▶ Enge Kontaktpersonen, bzw. Pflegende von Personen mit einem erhöhten Risiko (z. B. Pflegebedürftige)[~] 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen ▶ Beschäftigte im Einzelhandel ▶ Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥70–74 Jahren ▶ Personen mit Vorerkrankungen mit hohem Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personal mit niedrigem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen* 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen mit prekären Arbeits- und/oder Lebensbedingungen (z. B. Inhaftierte, Saisonarbeiter, Beschäftigte in der fleischverarbeitenden Industrie oder Verteilzentren) 	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥65–69 Jahren ▶ Personen mit Vorerkrankungen mit moderat erhöhtem Risiko und deren engste Kontaktpersonen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ LehrerInnen ▶ ErzieherInnen ▶ Beschäftigte im Einzelhandel ▶ Beschäftigte zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit mit erhöhtem Expositionsrisiko (z.B. Polizei im Außendienst) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ LehrerInnen ▶ ErzieherInnen 	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥60–64 Jahren 			
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von <60 Jahren[~] 			

Tab. 9 | Matrix zur Priorisierung der Bevölkerungsgruppen für eine COVID-19-Impfung unter Berücksichtigung der Impfziele

* zur Einteilung des Personals in medizinischen Einrichtungen siehe Tabelle 15 (Kapitel 10.2.1); [~] Ein *off-label*-Gebrauch für Kinder wird nicht empfohlen

14.1. Alternative Maßnahmen für das Erreichen des Impfziels im Vergleich zur Impfung sowie deren Effektivität und Umsetzbarkeit

Zu den wichtigsten Infektionsschutzmaßnahmen, um die Ausbreitung von SARS-CoV-2-Infektion zu verhindern und sich selbst und andere vor der Infektion zu schützen, zählen die Reduktion der direkten zwischenmenschlichen Kontakte sowie die Beachtung der Abstands- und Hygieneregeln.

Auch nachdem jetzt vier COVID-19-Impfstoffe in Deutschland zugelassen sind und die verfügbare Impfstoffmenge ansteigt, kann es noch viele Monate dauern, bevor ein nennenswerter Teil der Bevölkerung oder zumindest der besonders vulnerablen Gruppen geimpft sein wird. Wie lange der Schutz nach Impfung anhält und wie ausgeprägt er sein wird, ist derzeit nicht bekannt. Daher ist es unerlässlich, dass die empfohlenen Infektionsschutzmaßnahmen zunächst weiterhin konsequent beachtet und umgesetzt werden.

Stufe	Personengruppen	N (Mio.)
1	▶ BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen	1,0*
	▶ Personen im Alter von ≥ 80 Jahren	5,4*
	▶ Personal mit besonders hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen ^o (z.B. Notaufnahmen, medizinische Betreuung von COVID-19-PatientInnen)	1,0 [~]
	▶ Personal in medizinischen Einrichtungen und andere Personen mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen ^o (z.B. in der Betreuung schwer immunsupprimierter, onkologischer, transplantierte PatientInnen)	?
	▶ Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege	1,2*
	▶ Andere Tätige in Senioren- und Altenpflegeheimen mit Kontakt zu den BewohnerInnen	?
	Summe	> 8,6
2	▶ Personen im Alter von $\geq 75 - 79$ Jahren	4,1*
	▶ Personen mit Down-Syndrom (Trisomie21)	0,05 ^f
	▶ Personen mit dialysepflichtiger, chronischer Nierenerkrankung	0,95
	▶ Personal mit hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen ^o	1,0 [~]
	▶ Personen mit einer Demenz oder geistigen Behinderung, die in Institutionen wohnen oder betreut werden	> 1,6 [§]
	▶ Tätige in der ambulanten oder stationären Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung	?
	Summe	> 7
3	▶ Personen im Alter von $\geq 70 - 74$ Jahren	3,6*
	▶ Personen mit Vorerkrankungen mit hohem Risiko (z. B. Zustand nach Organtransplantation, aktive maligne hämatologische Erkrankungen, fortgeschrittene solide Tumorerkrankungen, die nicht in Remission sind, sowie Tumorerkrankungen unter aktueller systemischer Therapie (ausgenommen ausschließlich antihormonelle Monotherapie), interstitielle Lungenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen (bipolare Störung, Schizophrenie und schwere Depression), Demenz, Diabetes mellitus mit einem HbA1c ≥ 58 mmol/mol bzw. $\geq 7,5\%$, COPD, Adipositas (BMI > 30 kg/m ²), chronische Lebererkrankungen inkl. Leberzirrhose, chronische nicht-dialysepflichtige Nierenerkrankungen)	?
	▶ BewohnerInnen (falls im Impfalter) und Tätige in Gemeinschaftsunterkünften (z. B. für Kinder und Jugendliche, ** Asylsuchende, Obdachlose, Frauenhäuser)	> 0,5**
	▶ Enge Kontaktpersonen von Schwangeren	0,76 [~]
	▶ Enge Kontaktpersonen bzw. Pflegenden von Pers. mit einem erhöhten Risiko (z. B. Pflegebedürftige)	?
	▶ Personal in medizinischen Einrichtungen mit moderatem Expositionsrisiko ^o und in Positionen, die für die Aufrechterhaltung der Krankenhausinfrastruktur besonders relevant sind	0,8
	▶ Teilbereiche des ÖGD	0,017 [§]
	Summe	> 5,7
4	▶ Personen im Alter von $\geq 65 - 69$ Jahren	4,8*
	▶ Personen mit Vorerkrankungen mit moderat erhöhtem Risiko (z. B. Diabetes mellitus mit HbA1c < 58 mmol/mol bzw. $< 7,5\%$, Arrhythmie/Vorhofflimmern, HIV-Infektion, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen in behandlungsfreier Remission, arterielle Hypertonie, rheumatologische Erkrankungen, Asthma bronchiale, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), zerebrovaskuläre Erkrankungen/Apoplex und andere chronische neurologische Erkrankungen) und deren engste Kontaktpersonen	?
	▶ Personal mit niedrigem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen ^o	0,3 [~]
	▶ LehrerInnen	0,8*
	▶ ErzieherInnen	> 0,6*
	▶ sonstige Personen, bei den aufgrund ihrer Arbeits- oder Lebensumstände ein signifikant erhöhtes Risiko einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 besteht (z.B.: Inhaftierte, Saisonarbeiter, Be-schäftigte in Verteilzentren oder der fleischverarbeitenden Industrie)	> 0,4 [~]
		Summe
5	▶ Personen im Alter von $\geq 60 - 64$ Jahren	5,5*
	▶ Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen	?
	▶ Beschäftigte im Einzelhandel	3,1*
	▶ Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur	0,8 ^{%,*§}
	Summe	> 8,4
6	▶ Alle übrigen Personen im Alter von < 60 Jahren	45,0*

Tab. 10 | Stufenplan für die Impfindikationsgruppen zur Priorisierung der COVID-19-Impfung und Größe der Gruppen (Die Summen sind grobe Schätzungen zur Orientierung. Zum einen gibt es Überlappungen innerhalb der Prioritätengruppen, zum anderen sind nicht für alle Gruppen Daten verfügbar.)

^o zur Einteilung des Personals in medizinischen Einrichtungen siehe Tabelle 8 (Kapitel 10.2.1)

Quellen: * Destatis; [~] Schätzung, zumeist basierend auf Destatis-Daten (Teilgruppen von bei Destatis angegebenen Gesamtheiten oder nur Teilgruppen bei Destatis auffindbar); [§] Deutsche Alzheimergesellschaft e.V.; ^{*} Bundesarbeitsgemeinschaft Wohnungslosenhilfe e.V.; [§] Bundesverband der ÄrztInnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes e.V.; ^{%,*} Verband Deutscher Verkehrsunternehmen e.V.; [§] Deutscher Feuerwehrverband; ^{||} Bundesverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.

Ein systematischer Review untersuchte die Wirksamkeit des Abstandshaltens und das Tragen von Gesichtsmasken zum Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion.²³⁸ Es wurden 44 Vergleichsstudien mit 25.697 PatientInnen in der Metaanalyse berücksichtigt. Auf Basis der gepoolten Daten kann man festhalten, dass ein Abstand von mehr als 1 m und das Tragen von Masken das Infektionsrisiko signifikant reduzieren. Die adjustierten OR für einen Abstand von ≥ 1 m im Vergleich zu einer kürzeren Distanz betragen 0,18 (95 % KI: 0,09–0,38) und für das Tragen einer Maske im Vergleich zu einer Exposition ohne Maske 0,15 (95 % KI: 0,07–0,34). FFP2-Masken oder vergleichbare Masken (aOR 0,04; 95 % KI: 0,004–0,30) haben eine bessere Wirksamkeit als Mund-Nassen-Bedeckungen (aOR 0,33; 95 % KI: 0,17–0,61).²³⁸ Die Wirksamkeit von Gesichtsmasken beschränkt sich nicht auf Masken mit hoher Aerosolfilterleistung (z.B. FFP2). Auch chirurgischer Mund-Nasen-Schutz und Mund-Nasen-Bedeckungen sind wirksam, wenngleich deren Partikelfilterleistung natürlich geringer ist als von FFP2-Atemschutzmasken.^{238,239} Wichtig für die Schutzwirkung ist der korrekte Gebrauch der Masken. Eine randomisierte Studie aus Dänemark untersuchte, ob das Tragen einer Maske das Infektionsrisiko für SARS-CoV-2-Infektion in einer Situation reduziert, indem das Tragen primär nicht empfohlen ist.²⁴⁰ Die Studie schloss 3.030 TeilnehmerInnen ein, die eine Maske tragen sollten und 2.994 Kontrollen, die keine Maske tragen sollten. Eine SARS-CoV-2-Infektion wurde bei 1,8 % (n=42) der TeilnehmerInnen mit Maskenempfehlung und bei 2,1% (n=53) der Kontrollen beobachtet (OR=0,82 (95% KI: 0,54–1,23; p=0,33)). Durch die Empfehlung Masken zu tragen, konnte die Infektionsrate um nicht mehr als 50 % gesenkt werden.

Die Datenlage zur Effektivität der Infektionsschutzmaßnahmen wurde vielfach kritisiert und es wurden qualitativ hochwertige Studien dazu gefordert. Insgesamt muss man jedoch festhalten, dass es keine alleinige Maßnahme gibt, die sicher vor der SARS-CoV-2-Infektion schützt. Für eine solide Risikoreduktion sollten in Abhängigkeit von der aktuellen Epidemiologie und der SARS-CoV-2-Infektionshäufigkeit verschiedene Strategien berücksichtigt und kombiniert werden: Reduktion der Personenkontakte und ihrer Dauer, Einhaltung ei-

nes 1,5 m oder größeren Abstands, Einhalten von Husten-, Nies- und Händehygiene, Gebrauch von Alltags-/Atemschutzmasken und regelmäßiges Lüften. Zur Vermeidung des Übertragungsrisikos ist zusätzlich wichtig, dass infizierte Personen umgehend isoliert werden und dass deren Kontaktpersonen zeitnah identifiziert werden und in Quarantäne gehen.

15. Impfkzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft

Bei der SARS-CoV-2-Impfung handelt es sich nicht nur um eine neue Impfeempfehlung (für Deutschland und weltweit), sondern auch um einen neuartigen Erreger. Die empfohlenen Impfstoffe wurden teilweise in Verfahren entwickelt, die bei keinem der bisher zugelassenen Impfstoffe zum Einsatz kamen. Andererseits werden die Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 aufgrund der hohen Infektionsgefahr und der Auswirkungen der bisherigen nicht-medizinischen Maßnahmen u. a. auf Wirtschaft und soziales Leben dringend erwartet. Hinzu kommt eine so noch nie dagewesene dynamische Situation, die auch die Impfkommunikation beeinflusst:

- ▶ Die (inter-) nationale Zusammenarbeit erbringt fortlaufend neue Erkenntnisse, die bisheriges Wissen ablösen oder erweitern.
- ▶ Der Einsatz neuer Impfstoffe erfordert das Aushalten von Unsicherheit in Bezug auf Fragen der Transmission, der Impfschutzdauer etc.
- ▶ Durch den vorübergehenden Impfstoffmangel bedarf es einer Priorisierung, die eine hohe Solidarität der Bevölkerung fordert.

Insgesamt stellt dies eine besondere Situation dar, die sich auf die Akzeptanz der neuen Impfung auswirken kann.

In einer repräsentativen telefonischen Befragungsstudie des RKI gaben zuletzt 79,2% der Befragten an, sich (eher) gegen COVID-19 impfen zu lassen (Befragungszeitraum: 22.02.–05.03.21). Dieser Wert ist vergleichbar zur Impfbereitschaft der Vorerhebung (Befragungszeitraum: 18.01.–13.02.21). Der Anteil derjenigen, die eine Impfung auf keinen Fall erwägen, ist mit 4,1% etwas größer als bei bisherigen Befragungen zur allgemeinen, nicht COVID-19-spezifischen, Impfeinstellung.²⁴¹

Für die Impfbereitschaft ist insbesondere das Vertrauen in die Sicherheit der Impfung maßgeblich (stärkster Prädiktor). Weitere wichtige Aspekte sind das Verantwortungsgefühl für die Gemeinschaft und die Risikowahrnehmung: Personen, die der Sicherheit der Impfung mehr vertrauen, nicht von der Impfung anderer profitieren wollen, ohne sich selbst impfen zu lassen, und eine höhere Risikowahrnehmung gegenüber der Erkrankung haben, zeigen eine höhere Impfbereitschaft. Die Impfbereitschaft steigt zudem mit zunehmendem Alter.

Die Impfbereitschaft des Personals in medizinischen Einrichtungen bzw. Pflegeeinrichtungen unterscheidet sich nicht signifikant von Personen, die nicht in diesem Bereich tätig sind. Auch das Bildungsniveau, das Geschlecht, die Region oder das Vorliegen einer bzw. mehrerer Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf beeinflussen die COVID-19-Impfbereitschaft nicht.

Zusätzlich zur allgemeinen COVID-19-Impfbereitschaft wurde die impfstoffspezifische Impfbereitschaft abgefragt (mRNA-Impfstoffe vs. Vektorimpfstoff AstraZeneca). Die Bereitschaft der Befragten, sich mit einem mRNA-Impfstoff impfen zu lassen, ist deutlich höher als die Bereitschaft, sich mit dem Vektorimpfstoff AstraZeneca impfen zu lassen. Der Anteil derjenigen, die sich (eher) impfen lassen würden, liegt für mRNA-Impfstoffe bei gut 75 %, für den Vektorimpfstoff AstraZeneca hingegen nur bei etwa 57 %. Es ist anzunehmen, dass die vorsorgliche Aussetzung des AstraZeneca-Impfstoffs vom 16.–19.03.21 die impfstoffspezifische Impfbereitschaft zusätzlich negativ beeinflussen wird.

Das kritische Abwägen von Für und Wider der Impfung ist hoch. Dies deutet auf ein weiterhin hohes Informationsbedürfnis der Bevölkerung hin. 29,7 % der Befragten fühlen sich mäßig, 61,2 % (eher) gut und 9,1 % der Teilnehmenden (eher) schlecht über die COVID-19-Impfung informiert. Berücksichtigt man das tatsächliche Wissen zur COVID-19-Impfung, zeigen sich zudem Wissenslücken und Verunsicherungen zu Fragen der Transmission, der Impfeffektivität, zum Eintreten des Impfschutzes und zur Sicherheit der Impfung bei Personen mit Kinderwunsch. Auch Fragen der Impforganisation (Impfporte) kann ein relevanter Anteil der Befragten

nicht beantworten. Befragte, die als Personal in medizinischen Einrichtungen oder Pflegeeinrichtungen tätig sind, wissen mehr zur COVID-19-Impfung als andere Befragte. Das Wissen zur COVID-19-Impfung ist zudem abhängig vom Bildungsabschluss: Befragte mit einem hohen oder mittleren Bildungsabschluss können mehr Fragen zur COVID-19-Impfung richtig beantworten als Befragte mit Hauptschul- oder ohne Abschluss.

Für einen relevanten Anteil der Bevölkerung könnte in dem fehlenden Wissen bzw. der Verunsicherung eine mögliche Zugangsbarriere zum Impfangebot bestehen. Im weiteren Verlauf sollte deshalb unbedingt auf eine regelmäßige, schnelle und transparente Aufklärung geachtet werden, die das Informationsbedürfnis der Bevölkerung berücksichtigt und flexibel auf neuauftauchende Fragen und Themen reagieren kann. Angesichts der weiterhin ungeklärten Frage, inwiefern eine Transmission trotz Impfung möglich ist, und der andauernden Impfstoffknappheit, die Einschränkungen auch zukünftig nötig macht, ist zunächst eine Kommunikation des Individualschutzes durch die Impfung ratsam. Sobald Informationen über die langfristige Immunität der Impfung vorliegen, kann die Aufklärung über den Gemeinschaftsschutz als weitere Kommunikationsstrategie angewendet werden.²⁴²

Aufgrund der dynamischen Entwicklung der SARS-CoV-2-Pandemie ist eine kommunikative Begleitung der Entscheidung zur Impfempfehlung durch die STIKO sowie der Implementierung der Impfung von zentraler Bedeutung für Deutschland und darüber hinaus. Dies betrifft auch Änderungen der Impfstrategie, die sich auf Grundlage neuer Daten ergeben. Eine angemessene Information der Bevölkerung sollte insbesondere auf eine transparente Kommunikation des erwarteten Nutzens und der Risiken einer Impfung gegen COVID-19 abzielen, um das Vertrauen der Bevölkerung in die Impfung zu erhalten und noch zu steigern.

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

16.1. Impfquoten-Monitoring

Valide Daten zur Inanspruchnahme der Impfung sind Grundlage für eine erste Bewertung von Signa-

len zu Impfnebenwirkungen und der Impfeffektivität. Diese Daten zur Inanspruchnahme der Impfung (Impfquoten) sollten zeitnah und vollständig vorliegen und nach Altersgruppe, Zielgruppe und Impfstoffprodukt stratifizierbar sein. Zeitnah erfasste, zielgruppenspezifische Impfquoten sind darüber hinaus essentiell, um den Erfolg der begleitenden Informationskampagne auf das Impfverhalten zu erfassen.

Die für das Routinesystem etablierten Werkzeuge zur Erfassung von Impfquoten (KV-Impfsurveillance) sind für die Erhebung von COVID-19-Impfquoten in der ersten Phase der Impfkaktivitäten nicht geeignet, da die Erhebung weder zeitnah noch produktspezifisch erfolgt. Zudem wird in der ersten Phase die COVID-19-Impfung aller Voraussicht nach vornehmlich in Impfzentren angeboten werden ohne die individuelle Abrechnung über das GKV-System. Seit dem 27.12.2020 steht eine Web-Anwendung zur Erfassung von Daten zur COVID-19-Impfung in den Impfzentren und durch die mobilen Impfteams sowie für die zentralen Datenerfassungstellen der Bundesländer zur Verfügung, mit der pseudonymisierte Daten tagesaktuell an das RKI übermittelt werden können. Unter folgendem Link können die Daten zu den täglich durchgeführten Impfungen in den Bundesländern abgerufen werden: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquoten-Tab.html. Weitere Details zur Inanspruchnahme der Impfung, wie z. B. den Impf-Fortschritt in den einzelnen priorisierten Zielgruppen, kann man über das Impf-Dashboard des BMG erhalten (<https://impfdashboard.de/>).

Ergänzend werden regelmäßige repräsentative Bevölkerungssurveys durchgeführt, die das Impfquotenmonitoring validieren und zusätzliche Daten zur Akzeptanz und Impfbarrieren erheben.

Entsprechende Vorschläge sind in der Nationalen COVID-19-Impfstrategie unterbreitet worden.²⁴³

Spätestens wenn die Impfung im Regelsystem stattfindet und die Impfleistungen über die KVen abgerechnet werden, greift bei der Impfquoten-Erfassung wieder das etablierte System der KV-Impfsurveillance am RKI, wobei hier ein Zeitverzug von ca.

6 Monaten von Impfung bis Bereitstellung im Datensatz besteht.

16.2. Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit der Impfstoffe

Die Nutzen-Risikobewertung von Impfstoffen ist ein kontinuierlicher Prozess, der von der Impfstoffentwicklung, der Durchführung klinischer Prüfungen vor der Zulassung bis hin zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen (sogenannte *post-marketing surveillance*) reicht.²⁴³ Die Überwachung in Surveillance-Systemen und die Durchführung von gezielten Studien ist bei den COVID-19-Impfstoffen von besonders hoher Bedeutung, da (a) neue Impfstoff-Technologien zur Anwendung kommen; (b) Nachbeobachtungszeiten in den Zulassungsstudien möglicherweise verkürzt werden müssen (aufgrund ethischer Probleme, wenn StudienteilnehmerInnen des Placeboarms weiterhin exponiert sind, während die Impfung bereits im Nationalen Impfprogramm angeboten wird); und (c) die Impfstoffe und die Impfkampagne von großer Bedeutung für die Pandemiebekämpfung sind.

Die Impfstoffhersteller werden im Rahmen ihrer Risk Management Pläne (RMPs) Beobachtungsstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit ihrer Impfstoffe durchführen. Aber auch Forschungseinrichtungen sowie Bundesbehörden wie das PEI und das RKI sollten Studien und Datenanalysen zur Herstellerunabhängigen Evaluation der neuen Impfstoffe durchführen. Ein Konzept für die Evaluation der Effekte der COVID-19-Impfung durch die Bundesbehörden findet sich in der Nationalen Impfstrategie COVID-19.²⁴³

Wie bei der Zulassung anderer neuer Impfstoffe auch beruht der Nachweis der Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe in randomisierten kontrollierten Studien auf Beobachtungen einer begrenzten Anzahl von Personen, die den Impfstoff erhalten haben. Unter Berücksichtigung der geimpften Studienpopulationen in den Zulassungsstudien (15.000–20.000 pro Studienarm) wird ein unerwünschtes Ereignis, das mit einer Häufigkeit von größer als 1:1.000 auftritt, mit einer über 95 %-igen Wahrscheinlichkeit erkannt. Die Erfassung von selteneren Nebenwirkungen, verzögert auftretenden Komplikationen und von Langzeiteffekten ist nur in

pharmakoepidemiologischen Studien nach der Zulassung der Impfstoffe möglich.

Für Impfstoffe besteht in Deutschland neben der Meldeverpflichtung des Zulassungsinhabers oder pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz (§ 63 b AMG) und der standesrechtlichen Verpflichtung von ÄrztInnen zur Meldung von Nebenwirkungen eine gesetzliche Meldeverpflichtung über Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG).²⁴⁴ Die Ärzteschaft ist nach IfSG verpflichtet, den Verdacht auf eine Impfkomplication (d. h. eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung) namentlich an das Gesundheitsamt zu berichten. Das Gesundheitsamt leitet die Meldung pseudonymisiert der zuständigen Landesbehörde und dem PEI weiter.

Im Rahmen des vom PEI etablierten *real-time* Monitoring von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen werden *observed versus expected*-Analysen zur zeitnahen Signalerkennung durchgeführt. Dabei wird auf Hintergrundinzidenzen von möglichen Krankheitsereignissen zurückgegriffen, die in einem bestimmten Zeitintervall rein zufällig nach Impfung auftreten und dann fälschlicherweise mit der Impfung in Verbindung gebracht werden können. Falls Krankheitsereignisse nach einer Impfung häufiger auftreten als erwartet, müssen weiterführende Untersuchungen oder gezielte Studien durchgeführt werden. Da es sich bei diesem System um ein passives Meldesystem handelt und potentiell unerwünschte Effekte wie „*vaccine associated enhanced respiratory disease*“ (VAERD) oder antikörpervermittelte Infektionsverstärkung (*antibody dependent enhancement*; ADE) in diesem nicht erfasst werden können, sind eine intensivierete Surveillance und ergänzende Studien erforderlich. Einen Überblick über die geplanten Aktivitäten des PEI zur Überwachung der Impfstoff-Sicherheit im Kontext der Einführung der COVID-19-Impfstoffe gibt die Nationale Impfstrategie.²⁴³ Unter anderem hat das PEI eine Smartphone App entwickelt, über die geimpfte Personen prospektiv über ein Jahr unerwünschte Ereignisse elektronisch melden können. Die breite Bewerbung dieser App und die Notwendigkeit zusätzliche Analysen (z. B. von Krankenkassen-Daten)

werden von der STIKO im Kontext der Einführung der neuen COVID-19-Impfstoffe dringend angefordert. Nur durch zusätzliche Analysen und Datenerhebungen können seltene oder nicht in den Zulassungsstudien erhobene unerwünschte Ereignisse erkannt und ein schnelles Handeln der Zulassungsbehörden und der STIKO ermöglicht werden. [Das PEI publiziert regelmäßige Berichte zur Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe unter folgendem Link: https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/arzneimittelsicherheit.html](https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/arzneimittelsicherheit.html)

Auch bestimmte Aspekte der Wirksamkeit (insb. Schutzdauer, Schutz vor schwerer COVID-19-Erkrankung, Effekt auf Transmission) konnten und können in den Zulassungsstudien aufgrund der beschränkten Laufzeit, der limitierten Größe der Studienpopulation und aufgrund der Studiendesigns nicht zufriedenstellend geklärt werden. Wie bei anderen Impfstoffen auch, sollten zur Evaluation der COVID-19-Impfeffektivität im Rahmen der breiten Anwendung qualitativ hochwertige Beobachtungsstudien durchgeführt werden. Beobachtungsstudien dienen nicht nur der Untersuchung von wichtigen, noch nicht ausreichend in den Zulassungsstudien geklärten Aspekten der Impfstoffe, sondern auch der Bestätigung der Wirksamkeit der Impfung bei der Anwendung in der Bevölkerung unter realen Lebensbedingungen bzw. in heterogenen Populationen oder in besonderen Risikogruppen. Verschiedene epidemiologische Studiendesigns (z. B. Fall-Kontrollstudien, Kohortenstudien) sollten in unterschiedlichen Populationen und Settings (z. B. Krankenhaus oder Altenheime) unter Berücksichtigung von Leitlinien für gute epidemiologische Praxis zur Anwendung kommen.

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

Literatur

- 1 Ständige Impfkommission, Deutscher Ethikrat, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina. Positionspapier der gemeinsamen Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Ständigen Impfkommission, des Deutschen Ethikrats und der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina. Wie soll der Zugang zu einem COVID-19-Impfstoff geregelt werden? <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/gemeinsames-positionspapier-stiko-der-leopoldina-impfstoffpriorisierung.pdf> (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 2 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020.
- 3 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020.
- 4 European Medicines Agency (EMA) CfMPfHUC. Assessment report- COVID-19 Vaccine Astra-Zeneca. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021).
- 5 Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U, et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. 2021. Verfügbar als Preprint vom 19. Februar 2021. SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3789264> (zuletzt aufgesucht am 23.02.2021).
- 6 Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv.* 2021:2021.03.01.21252652.
- 7 Hyams C, Marlow R, Maseko Z, King J, Ward L, Fox K, et al. Assessing the effectiveness of bnt162b2 and chadox1ncov-19 covid-19 vaccination in prevention of hospitalisations in elderly and frail adults: A single centre test negative case-control study. 2021.
- 8 Food and Drug Administration (FDA). FDA Briefing Document – Janssen Ad26.COVID-19 Vaccine for the Prevention of COVID-19; <https://www.fda.gov/media/146217/download> (zuletzt aufgesucht am 09.03.2021).
- 9 Robert Koch-Institut. Serologische Untersuchungen von Blutspenden auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 (SeBluCo-Studie). Zwischenauswertung Datenstand: 18.09.2020 (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/SeBluCo_Zwischenbericht.html;jsessionid=C47522EB5C472997302F17D76BD-C8DBA.internet071).
- 10 Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401-2.
- 11 Hui DS, E IA, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264-6.
- 12 Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
- 13 Burki TK. Coronavirus in China. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):238.
- 14 World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020> (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 15 World Health Organization (WHO). Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines – 12 November 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 16 Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer JA, Lee WW, et al. Ultrastructural characteri-

- zation of SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(2):320-6.
- 17 Vijgen L, Keyaerts E, Moës E, Thoelen I, Wollants E, Lemey P, et al. Complete Genomic Sequence of Human Coronavirus OC43: Molecular Clock Analysis Suggests a Relatively Recent Zoonotic Coronavirus Transmission Event. *J Virol.* 2005;79(3):1595-604.
- 18 Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
- 19 Dbouk T, Drikakis D. On coughing and airborne droplet transmission to humans. *Phys Fluids* (1994). 2020;32(5):053310.
- 20 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 Spreads: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020 (last update June 16, 2020).
- 21 Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2061-3.
- 22 Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and super-emission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep.* 2019;9(1):2348.
- 23 Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Effect of voicing and articulation manner on aerosol particle emission during human speech. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227699.
- 24 Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(22):11875-7.
- 25 Mürbe D, Fleischer M, Lange J, Rotheudt H, Kriegel M. Aerosol emission is increased in professional singing. *OSF Preprints* September 9 doi:1031219/osfio/znjeh. 2020.
- 26 Morawska L, Johnson GR, Ristovski ZD, Hargreaves M, Mengersen K, Corbett S, et al. Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. *Journal of Aerosol Science.* 2009;40(3):256-69.
- 27 Wang J, Du G. COVID-19 may transmit through aerosol. *Ir J Med Sci.* 2020;189(4):1143-4.
- 28 van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7.
- 29 Prakash S, Shukla S, Mishra H, Prakash O, Khan DN, Pandey A, et al. SARS-CoV-2 – RNA persists longer in faecal sample as compared to nasal and throat swab samples of COVID-19 patients'; An observational study. *Indian J Med Microbiol.* 2020.
- 30 Barth RE, De Regt MJ. Persistence of viral RNA in stool samples from patients recovering from covid-19. *British Medical Journal Publishing Group;* 2020.
- 31 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465-9.
- 32 Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-3.e3.
- 33 Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-4.
- 34 Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766-73.
- 35 Lelieveld J, Helleis F, Borrmann S, Cheng Y, Drewnick F, Haug G, et al. Model Calculations of Aerosol Transmission and Infection Risk of COVID-19 in Indoor Environments. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21).
- 36 Leclerc QJ, Fuller NM, LE K. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res.* 2020;5(83).
- 37 Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T, Saito T, Sunagawa T, Matsui T, et al. Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19); Preprint online vorab aktualisiert am 16. April 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.28.20029272v1>.

- medRxiv. 2020:2020.02.28.20029272 (zuletzt besucht am 05.01.2021).
- 38 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for health professionals on Coronaviruses European Centre for Disease Prevention and Control 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses>.
- 39 Liu Y, Li T, Deng Y, Liu S, Zhang D, Li H, et al. Stability of SARS-CoV-2 on environmental surfaces and in human excreta. *J Hosp Infect.* 2020.
- 40 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Q & A on COVID-19: Basic facts 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/facts/questions-answers-basic-facts>.
- 41 World Health Organization (WHO). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>.
- 42 Li Q GX, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199-207.
- 43 McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open.* 2020;10(8):e039652.
- 44 Liu Z, Sun, C.-B. Conjunctiva is not a preferred gateway of entry for SARS-CoV-2 to infect respiratory tract. *J Med Virol.* 2020;92:1410-2.
- 45 Chen X, Yu H, Mei T, Chen B, Chen L, Li S, et al. SARS-CoV-2 on the ocular surface: is it truly a novel transmission route? *Br J Ophthalmol.* 2020.
- 46 Deng W, Bao L, Gao H, Xiang Z, Qu Y, Song Z, et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques. *Nat Commun.* 2020;11(1):4400.
- 47 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80.e8.
- 48 Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen K-E, Williamson MK, Antón-Plágaro C, et al. Neuro-pilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861.
- 49 Alimohamadi Y, Taghdir M, Sepandi M. Estimate of the Basic Reproduction Number for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health.* 2020;53(3):151-7.
- 50 Lin YF, Duan Q, Zhou Y, Yuan T, Li P, Fitzpatrick T, et al. Spread and Impact of COVID-19 in China: A Systematic Review and Synthesis of Predictions From Transmission-Dynamic Models. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:321.
- 51 Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020.
- 52 He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-5.
- 53 Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(17):2000257.
- 54 Abdool Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants – Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. *N Engl J Med.* 2021.
- 55 Iacobucci G. COVID-19: New UK variant may be linked to increased death rate, early data indicate. *BMJ.* 2021;372:n230.
- 56 Davies NG, Jarvis CI, van Zandvoort K, Clifford S, Sun FY, Funk S, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature.* 2021.
- 57 Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ.* 2021;372:n579.
- 58 Horby P, Huntley C, Davies N, Edmunds J, Ferguson N, Medley G, et al. NERVTAG note on B.1.1.7 severity. NERVTAG https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/955239/NERVTAG_

- [paper_on_variant_of_concern__VOC__B. 2021;1\(7\).](#)
- 59 Robert Koch-Institut. Berichte zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland, insbesondere zur Variant of Concern (VOC) B.1.1.7. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Berichte-VOC-tab.html (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021).
- 60 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
- 61 Vetter P, Vu DL, L'Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacquerioz F. Clinical features of covid-19. *BMJ.* 2020;369:m1470.
- 62 Nachtigall I, Lenga P, Jozwiak K, Thurmann P, Meier-Hellmann A, Kuhlen R, et al. Clinical course and factors associated with outcomes among 1904 patients hospitalized with COVID-19 in Germany: an observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2020.
- 63 Millar JE, Busse R, Fraser JF, Karagiannidis C, McAuley DF. Apples and oranges: international comparisons of COVID-19 observational studies in ICUs. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(10):952-3.
- 64 Adeghate EA, Eid N, Singh J. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review. *Heart Fail Rev.* 2020:1-7.
- 65 Goswami J, MacArthur TA, Sridharan M, Pruthi RK, McBane RD, Witzig TE, et al. A Review of Pathophysiology, Clinical Features, and Management Options of COVID-19 Associated Coagulopathy. Preprint online vorab am 29. Dezember 2020, DOI: 10.1097/shk.0000000000001680 Europe PMC, Shock (Augusta, Ga) 2020.
- 66 Fabrizi F, Alferi CM, Cerutti R, Lunghi G, Messa P. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens.* 2020;9(12):1052.
- 67 Bodro M, Compta Y, Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation.* 2021;8(1).
- 68 Lei H-Y, Ding Y-H, Nie K, Dong Y-M, Xu J-H, Yang M-L, et al. Potential Effects of SARS-CoV-2 on the Gastrointestinal Tract and Liver. *Biomed Pharmacother.* 2020:111064.
- 69 Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanasa M, Lancella L, Carducci FIC, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2020;4(9):653-61.
- 70 Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10).
- 71 Streeck H, Schulte B, Kummerer BM, Richter E, Holler T, Fuhrmann C, et al. Infection fatality rate of SARS-CoV2 in a super-spreading event in Germany. *Nat Commun.* 2020;11(1):5829.
- 72 Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):362-7.
- 73 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.
- 74 Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1372-9.
- 75 Greene DN, Jackson ML, Hillyard DR, Delgado JC, Schmidt RL. Decreasing median age of COVID-19 cases in the United States – Changing epidemiology or changing surveillance? *PLoS One.* 2020;15(10):e0240783.
- 76 Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the Age Specificity of Infection Fatality Rates for COVID-19: Systematic Review, Meta-Analysis, and Public Policy Implications. *medRxiv.* 2020:2020.07.23.20160895.
- 77 Pérez-López FR, Tajada M, Savirón-Cornudella R, Sánchez-Prieto M, Chedraui P, Terán E. Coronavirus disease 2019 and gender-related mortality in European countries: A meta-analysis. *Maturitas.* 2020;141:59-62.

- 78 Lenzen-Schulte M. Long COVID: Der lange Schatten von COVID-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(49):A-2416/B-036.
- 79 National Institute for Health Research. Living with COVID-19 (updated Published on 15 October 2020). <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/>.
- 80 Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Runold M, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1115-7.
- 81 Rayner C, Lokugamage A, Molokhia M. COVID-19: prolonged and relapsing course of illness has implications for returning workers. *BMJ Opinion.* 2020;23.
- 82 Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-5.
- 83 Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 2020;5(11):1265-73.
- 84 Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun.* 2020;89:531-42.
- 85 Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *The Journal of general virology.* 2020.
- 86 Wölfel R CV, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020.
- 87 To KK-W TO-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020.
- 88 Wölfel R CV, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerging infectious diseases.* 26(7).
- 89 Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021.
- 90 Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science.* 2020.
- 91 Li K, Huang B, Wu M, Zhong A, Li L, Cai Y, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nature communications.* 2020;11(1):1-11.
- 92 Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A, et al. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):545-57. e9.
- 93 Anft M PK, Blazquez-Navarro A, Doevelaar AAN, Seibert F, Hoelzer B, et al. COVID-19 progression is potentially driven by T cell immunopathogenesis. *medRxiv (ahead of print: 2020042820083089).*
- 94 Grifoni A WD, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020.
- 95 Le Bert N TA, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature.* 2020;584(7821):457-62.
- 96 Thieme CJ, Anft M, Paniskaki K, Blazquez-Navarro A, Doevelaar A, Seibert FS, et al. Robust T Cell Response Toward Spike, Membrane, and Nucleocapsid SARS-CoV-2 Proteins Is Not Associated with Recovery in Critical COVID-19 Patients. *Cell Reports Medicine.* 2020;1(6):100092.
- 97 Braun J, Loyal L, Frensch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature.* 2020;587(7833):270-4.
- 98 Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-73.

- 99 Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-73.
- 100 Sekine T P-PA, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell.* 2020.
- 101 To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis.* 2020.
- 102 Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020:ciaa1330.
- 103 Gupta V, Bhojar RC, A J. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2. (Preprint online vorab am 15 September 2020). *OSFPreprints* 2020.
- 104 Larson D, Brodniak SL, Voegtly LJ, Cer RZ, Glang LA, Malagon FJ, et al. A Case of Early Re-infection with SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa1436.
- 105 Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2020.
- 106 Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DAJ. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect.* 2009;105(2):435-46.
- 107 Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med.* 2020;26(11):1691-3.
- 108 European Centre for Disease Prevention and Control. Reinfection with SARS-CoV: considerations for public health response: ECDC. 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Re-infection-and-viral-shedding-threat-assessment-brief.pdf> (zuletzt aufgesucht 11.02.2021).
- 109 Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, Richter L, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest.* 2021:e13520.
- 110 Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, Rosa A, Harvey R, Hussain S, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science.* 2020:eabe1107.
- 111 Song G, He WT, Callaghan S, Anzanello F, Huang D, Ricketts J, et al. Cross-reactive serum and memory B cell responses to spike protein in SARS-CoV-2 and endemic coronavirus infection. Preprint online vorab am 23. September, 2020. (Zuletzt besucht am 21.12.2020). *bioRxiv.* 2020.
- 112 Lipsitch M, Grad YH, Sette A, Crotty S. Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20(11):709-13.
- 113 Bacher P RE, Esser D, Martini GR, Saggau C, Schiminsky E, Dargvainiene J, Schöder I, Wieters I, Khodamoradi Y, Eberhardt F, Vehreschild MJGT, Neb H, Sonntagbauer M, Conrad C, Tran F, Rosenstiel P, Markewitz R, Wandinger KP, Augustin M, Rybniker J, Kochanek M, Leyboldt F, Cornely OA, Koehler P, Franke A, Scheffold A. Low avidity CD4+ T cell responses to SARS-CoV-2 in unexposed individuals and humans with severe COVID-19. *Immunity.* 2020.
- 114 Nelde A, Bilich T, Heitmann JS, Maringer Y, Salih HR, Roerden M, et al. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol.* 2020.
- 115 Schilling J LA, Schumacher D, Ullrich A, Diercke M, Buda S, Haas W, RKI COVID-19 Study Group. Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. *Journal of Health Monitoring.* 2020;5(S11).
- 116 Armann J, Diffloth N, Simon A, Doenhardt M, Hufnagel M, Trotter A, et al. Kurzmitteilung: Hospitalisierungen von Kindern und Jugendlichen mit COVID-19 – Erste Ergebnisse eines deutschlandweiten Surveys der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). *Deutsches Ärzteblatt.* 2020;117:372-4.
- 117 Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI). COVID-19 Survey. <https://dgpi.de/>

- covid-19-survey-der-dgpi/ (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 118** Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM). COVID-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study in Germany (CRONOS), 2020. <https://www.dgpm-online.org/gesellschaft/co-vid-19/>.
- 119** Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021.
- 120** Lutz J. Unmodified mRNA in LNPs constitutes a competitive technology for prophylactic vaccines. *npj Vaccines* 2. 2017.
- 121** Iavarone C, O'hagan DT, Yu D, Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. Expert review of vaccines. 2017;16(9):871-81.
- 122** Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a transformative technology for vaccine development to control infectious diseases. *Mol Ther*. 2019;27(4):757-72.
- 123** van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020;Oct; 586 (7830):578-82.
- 124** Pai M GA, Ivers N, et al. Vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia VIPIT following AstraZeneca COVID-19 vaccination. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table. 2021;1(17). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0>. 2021.
- 125** Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination. Preprint vom 28.03 2021 online unter <https://www.researchsquare.com/article/rs-362354/v1> (zuletzt aufgesucht am 01.04.2021). Research Square. 2021.
- 126** Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012;43(12):3375-7.
- 127** Geisbert TW, Bailey M, Hensley L, Asiedu C, Geisbert J, Stanley D, et al. Recombinant adenovirus serotype 26 (Ad26) and Ad35 vaccine vectors bypass immunity to Ad5 and protect nonhuman primates against ebolavirus challenge. *J Virol*. 2011;85(9):4222-33.
- 128** Betsch C, Korn L, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 30. *PsychArchives* 2020.
- 129** Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2020;586(7830):583-8.
- 130** He X, Chandrashekar A, Zahn RC, Wegmann F, Yu J, Mercado NB, et al. Low-Dose Ad26. COV2. S Protection Against SARS-CoV-2 Challenge in Rhesus Macaques. *bioRxiv*. 2021.
- 131** Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26. COV2. S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *MedRxiv*. 2020.
- 132** Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*. 2021.
- 133** Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med*. 2021.
- 134** Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med*. 2021.
- 135** Muik A, Wallisch AK, Sängler B, Swanson KA, Mühl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science*. 2021;371(6534):1152-3.
- 136** Tada T, Dcosta BM, Samanovic-Golden M, Herati RS, Cornelius A, Mulligan MJ, et al. Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vac-

- ne-elicited antibodies. Online verfügbar als Preprint seit dem 7. Februar 2021 unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33564768/> (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021). bioRxiv. 2021.
- 137 Wu K, Werner AP, Koch M, Choi A, Narayanan E, Stewart-Jones GBE, et al. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021.
- 138 Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. *Cell Host Microbe*. 2021.
- 139 Collier DA, De Marco A, Ferreira I, Meng B, Datir R, Walls AC, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*. 2021.
- 140 Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, Stadlbauer D, Krammer F, Simon V, et al. The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. *medRxiv*. 2021.
- 141 Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KS, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*. 2021.
- 142 Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B. 1.351 from natural and vaccine induced sera. *Cell*. 2021.
- 143 Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021.
- 144 US Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices. Overview of Janssen's Single-Dose COVID-19 Vaccine, Ad26.COV2.S/Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/02-COVID-Douoguih.pdf> (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021).
- 145 Usdin S, S W. J&J COVID-19 vaccine advisory committee meeting to focus on serious disease, variants. <https://www.biocentury.com/article/634535/j-j-covid-19-vaccine-advisory-committee-meeting-to-focus-on-serious-disease-variants> (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021).
- 146 Emary K, Golubchik T, Aley P, Ariani C, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). *SSRN Electronic Journal*. 2021.
- 147 Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021.
- 148 Fischer RJ, Doremalen Nv, Adney DR, Yinda CK, Port JR, Holbrook MG, et al. ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) protects against SARS-CoV-2 B.1.351 and B.1.1.7. Als Preprint vom 11.03.2021 online verfügbar unter <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.435000v1> (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021). bioRxiv. 2021:2021.03.11.435000.
- 149 Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021.
- 150 Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2. Als Preprint vom 19.03.2021 online verfügbar unter <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.12.435194v2> (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021). bioRxiv. 2021:2021.03.12.435194.
- 151 Golan Y, Prael M, Cassidy A, Lin CY, Ahituv N, Flaherman VJ, et al. COVID-19 mRNA vaccine is not detected in human milk. 2021. Online vorab am 08. März 2021, verfügbar auf medRxiv unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.05.21252998v1> (zuletzt aufgesucht am 10.03.2021). medRxiv. 2021.
- 152 Friedman MR, Kigel A, Bahar Y, Yogev Y, Dror Y, Many A, et al. BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine elicits a rapid and synchronized antibody response in blood and milk of breastfeeding women. *medRxiv*. 2021.
- 153 Niehues T, Bogdan C, Hecht J, Mertens T, Wiese-Posselt M, Zepp F. Impfen bei Immundefizienz. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017;60(6):674-84.

- 154 U.S. Food and Drug Administration (FDA). Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum (Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine/ BNT162b2). 2020.
- 155 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Public Assessment Report Authorisation for Temporary Supply; COVID-19 Vaccine Astra-Zeneca, solution for injection in multidose container COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). 2020.
- 156 Bradley T, Grundberg E, Selvarangan R. Antibody responses boosted in seropositive healthcare workers after single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. medRxiv. 2021.
- 157 Levi R, Azzolini E, Pozzi C, Ubaldi L, Lagioia M, Mantovani A, et al. A cautionary note on recall vaccination in ex-COVID-19 subjects. medRxiv. 2021:2021.02.01.21250923.
- 158 Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. Preprint vom 18.02.2021, online verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v5> (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021). medRxiv. 2021:2021.01.30.21250843.
- 159 Krammer F, Srivastava K, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactivity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. 2021. Preprint vom 01.02.2021, online verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1> (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021). medRxiv. 2021:2021.01.29.21250653.
- 160 Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beiruti K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. Eurosurveillance. 2021;26(6):2100096.
- 161 U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. 2021. www.fda.gov/media/146217/download (zuletzt aufgesucht am 05.03.2021).
- 162 Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study).
- 163 Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. N Engl J Med. 2021;384(6):533-40.
- 164 Hall V, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk E, Simmons R, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. medRxiv. 2021:2021.01.13.21249642.
- 165 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet. 2020.
- 166 U.S. Food and Drug Administration (FDA). Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum (Moderna COVID-19 Vaccine/mRNA-1273). 2020.
- 167 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. The Lancet. 2020;Preprint.
- 168 Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. 2021.
- 169 Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med. 2020.

- 170 Walsh EE, Frenck RW, Jr., Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based COVID-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020.
- 171 Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature microbiology*. 2020;5(10):1185-91.
- 172 Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *The Lancet*. 2021.
- 173 Bernal JL, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv*. 2021.
- 174 Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z, Schreiber L, et al. Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination. 2021. Als Preprint vom 8. Februar 2021 verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.06.21251283v1.full.pdf> (zuletzt aufgesucht am 17.03.2021). *medRxiv*.2021.02.06.21251283.
- 175 Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, Roberts CH, Alemany A, Corbacho-Monné M, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. Als Preprint vom 2. Februar 2021 verfügbar unter [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30985-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30985-3/fulltext) (zuletzt aufgesucht am 17.03.2021). *The Lancet Infectious Diseases*. 2021.
- 176 Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) COVID-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *medRxiv*. 2021:2021.02.10.21251247.
- 177 European Medicines Agency. Assessment report Comirnaty Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified). https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf (zuletzt besucht am 04.01.2021).
- 178 Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*.
- 179 Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
- 180 Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-6.
- 181 Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
- 182 Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6.
- 183 Di Castelnuovo A, Bonaccio M, Costanzo S, Gialluisi A, Antinori A, Berselli N, et al. Common cardiovascular risk factors and in-hospital mortality in 3,894 patients with COVID-19: survival analysis and machine learning-based findings from the multicentre Italian CORIST Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020;30(11):1899-913.
- 184 Hoxha E, Suling A, Turner JE, Haubitz M, Floege J, Huber TB, et al. COVID-19-Prävalenz und -Sterblichkeit bei dauerhaft dialysepflichtigen Patienten. COVID-19 prevalence and mortality in chronic dialysis patients. *Dtsch Arztebl Int* 2021. 2021;118:195-6.
- 185 Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370.
- 186 Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal

- outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020;151(1):7-16.
- 187 Ashraf MA, Keshavarz P, Hosseinpour P, Erfani A, Roshanshad A, Pourdast A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of pregnancy and the possibility of vertical transmission. *Journal of Reproduction & Infertility*. 2020;21(3):157.
- 188 Statistisches Bundesamt. Geburten. Daten zu den Mehrlingsgeburten für die Jahre 2015 bis 2019. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mehrlinge.html;jsessionid=B-7DA869E315E1A7009CAF80511C0013F.internet8711>.
- 189 Erdem H, Lucey DR. Health Care Worker Infections and Deaths due to COVID-9: A Survey from 37 Nations and a Call for WHO to Post National Data on their Website. *Int J Infect Dis*. 2020.
- 190 Kambhampati AK. COVID-19 – Associated Hospitalizations Among Health Care Personnel – COVID-NET, 13 States, March 1–May 31, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69.
- 191 Shah AS, Wood R, Gribben C, Caldwell D, Bishop J, Weir A, et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. *BMJ*. 2020;371.
- 192 Çelebi G, Pişkin N, Bekleviç AÇ, Altunay Y, Keleş AS, Tüz MA, et al. Specific risk factors for SARS-CoV-2 transmission among health care workers in a university hospital. *Am J Infect Control*. 2020;48(10):1225-30.
- 193 Jespersen S, Mikkelsen S, Greve T, Kaspersen KA, Tolstrup M, Boldsen JK, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence survey among 17,971 healthcare and administrative personnel at hospitals, pre-hospital services, and specialist practitioners in the Central Denmark Region. *Clin Infect Dis*. 2020.
- 194 Workman AD, Welling DB, Carter BS, Curry WT, Holbrook EH, Gray ST, et al. Endonasal instrumentation and aerosolization risk in the era of COVID-19: simulation, literature review, and proposed mitigation strategies. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020;10(7):798-805.
- 195 Tran K CK, Severn M, et al. . Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797.
- 196 Green A. Li Wenliang Ophthalmologist who warned about the outbreak of COVID-19. Born in Beizhen, China, on Oct 12, 1986, he died after becoming infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China, on Feb 7, 2020, aged 33 years. *The Lancet*. 2020;395:682.
- 197 Wolf-Ostermann K, Rothgang H, Domhoff D, Friedrich AC, Heinze F, Preuß B, et al. Zur Situation der Langzeitpflege in Deutschland während der Corona-Pandemie – Ergebnisse einer Online-Befragung in Einrichtungen der (teil)stationären und ambulanten Langzeitpflege. Bremen: Institut für Public Health und Pflegeforschung (IPP), SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, 2020.
- 198 Simon A, Hübner J, Berner R, Huppertz HI, P W. Maßnahmen zur Aufrechterhaltung eines Regelbetriebs und zur Prävention von SARS-CoV-2-Ausbrüchen in Einrichtungen der Kindertagesbetreuung oder Schulen unter Bedingungen der Pandemie und Kozyklisation weiterer Erreger von Atemwegserkrankungen. Stellungnahme der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ) e. V. 2020. <https://www.dakj.de/wp-content/uploads/2020/08/DAKJ-SN-Aufrechterhaltung-Regelbetrieb-Gemeinschaftseinrichtungen.pdf>.
- 199 Poethko-Müller C, Prütz F, Buttmann-Schweiger N, Fiebig J, Sarganas G, et al. Studien zur Seroprävalenz von SARS-CoV-2 in Deutschland und international. *Journal of Health Monitoring* 2020;5(4):2-16.
- 200 Debatin KM, Henneke P, Hoffmann GF, et al. Prevalence of COVID-19 in children in Baden-Württemberg Preliminary study report 2020. https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/pressestelle/Kinderstudie/Prevalence_of_COVID-19_in_BaWu.
- 201 Armann JP, Unrath M, Kirsten C, Lueck C, Dalpke A, Berner R. Anti-SARS-CoV-2 IgG Antibodies in Adolescent Students and Their Teachers in Saxony, Germany (SchoolCoviDD19): Very Low Seroprevalence.

- lence and Transmission Rates; Preprint online vorab am 21. Juli 2020. <https://ssrn.com/abstract=3651210> (zuletzt besucht 05.01.2021). *Lancet Infect Dis.* 2020.
- 202** Heavey L, Casey G, Kelly C, Kelly D, McDarby G. No evidence of secondary transmission of COVID-19 from children attending school in Ireland, 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(21):2000903.
- 203** National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS). The COVID-19 in schools and early childhood education and care services – the Term 3 experience in NSW report 2020. <https://www.ncirs.org.au/covid-19-in-schools>.
- 204** Özcan FM, Dieterich F. Eine Risikoschätzung zur Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 bei Beschäftigten im Einzelhandel für Lebensmittel und Drogeriewaren 2020 (updated October 2020). https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Fokus/SARS-CoV-2-Infektionsrisiko-Einzelhandel.pdf?__blob=publicationFile&v=6.
- 205** Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe. Definition Kritische Infrastrukturen. https://www.bbk.bund.de/SharedDocs/Downloads/BBK/DE/Downloads/Kritis/KRITIS_Sektoreneinteilung.pdf;jsessionid=812A82355CD-C09032366341A6FF99DAC.1_cid320?__blob=publicationFile (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 206** Statistisches Bundesamt. Öffentlicher Dienst. Beschäftigte des öffentlichen Dienstes nach Aufgabenbereichen. 2020. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Staat/Oeffentlicher-Dienst/Tabellen/beschaeftigte-aufgaben.html>.
- 207** Deutscher Feuerwehrverband. Erfassung statistischer Daten. <https://www.feuerwehrverband.de/presse/statistik/> (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 208** Verband Deutscher Verkehrsunternehmen e.V. (VDV). Pressemitteilung: Fast keine Corona-Infektionen bei ÖPNV-Beschäftigten (29.10.2020). <https://www.vdv.de/201029-pm-corona-infektionen-bei-oepnv-mitarbeitenden.pdf> (zuletzt besucht am 05.01.2021).
- 209** Comas-Herrera A ZJ, Lemmon E, Henderson D, Litwin C, Hsu AT, Schmidt AE, Arling G, Fernández J-L. Mortality associated with COVID-19 in care homes: international evidence. *International Long-Term Care Policy Network, CPEC-LSE: LTCcovid.org*; 2020. <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/10/Mortality-associated-with-COVID-among-people-living-in-care-homes-14-October-2020-4.pdf>.
- 210** Seidler A, Schubert M, Petereit-Haack G, Horn A, Kämpf D, Westerman R. Kompetenznetz Public Health COVID-19 | Soziale Isolation als Sterblichkeitsrisiko für ältere Menschen. 2020.
- 211** Fisman DN, Bogoch I, Lapointe-Shaw L, McCreedy J, Tuite AR. Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-term Care Facilities in Ontario, Canada. *JAMA Network Open.* 2020;3(7):e2015957-e.
- 212** Buda S, an der Heiden M, Altmann D, Diercke M, Hamouda O, Rexroth U. Infektionsumfeld von erfassten COVID-19-Ausbrüchen in Deutschland. *Epid Bull.* 2020;38:3-12.
- 213** Deutsche Alzheimergesellschaft e.V. Infoblatt 1. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf (zuletzt besucht am 05.01.2021).
- 214** Statistisches Bundesamt. Presse. 7,9 Millionen schwerbehinderte Menschen leben in Deutschland. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/06/PD20_230_227.html;jsessionid=26CD2F0D77A413C8E9C6A040056BA7EE.internet8711 (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 215** Landes SD, Turk MA, Formica MK, McDonald KE, Stevens JD. COVID-19 outcomes among people with intellectual and developmental disability living in residential group homes in New York State. *Disability and Health Journal.* 2020;13(4):100969.
- 216** Zhou J, Liu C, Sun Y, Huang W, Ye K. Cognitive disorders associated with hospitalization of COVID-19: Results from an observational cohort study. *Brain Behav Immun.* 2020;91:383-92.
- 217** Covino M, De Matteis G, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Candelli M, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in COVID-19 patients aged ≥ 80 years. *Geriatrics & Gerontology International.* 2020;20(7):704-8.
- 218** Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, Boffelli S, Ranieri P, Minelli G, et al. Clinical Presentation of

- COVID19 in Dementia Patients. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(6):560-2.
- 219 Hariyanto TI, Putri C, Situmeang RFV, Kurniawan A. Dementia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2020.
- 220 Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, Kuchel GA, et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(11):2231-2.
- 221 Kompetenznetz Public Health COVID-19. SARS-CoV-2 in Aufnahmeeinrichtungen und Gemeinschaftsunterkünften für Geflüchtete. Epidemiologische und normativ-rechtliche Aspekte. https://www.public-health-covid19.de/images/2020/Ergebnisse/FactSheet_PHNetwork-Covid19_Aufnahmeeinrichtungen_v1_inkl_ANNEX.pdf (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 222 Statistisches Bundesamt. Asylbewerberleistungen. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Soziales/Asylbewerberleistungen/Tabellen/liste-empaenger-bl.html?nn=211032> (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 223 Fazel S, Geddes JR, Kushel M. The health of homeless people in high-income countries: descriptive epidemiology, health consequences, and clinical and policy recommendations. *The Lancet*. 2014;384(9953):1529-40.
- 224 Schindel D, Kleyer C, Schenk L. Somatische Erkrankungen Wohnungsloser in Deutschland. Ein narratives Literaturreview der Jahre 2009–2019. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2020:1-14.
- 225 Kaduskiewicz H, Bochon B, van den Bussche H, Hansmann-Wiest J, van der Leeden C. Medizinische Versorgung von wohnungslosen Menschen (The medical treatment of homeless people). *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:673-9.
- 226 Lindner AK, Sarma N, Rust LM, Hellmund T, Krasovski-Nikiforovs S, Wintel M, et al. Monitoring for COVID-19 by universal testing in a homeless shelter in Germany: a prospective feasibility cohort study. Preprint online vorab. doi.org/10.1101/2020.10.04.20205401. medRxiv. 2020.
- 227 Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in residents of a large homeless shelter in Boston. *JAMA*. 2020;323(21):2191-2.
- 228 Mosites E, Parker EM, Clarke KE, Gaeta JM, Baggett TP, Imbert E, et al. Assessment of SARS-CoV-2 infection prevalence in homeless shelters – four US cities, March 27–April 15, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(17):521.
- 229 Imbert E, Kinley PM, Scarborough A, Cawley C, Sankaran M, Cox SN, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in a San Francisco Homeless Shelter. *Clin Infect Dis*. 2020.
- 230 Tsai J, Wilson M. COVID-19: a potential public health problem for homeless populations. *The Lancet Public Health*. 2020;5(4):e186-e7.
- 231 Günther T, Czech-Sioli M, Indenbirken D, Robitaille A, Tenhaken P, Exner M, et al. SARS-CoV-2 outbreak investigation in a German meat processing plant. *EMBO Mol Med*. 2020:e13296.
- 232 New York Times. Covid in the U.S.: Latest Map and Case Count. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/us/coronavirus-us-cases.html>. *New York Times*. 2020.
- 233 Donahue M, Sreenivasan N, Stover D, Rajasingham A, Watson J, Bealle A, et al. Notes from the Field: characteristics of meat processing facility workers with confirmed SARS-CoV-2 infection – Nebraska, April–May 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(31):1020.
- 234 Steinberg J, Kennedy ED, Basler C, Grant MP, Jacobs JR, Ortbahn D, et al. COVID-19 outbreak among employees at a meat processing facility – South Dakota, March–April 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(31):1015.
- 235 Dyal JW. COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities – 19 States, April 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69.
- 236 Rouen A, Adda J, Roy O, Rogers E, Lévy P. COVID-19: relationship between atmospheric temperature and daily new cases growth rate. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e184-e.

- 237 Mecenas P, Bastos RTdRM, Vallinoto ACR, Normando D. Effects of temperature and humidity on the spread of COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238339.
- 238 Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2020;395(10242):1973-87.
- 239 van der Sande M, Teunis P, Sabel R. Professional and Home-Made Face Masks Reduce Exposure to Respiratory Infections among the General Population. *PLoS One*. 2008;3(7):e2618.
- 240 Bundgaard JS R-PD, von Buchwald C, et al. Effectiveness of Adding a Mask Recommendation to Other Public Health Measures to Prevent SARS-CoV-2 Infection in Danish Mask Wearers. *Ann Intern Med*.
- 241 Horstkötter N, Müller U, Ommen O, Platte A, Reckendrees B, Stander V, et al. Einstellungen, Wissen und Verhalten von Erwachsenen und Eltern gegenüber Impfungen – Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2016 zum Infektionsschutz. <https://www.bzga.de/forschung/studien/abgeschlossene-studien/studien-ab-1997/impfen-und-hygiene/infektionsschutz-einstellungen-wissen-und-verhalten-von-erwachsenen-und-eltern-gegenueber-impfung/> (zuletzt aufgesucht am 30.11.2021).
- 242 Pfattheicher S, Petersen MB, Böhm R. Information about herd immunity and empathy promote COVID-19 vaccination intentions. 2020.
- 243 Bundesministerium für Gesundheit. Nationale Impfstrategie COVID-19. Strategie zur Einführung und Evaluierung einer Impfung gegen Sars-CoV-2 in Deutschland. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Impfstoff/Nationale_Impfstrategie.pdf (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 244 Weißer K, Barth I, Keller-Stanislawski B. Sicherheit von Impfstoffen. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2009;52(11):1053-64.

Autorinnen und Autoren

AutorInnen der AG COVID-19 der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut und weitere KoautorInnen:

- ^{a)} Dr. Sabine Vygen-Bonnet | ^{a)} Dr. Judith Koch |
^{b)} Prof. Dr. Christian Bogdan | ^{a)} Dr. Thomas Harder |
^{b)} Prof. Dr. Ulrich Heininger | ^{a)} Dr. Kerstin Kling |
^{b)} Dr. Martina Littmann | ^{b)} Prof. Dr. Joerg Meerpohl |
^{c)} Dr. Heidi Meyer | ^{b)} Prof. Dr. Thomas Mertens |
^{a)} Dr. Kai Michaelis | ^{a)} Nora Schmid-Küpke |
^{a)} Stefan Scholz | ^{b)} Dr. Martin Terhardt | ^{a)} Dr. Marina Treskova-Schwarzbach | ^{b)} Prof. Dr. Klaus Überla |
^{b)} Prof. Dr. Marianne van der Sande | ^{a)} Maria Waize |
^{a)} PD Dr. Ole Wichmann | ^{b)} Prof. Dr. Dr. Sabine Wicker |
^{b)} Prof. Dr. Ursula Wiedermann | ^{d)} Prof. Dr. Verina Wild |
^{b)} Prof. Dr. Rüdiger von Kries
- ^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention
^{b)} Mitglied der STIKO
^{c)} Paul-Ehrlich-Institut
^{d)} Universität Augsburg, Medizinische Fakultät, Ethik der Medizin

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heininger U, Kling K, Littmann M, Meerpohl J, Meyer H, Mertens T, Michaelis K, Schmid-Küpke N, Scholz S, Terhardt M, Treskova-Schwarzbach M, Überla K, van der Sande M, Waize M, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann U, Wild V, von Kries R: Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2021;16:3-78 | DOI 10.25646/8277.2

(Dieser Artikel ist online vorab am 8. April 2021 erschienen.)

Interessenkonflikt

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