

ROBERT KOCH INSTITUT

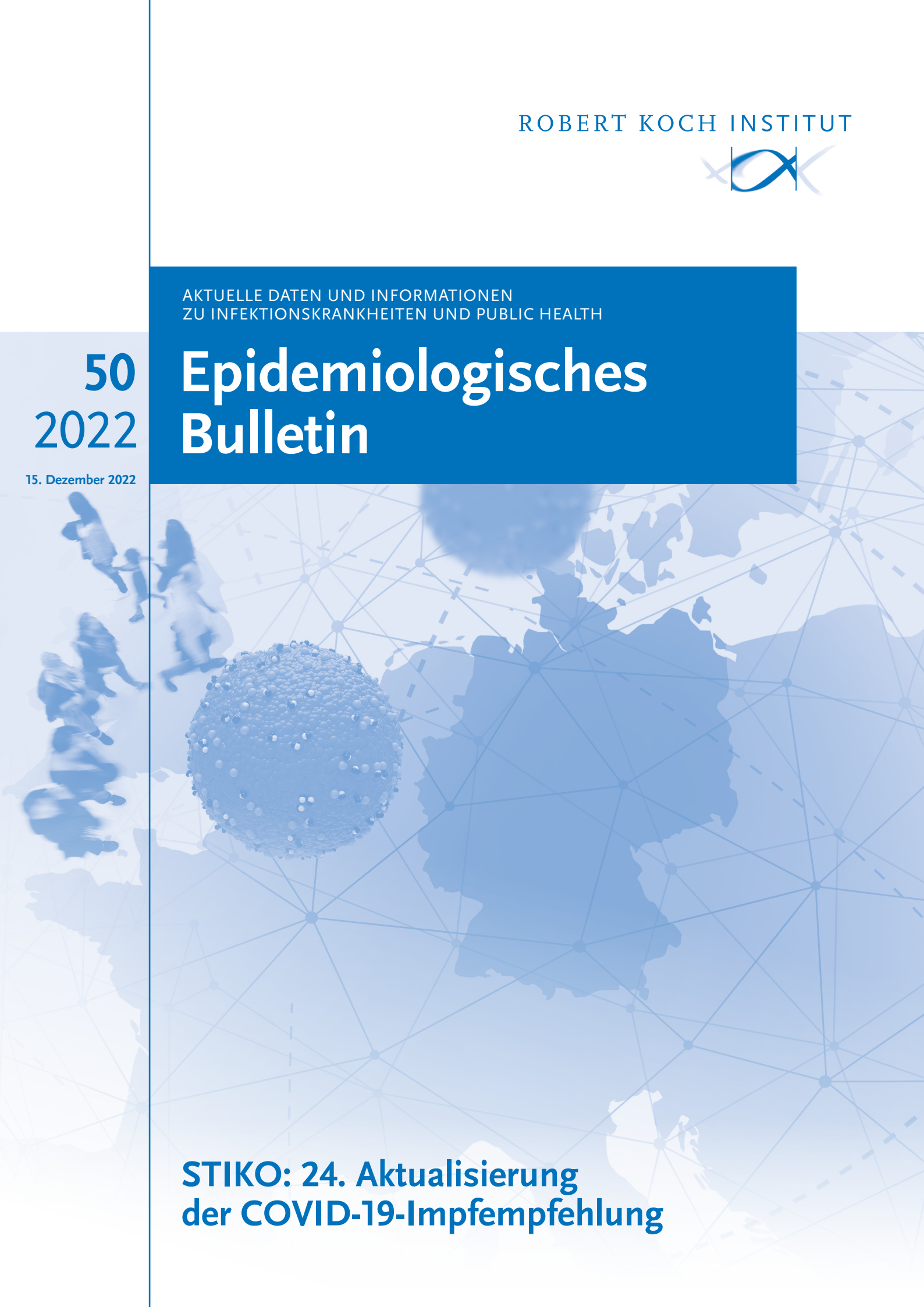


AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

50
2022

Epidemiologisches Bulletin

15. Dezember 2022



**STIKO: 24. Aktualisierung
der COVID-19-Impfempfehlung**

Inhalt

Beschluss der STIKO zur 24. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung	3
<p>Die STIKO empfiehlt in ihrer 24. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung für Personen ab 18 Jahren, bei denen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die COVID-19-mRNA-Impfstoffe bestehen, alternativ eine Auffrischimpfung mit dem monovalenten Impfstoff Nuvaxovid von Novavax im Abstand von mindestens 6 Monaten nach einem vorangegangenen immunologischen Ereignis (Infektion oder Impfung). Die Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ist auch bei individuellem Wunsch nach entsprechender Beratung möglich. Für 12–17-Jährige ist Nuvaxovid zur Auffrischimpfung derzeit nicht zugelassen.</p>	
Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Auffrischimpfung von Personen ab 18 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid (Novavax)	22
<p>Die EMA hat der Europäischen Kommission Anfang September 2022 die Ausweitung der bedingten Zulassung des monovalenten Impfstoffs Nuvaxovid der Firma Novavax zur Auffrischimpfung für Personen ab 18 Jahren empfohlen. Am 06.09.2022 erfolgte die Zulassung durch die Europäische Kommission. Daher empfiehlt nun die STIKO Personen ab 18 Jahren, bei denen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffe bestehen, alternativ eine Auffrischimpfung mit Nuvaxovid. Die Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ist auch möglich bei individuellem Wunsch nach entsprechender Beratung. Für 12–17-Jährige ist Nuvaxovid zur Auffrischimpfung derzeit nicht zugelassen, kann jedoch in dieser Altersgruppe ebenfalls bei produktspezifischen medizinischen Kontraindikationen für mRNA-Impfstoffe zur Auffrischimpfung eingesetzt werden (<i>off-label-use</i>). Eine Anwendung des Impfstoffs Nuvaxovid während der Schwangerschaft und Stillzeit wird weiterhin nicht empfohlen.</p>	
Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten: 49. Woche 2022	32
Publikationshinweis: Neues vom Journal of Health Monitoring	35
In eigener Sache	36

Impressum

Herausgeber

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

Redaktion

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

Redaktionsassistentz

Nadja Harendt
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

Allgemeine Hinweise/Nachdruck

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

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

Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



ISSN 2569-5266



Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Beschluss der STIKO zur 24. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Aktualisierung vom 15. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	4
2. Impfziele	4
3. COVID-19-Impfstoffe	6
3.1 Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe	7
3.2 Sicherheitsaspekte für die praktische Umsetzung	7
4. STIKO-Empfehlungen nach Alters- bzw. Personengruppen	9
5. Personen mit besonderer Indikation für eine COVID-19-Impfung aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos oder des Risikos für einen schweren Verlauf	9
6. Impfschemata nach Alters- bzw. Personengruppen	9
7. Impfung von Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und bisher unvollständiger Immunisierung	14
8. Empfehlung zur COVID-19-Impfung von Personen mit Immundefizienz (ID)	14
8.1 COVID-19-Impfempfehlungen	14
8.2 SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)	17
9. Hinweise zur praktischen Umsetzung	18
10. Übersicht zu den wissenschaftlichen Begründungen für die COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO	19
Literatur	21

Neuerungen in dieser Aktualisierung

► Für **Personen ab 18 Jahren**, bei denen gegen die von der EU zur Auffrischimpfung zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffe **produktspezifische medizinische Kontraindikationen** bestehen, empfiehlt die STIKO alternativ eine Auffrischimpfung mit dem monovalenten Impfstoff Nuvaxovid (5 µg) von Novavax, die im Abstand von mindestens 6 Monaten nach einem vorangegangenen immunologischen Ereignis (Infektion oder Impfung) zu verabreichen ist. Die Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ist auch bei individuellem Wunsch nach entsprechender Beratung möglich.

► Für **12–17-Jährige** ist Nuvaxovid zur Auffrischimpfung derzeit **nicht** zugelassen. Bei Kontraindikationen für mRNA-Impfstoffe kann Nuvaxovid nach Einzelfallentscheidung dennoch zur Auffrischimpfung in dieser Altersgruppe eingesetzt werden. Die Anwendung stellt dann einen *off-label-use* dar und erfordert eine ausführliche Aufklärung und Beratung.

► Trotz einer derzeit noch sehr limitierten Datenlage können immundefiziente Personen ab 12 Jahren, die ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben und entweder eine Kontraindikation für mRNA-Impfstoffe aufweisen oder auf die bisher verfügbaren Impfstoffe keine messbare Immunantwort gegen SARS-CoV-2 entwickelt haben, eine Nuvaxovid-Auffrischimpfung erhalten. Die Anwendung bei 12–17-jährigen immundefizienten Personen stellt einen *off-label-use* dar.

▶ Seit dem 11.11.2022 ist der Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoff Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 von BioNTech/Pfizer im Alter von 5–11 Jahren für die Auffrischimpfung zugelassen. Die bivalenten mRNA-Impfstoffe sollen präferenziell zur Auffrischimpfung eingesetzt werden. In der Altersgruppe 5–11 Jahre empfiehlt die STIKO eine Auffrischimpfung aktuell nur für Kinder mit Vorerkrankungen. Die Anwendungshinweise für den oben genannten bivalenten Impfstoff wurden in der vorliegenden Aktualisierung berücksichtigt.

1. Hintergrund

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

2. Impfziele

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

- ▶ Die COVID-19-Impfung soll insbesondere Menschen schützen, die infolge von Alter oder Vorerkrankungen ein hohes Risiko haben, an COVID-19 schwer zu erkranken oder zu versterben.

- ▶ Ziel der Impfung von Schwangeren und Stillenden ist die Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe und von Todesfällen sowie die Verhinderung von mütterlichen und fetalen bzw. neonatalen Komplikationen durch eine SARS-CoV-2-Infektion.
- ▶ Durch die Impfung von Kindern und Jugendlichen soll zum einen eine SARS-CoV-2-Basisimmunität aufgebaut werden. Zum anderen sollen selten auftretende schwere COVID-19-Verläufe und Hospitalisierungen sowie mögliche Komplikationen der SARS-CoV-2-Infektion verhindert werden.
- ▶ Die STIKO spricht sich explizit dagegen aus, dass der Zugang von Kindern und Jugendlichen zur Teilhabe an Bildung, Kultur und anderen Aktivitäten des sozialen Lebens vom Vorliegen einer Impfung abhängig gemacht wird.
- ▶ Personen mit erhöhtem arbeitsbedingtem SARS-CoV-2-Expositionsrisiko (berufliche Indikation) sollen unbedingt geschützt werden.
- ▶ Insbesondere in Umgebungen mit einem hohen Anteil vulnerabler Personen (z. B. Schwangere, Hochbetagte) und/oder einem hohen Ausbruchspotenzial soll durch die Impfung die Virustransmission vermindert werden, um so einen zusätzlichen Schutz zu bewirken.
- ▶ Die COVID-19-Impfung verfolgt auch das Ziel, die Transmission von SARS-CoV-2 in der gesamten Bevölkerung zu reduzieren. Durch die Impfung eines möglichst großen Anteils der Bevölkerung soll die Aufrechterhaltung der kritischen Infrastruktur während der Pandemie gesichert werden.

3. COVID-19-Impfstoffe

Für die Impfung gegen COVID-19 sind in der Europäischen Union (EU) verschiedene Impfstoffe zugelassen, die bereits von der STIKO für unterschiedliche Altersgruppen bewertet wurden (s. [Tab.1](#)). Bei keinem dieser COVID-19-Impfstoffe handelt es sich um einen Lebendimpfstoff. Seit Herbst 2022 sind zur Auffrischimpfung Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer (≥ 12 Jahre: Comirnaty Original/Omicron BA.1, ≥ 5 Jahre: Comirnaty Original/Omicron BA.4/5) und von Moderna (≥ 12 Jahre: Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5) zugelassen.

Name (Hersteller)	Impfstofftyp	Altersgruppe	Dosierung für GI	GI	Empfohlen zur AI	Dosierung für AI	Besonderheiten
Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	mRNA	6 Monate–4 Jahre	3 µg	3 Impfstoffdosen ²	nein	–	
		5–11 Jahre	10 µg	1 bzw. 2 Impfstoffdosen ^{1,2}	ja, bei Kindern mit Vorerkrankungen und Immundefizienz	10 µg	
		≥ 12 Jahre	30 µg	2 Impfstoffdosen	ja (nicht präferenziell)	30 µg	Seltene unerwünschte Ereignisse: Peri-/Myokarditis
Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 (BioNTech/Pfizer)	bivalent mRNA	5–11 Jahre	–	nein	ja, bei Kindern mit Vorerkrankungen und Immundefizienz	10 µg	
Comirnaty Original/Omicron BA.1 (BioNTech/Pfizer), Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 (BioNTech/Pfizer)	bivalent mRNA	≥ 12 Jahre	–	nein	ja	15 µg/ 15 µg	Präferenziell sind zur Auffrischimpfung im Alter > 12 Jahren Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoffe empfohlen; es kann jedoch auch ein monovalenter mRNA-Impfstoff verwendet werden.
Spikevax (Moderna)	mRNA	Zugelassen für die Altersgruppe 6 Monate–5 Jahre	25 µg	2 Impfstoffdosen ²	nein	–	präferenziell wird in dieser Altersgruppe Comirnaty empfohlen
		Zugelassen für die Altersgruppe 6–11 Jahre	50 µg	1 bzw. 2 Impfstoffdosen ^{1,2}	ja, bei Kindern mit Vorerkrankungen und Immundefizienz	50 µg	präferenziell wird in dieser Altersgruppe Comirnaty empfohlen
		≥ 30 Jahre	100 µg		ja, ≥ 30 Jahren (nicht präferenziell)		Seltene unerwünschte Ereignisse: Peri-/Myokarditis; Peri-/Myokarditisrisiko bei ≥ 12 bis < 30-Jährigen erhöht, daher nicht empfohlen in dieser Altersgruppe
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (Moderna), Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5 (Moderna)	bivalent mRNA	≥ 30 Jahre	–	nein	ja	25 µg/ 25 µg	Präferenziell sind zur Auffrischimpfung im Alter > 12 Jahren Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoffe empfohlen; es kann jedoch auch ein monovalenter mRNA-Impfstoff verwendet werden.
Vaxzevria (AstraZeneca)	Vektorbasiert	≥ 60 Jahre; seit 01.12.2021 in Deutschland nicht mehr verfügbar	≥ 2,5 x 10 ⁸ IE	2 Impfstoffdosen	nein	–	Aufgrund seltener thromboembolischer Ereignisse Altersbeschränkung auf ≥ 60 Jahre
JCOVDEN, vormals COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen Cilag International)	Vektorbasiert	≥ 60 Jahre	≥ 8,92 log ₁₀ IE	zugelassen als Einzeldosis; Optimierung mit einer mRNA- oder Nuvaxovid-Impfstoffdosis empfohlen	nein	–	Aufgrund ungenügender Effektivität Optimierung der GI empfohlen; aufgrund seltener thromboembolischer Ereignisse Altersbeschränkung auf ≥ 60 Jahre
Nuvaxovid (Novavax)	adjuvantierter Proteinimpfstoff	12–17 Jahre	5 µg	2 Impfstoffdosen	nein	–	Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des enthaltenen Adjuvans Matrix M derzeit nicht empfohlen, kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden, z. B. wenn eine produktspezifische medizinische oder sonstige Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe besteht. Seltene unerwünschte Ereignisse: Peri-/Myokarditis.
		≥ 18 Jahre			ja	5 µg	
COVID-19-Impfstoff Valneva (Valneva)	Inaktivierter, adjuvantierter Ganzvirusimpfstoff	18–50 Jahre	33 Antigen-einheiten	2 Impfstoffdosen	nein	–	Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit derzeit nicht empfohlen, kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden, z. B. wenn eine produktspezifische medizinische oder sonstige Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe besteht.

Tab. 1 | Von der STIKO empfohlene COVID-19-Impfstoffe zur Grundimmunisierung (GI) und Auffrischimpfung (AI) (Stand: 15.12.2022). IE = infektiöse Einheiten

¹ Eine Impfstoffdosis für gesunde Kinder, 2 Impfstoffdosen für Kinder mit Vorerkrankungen inkl. Immundefizienz (s. Tab. 2); ² Eine Grundimmunisierung von gesunden Kindern kann nach individueller Risikoeinschätzung in Absprache mit der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt durchgeführt werden, wenn sich in deren Umfeld Angehörige oder andere Kontaktpersonen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die selbst nicht geimpft werden können oder bei denen der begründete Verdacht besteht, dass die Impfung nicht zu einem ausreichenden Schutz führt.

3.1 Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe

Alle von der STIKO empfohlenen COVID-19-Impfstoffe zeigten in den Zulassungsstudien nach einer 2-maligen Impfung eine hohe Wirksamkeit gegen symptomatische Infektion (63–95 %) und schwere Erkrankung (75–100 %). Eine detaillierte Darstellung der Studien findet sich in den jeweiligen wissenschaftlichen Begründungen der STIKO (s. Tab. 10). Neben den Zulassungsstudien wurden auch Daten aus Postmarketing-Beobachtungsstudien und immunologische Daten herangezogen. Während der Dominanz des Wildtyps und der Alpha-Variante von SARS-CoV-2 bestand eine sehr hohe Wirksamkeit der Grundimmunisierung gegen symptomatische Infektionen (80–90 %).¹ Das Auftreten neuer Virusvarianten (insbesondere Delta und Omikron) hat es notwendig gemacht, die Daten zur Wirksamkeit gegen unterschiedliche Endpunkte regelmäßig zu aktualisieren und Empfehlungen entsprechend anzupassen. In einem Living Systematic Review^{1,2} wird die Evidenz zur Vakzineeffektivität der COVID-19-Impfstoffe fortlaufend aktualisiert. Während der Dominanz der Delta-Variante kam es zu einer Abnahme der Wirksamkeit gegen symptomatische Infektionen um 10–20 %, während die Effektivität in Bezug auf schwere Erkrankungen weitestgehend erhalten war.^{1,2} Unter der Zirkulation der Omikron-Variante ist die Wirksamkeit der COVID-19-Grundimmunisierung gegenüber symptomatischer Infektionen deutlich reduziert (auf 6–76 % frühestens 14 Tage nach der 2. Impfstoffdosis bzw. auf 0–13 % nach >6 Monaten). Eine Auffrischimpfung führt zu einem Wiederanstieg der Impfeffektivität auf 56–69 % frühestens 14 Tage nach der 3. Impfstoffdosis (symptomatische Infektionen) bzw. 100 % (95 % Konfidenzintervall (KI): 71,4–100 %) frühestens 14 Tage nach der 3. Impfstoffdosis (schwere Erkrankungen). Eine 2. Auffrischimpfung führt bei bestimmten Zielgruppen zu einer weiteren Verbesserung der Wirksamkeit und kann insbesondere schwere COVID-19-Verläufe reduzieren (s. 18. Aktualisierung der STIKO-Empfehlung zur 2. Auffrischimpfung³).

3.2 Sicherheitsaspekte für die praktische Umsetzung

- ▶ Bei der Impfung sind die Anwendungshinweise in den **Fachinformationen** zum jeweiligen

Impfstoff sowie die **Rote-Hand-Briefe** zu beachten.

- ▶ Die Impfung ist **strikt intramuskulär (i. m.)**, **bevorzugt in den M. deltoideus**, und keinesfalls intradermal, subkutan oder intravaskulär zu verabreichen. Im Tiermodell kam es nach direkter intravaskulärer Injektion eines mRNA-Impfstoffs zum Auftreten von Myo-/Perikarditis (klinisch und histopathologisch).⁴ Wenngleich akzidentelle intravaskuläre Injektionen bei einer i. m.-Impfstoffapplikation nur sehr selten auftreten, scheint bei COVID-19-Impfungen eine Aspiration bei i. m.-Applikation zur weiteren Erhöhung der Impfstoffsicherheit sinnvoll.
- ▶ Bei PatientInnen unter **Antikoagulation** soll die **Impfung ebenfalls i. m.** mit einer sehr feinen Injektionskanüle und einer anschließenden festen Kompression der Einstichstelle über mindestens 2 Minuten erfolgen.
- ▶ Bei produktspezifischer **Kontraindikation** gegen einen COVID-19-Impfstoff kann ein anderer zugelassener COVID-19-Impfstoff einer anderen Impfstofftechnologie eingesetzt werden. Beispielsweise kann bei einer bestätigten IgE-vermittelten Allergie gegen Inhaltsstoffe der mRNA-Impfstoffe JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen), COVID-19-Impfstoff Valneva oder Nuvaxovid verwendet werden.
- ▶ **Zwischen mRNA- oder Vektor-basierten COVID-19-Impfungen und der Verabreichung anderer Totimpfstoffe muss kein Impfabstand** eingehalten werden. Sie können zeitgleich gegeben werden. Zu **Impfungen mit Lebendimpfstoffen** soll hingegen ein **Mindestabstand von 14 Tagen vor und nach jeder COVID-19-Impfung** eingehalten werden (s. auch [STIKO-Empfehlung zur Koadministration von COVID-19-Impfstoffen und anderen Totimpfstoffen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung](#)). Der Proteinimpfstoff **Nuvaxovid** kann gleichzeitig mit einem Influenza-Totimpfstoff verabreicht werden. Zur Verabreichung von anderen planbaren Tot- und/oder Lebendimpfungen wird ein Abstand von 14 Tagen vor und nach Nuvaxovid-Applikation empfohlen ([wissenschaftliche Begründung zur STIKO-Empfehlung von Nuvaxovid](#)). Zwischen der Impfung mit dem Totimpfstoff COVID-19-Impfstoff Valneva und planbaren Tot- und/oder Lebend-

impfstoffen soll ein Mindestabstand von 14 Tagen vor und nach der Valneva-Applikation eingehalten werden.

- ▶ Im Allgemeinen wird eine **Nachbeobachtungszeit** nach Verabreichung einer COVID-19-Impfung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Längere Nachbeobachtungszeiten sollten bei bestimmten Risikokonstellationen eingehalten werden, z. B. bei schweren kardialen oder respiratorischen Grunderkrankungen oder bei stärkeren oder anaphylaktischen Reaktionen auf Impfungen in der Anamnese.
- ▶ Es ist ratsam, in den ersten Tagen nach einer Impfung **erhebliche körperliche Belastungen**, z. B. Leistungssport, zu vermeiden.
- ▶ Nach Applikation von Comirnaty, Spikevax, Nuvaxovid, COVID-19-Impfstoff Valneva, Vaxzevria und JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) sind einzelne schwerwiegende allergische oder pseudoallergische **Unverträglichkeitsreaktionen** aufgetreten. Nach derzeitiger Datenlage ist ein generell erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Personen mit vorbekannten allergischen Erkrankungen bei Impfung mit mRNA-Impfstoffen nicht anzunehmen, sofern keine Allergie gegen einen Inhaltsstoff des jeweiligen Impfstoffs vorliegt (z. B. Polyethylenglykol im Falle der COVID-19-mRNA-Impfstoffe). Zur weiteren Information wird auf die [„Empfehlung zur Coronaimpfung für Allergikerinnen und Allergiker“](#) des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und das [Flussdiagramm zum Vorgehen bei positiver Allergieanamnese vor COVID-19-Impfung](#) verwiesen.
- ▶ Nach der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen sind in seltenen Fällen **Myo-/Perikarditiden** aufgetreten. Betroffen waren bisher überwiegend Jungen sowie junge Männer ([9. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO](#)). Die Komplikationen traten größtenteils in den ersten 14 Tagen nach der 2. Impfstoffdosis auf. Entsprechende Warnhinweise wurden in die Fachinformationen von Comirnaty und Spikevax aufgenommen. Die akuten Erkrankungen verliefen meist mild. Treten nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff Atemnot, Herzrhythmusstörungen oder Brustschmerzen auf, sollen die Betroffenen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Über mögliche Spätfolgen können zurzeit keine belastbaren Aussagen gemacht werden.
- ▶ Auch nach der Impfung mit Nuvaxovid sind in seltenen Fällen Myo-/Perikarditiden aufgetreten. Entsprechende Warnhinweise wurden in die Fachinformationen von Nuvaxovid aufgenommen. Es ist derzeit nicht bekannt, ob zur Vervollständigung der Impfsérie bei Personen, die nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff Myo-/Perikarditiden entwickelt hatten, nachfolgend Nuvaxovid ohne Gefahr von erneuten oder sich verschlimmernden Myo-/Perikarditiden eingesetzt werden kann.
- ▶ Tritt **nach einer Impfung mit einem mRNA-Impfstoff oder Nuvaxovid eine Myo- oder Perikarditis** auf, sollte in der Regel auf die Verabreichung weiterer Impfstoffdosen dieser Impfstoffe verzichtet werden.
- ▶ Sehr seltene Fälle von **Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenien** sind 4–21 Tage nach der Impfung mit Vaxzevria oder JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) aufgetreten (sog. Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom [TTS]). Einzelne Fälle traten mit erhöhter Gerinnungsaktivität oder Blutungen im ganzen Körper auf. Entsprechende Warnhinweise wurden in die Fachinformationen der beiden Impfstoffe aufgenommen. **Die STIKO hat die Impfung mit den beiden Vektor-basierten Impfstoffen Vaxzevria und JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) im Regelfall nur für Personen im Alter ≥ 60 Jahre empfohlen**, da in dieser Altersgruppe aufgrund der ansteigenden COVID-19-Letalität die Nutzen-Risiko-Abwägung eindeutig zu Gunsten der Impfung ausfällt ([5. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO](#)). Der Impfstoff Vaxzevria ist in Deutschland seit dem 01.12.2021 nicht mehr verfügbar.
- ▶ Mit den genannten Vektor-basierten Impfstoffen geimpfte Personen sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie bei Symptomen wie starken anhaltenden Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Beinschwellungen, anhaltenden Bauchschmerzen, neurologischen Symptomen oder punktförmigen Hautblutungen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten. ÄrztInnen sollten auf Anzeichen und Sympto-

Personengruppe	Umfang der Impfpflichtung für die jeweilige Personengruppe	Anmerkung
Personen mit Vorerkrankungen inkl. Immundefizienz 6 Monate bis 4 Jahre	Generelle Impfpflichtung (Grundimmunisierung)	Siehe Tabelle 8 und Tabelle 9
Personen mit Vorerkrankungen inkl. Immundefizienz \geq 5 Jahre	Generelle Impfpflichtung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung sowie 2. Auffrischimpfung [Epid Bull 7/2022, Epid Bull 21/2022 bzw. 33/2022; s.Tab. 5])	Siehe Tabelle 8 und Tabelle 9
6 Monate bis 4 Jahre	–	Nach individueller Risikoeinschätzung in Absprache mit der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt Grundimmunisierung für gesunde Kinder, in deren Umfeld sich enge Kontaktpersonen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die durch eine Impfung selbst nicht sicher geschützt werden können.
5–11 Jahre	Generelle Impfpflichtung ► Zunächst <u>eine</u> Impfstoffdosis für alle gesunden Kinder	Nach individueller Risikoeinschätzung in Absprache mit der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt Grundimmunisierung für gesunde Kinder, in deren Umfeld sich enge Kontaktpersonen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die durch eine Impfung selbst nicht sicher geschützt werden können. Bei individuellem Wunsch von Kindern und Eltern bzw. Sorgeberechtigten kann die vollständige COVID-19-Grundimmunisierung auch bei 5–11-jährigen Kindern ohne Vorerkrankungen nach ärztlicher Aufklärung erfolgen.
12–17 Jahre	Generelle Impfpflichtung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung)	
18–59 Jahre	Generelle Impfpflichtung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung)	
\geq 60 Jahre	Generelle Impfpflichtung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung sowie 2. Auffrischimpfung [s. Tab. 5])	
BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe	Generelle Impfpflichtung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung sowie 2. Auffrischimpfung [s. Tab. 5])	
Schwangere ab dem 2. Trimenon	Generelle Impfpflichtung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung)	Eine akzidentelle Impfung in der Frühschwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.
Stillende	Generelle Impfpflichtung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung)	Eine COVID-19-Impfung von Stillenden ist bei unkompliziertem Verlauf auch im Wochenbett möglich.
Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solchen mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt	Berufs-/Arbeitsplatzbezogene Indikationsimpfpflichtung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung sowie 2. Auffrischimpfung [s. Tab. 5])	Für Jugendliche, die tätigkeits- bzw. arbeitsbedingt entweder ein erhöhtes Expositionsrisiko aufweisen oder engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben, besteht eine berufliche Impfindikation (s. Tab.3 , Abschnitt G).

Tab. 2 | Impfpflichtung nach Alters- bzw. Personengruppen (Stand: 15.12.2022)

me einer Thromboembolie in Kombination mit einer Thrombozytopenie achten, wenn sich PatientInnen vorstellen, die kürzlich mit Vektorbasierten COVID-19-Impfstoffen geimpft wurden. Dies gilt insbesondere, wenn PatientInnen über mehr als 3 Tage nach der Impfung beginnende und dann anhaltende Kopfschmerzen klagen oder punktförmige Hautblutungen auftreten. Weitere Informationen und Hinweise zur Diagnostik und Therapie findet man in der

Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH).

- Für die **Meldungen von über das übliche Maß hinausgehenden Impfreaktionen und -komplikationen** soll das etablierte Verfahren verwendet werden (s. Kapitel 4.10 „Impfkomplikationen und deren Meldung“ in den [STIKO-Impfempfehlungen 2022](#); [Meldeformular des PEI](#)). Regelmäßige Berichte des PEI zur Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen sind [hier](#) zu finden.

4. STIKO-Empfehlungen nach Alters- bzw. Personengruppen

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

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

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

6. Impfschemata nach Alters- bzw. Personengruppen

Das von der STIKO empfohlene Vorgehen zur Grundimmunisierung und zu Auffrischimpfungen ist in [Tabelle 4](#), [Tabelle 5](#) und [Tabelle 6](#) abgebildet. Ob und ggf. wann nach Ende der pandemischen Situation für die Allgemeinbevölkerung weitere Auffrischimpfungen empfohlen werden, kann derzeit noch nicht gesagt werden.

Für die 2. Impfstoffdosis der Grundimmunisierung soll grundsätzlich der Impfstoff verwendet werden, mit dem die Impfserie begonnen wurde.

A) Personen im Alter ≥ 60 Jahren	
B) Personen im Alter ab 18 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben, z. B.	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Angeborene oder erworbene Immundefizienz bzw. Immunsuppression (z. B. HIV-Infektion, Z. n. Organtransplantation mit immunsuppressiver Therapie) ▶ Autoimmunerkrankungen, inkl. rheumatologische Erkrankungen ▶ Chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen ▶ Chronische Krankheiten der Atmungsorgane ▶ Chronische Lebererkrankungen, inkl. Leberzirrhose ▶ Chronische Nierenerkrankungen ▶ Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Chronische neurologische Erkrankungen ▶ Demenz oder geistige Behinderung ▶ Psychiatrische Erkrankungen ▶ Stoffwechselerkrankungen, inkl. Adipositas mit Body Mass Index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ und Diabetes mellitus ▶ Trisomie 21 ▶ Krebserkrankungen unter immunsuppressiver, antineoplastischer Therapie
C) Frauen im gebärfähigen Alter, noch ungeimpfte Schwangere ab dem 2. Trimenon sowie noch ungeimpfte Stillende	
D) Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adipositas (> 97. Perzentile des BMI) ▶ Angeborene oder erworbene Immundefizienz oder relevante Immunsuppression ▶ Angeborene zyanotische Herzfehler (O_2-Ruhesättigung $< 80\%$) und Einkammerherzen nach Fontan-Operation ▶ Chronische Lungenerkrankungen mit einer anhaltenden Einschränkung der Lungenfunktion unterhalb der 5. Perzentile, definiert als z-Score-Wert $< -1,64$ für die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) oder Vitalkapazität (FVC) ▶ Chronische Nierenerkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Chronische neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen ▶ Diabetes mellitus, wenn nicht gut eingestellt bzw. mit HbA1c-Wert $> 9,0\%$ im Alter ≥ 5 Jahre ▶ Frühgeborene im Alter < 2 Jahre ▶ Schweres oder unkontrolliertes Asthma bronchiale im Alter ≥ 5 Jahre ▶ Schwere Herzinsuffizienz ▶ Schwere pulmonale Hypertonie ▶ Syndromale Erkrankungen mit schwerer Beeinträchtigung ▶ Trisomie 21 ▶ Tumorerkrankungen und maligne hämatologische Erkrankungen
E) BewohnerInnen und Betreute in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe	
F) Enge Kontaktpersonen von Schwangeren oder Personen mit einem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe	
G) Personen, die arbeitsbedingt besonders exponiert sind, engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben, oder Personen in Schlüsselpositionen, z. B.	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personal mit erhöhtem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen ▶ Personal mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen in medizinischen Einrichtungen ▶ Pflegepersonal und andere Tätige in der ambulanten und stationären Altenpflege oder Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Tätige in Gemeinschaftsunterkünften ▶ Medizinisches Personal im Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) ▶ LehrerInnen und ErzieherInnen ▶ Beschäftigte im Einzelhandel ▶ Beschäftigte zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit und der Verteidigung ▶ Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen ▶ Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur

Tab. 3 | Personen mit besonderer Indikation für eine COVID-19-Impfung z. B. aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos oder des Risikos für einen schweren Verlauf (Gruppen und Vorerkrankungen sind nicht nach Relevanz geordnet.) (Stand: 15.12.2022)

Personengruppe	Grundimmunisierung			Auffrischung ^{2,9}	
	1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis	Empfohlener Impfabstand (Wochen) ¹	3. Impfstoffdosis	Empfohlener Abstand zur 2. Impfstoffdosis ⁶
6 Monate bis 4 Jahre mit Vorerkrankungen (s. Tab. 3)	3-malige Comirnaty-Impfung im Abstand von 0-3-8 Wochen (Mindestabstand zur jeweils vorangegangenen Impfung) Spikevax (25 µg) ⁸ Spikevax (25 µg) ⁸ ≥ 4 Wochen			–	
5–11-Jährige mit Vorerkrankungen (s. Tab. 3)	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)	3–6	Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 (10 µg)	≥ 6 Monate ⁴
	Spikevax (50 µg) ⁸	Spikevax (50 µg) ⁸	4–6	Spikevax (50 µg) ⁸	
gesunde 5–11-Jährige	Comirnaty (10 µg)	–	–	–	–
	Spikevax (50 µg) ⁸	–	–	–	–
12–17-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 ^{2,3}	≥ 6 Monate
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3		
18–29-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6		
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3		
	COVID-19-Impfstoff Valneva	COVID-19-Impfstoff Valneva	≥ 4		
30–59-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6		
	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)	4–6		
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3		
30–50-Jährige	COVID-19-Impfstoff Valneva	COVID-19-Impfstoff Valneva	≥ 4		
≥ 60-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5 ^{2,3}	≥ 6 Monate
	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)	4–6		
	Vaxzevria	Comirnaty (30 µg)	≥ 4		
		Spikevax (100 µg)			
	JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)	Optimierung der Grundimmunisierung mit Comirnaty (30 µg), Spikevax (100 µg), Nuvaxovid oder COVID-19-Impfstoff Valneva	≥ 4		
Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3			
Schwangere jeden Alters ab dem 2. Trimenon ⁵	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5	

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

Bereits erfolgte Impfung(en)	Empfehlung zur Grundimmunisierung			Empfehlung zur Auffrischung ^{2,3,9}	
	1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis	Empfohlener Impfabstand (Wochen) ¹	3. Impfstoffdosis	Empfohlener Abstand zur 2. Impfstoffdosis
1 Impfstoffdosis	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Alter ≥ 12 Jahre: Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5; Alter ≥ 30 Jahre: Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5	≥ 6 Monate
	Spikevax (100 µg) ⁷	Spikevax (100 µg) ⁷			
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3		
	COVID-19-Impfstoff Valneva ¹⁰	COVID-19-Impfstoff Valneva ¹⁰	ab 4		
≥ 2 Impfstoffdosen	keine erneute Grundimmunisierung notwendig		–		
Personen, die einen anderen in der EU nicht zugelassenen Impfstoff erhalten haben	Erneute Grundimmunisierung mit einem in der EU zugelassenen Impfstoff		ab 4		

Tab. 4 | Von der STIKO empfohlene Impfstoffe und Impfabstände zur Grundimmunisierung und 1. Auffrischung von Impfungesunden gegen COVID-19 (Stand: 15.12.2022)

1 Sollte der empfohlene Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die Impfsreihe dennoch fortgesetzt werden und muss nicht neu begonnen werden. **2** Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid oder JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) verwendet werden. **3** Die Auffrischung mit Nuvaxovid ist bei individuellem Wunsch nach entsprechender Beratung möglich. **4** Eine 1. Auffrischung wird für Kinder mit Vorerkrankungen im Abstand von ≥ 6 Monaten nach abgeschlossener Grundimmunisierung und für Kinder mit Immundefizienz im Abstand von ≥ 3 Monaten nach abgeschlossener Grundimmunisierung empfohlen. **5** Wenn die Schwangerschaft nach bereits verabreichter 1. Impfstoffdosis festgestellt wurde, sollte die 2. Impfstoffdosis erst ab dem 2. Trimenon verabreicht werden. **6** In begründeten Einzelfällen kann der Impfabstand auf 4 Monate reduziert werden. **7** Die Verwendung von Spikevax (100 µg) ist erst ab dem Alter ≥ 30 Jahren und nicht in der Schwangerschaft empfohlen. **8** Im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren wird präferenziell Comirnaty in der altersspezifischen Formulierung empfohlen. Die Verwendung von Spikevax ist möglich. **9** Präferenziell sind zur Auffrischung Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoffe empfohlen; es kann jedoch auch alternativ der monovalente mRNA-Impfstoff Comirnaty oder Spikevax verwendet werden. **10** COVID-19-Impfstoff Valneva ist nur zur Grundimmunisierung im Alter von 18–50 Jahren zugelassen.

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

Tab. 5 | Empfehlungen zu Indikationsgruppen, Impfstoffen und Impfabständen zur weiteren Auffrischung gegen COVID-19 (Stand: 15.12.2022). ID=Immundefizienz

1 Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid verwendet werden. **2** Die Verwendung von Spikevax ist ab dem Alter ≥ 30 Jahren, aber nicht in der Schwangerschaft empfohlen. **3** Bei immungesunden Personen ist ein längerer Impfabstand für den Langzeitschutz immunologisch günstiger. In begründeten Einzelfällen kann die weitere Auffrischung bereits nach frühestens 4 Monaten erwogen werden. **4** Präferenziell sind Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoffe empfohlen; es kann jedoch auch alternativ der monovalente mRNA-Impfstoff Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) verwendet werden.

Personen- gruppe	Schema der durchgeführten Grundimmunisierung		Optimierung der Grundimmunisierung im Abstand von ≥ 4 Wochen	Auffrischung (Empfohlener Abstand ≥ 6 Monate zur 2. Impfstoffdosis)
	1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis		
≥ 18-Jährige	Vaxzevria	Vaxzevria	keine	Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5 (≥ 30-Jährige) ^{1,2,4}
	mRNA-Impfstoff	Vektor-basierter Impfstoff		
	JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)	Vaxzevria		
		JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)		
	Vaxzevria	JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)		
	Vaxzevria	Comirnaty (30 µg)		
≥ 18–29-Jährige	Vaxzevria oder mRNA-Impfstoff oder JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)	Nuvaxovid	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 ^{2,4}
			Nuvaxovid	
			COVID-19-Impfstoff Valneva ³	
≥ 30–59-Jährige	JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)		Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (100 µg) im Abstand von ≥ 4 Wochen	Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5 ^{1,2,4}
			Nuvaxovid	
			COVID-19-Impfstoff Valneva ³	

Tab. 6 | Vorgehen zur 1. Auffrischung gegen COVID-19 bei Impfschemata, die von den aktuellen STIKO-Empfehlungen zur Grundimmunisierung abweichen (Stand: 15.12.2022)

1 Im Alter von 18–29 Jahren und bei Schwangeren soll nur Comirnaty eingesetzt werden. **2** Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid verwendet werden. **3** COVID-19-Impfstoff Valneva ist nur für die Grundimmunisierung im Alter von 18–50 Jahren zugelassen. **4** Präferenziell sind Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoffe empfohlen; es kann jedoch alternativ der monovalente mRNA-Impfstoff Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) verwendet werden.

Auch wenn für die Grundimmunisierung nicht oder nicht mehr von der STIKO empfohlene Impfstoffe bzw. Impfschemata zur Anwendung gekommen sind, empfiehlt die STIKO für die Durchführung von indizierten **Auffrischimpfungen im Alter ≥ 5 Jahren** präferenziell einen Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoff (Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5) unter Berücksichtigung der altersspezifischen Zulassung. Die Verwendung von Spikevax, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 und Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5 ist erst ab dem Alter ≥ 30 Jahren und nicht in der Schwangerschaft empfohlen. **Die STIKO betrachtet in der Altersgruppe ≥ 30 Jahre die beiden mRNA-Impfstoffe als gleichwertig.** Auch die bisherigen monovalenten mRNA-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax können für die Auffrischung weiterhin eingesetzt werden, da sie unverändert vor schweren COVID-19-Verläufen schützen.

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

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

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

- ▶ Personen im Alter ab 5 Jahren mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer **Grunderkrankung**

In Analogie zur Indikationsimpfung gegen Influenza gehören zu den **Grunderkrankungen** mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe (s. [Tab. 3](#)) z. B.:

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

Bei Schwangeren mit Grunderkrankungen, die eine Indikation für eine 2. Auffrischung haben, soll ebenfalls präferenziell ein Omikron-adaptierter bivalenter Impfstoff von Comirnaty für die Auffrischung verwendet werden (Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4/5).

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

Personen der in [Tabelle 5](#) genannten Gruppen, die in einem Abstand von > 3 Monaten nach der 1. Auffrischung eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, wird vorerst keine 2. Auffrischung empfohlen. Tritt die Infektion in einem Abstand von ≤ 3 Monaten auf, wird sie nicht als unabhängiges immunologisches Ereignis gewertet. Die indizierte 2. Auffrischung soll in diesem Fall mit einem Abstand von mindestens 3 Monaten bei Immundefizienten bzw. 6 Monaten bei Immungesunden nach der Infektion verabreicht werden.

Bei besonders gefährdeten Personen (z. B. Hochbetagten, BewohnerInnen von Altenpflegeheimen, Immundefizienten) kann es unter Berücksichtigung der bisherigen SARS-CoV-2-Antigenexpositionen (Infektion/Impfung) u. a. aufgrund der Immuno-

Infektions- bzw. Impfanamnese					Weiteres Vorgehen bei der COVID-19-Immunisierung		
1. Ereignis	2. Ereignis	Abstand zw. 1. u. 2. Ereignis	3. Ereignis	Abstand zw. 2. u. 3. Ereignis	Grundimmunisierung ^{3,7}	Auffrischimpfung ³	
SARS-CoV-2-Infektion	–	–	–	–	Bei PCR-Nachweis ¹ 1 Impfstoffdosis in der Regel 3 Monate ² nach Infektion; Bei serologischem Nachweis ¹ 1 Impfstoffdosis im Mindestabstand von 4 Wochen zur Labordiagnose	Auffrischimpfung nach den bestehenden Empfehlungen	
	SARS-CoV-2-Infektion	< 3 Monate	–	–	1 Impfstoffdosis in der Regel 3 Monate ² nach der 2. mittels PCR nachgewiesenen Infektion		
		≥ 3 Monate	–	–	Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig		
			SARS-CoV-2-Infektion	< 3 Monate			
	SARS-CoV-2-Infektion ⁵	≥ 3 Monate					
	1. Impfstoffdosis	< 4 Wochen	–	–	Eine weitere Impfstoffdosis in der Regel ≥ 3 Monate nach der 1. Impfstoffdosis ⁶	Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig	Auffrischimpfung nur für Personen, die eine Indikation für eine weitere Auffrischimpfung haben (s. Tab. 5)
			–	–			
		< 4 Wochen	2. Impfstoffdosis	< 3 Monate			
≥ 4 Wochen		2. Impfstoffdosis	≥ 3 Monate				
1. Impfstoffdosis	SARS-CoV-2-Infektion	< 4 Wochen	–	–	Bei PCR-Nachweis ¹ 1 Impfstoffdosis in der Regel 3 Monate ² nach Infektion; Bei serologischem Nachweis ¹ 1 Impfstoffdosis im Abstand von 4 Wochen zur Labordiagnose	Auffrischimpfung nach den bestehenden Empfehlungen	
		≥ 4 Wochen	–	–			
	2. Impfstoffdosis	≥ 3 bzw. ≥ 4 Wochen ⁴	–	–	< 3 Monate	Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig	Auffrischimpfung nur für Personen, die eine Indikation für eine weitere Auffrischimpfung haben (s. Tab. 5)
			SARS-CoV-2-Infektion	≥ 3 Monate			

Tab. 7 | Empfehlungen zum weiteren Vorgehen hinsichtlich der COVID-19-Immunisierung bei verschiedenen Impf- und Infektionsanamnesen von immungesunden Personen (Stand: 15.12.2022)

1 Der Nachweis einer gesicherten, durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion kann durch direkten Erregernachweis (PCR) zum Zeitpunkt der Infektion oder durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern erfolgen, die eine durchgemachte Infektion beweisen. Die labordiagnostischen Befunde sollen in einem nach der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) arbeitenden oder nach DIN EN ISO 15189 akkreditierten Labor erhoben worden sein. 2 Die Gabe der Impfstoffdosis ist bereits ab 4 Wochen nach Ende der COVID-19-Symptome möglich, um rasch einen verbesserten Impfschutz aufzubauen. Ein längerer Impfabstand erscheint dagegen für die Höhe und Dauer des Impfschutzes vorteilhaft. 3 Für die 2. Impfstoffdosis der Grundimmunisierung soll grundsätzlich der Impfstoff verwendet werden, mit dem die Impfserie begonnen wurde. Für die Auffrischimpfung soll ein mRNA-Impfstoff verwendet werden. Die STIKO betrachtet in der Altersgruppe ≥ 30 Jahre die beiden mRNA-Impfstoffe als gleichwertig. 4 In Abhängigkeit vom für den jeweiligen Impfstoff zugelassenen Impfintervall für die Grundimmunisierung: ≥ 3 Wochen (Comirnaty und Nuvaxovid) oder ≥ 4 Wochen (andere COVID-19-Impfstoffe). 5 Zum Erreichen einer hybriden Immunität wird auch Personen, die 3 oder mehr SARS-CoV-2-Infektionen durchgemacht haben, die Auffrischimpfung empfohlen. 6 Eine weitere Impfstoffdosis ist in diesem Fall aufgrund der kürzlich durchgemachten Infektion in einem Abstand von ≥ 3 Monate nach der 1. Impfstoffdosis empfohlen. 7 Bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren sind zur Vervollständigung der Grundimmunisierung bei Impfung mit Comirnaty insgesamt drei Ereignisse notwendig.

seneszenz sinnvoll sein, nach dem 4. Ereignis (z. B. 2. Auffrischimpfung) noch eine weitere Impfstoffdosis im Abstand von 6 Monaten zum vorangegangenen Ereignis zu verabreichen. Die Indikation sollte unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands und der Gefährdung individuell durch die behandelnden ÄrztInnen getroffen werden.

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

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

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

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

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

Personen mit einer Indikation für eine 2. Auffrischimpfung (s. [Tab. 5](#)), die in einem Abstand von >3 Monaten nach der 1. Auffrischimpfung eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, wird vorerst keine 2. Auffrischimpfung empfohlen. Tritt die Infektion in einem Abstand von ≤ 3 Monaten auf, wird sie nicht als unabhängiges immunologisches Ereignis gewertet. Die indizierte 2. Auffrischimpfung soll in diesem Fall mit einem Abstand von mindestens 3 Monaten bei Immundefizienten bzw. 6 Monaten bei Immungesunden nach der Infektion verabreicht werden.

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

8. Empfehlung für Personen mit Immundefizienz (ID)

8.1. COVID-19-Impfempfehlungen

Immunsupprimierende oder immunmodulierende Therapien können prinzipiell auch bei einer anste-

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

Tab. 8 | Orientierende Einordnung des Grades der Immundefizienz und serologische Kontrolle nach COVID-19-Impfung in Abhängigkeit des erwarteten Impfansprechens (Stand: 15.12.2022). Beispiele häufiger Erkrankungen bzw. häufig verwendeter Therapeutika mit unterschiedlich starker immunsuppressiver Wirkung (der Grad der Immundefizienz ist nicht nur vom Arzneimittel, sondern auch von patientInneneigenen Faktoren abhängig). Die Aufzählung in der Tabelle ist nicht abschließend. KG = Kilogramm Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche

¹ Die suppressive Wirkung dieser Substanzen auf die Immunantwort nach anderen Impfungen ist nach gegenwärtiger Studienlage variabel oder – wie im Falle der COVID-19-mRNA-Impfung – nur eingeschränkt untersucht.⁵⁻⁷ ² Lokale (z. B. intraartikuläre Injektionen) oder topische Glukokortikoidapplikationen gelten nicht als systemische Gabe.

Personen- gruppe	1. Impfstoff- dosis	2. Impfstoff- dosis	Impfabstand zw. 1. und 2. Impfstoff- dosis ² (Wochen)	3. Impfstoffdosis und ggf. weitere Impf- stoffdosen im Mindestabstand von 4 Wochen ³	1. Auffrischimpfung im Abstand von ≥ 3 Monaten nach vorangegangener Impfstoffdosis	2. Auffrischimpfung im Abstand von ≥ 3 Monaten nach vorangegangener Impfstoffdosis
Grundimmunisierung mit mindestens 3 Impfstoffdosen					Auffrischimpfungen⁵	
6 Monate bis 4 Jahre	Comirnaty (3 µg) ⁴	Comirnaty (3 µg) ⁴	3–6	Comirnaty (3 µg) ⁴		
5–11-Jährige	Comirnaty (10 µg) ⁴	Comirnaty (10 µg) ⁴	3–6	Comirnaty (10 µg) ⁴	Comirnaty Original/ Omicron BA.4/5 (10 µg)	Comirnaty Original/ Omicron BA.4/5 (10 µg)
12–17-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)		Comirnaty (30 µg) ³	Comirnaty Original/ Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/ Omicron BA.4/5	Comirnaty Original/ Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/ Omicron BA.4/5
18–29-Jährige						
30–59-Jährige						
30–59-Jährige	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)	4–6	Spikevax (100 µg) ³	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.4/5	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.4/5
≥ 60-Jährige						
≥ 60-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty (30 µg) ³	Comirnaty Original/ Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/ Omicron BA.4/5	Comirnaty Original/ Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/ Omicron BA.4/5
Schwangere jeden Alters						

Tab. 9 | COVID-19-mRNA-Impfung bei PatientInnen mit Immundefizienz mit relevanter Einschränkung der Impfantwort¹
(Stand: 15.12.2022)

¹ Beispiele für Therapien oder Erkrankungen, die in der Regel zu keiner relevanten Einschränkung der Impfantwort führen sowie Empfehlungen zur serologischen Überprüfung der Impfantwort, s. Tabelle 8. ² Sollte der empfohlene Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die Impfsreihe dennoch fortgesetzt werden und muss nicht neu begonnen werden. ³ Wenn keine messbare Immunantwort entwickelt wird oder produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax bestehen, kann ab dem Alter von 12 Jahren Nuvaxovid und im Alter von 18–50 Jahren COVID-19-Impfstoff Valneva verwendet werden. ⁴ Im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren wird präferenziell Comirnaty empfohlen. Die Verwendung von Spikevax ist in der altersspezifischen Formulierung möglich. ⁵ mRNA-Impfstoffe sind bisher in der Altersgruppe 6 Monate bis 4 Jahre nicht für die Auffrischimpfung zugelassen.

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

Bisher ungeimpfte immundefiziente Personen ab 5 Jahren sollen grundsätzlich eine Grundimmunisierung und 2 Auffrischimpfungen mit einem mRNA-Impfstoff nach der altersspezifischen Empfehlung (s. o.) erhalten. **Bei schwer immundefizienten Per-**

sonen ab dem Alter von 5 Jahren mit einer stark verminderten Impfantwort **können mehrere Impfstoffdosen zur Optimierung der primären Impfsreihe notwendig sein** (s. Tab. 8 und Tab. 9). Diese Impfstoffdosen sollen im **Mindestabstand von 4 Wochen zur jeweils vorangegangenen Impfstoffdosis** verabreicht werden. Erst nach erfolgreicher Grundimmunisierung sollen 2 Auffrischimpfungen im Mindestabstand von 3 Monaten erfolgen; dieser Mindestabstand gilt auch zwischen den Auffrischimpfungen. **PatientInnen mit ID mit erwartbar geringer Einschränkung der Impfantwort** sollen nach der Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen eine 1. und eine 2. Auffrischimpfung im Mindestabstand von 3 Monaten zur jeweils vorangegangenen Impfstoffdosis erhalten.

Auch bei Personen mit ID sollen zur **Auffrischimpfung** die Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe verwendet werden. PatientInnen mit ID

<30 Jahren sollen präferenziell Comirnaty in der altersentsprechenden Dosierung erhalten (s. Tab. 1). Trotz einer derzeit limitierten Datenlage können immundefiziente PatientInnen, die eine **produktspezifische medizinische Kontraindikation** gegenüber anderen COVID-19-Impfstoffen aufweisen **oder** die auf die bisher bei ID eingesetzten Impfstoffe **keine messbare Immunantwort** gegen SARS-CoV-2 entwickelt haben, mit **Nuvaxovid oder COVID-19-Impfstoff Valneva** geimpft werden.

Eine **serologische Antikörpertestung** zur Überprüfung des Impferfolges wird **nicht grundsätzlich empfohlen**. Der Wert, der einen sicheren Schutz bedeutet und damit eine oder mehrere Impfstoffdosen unnötig machen würde, ist nicht bekannt. **Lediglich bei schwer immundefizienten Personen** mit einer erwartbar stark verminderten Impfantwort (s. Tab. 8) soll **frühestens 4 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis UND frühestens 4 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis eine quantitative serologische Untersuchung auf spezifische Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Spikeprotein** erfolgen (Gesamtprotein, S₁-Untereinheit oder Rezeptorbindungsdomäne). Die Blutentnahme für die erste Antikörpermessung *kann* am selben Termin durchgeführt werden, an dem die 3. Impfstoffdosis verabreicht wird; das Antikörperergebnis muss aus den o. g. Gründen für die Gabe der 3. Impfstoffdosis nicht abgewartet werden. Eine 2- oder mehrmalige Messung ermöglicht bei initial fehlender oder niedriger Antikörperantwort die Beobachtung eines ggf. einsetzenden Impferfolgs (Antikörperkinetik). In Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression kann es sinnvoll sein, auch die T-Zell-Impfantwort zu messen, was aber bisher nur in spezialisierten immunologischen Zentren möglich ist.

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

- ▶ Die Dosis des mRNA-Impfstoffs kann gesteigert werden (z. B. Applikation einer doppelten Dosis von Comirnaty als *off-label*-Anwendung oder Impfung mit Spikevax (100 µg), welcher

eine etwa 3-fach höhere mRNA-Menge beinhaltet als Comirnaty).

- ▶ Es kann auch ein Impfstoff einer anderen Technologie zur Anwendung kommen (z. B. ein Vektor-basierter Impfstoff, ein adjuvantierter Impfstoff wie Nuvaxovid oder COVID-19-Impfstoff Valneva).
- ▶ Je nach Immunantwort können weitere Impfstoffdosen zur Grundimmunisierung im Abstand von 4 Wochen erwogen werden.

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

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

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

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

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

- ▶ Immundefiziente Personen, bei denen basierend auf dem aktuellen Wissensstand zur

Grunderkrankung und/oder zur Wirkungsstärke der verabreichten Immunsuppressiva das Ausbleiben einer schützenden Immunantwort auch nach mehreren Impfstoffdosen zu erwarten ist (s. Tab. 8 für Beispiele von relevanten Therapien bzw. Grunderkrankungen).

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

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

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

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

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

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

9. Hinweise zur praktischen Umsetzung

- ▶ Eine COVID-19-Impfung setzt eine sorgfältige **Aufklärung** der zu impfenden Person bzw. des Vorsorgebevollmächtigten oder Sorgeberechtigten voraus. Bei Minderjährigen, die aufgrund ihres Alters und ihrer Entwicklung die erforderliche Einsichts- und Entscheidungsfähigkeit besitzen, ist auch ihr Wille zu berücksichtigen, so dass ein Konsens zwischen den Minderjährigen sowie den zur Einwilligung Berechtigten vorliegen sollte. In Fällen von widersprüchlichen Einstellungen der gemeinsam Sorgeberechtigten ist bei gerichtlichen Auseinandersetzungen in der Regel davon auszugehen, dass dem/der Sorgeberechtigten die Entscheidungsbefugnis übertragen wird, der/die die Impfung befürwortet (s. hierzu auch OLG Frankfurt a. M., Beschluss v. 17.08.2021, Az. 6 UF 120/21).
- ▶ Auch bei sehr alten Menschen oder Menschen mit progredienten Krankheiten, die sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, muss die **Impffähigkeit** gegeben sein. Bei diesen Gruppen sollte ärztlich geprüft werden, ob ihnen die Impfung empfohlen werden kann.
- ▶ Es besteht grundsätzlich **weder die Notwendigkeit noch die Empfehlung, vor Verabreichung einer COVID-19-Grundimmunisierung** das Vorliegen einer akuten asymptomatischen oder (unerkannt) durchgemachten **SARS-CoV-2-Infektion labordiagnostisch auszuschließen**. Impfungen, die trotz bestehender Immunität verabreicht werden, sind im Allgemeinen gut verträglich und unschädlich. Der serologische Nachweis kann jedoch im Einzelfall hilfreich sein, um über eine Impfindikation zu entscheiden.
- ▶ **Es ist nicht empfohlen, vor der Verabreichung der Auffrischimpfung** serologische Untersuchungen zur **Bestimmung von SARS-CoV-2-Antikörpern durchzuführen**. Der Wert, der für das Individuum einen Schutz vor Erkrankung anzeigt, ist nicht bekannt. Sicherheitsbedenken gegenüber einer Auffrischimpfung bei noch bestehender Immunität gibt es nicht.
- ▶ Aktuell ist nicht bekannt, ob nach SARS-CoV-2-Exposition durch eine **postexpositionelle Impfung** der Verlauf der Infektion günstig beeinflusst oder die Erkrankung noch verhindert werden kann.

- Postmarketing- und *Real-Life*-Studien haben gezeigt, dass die **Virusausscheidung bei Personen, die sich trotz einer abgeschlossenen Impfschleife mit SARS-CoV-2 infiziert haben, reduziert** ist. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Personen nach entsprechender Exposition trotz Impfung mit oder ohne nachfolgende Krankheitssymptome infiziert werden können, dabei SARS-CoV-2 ausscheiden und entsprechend infektiös sein können. Daher ist auch bei Geimpften auf bekannte Hygienemaßnahmen und Kontaktreduzierung zu achten.

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

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

Publikation	Datum	Inhalt/Neuerungen
COVID-19-Empfehlung	14. Januar 2021, online vorab am 17. Dezember 2020	<ul style="list-style-type: none"> ► Comirnaty für Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene ► Priorisierungsempfehlung
1. Aktualisierung	14. Januar 2021, online vorab am 08. Januar 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Spikevax für Erwachsene ≥ 18 Jahre
2. Aktualisierung	04. Februar 2021, online vorab am 29. Januar 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Vaxzevria für Personen im Alter von 18–64 Jahren
3. Aktualisierung	25. März 2021, online vorab am 12. März 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Vaxzevria für alle Erwachsenen ≥ 18 Jahre ► Impfung von Genesenen
4. Aktualisierung	Beschluss 01. April 2021, wiss. Begründung: 22. April 2021, online vorab am 08. April 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Einschränkung der Vaxzevria-Impfung auf die Altersgruppe ≥ 60 Jahre ► Empfehlung zum Vorgehen bei bereits 1-malig mit dem AstraZeneca-Impfstoff Geimpften im Alter < 60 Jahren ► Festlegung des Impfabstands der mRNA-Vakzine auf 6 Wochen ► Empfehlung des Vektor-basierten 1-Dosen-JCOVDEN-Impfstoffs ≥ 18 Jahre ► Aufnahme von PatientInnen mit chronischen, dialysepflichtigen Nierenerkrankungen in die Priorisierungsstufe 2
5. Aktualisierung	12. Mai 2021, online vorab am 28. April 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Einschränkung der Vaxzevria- und JCOVDEN-Impfung auf Personen im Alter ≥ 60 Jahren
6. Aktualisierung	10. Juni 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Comirnaty für 12–17-jährige Kinder und Jugendliche mit Vorerkrankungen oder für Kinder und Jugendliche, in deren Umfeld sich Kontaktpersonen mit dem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, oder aufgrund beruflicher Indikation
7. Aktualisierung	24. Juni 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Aufhebung der Priorisierung ► Antikörpernachweis gleichwertig mit PCR zum Nachweis der Genesung
8. Aktualisierung	08. Juli 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Heterologes Impfschema
9. Aktualisierung	19. August 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Spikevax für 12–17-jährige Kinder und Jugendliche ► Allgemeine Impfempfehlung für 12–17-jährige Kinder und Jugendliche
10. Aktualisierung	23. September 2021, online vorab am 17. September 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Schwangere und Stillende
11. Aktualisierung	30. September 2021, online vorab am 24. September 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Impfung bei Immundefizienz ab 12 Jahre ► Koadministration mit Totimpfstoffen
12. Aktualisierung	28. Oktober 2021, online vorab am 18. Oktober 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Auffrischimpfung ≥ 70 Jahre sowie Indikationsgruppen ► Optimierung der JCOVDEN-Grundimmunisierung ► Berücksichtigung serologischer Nachweis
13. Aktualisierung	18. November 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Spikevax nur ≥ 30 Jahre
14. Aktualisierung	02. Dezember 2021, online vorab am 29. November 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Auffrischimpfung alle ≥ 18 Jahre ► Impfung für Genesene
15. Aktualisierung	06. Januar 2022, online vorab am 17. Dezember 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Comirnaty für 5–11-jährige Kinder mit Vorerkrankungen oder für Kinder, in deren Umfeld sich Kontaktpersonen mit dem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden
16. Aktualisierung	13. Januar 2022, online vorab am 21. Dezember 2021	<ul style="list-style-type: none"> ► Auffrischimpfung für ≥ 18-Jährige im Abstand von 3 Monaten zur abgeschlossenen Grundimmunisierung

Publikation	Datum	Inhalt/Neuerungen
17. Aktualisierung	20. Januar 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Auffrischimpfung für 12–17-jährige Kinder und Jugendliche mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty (30 µg) in einem Zeitfenster von 3–6 Monaten nach der abgeschlossenen Grundimmunisierung ▶ Optimierung der Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff nach vorausgegangener Impfung mit JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) (3. Impfstoffdosis)
18. Aktualisierung	17. Februar 2022, online vorab am 15. Februar 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 2. Auffrischimpfung für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen ▶ Nuvaxovid ≥ 18 Jahre
19. Aktualisierung	31. März 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▶ COVID-19-Impfung mit mRNA-Impfstoffen von Personen, die mit einem der nicht in der EU zugelassenen Ganzvirusimpfstoffe (CoronaVac, Covilo und Covaxin) oder dem Vektor-basierten Impfstoff Sputnik V vorgeimpft sind
20. Aktualisierung	25. Mai 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Generelle Impfpflicht für 5–11-jährige Kinder mit zunächst <i>einer</i> Impfstoffdosis ▶ Impfung von Personen, die eine gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben (Aktualisierung)
21. Aktualisierung	18. August 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Indikationserweiterung von COVID-19-Auffrischimpfungen mit einem mRNA-Impfstoff ▶ SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) ▶ Nuvaxovid zur Grundimmunisierung für Personen ≥ 12 Jahre
22. Aktualisierung	06. Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Empfehlung von Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffen (Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5) für die Auffrischimpfung ▶ COVID-19-Impfstoff Valneva zur Grundimmunisierung für Personen im Alter 18–50 Jahren
23. Aktualisierung	17. November 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▶ COVID-19-Impfpflicht für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren sowie die Anpassung der COVID-19-Impfpflicht für Kinder im Alter von 5–11 Jahren ▶ Zulassung von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5 zur Auffrischimpfung ab dem Alter von 12 Jahren in Anwendungshinweisen berücksichtigt
24. Aktualisierung	15. Dezember 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Nuvaxovid zur Auffrischimpfung für Personen ≥ 18 Jahre ▶ Zulassung von Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 zur Auffrischimpfung ab dem Alter von 5–11 Jahren in Anwendungshinweisen berücksichtigt

Tab. 10 | Publikationen der wissenschaftlichen Begründungen für die COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO (Stand: 15.12.2022)

Literatur

- 1 Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S, Kulper-Schiek W, Pilic A, Reda S, et al. Efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection: interim results of a living systematic review, 1 January to 14 May 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(28).
- 2 Harder T, Külper-Schiek W, Reda S, Treskova-Schwarzbach M, Koch J, Vygen-Bonnet S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection with the Delta (B.1.617.2) variant: second interim results of a living systematic review and meta-analysis, 1 January to 25 August 2021. *Eurosurveillance.* 2021;26(41):2100920.
- 3 Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heining U, et al. STIKO-Empfehlung zur 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung *Epid Bull* 2022;7:41-57 | DOI 1025646/9737. 2022.
- 4 Li C, Chen Y, Zhao Y, Christopher Lung D, Ye Z, Song W, et al. Corrigendum to: Intravenous Injection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) mRNA Vaccine Can Induce Acute Myopericarditis in Mouse Model. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2021;73(12):2372-3.
- 5 Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Pozzi M, Antoniazzi S, Radice S, et al. Efficacy of vaccination against influenza in patients with multiple sclerosis: the role of concomitant therapies. *Vaccine.* 2014;32(37):4730-5.
- 6 Garjani A, Patel S, Bharkhada D, Rashid W, Coles A, Law GR, et al. Impact of mass vaccination on SARS-CoV-2 infections among multiple sclerosis patients taking immunomodulatory disease-modifying therapies in England. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103458.
- 7 Coyle PK, Gocke A, Vignos M, Newsome SD. Vaccine considerations for multiple sclerosis in the COVID-19 era. *Adv Ther.* 2021;38(7):3550-88.

Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut

Korrespondenz: STIKO-Geschaeftsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Ständige Impfkommission: Beschluss der STIKO zur 24. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

Epid Bull 2022;50:3-21 | DOI 10.25646/10870

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Auffrischimpfung von Personen ab 18 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid (Novavax)

1. Hintergrund

Im September 2022 hat die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) der Europäischen Kommission empfohlen, die bedingte Zulassung des Impfstoffs Nuvaxovid (NVX-CoV2373) der Firma Novavax zur Grundimmunisierung gegen Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) zu erweitern und Nuvaxovid zukünftig auch zur Auffrischimpfung von Personen ab 18 Jahren einzusetzen, was dann zur Zulassung durch die Europäische Kommission führte. Bei den COVID-19-Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) handelt es sich um Indikationsimpfempfehlungen im Rahmen einer Pandemie des Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2).

Nuvaxovid enthält nanopartikuläre Virosomen (*virus-like particles*), die aus dem rekombinant hergestellten Spike-Glykoprotein des SARS-CoV-2-Wildtyps (Wuhan) in Präfusionskonformation bestehen. Das ebenfalls enthaltene Matrix-M-Adjuvans auf Saponinbasis stimuliert die Antigenpräsentation, die Aktivierung von T-Helfer-Lymphozyten und die Bildung neutralisierender Antikörper.¹ Der Impfstoff ist somit ein adjuvantierter Subunit-Proteinimpfstoff, der keine replikationsfähigen Erreger oder Genomanteile beinhaltet.

Nuvaxovid ist seit Dezember 2021 in der Europäischen Union (EU) für Personen im Alter von ≥ 18 Jahren zugelassen und wird seit Februar 2022 von der STIKO zur Grundimmunisierung empfohlen.² Seit Juni 2022 ist Nuvaxovid auch zur Grundimmunisierung für Personen ≥ 12 Jahren zugelassen. Das Impfschema sieht für die Grundimmunisierung 2 Impfstoffdosen vor (jeweils 5 μg Antigen und 50 μg Matrix-M-Adjuvans), die im Abstand von ≥ 21 Tagen intramuskulär verabreicht werden. Der Impfstoff wurde fortlaufend unter anderem in zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien untersucht.^{3,4} Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit sowie zur

Immunogenität des Impfstoffs für die **homologe Auffrischimpfung** resultieren aus der Phase-III-Studie (PREVENT-19) sowie zwei Phase-I/II-Studien, die in den USA, Mexiko, Südafrika und Australien durchgeführt wurden.^{5–7} Daten zur Immunogenität und Sicherheit der **heterologen Auffrischimpfung** lagen von zwei Studien vor.^{8,9}

2. Studien zur homologen Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ab 18 Jahren

Die Sicherheit und Immunogenität einer homologen Auffrischimpfung mit Nuvaxovid wurde in den oben erwähnten randomisierten, placebokontrollierten, beobachterverblindeten klinischen Studien der Phase II und Phase III an gesunden Teilnehmenden im Alter von 19–79 Jahren (PREVENT-19) bzw. 18–84 Jahren (Phase-II-Studie) geprüft.^{5,6} Die Auffrischimpfung (5 μg Antigen und 50 μg Matrix-M-Adjuvans) hat dieselbe Dosierung wie der Impfstoff für die Grundimmunisierung und wurde in einem Abstand von ca. 6 Monaten nach der 2. Impfstoffdosis verabreicht. Für die immunologische Auswertung wurden lediglich die Teilnehmenden mit einbezogen, die zu Studienbeginn bis mindestens 28 Tage nach der 3. Impfstoffdosis seronegativ auf SARS-CoV-2 getestet worden waren. Die demografischen Merkmale der Studienteilnehmenden in der Zulassungserweiterung zur Auffrischimpfung mit Nuvaxovid sind mit denjenigen der Teilnehmenden der jeweiligen klinischen Studie zur Untersuchung der Grundimmunisierung vergleichbar. Bisher liegen keine Daten zur klinischen Wirksamkeit (Impfeffektivität) für Nuvaxovid als Auffrischimpfung vor.

2.1 Immunogenität der homologen Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ab 18 Jahren

Bei Teilnehmenden **der in Australien und den USA durchgeführten Phase-I/II-Studie**, die keine Anti-SARS-CoV-2-Nukleoprotein-Antikörper im Serum

aufwiesen und PCR-negativ waren, wurde 14 Tage nach der 3. Impfstoffdosis (Tag 217 nach der 1. Impfstoffdosis) eine Serumanalyse zur Bestimmung der Immunglobulin-G-(IgG-)Antikörper und neutralisierenden SARS-CoV-2-Antikörper durchgeführt.⁵ Die Konzentrationen der neutralisierenden Antikörper sowie spezifischer gegen das SARS-CoV-2-Spikeprotein gerichtete IgG-Antikörper nach der 3. Impfstoffdosis wurden mit den Daten nach der 2. Impfstoffdosis verglichen. Nicht-Unterlegenheitskriterien für das Immunobridging wurden nicht festgelegt.

Insgesamt erhielten 254 Teilnehmende (vollständiges Analyseset) eine Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen Nuvaxovid. Nach erneuter Randomisierung von 210 Teilnehmenden erhielt eine Untergruppe von 104 Teilnehmenden eine 3. Impfstoffdosis Nuvaxovid etwa 6 Monate nach Verabreichung der Grundimmunisierung. 106 Teilnehmende erhielten als 3. Impfstoffdosis ein Placebo (Kochsalzlösung, Daten nicht dargestellt).

Bei den spezifischen Serum-IgG-Antikörperkonzentrationen wie auch bei den Neutralisationstitern wurde in allen Altersgruppen ein deutlicher Abfall der Werte von Tag 35 zu Tag 189 (6 Monate nach 2. Impfstoffdosis) beobachtet (s. Tab. 1). Mit Gabe der 3. Impfstoffdosis konnten die Antikörperkon-

zentrationen wieder deutlich erhöht werden: Die Auffrischimpfung mit Nuvaxovid führte zu einem etwa 4,7-fachen Anstieg der IgG-Antikörperkonzentration am Tag 217 im Vergleich zum Tag 35 (14 Tage nach 2. Impfstoffdosis). Ebenso wurde eine 4,1-fache Erhöhung der neutralisierenden Antikörper beobachtet. In der Altersgruppe der über 60-Jährigen fielen die Konzentrationen für die neutralisierenden Antikörper sowie für die spezifischen Serum-IgG-Antikörper etwa um die Hälfte niedriger aus als in der Altersgruppe der 18–59-Jährigen.⁵

Des Weiteren wurden die mittleren geometrischen Titer (*geometric mean titers*, GMT) der bindenden IgG-Antikörper (50 % effektive Konzentration; EC₅₀) gegen verschiedene rekombinante Spikeproteine (Anti-rS-IgG) gemessen. Die Titer wurden nach der Grundimmunisierung sowie nach der 1. Auffrischimpfung jeweils für den SARS-CoV-2-Wildtyp und die SARS-CoV-2-Varianten Alpha, Beta, Delta und Omikron (BA.1 und BA.2) bestimmt (s. Tab. 2). Die Antikörperspiegel waren gegen den Wildtyp am höchsten, aber nach Ansicht der AutorInnen gegen die Alpha-, Beta- und Delta-Variante immer noch auf einem ausreichenden Niveau. Die durch die Impfung induzierten IgG-Antikörper zeigten jedoch gegen die Omikron-Subvarianten BA.1 und BA.2 eine deutlich schwächere Bindung (s. Tab. 2).⁵

Alter	Tag 35 (14 Tage nach 2. Impfstoffdosis)	Tag 189 (Tag der 3. Impfstoffdosis)	Tag 217 (28 Tage nach 3. Impfstoffdosis)	Antikörperanstiege
Serum-IgG-Konzentrationen (GMT, 95 % KI), * n = Anzahl der Teilnehmenden				GMT-Anstieg (Tag 217 zu 35)
Gesamtgruppe (18 – 84 Jahre)	43.905 (37.500–51.403); n=242	6.064 (4.625–7.952); n=85	204.367 (164.543–253.828); n=74	4,7
18 – 59 Jahre	65.255 (55.747–76.385); n=128	8.102 (6.041–10.866); n=47	270.224 (214.304–340.736); n=41	4,1
60 – 84 Jahre	28.137 (21.617–36.623); n=114	4.238 (2.631–6.826); n=38	144.440 (99.617–209.431); n=33	5,1
Titer im Mikroneutralisationsassay (MN₅₀, GMT, 95 % KI), n = Anzahl der Teilnehmenden				GMT-Anstieg (Tag 217 zu 35)
Gesamtgruppe (18 – 84 Jahre)	1.470 (1.008–2.145); n=50	63 (49–81); n=84	6.023 (4.542–7.988); n=64	4,1
18 – 59 Jahre	2.281 (1.414–3678); n=24	80 (56–114); n=47	8.568 (6.646–11.046); n=35	3,8
60 – 84 Jahre	981 (560–1.717); n=26	47 (33–65); n=37	3.936 (2.341–6.620); n=29	4,0

Tab. 1 | Verhältnis der mittleren geometrischen Titer (*geometric mean titer*, GMT) der neutralisierenden Antikörper im Mikroneutralisationstest gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp an Tag 35, 189 und Tag 217 sowie spezifische Serum-IgG-Konzentrationen (GMT) für alle Teilnehmenden sowie getrennt nach Altersgruppen⁵

* Daten aus ELISA-Assays (95 % KI). Die Anzahl der Teilnehmenden variierte zu jedem Zeitpunkt aufgrund von Ausschluss oder Ausstieg aus Studie. GMR (*geometric mean ratio*) = GMT-Verhältnis; KI = Konfidenzintervall; MN₅₀ = Titer, der zu 50 % Hemmung im Mikroneutralisationsassay führt

Parameter	Anti-rS-IgG-Aktivität (EC50)								
Stamm	Wildtyp (Wuhan)			Alpha			Beta		
Studientag	Tag 35	Tag 189	Tag 217	Tag 35	Tag 189	Tag 217	Tag 35	Tag 189	Tag 217
GMT (95 % KI)	60.742 (42.176– 87.481)	5.361 (3.782– 7.599)	327.758 (225.862– 475.623)	24.333 (15.234– 38.865)	2.740 (1.777– 4.223)	235.145 (152.897– 361.636)	40.416 (28.092– 58.147)	4.066 (2.767– 5.975)	264.321 (177.965– 392.582)
GMFR Tag 217 zu Tag 35 (95 % KI)	5,4 (3,3–8,7)			9,7 (5,5–17,0)			6,5 (4,0–10,8)		
GMFR Tag 217 zu Ref.	Ref.			235.145/327.758 = 71,7 % um Faktor 1,4 reduziert			264.321/327.758 = 80,7 % um Faktor 1,2 reduziert		
Stamm	Delta			Omikron (BA.1)			Omikron (BA.2)		
Studientag	Tag 35	Tag 189	Tag 217	Tag 35	Tag 189	Tag 217	Tag 35	Tag 217	
GMT (95 % KI)	26.097 (17.501– 38.916)	3.143 (1.952– 5.059)	290.782 (195.349– 432.836)	11.119 (7.669– 16.121)	1.413 (805– 2.481)	103.800 (67.398– 159.860)	10.896 (8.529– 13.919)	119.508 (79.844– 178.875)	
GMFR Tag 217 zu Tag 35 (95 % KI)	11,1 (6,5–19,1)			9,3 (5,8–15,0)			11,0 (7,2–16,7)		
GMFR Tag 217 zu Ref.	290.782/327.758 = 88,7 % um Faktor 1,1 reduziert			103.800/327.758 = 31,7 % um Faktor 3,2 reduziert			119.508 /327.758 = 36,5 % um Faktor 2,8 reduziert		

Tab. 2 | Anti-rS-IgG mittlerer geometrischer Titer (GMT) nach Grundimmunisierung sowie nach Auffrischimpfung für den SARS-CoV-2-Wildtyp und SARS-CoV-2-Varianten nach Studientag für Teilnehmende mit dreimaliger Nuvaxovid-Impfung ($n=104$)⁵

Anti-rS-IgG = Immunglobulin-G-Antikörper gegen das rekombinante Spikeprotein; KI = Konfidenzintervall; EC50 = 50% effektive Konzentration; GMFR = *geometric mean fold rise*

In der **Phase-III-Studie „PREVENT-19“** wurde insgesamt 12.738 Teilnehmenden ab 18 Jahren 6 Monate nach der Grundimmunisierung eine Auffrischimpfung mit Nuvaxovid verabreicht.⁶ In einer Untergruppe von 239 Teilnehmenden konnte der Effekt der Auffrischimpfung anhand immunologischer Daten ausgewertet werden. Als signifikanter Antikörperanstieg wurde hierbei ein ≥ 4 -facher Anstieg der 50 % neutralisierenden Antikörpertiter nach der Auffrischimpfung im Vergleich zur Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen gewertet. Für das **Immunobridging** galten zum **Nachweis der Nicht-Unterlegenheit** gegenüber der Grundimmunisierung folgende Kriterien:

- ▶ Der Punktschätzer der durchschnittlichen geometrischen Antikörpertiter (GMFR) 28 Tage nach Auffrischimpfung im Vergleich zu 14 Tagen nach Grundimmunisierung sollte mindestens 0,83 betragen und für das untere Limit des 95 % Konfidenzintervalls (KI) des GMFR mindestens 0,67 errechnet werden.
- ▶ Des Weiteren wurde eine Nicht-Unterlegenheit über den Anteil von Teilnehmenden mit einem ausreichenden Antikörperanstieg (Serokonversion) definiert (unteres Limit des 95 % KI der Antikörperantwort $>-10\%$).

Die Immunobridging-Kriterien wurden für die ersten Kriterien (GMFR) erreicht. Das zweite Kriterium zur Darstellung einer Nicht-Unterlegenheit der Auffrischimpfung gegenüber der Grundimmunisierung konnte hingegen entsprechend der vorliegenden Daten nicht erfüllt werden (s. Tab. 3).⁶ In einer sehr kleinen Untergruppe von 18 Teilnehmenden wurde ein Anstieg der neutralisierenden Antikörper gegen die Omikron-Variante BA.1 festgestellt, mit einem GMT-Anstieg von 13,6 nach der Grundimmunisierung auf 235,2 nach der Auffrischimpfung. Die Werte der neutralisierenden Antikörper liegen deutlich unter denen gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp.⁶

In einer Fortführung der in **Südafrika durchgeführten Phase-I/II-Studie** wurden neutralisierende Antikörper gegen den Wildtyp, die Beta-Variante und die Subtypen BA.1 und BA.4/5 der Omikron-Variante nach der Grundimmunisierung sowie homologen 1. Auffrischimpfung mit Nuvaxovid untersucht.⁷ Die Studienergebnisse wurden im Juli 2022 als Preprint veröffentlicht. Die GMT der neutralisierenden Antikörper gegen die Varianten wurden 14 Tage nach der Grundimmunisierung ($n=29$) oder 35 Tage nach der 1. Auffrischimpfung ($n=48$)

gemessen. 14 Tage nach der Grundimmunisierung waren die Titer gegen die Omikron-Subtypen BA.1 und BA.4/5 im Vergleich zu den Titern gegen den Wildtyp um das 30- bzw. 41-fache verringert. Beide Subtypen konnten in einem Neutralisationsassay bei 72 % bzw. 59 % der Proben nicht neutralisiert werden. 35 Tage nach der 1. Auffrischimpfung wurde ein 35-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter gegen BA.1 und ein 12-facher Anstieg gegen BA.4/5 gemessen. Im Vergleich zum Titer gegen den Wildtyp waren die Titer allerdings um das 6- bzw. 18-fache niedriger.⁷

Zusammenfassend zeigen die Erweiterungsstudien zur homologen Auffrischimpfung mit Nuvaxovid initial eine gute Immunantwort nach der 3. Impfstoffdosis. Die Titer der neutralisierenden Antikörper sowie der bindenden IgG-Konzentrationen waren nach der Auffrischimpfung höher als nach der Grundimmunisierung. Für die Grundimmunisierung konnte in den früheren Phase-III-Studien eine gute klinische Wirksamkeit hinsichtlich der Verhinderung von Infektionen durch den SARS-CoV-2-Wildtyp gezeigt werden. Limitationen der gegenwärtigen Studien sind, dass die Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahlen, insbesondere zur Wirksamkeit gegen Omikron-Varianten, mit einer

hohen Unsicherheit behaftet sind. Es kann zudem nicht vorausgesagt werden, wie lange der Schutz nach der Auffrischimpfung anhält.

2.2 Sicherheit eines homologen Impfschemas zur Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ab 18 Jahren

Die **Sicherheit und Verträglichkeit einer Auffrischimpfung mit Nuvaxovid** wurde in einer Zwischenanalyse der **Phase-I/II-Studie** untersucht. Die Sicherheitsdaten stammen von insgesamt 512 Teilnehmenden ohne Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion, die mindestens 1, 2 oder 3 Impfstoffdosen Nuvaxovid (n=105) oder 1, 2 oder 3 Dosen eines Placebos (n=254) erhalten hatten. Die Verträglichkeit wurde bis 7 Tage nach der 1., 2. und 3. Impfung erhoben und die Teilnehmenden im Mittel bis zum 28. Tag nach der 3. Impfstoffdosis weiter beobachtet.⁵

Mit jeder zusätzlichen Impfstoffdosis von Nuvaxovid war ein Anstieg der Reaktogenität zu beobachten. Nach der 1. Impfstoffdosis traten bei 52 % aller Teilnehmenden in der Nuvaxovid-Gruppe Lokalreaktionen auf, nach der 2. Impfstoffdosis bei 70 % und nach der 3. Impfstoffdosis bei 82 %. Die häufigste lokale Reaktion war Druckempfindlichkeit gefolgt

	Grundimmunisierung (14 Tage nach 2. Impfstoffdosis) (95 % KI)	Auffrischimpfung (28 Tage nach 3. Impfstoffdosis) (95 % KI)	Punktschätzer Auffrischimpfung vs. Grund- immunisierung (95 % KI)
	Testung gegen SARS-CoV-2-Wildtyp		
	GMT	GMT	GMFR
Mikroneutralisationsassay (MN ₅₀), n=239	1.506 (1.244–1.822)	5.076 (4.448–5.791)	3,4 (2,8–4,0)
			Differenz in % (95 % KI)
Serokonversion 4-facher Anstieg n (%), n=239	226 (94,6) (90,9–97,1)	204 (85,4) (80,2–89,6)	–9,2 (–14,4 % – –4,5)
	Testung gegen SARS-CoV-2-Variante Omikron BA.1		
	GMT	GMT	GMFR
Mikroneutralisationsassay (MN ₅₀), n=18	13,6 (10,1–18,3)	235,2 (150,6–367,3)	17,3 (10,6–28,1)
			Differenz in % (95 % KI)
Serokonversion 4-facher Anstieg n (%), n=18	2 (11,1) (1,4–34,7)	14 (77,8) (52,4–93,6)	66,7 (37,4–83,7)

Tab. 3 | Durchschnittliche geometrische Titer (GMT) der neutralisierenden Antikörper (MN₅₀) sowie die Serokonversionsraten gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp (Wuhan-Stamm) und die Omikron-Variante BA.1 für die Auffrischimpfung im Vergleich zur Grundimmunisierung (Immunobridging-Analyse)⁶

KI = Konfidenzintervall; MN₅₀ = Titer, der zu 50 % Hemmung im Mikroneutralisationsassay führt; GMFR = *geometric mean fold rise*

von Schmerzen an der Einstichstelle. Auch bei den systemischen Reaktionen wurde eine Zunahme mit Gabe jeder weiteren Impfstoffdosis (1. Impfstoffdosis: 44 %, 2. Impfstoffdosis: 53 %, 3. Impfstoffdosis: 77 %) beobachtet. Die häufigste systemische Reaktion war Abgeschlagenheit gefolgt von Muskelschmerzen und Kopfschmerzen. Fiebertemperaturen (>15 %) nach der 3. Impfstoffdosis waren im Vergleich zur 1. und 2. Impfstoffdosis (jeweils unter 5 %) häufiger. Die lokalen wie systemischen Reaktionen waren in der Regel leicht bis mittelschwer mit einer mittleren Dauer von ≤ 2 Tagen nach jeglicher Impfung für lokale Reaktionen und ≤ 1 Tag für systemische Reaktionen. Die Häufigkeit und Schwere der Reaktogenität war in der Altersgruppe der über 60-Jährigen geringer als bei den 18–59 Jahre alten Teilnehmenden.⁵

Es traten in der Studie keine unerwünschten Ereignisse auf, die die Kriterien für eine potenziell immunvermittelte Reaktion (*potential immune-mediated medical conditions*, PIMMC) oder ein Ereignis von besonderem Interesse (AESI) erfüllten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*severe adverse events*, SAE), die möglicherweise in Verbindung mit der Impfung stehen, wurden ebenfalls nicht beobachtet.⁵ Die Teilnehmendenzahl und auch der Beobachtungszeitraum nach der 3. Impfstoffdosis ist allerdings zu gering, um seltene unerwünschte Ereignisse sicher erfassen zu können.⁵

In die **Sicherheitsanalyse der klinischen Phase-III-Studie (PREVENT-19)** wurden 12.738 Teilnehmende eingeschlossen, die 3 Impfstoffdosen mit Nuvaxovid erhalten hatten und im Median für 121 Tage nachbeobachtet wurden (Streuung 1–241).⁶ Schwere und Häufigkeit der Reaktogenität wurden in einer Untergruppe von 238 Teilnehmenden analysiert. Die Daten wurden für 7 Tage nach jeder Impfstoffdosis mittels eines elektronischen Tagebuches berichtet. 82 % der Teilnehmenden berichteten über lokale und 80 % über systemische Reaktionen jeglicher Ausprägung nach der 3. Impfstoffdosis. Eine Zunahme der Reaktogenität mit jeder Impfstoffdosis wurde auch hier beobachtet. Die häufigste lokale Reaktion war Schmerzen an der Einstichstelle (82 %), die häufigsten systemischen Reaktionen waren Müdigkeit/Abgeschlagenheit (63 %) gefolgt von Kopfschmerzen (53 %).

SAE wurden von 173 der 12.738 (1,4 %) Teilnehmenden berichtet, wobei 5 Ereignisse (0,04 %) als möglicherweise mit der Auffrischimpfung in Verbindung stehend eingestuft wurden. Hierbei handelte es sich um eine Myokarditis (28 Jahre, männlich, 3 Tage nach Impfung), eine tiefe Beinvenenthrombose (35 Jahre, weiblich, 7 Tage nach Impfung), ein akutes Lungenversagen bei bestehendem Asthma (59 Jahre, weiblich, 2 Tage nach Impfung), eine Cholezystitis (37 Jahre, männlich, 95 Tage nach Impfung) und eine Cellulitis (58 Jahre, männlich, 3 Tage nach Impfung).⁶

Insgesamt wurde die Sicherheit der Auffrischimpfung von den Zulassungsbehörden als akzeptabel eingestuft und als konsistent mit bereits beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach COVID-19-Impfungen bewertet. Es wurde kein neues Sicherheitssignal detektiert. Aufgrund einer fehlenden Vergleichsgruppe kann jedoch keine Beurteilung der Frequenz von AESI durchgeführt werden.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz der EMA (PRAC) hat Anfang August 2022 darauf hingewiesen, dass eine Myo- und/oder Perikarditis nach einer Impfung mit Nuvaxovid in seltenen Fällen auftreten kann.¹⁰ Seitdem sind keine neuen Sicherheitsbewertungen der Europäischen Zulassungsbehörde hinsichtlich des Auftretens einer Myo- und/oder Perikarditis publiziert worden. Nach rund 151.000 verimpften Dosen (Stand: 31.10.2022) wurden dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) aus Deutschland 3 Myo- und 5 Perikarditisfälle gemeldet, die in einem möglichen zeitlichen Zusammenhang zu der Impfung mit Nuvaxovid aufgetreten waren. Das Alter der 8 betroffenen Personen lag zwischen 18 und 62 Jahren, im Median bei 45 Jahren. Es waren sowohl Männer als auch Frauen betroffen. Die Myo-/Perikarditis stellt damit weiterhin ein sehr seltenes Ereignis dar. Zur fortgesetzten Bewertung dieses und anderer seltenen unerwünschten Ereignisse werden weitere Daten für alle geimpften Altersgruppen kontinuierlich analysiert und die vorhandenen Daten auch in Relation zur Häufigkeit des Auftretens der Myo- und Perikarditiden nach anderen COVID-19-Impfstoffen bewertet.

3. Studien zur heterologen Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ab 18 Jahre

Zur Immunogenität, Verträglichkeit und Sicherheit der Nuvaxovid-Auffrischimpfung nach Grundimmunisierung mit anderen COVID-19-Impfstoffen (heterologe Impfschemata) liegen zwei publizierte Studien vor.^{8,9}

In der **Studie von Munro et al.** (COV-BOOST) wurde die Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit von sieben verschiedenen COVID-19-Impfstoffen nach einer homologen oder heterologen 1. Auffrischimpfung im Rahmen einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie bei Personen im Alter ab 30 Jahren ($n=2.878$) im Vereinigten Königreich untersucht.⁸ Nach Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen Vaxzevria oder Comirnaty wurde Personen in einem von drei Studienarmen auch Nuvaxovid (in einer Normaldosis von 5 µg oder halben Impfstoffdosis mit 2,5 µg) als heterologe Auffrischimpfung verabreicht. Kontrollen in den drei Studienarmen erhielten jeweils einen Impfstoff gegen Meningokokken. Die Auffrischimpfung mit der vollen Dosis erfolgte im Mittel 105 Tage (Spanne: 93–147 Tage) nach Abschluss der Grundimmunisierung mit Comirnaty ($n=114$) und 76 Tage (72–85 Tage) nach Grundimmunisierung mit Vaxzevria ($n=115$). Daten zur Reaktogenität und Sicherheit der Auffrischimpfung wurden am Tag 7, 28 und 84 erhoben. Die Studie wurde im Juni 2021 begonnen. Blutentnahmen zur Untersuchung der Immunogenität erfolgten am Tag 28, 84 und 365. Für eine Teilgruppe ($n=650$) erfolgte eine weitere Blutentnahme am Tag 7 und Tag 14.

Eine **thailändische prospektive Kohortenstudie** untersuchte im Mai und Juni 2022 bei 203 erwachsenen Teilnehmenden die Reaktogenität und Immunogenität einer heterologen Auffrischimpfung mit Covovax nach homologer oder heterologer Grundimmunisierung mit fünf verschiedenen COVID-19-Impfstoffen. Covovax wird in Indien hergestellt und entspricht dem in den USA produzierten Nuvaxovid. Die Publikation zu den Ergebnissen der Untersuchung liegt bisher als Preprint vor.⁹ Folgende Impfstoffe wurden zur Grundimmunisierung verwendet: Comirnaty (BioNTech/Pfizer), Vaxzevria (AstraZeneca), CoronaVac (Sinovac) sowie BBIBP-CorV/Covilo (Sinopharm). Die Teilnehmenden

der Studie wurden fünf verschiedenen Untersuchungsarmen entsprechend der Regime ihrer Grundimmunisierung zugeteilt. Die Impfung mit Covovax erfolgte mindestens 3 Monate nach der Grundimmunisierung. Blutentnahmen erfolgten am Tag 0, Tag 14 (± 7 Tage) und Tag 28 (± 7 Tage). Eine stattgehabte SARS-CoV-2-Infektion war kein Ausschlusskriterium. Die Reaktogenität wurde bis 7 Tage nach der Impfung dokumentiert. Das mittlere Alter der Teilnehmenden in den fünf verschiedenen Gruppen lag zwischen 38 und 50 Jahren. Die Zeitabstände der Impfungen unterschieden sich signifikant und lagen in den verschiedenen Gruppen zwischen 186 und 367 Tagen. Die Teilnehmenden in den Gruppen wurden nach Serostatus stratifiziert.

3.1 Immunogenität nach heterologer Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ab 18 Jahren

Die Auffrischimpfung mit Nuvaxovid (zugelassene Dosis von 5 µg) führte in der **Studie von Munro et al.** nach Grundimmunisierung mit Vaxzevria und Comirnaty am 28. Tag nach der Impfung zu einem signifikanten Anstieg der Serumkonzentrationen SARS-CoV-2-Wildtyp-Spikeprotein-bindender Antikörper (ELISA), der Titer neutralisierender Antikörper gegen den Wildtyp und die Delta-Variante und der zellulären Immunantwort im Vergleich zu Kontrollen (s. Tab. 4).⁸ Es bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Immunantworten zwischen den jüngeren und älteren geimpften Personen am 28. Tag nach der Impfung. Wie auch bei den anderen für die Auffrischimpfung untersuchten Impfstoffen waren nach der Auffrischimpfung mit Nuvaxovid die neutralisierenden Antikörpertiter im Neutralisationstest gegen die Delta-Variante niedriger als die neutralisierenden Antikörpertiter gegen den Wildtyp. Keiner der untersuchten Impfstoffe zeigte bei seinem Einsatz zur Auffrischimpfung einen Vorteil hinsichtlich einer humoralen Kreuzprotektivität gegen die Delta-Variante. Nach Auffrischimpfung mit Nuvaxovid war bei Personen nach Grundimmunisierung mit Vaxzevria die zelluläre Immunantwort stärker als bei mit Comirnaty grundimmunisierten Personen. T-Zellantworten gegen die Beta- und Delta-Variante unterschieden sich nicht im Vergleich zur zellulären Immunantwort gegen den Wildtyp.⁸ Immunantworten gegen Omikron-Varianten liegen für diese Studie nicht vor.

Nach einer Grundimmunisierung mit Comirnaty oder Vaxzevria induzierten die untersuchten Auffrischimpfungen aller heterologen Impfserien der **thailändischen Studie** einen deutlichen Anstieg von IgG-Antikörperkonzentrationen gegen die Rezeptorbindungsdomäne (RBD, ELISA-Assay). Darüber hinaus zeigte sich in einem Surrogat-Virus-Neutralisationstest ein Anstieg von Antikörpern, die die Bindung des zellulären Rezeptors ACE2 an die RBD des Wildtyps und der Omikron-Variante BA.2 hemmen (s. Tab. 5).⁹ Der Anstieg wurde sowohl bei im Vorfeld der Auffrischimpfung seronegativen wie auch bei seropositiven Teilnehmenden der Studie festgestellt (Daten nicht dargestellt). Ferner konnte,

wenn auch etwas geringer, ein Anstieg der bindenden und hemmenden Antikörper gegen die Omikron-Variante BA.2 nachgewiesen werden.⁹ Darüber hinaus induzierten alle heterologen Impfserien einen signifikanten Anstieg der zellulären Immunantwort (IFN- γ -Produktion durch T-Zellen).

3.2 Sicherheit der heterologen Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ab 18 Jahren

In der Studie von Munro et al.⁸ zeigte sich eine akzeptable Reaktogenität bei allen zur Auffrischimpfung benutzten Impfstoffen. Innerhalb von 7 Tagen traten bei allen Impfprotokollen ähnliche lokale und systemische Reaktionen auf. Bei jüngeren Personen

	Grundimmunisierung mit Vaxzevria			Grundimmunisierung mit Comirnaty		
	Kontrolle MenACWY n=93	Auffrischimpfung mit Vaxzevria	Auffrischimpfung mit Nuvaxovid (volle Dosierung) n=96	Kontrolle MenACWY n=111	Auffrischimpfung mit Comirnaty (andere Gruppe*) n=96	Auffrischimpfung mit Nuvaxovid (volle Dosierung) n=103
Anti-SARS-CoV-2-Spikeprotein-IgG (ELU/ml)						
GMC (99 % KI)	801 (664–967); n=91	2.457 (2.058–2.933); n=99	6.975 (5.829–8.347); n=95	2.541 (2.110–3.060); n=111	27.242 (24.148–30.731); n=96	10.862 (9.009–13.097); n=101
GMR (99 % KI)	Ref.	3,25 (2,52–4,20)	8,75 (6,77–11,31)	Ref.		4,78 (3,80–6,02)
Neutralisierende Antikörper gegen Viruspsudotypen (Expression von SARS-CoV-2-Wildtyp-Spikeprotein) (NT50)						
GMT (95 % KI)	84,9 (68,7–105,0); n=90	193 (161–231); n=98	727 (598–883); n=87	157 (129–192); n=111	1.789 (1520–2107); n=95	766 (624–939); n=94
GMR (95 % KI)	Ref.	2,47 (1,96–3,11)	8,86 (7,00–11,22)	Ref.		5,39 (4,35–6,67)
Neutralisierende Antikörper gegen Viruspsudotypen (Expression von SARS-CoV-2-Delta-Spikeprotein) (NT50)						
GMT (95 % KI)	20,0 (15,6–25,7); n=91	48,9 (39,7–60,2); n=99	124 (99–156); n=84	37,9 (30,5–47,1); n=111	392 (320–479); n=95	165 (131–209); n=89
GMR (95 % KI)	Ref.	2,58 (1,92–3,47)	6,25 (4,60–8,50)	Ref.		4,94 (3,86–6,31)
IFN-γ-produzierende T-Zellen nach SARS-CoV-2-Wildtyp-Spikeprotein-Stimulation pro 10⁶ periphere mononukleäre Blutzellen						
GM (95 % KI)	48,1 (35,0–66,3); n=45	53,0 (37,9–74,2); n=47	113,7 (78,7–164,2); n=46	34,5 (23,8–50,0); n=53	83,8 (65,4–107,2); n=49	56,6 (37,2–86,2); n=49
GMR (95 % KI)	Ref.	1,08 (0,74–1,57)	3,23 (2,20–4,76)	Ref.		1,79 (1,15–2,77)
IFN-γ-produzierende T-Zellen nach SARS-CoV-2-Delta-Spikeprotein-Stimulation pro 10⁶ periphere mononukleäre Blutzellen						
GM (95 % KI)	38,1 (27,0–54,0); n=45	44,9 (30,6–65,7); n=47	117,9 (85,5–162,7); n=46	35,7 (25,1–50,9); n=53	82,1 (65,7–102,7); n=49	56,9 (37,9–85,4); n=49
GMR (95 % KI)	Ref.	1,13 (0,76–1,68)	4,26 (2,84–6,39)	Ref.		1,71 (1,16–2,53)

Tab. 4 | Immunantworten 28 Tage nach der 3. Impfstoffdosis bei SARS-CoV-2-negativen Teilnehmenden (*intention-to-treat*-Analyse). Vergleich der verschiedenen COVID-19-Impfschemata mit einer Kontrollgruppe, die eine Impfung mit einem Meningokokkenimpfstoff erhielt.⁸

MenACWY = quadrivalenter Meningokokkenimpfstoff; ELU = *ELISA laboratory units*; GMC = *geometric mean concentration*; GMR = *geometric mean ratio*; GM = *geometric mean*; GMT = *geometric mean titer*; NT₅₀ = 50% *neutralizing antibody titer*

* Die Immunantworten nach Auffrischimpfung mit Comirnaty sind zur vergleichenden Orientierung, sie wurden in einer anderen Gruppe als der Nuvaxovid-Gruppe erhoben. Die jeweiligen Laboruntersuchungen wurden in den gleichen Laboren durchgeführt.

	BBIBP-CorV (SPC) (Ganzvirus, Sinopharm) (n=50)	AZD1222 (AZC) (Vektor, AstraZeneca) (n=55)	BNT162b2 (PFC) (mRNA, BioNTech) (n=51)	CorV/AZD1222 (SAC) (Ganzvirus/Vektor) (n=54)
Anti-RBD-IgG (BAU/ml) (seronegative plus seropositive Teilnehmende)				
Tag 0 (n)	48	49	49	52
GMT (95 % KI)	23,0 (11,8–44,8)	113,9 (71,5–181,5)	275,0 (179,9–420,5)	128,0 (76,6–214,0)
GMR (95 % KI)	Ref.	0,19 (0,07–0,52)*	0,14 (0,05–0,39)*	0,19 (0,08–0,48)*
Tag 28 (n)	45	48	47	51
GMT (95 % KI)	1.727 (1.418–2.103)	989 (753,5–1.298)	1.377 (1.036–1.830)	1.270 (1.068–1.511)
GMR (95 % KI)	Ref.	1,88 (1,19–2,96)*	1,63 (1,02–2,59)*	1,69 (1,10–2,60)*
Hemmung des Wildvirus in % (Surrogat-Virus-Neutralisationstest [ELISA])				
Tag 0 (n)	10	10	10	10
Median (IQR)	0 (0–0)	51,5 (0–75,8)	83,6 (45,9–89,5)	0,7 (0–24,7)
Tag 28 (n)	28	33	35	34
Median (IQR)	99,1 (98,8–99,2)	98,6 (95,7–99,1)	98,5 (96,7–99,2)	98,8 (98,1–99,0)
Hemmung der Omikron-Variante BA.2 in % (Surrogat-Virus-Neutralisationstest [ELISA])				
Tag 0 (n)	10	10	10	10
Median (IQR)	3,5 (2,2–8,0)	20,4 (8,2–25,4)	34,6 (27,1–44,3)	10,2 (5,5–20,2)
Tag 28 (n)	28	33	35	34
Median (IQR)	83,5 (58,7–91,9)	70,1 (49,7–88,6)	81,3 (62,2–91,5)	82,6 (68,3–89,5)
IFN-γ-Produktion nach Stimulation mit SARS-CoV-2-Antigen 3* abzüglich Negativkontrolle (IU/mL)				
Tag 0 (n)	21	21	24	22
Median (IQR)	0 (0–0,1)	0,1 (0–0,3)	0,2 (0,1–0,9)	0,1 (0–0,5)
Tag 28 (n)	21	20	23	21
Median (IQR)	3,1 (0,5–5,2)	1,4 (0,6–3,2)	1,6 (0,3–2,5)	1,7 (0,6–3,9)

Tab. 5 | Anti-RBD-IgG (BAU/ml) und hemmende Kapazität gegen SARS-CoV-2-Wildtyp und die Omikron-Variante BA.2 am Tag 0 und 28 Tage nach Grundimmunisierung mit verschiedenen COVID-19-Impfstoffen und Auffrischimpfung mit Covovax.⁹

GMT = Geometric Mean Titer; GMR = Geometric Mean Ratio; RBD = Rezeptorbindungsdomäne, BAU = Binding Antibody Units; IQR = Interquartile Range; IU = International Unit; KI = Konfidenzintervall

Eine weitere Impfstoffgruppe, die CoronaVac zur Grundimmunisierung erhalten hatte (mit n=5 Teilnehmenden), wurde nicht dargestellt.

* CD4- und CD8-Epitope der S1- und S2-Domäne des Spikeproteins sowie immundominante CD8-Epitope aus dem ganzen SARS-CoV-2-Genom¹⁰

(30–69 Jahre) wurde eine höhere Reaktogenität als bei Personen im Alter von 70 Jahren und älter beobachtet. Am häufigsten wurden Schmerzen, Müdigkeit und Kopfschmerzen dokumentiert. Personen, die eine Grundimmunisierung mit Comirnaty erhalten hatten, zeigten weniger häufig lokale oder systemische Reaktionen nach Nuvaxovid im Vergleich zu einer Auffrischimpfung mit den Impfstoffen Spikevax (Moderna), Jcovden (Janssen) oder Vaxzevria (AstraZeneca). Personen, die eine Grundimmunisierung mit Vaxzevria erhalten hatten, berichteten häufiger über lokale oder systemische Reaktionen nach Comirnaty, Spikevax oder Jcovden als nach Impfung mit Nuvaxovid. Ausgeprägtere Reaktionen („severe local and systemic reactions“) traten nach Nuvaxovid (zugelassene Impfstoffdosis von 5 µg) bei weniger als 5 % der Geimpften auf. Eine schwere unerwünschte Wirkung wurde für Nuvaxovid bei einer Person beschrieben, die nach der hal-

ben Dosierung (2,5 µg) als Auffrischimpfung im zeitlichen Zusammenhang eine Perikarditis entwickelte. Die Untersuchenden bewerteten diese als nicht Impfstoff-bezogen. Insgesamt wurden bei keinem der untersuchten Impfstoffe, die als Auffrischimpfung angewendet worden waren, Sicherheitsbedenken erhoben.

202 von insgesamt 215 Teilnehmenden aus allen Gruppen der **thailändischen Studie**⁹ dokumentierten lokale oder systemische Reaktionen. Die häufigsten lokalen Reaktionen waren Schmerzen an der Einstichstelle (34 %) gefolgt von Rötungen (9 %). Die häufigsten systemischen Reaktionen waren Muskelschmerzen (21 %) und Kopfschmerzen (12 %). Insgesamt waren die Ereignisse in allen Gruppen vergleichbar, mild im Verlauf und von kurzer Dauer. Es wurden keine schweren unerwünschten Nebenwirkungen von den Teilnehmenden berichtet.

4. Fazit und Empfehlung der Ständigen Impfkommission

Die EMA hat der Europäischen Kommission Anfang September 2022 die Ausweitung der bedingten Zulassung des monovalenten Impfstoffs Nuvaxovid (NVX-CoV2373) der Firma Novavax zur Auffrischimpfung für Personen ab 18 Jahren empfohlen. Am 06.09.2022 erfolgte die Zulassung durch die Europäische Kommission. Die Zulassung basiert auf Daten zur Immunogenität (Antikörperbildung) und zur Reaktogenität und Sicherheit von Nuvaxovid als Auffrischimpfung. **Bisher liegen noch keine Daten zur klinischen Wirksamkeit einer Auffrischimpfung mit Nuvaxovid vor.** Mit Stand 30.11.2022 wurden in Deutschland rund 155.000 Dosen Nuvaxovid verimpft, davon ca. 140.000 Dosen im Rahmen einer Grundimmunisierung. Sobald weitere, relevante Erkenntnisse zu Nuvaxovid, wie zum Beispiel zur klinischen Wirksamkeit gegenüber neuen SARS-CoV-2-Varianten oder zur Sicherheit, vorliegen, wird die STIKO ihre Empfehlungen überprüfen und gegebenenfalls anpassen. Primäres Ziel der COVID-19-Auffrischimpfung ist weiterhin die Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe.

Nach der Auffrischimpfung mit Nuvaxovid konnten sowohl nach der Grundimmunisierung mit Nuvaxovid (homologe Impfserie) wie auch nach der Grundimmunisierung mit anderen COVID-19-Impfstoffen (heterologe Impfserie) neutralisierende anti-Spikeprotein-IgG-Titer, auch bei den älteren Teilnehmenden in den Studien, festgestellt werden. Es bestanden keine Anzeichen für vermehrte unerwünschte oder schwere Nebenwirkungen. Ferner zeigen die Daten, dass eine Auffrischimpfung mit dem monovalenten Impfstoff, der gegen den ursprünglichen SARS-CoV-2-Wildtyp gerichtet ist, auch zu neutralisierenden Antikörpern gegenüber der Omikron-Variante führt.

Für **Personen ab 18 Jahren**, bei denen gegen die von der EU zur Auffrischimpfung zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffe produktspezifische medizinische Kontraindikationen (z.B. bekannte Allergie gegen Polyethylenglykol oder anaphylaktische Reaktionen) bestehen, empfiehlt die STIKO alternativ eine Auffrischimpfung mit dem monovalenten Impfstoff Nuvaxovid von Novavax (5 µg rekombinantes Spikeprotein plus 50 µg Adjuvans), die im Ab-

stand von mindestens 6 Monaten nach einem vorangegangenen Antigenkontakt (SARS-CoV-2-Infektion oder Impfung mit einem zugelassenen oder genehmigten COVID-19-Impfstoff) zu verabreichen ist. Die Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ist auch möglich bei individuellem Wunsch nach entsprechender Beratung.

Für **12–17-Jährige** ist Nuvaxovid zur Auffrischimpfung derzeit **nicht** zugelassen. Bei produktspezifischen medizinischen Kontraindikationen für mRNA-Impfstoffe, wie zum Beispiel einer anaphylaktischen Reaktion, kann Nuvaxovid nach Einzelfallentscheidung dennoch zur Auffrischimpfung in dieser Altersgruppe eingesetzt werden. Die Anwendung stellt dann einen *off-label-use* dar und erfordert eine ausführliche Aufklärung und Beratung.

Trotz einer derzeit noch sehr limitierten Datenlage können **immundefiziente Personen ab 12 Jahren**, die ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben und entweder eine produktspezifische medizinische Kontraindikation für mRNA-Impfstoffe aufweisen oder auf die bisher verfügbaren Impfstoffe keine messbare Immunantwort gegen SARS-CoV-2 entwickelt haben, eine Nuvaxovid-Auffrischimpfung erhalten. Die Anwendung bei 12–17-jährigen immundefizienten Personen stellt auch einen *off-label-use* dar (s.o.).

Eine Anwendung des Impfstoffs Nuvaxovid während der **Schwangerschaft und Stillzeit** wird weiterhin **nicht empfohlen**. Sie kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden, z. B. wenn eine produktspezifische medizinische Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe besteht.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob bei Personen, die nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff eine Myo- oder Perikarditis entwickelt haben, nachfolgend Nuvaxovid ohne Gefahr einer erneuten oder sich verschlimmernden Myo- oder Perikarditis eingesetzt werden kann. Tritt nach einer Impfung mit einem mRNA-Impfstoff oder Nuvaxovid eine Myo- oder Perikarditis auf, sollte in der Regel auf die Verabreichung weiterer Dosen des jeweiligen Impfstoffes verzichtet werden.

Literatur

- 1 Bengtsson K, Song H, Stertman L, Liu Y, Flyer D, Massare MJ, et al. Matrix-M adjuvant enhances antibody, cellular and protective immune responses of a Zaire Ebola/Makona virus glycoprotein (GP) nanoparticle vaccine in mice. *Vaccine*. 2016;34(16):1927-35.
- 2 Matysiak-Klose D, Takla A, Schlaberg J, Piechotta V, Schmid-Küpke N, Neufeind J, et al. Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen ≥ 18 Jahre mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax. *Epid Bull* 2022;7:19-40.
- 3 Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *New England Journal of Medicine*. 2021.
- 4 Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021.
- 5 Mallory RM, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G, et al. Safety and immunogenicity following a homologous booster dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): a secondary analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(11):1565-76.
- 6 Food and Drug Administration F. Emergency Use Authorization (EUA) Amendment for an Unapproved Product. Review Memorandum Novavax, October, 19 2022: FDA; 2022. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/novavax-covid-19-vaccine-adjuvanted>.
- 7 Bhiman JN, Richardson SI, Lambson BE, Kgagudi P, Mzindle N, Kaldine H, et al. Novavax NVX-COV2373 triggers potent neutralization of Omicron sub-lineages. *bioRxiv*. 2022.
- 8 Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021.
- 9 Kanokudom S, Chansaenroj J, Suntronwong N, Assawakosri S, et al. Safety and immunogenicity of a third dose of COVID-19 protein subunit vaccine (Covovax) after homologous and heterologous two-dose regimens. *medRxiv*. 2022.
- 10 Busa R, Sorrentino MC, Russelli G, Amico G, Miceli V, Miele M, et al. Specific Anti-SARS-CoV-2 Humoral and Cellular Immune Responses After Booster Dose of BNT162b2 Pfizer-BioNTech mRNA-Based Vaccine: Integrated Study of Adaptive Immune System Components. *Front Immunol*. 2022;13:856657.

Autorinnen und Autoren

^{a)}Johanna Schlaberg | ^{a)}Dr. Dorothea Matysiak-Klose | ^{a)}Dr. Sabine Vygen-Bonnet | ^{a)}Dr. Judith Koch | ^{b)}Prof. Dr. Christian Bogdan | ^{b)}Prof. Dr. Gerd Burchard | ^{b)}Prof. Dr. Edeltraut Garbe | ^{b)}Prof. Dr. Ulrich Heiningner | ^{b)}Prof. Dr. Eva Hummers | ^{b)}Prof. Dr. Rüdiger von Kries | ^{b)}Dr. Thomas Ledig | ^{b)}Dr. Martina Littmann | ^{b)}Prof. Dr. Joerg Meerpohl | ^{b)}Prof. Dr. Thomas Mertens | ^{c)}Dr. Heidi Meyer | ^{b)}Dr. Marianne Röbl-Mathieu | ^{b)}Prof. Dr. Marianne van der Sande | ^{b)}Dr. Martin Terhardt | ^{b)}Prof. Dr. Klaus Überla | ^{a)}PD Dr. Ole Wichmann | ^{b)}Prof. Dr. Sabine Wicker | ^{b)}Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt | ^{b)}Dipl.-Med. Gudrun Widders | ^{b)}Prof. Dr. Fred Zepp

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

^{b)} Mitglied der STIKO

^{c)} Paul-Ehrlich-Institut

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Schlaberg J, Matysiak-Klose D, Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heiningner U, Hummers E, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Auffrischimpfung von Personen ab 18 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid (Novavax)

Epid Bull 2022;50:22-31 | DOI 10.25646/10871

Interessenkonflikt

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

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

49. Woche 2022 (Datenstand: 14. Dezember 2022)

Ausgewählte gastrointestinale Infektionen

	Campylobacter-Enteritis			Salmonellose			EHEC-Enteritis			Norovirus-Gastroenteritis			Rotavirus-Gastroenteritis		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.
Baden-Württemberg	40	3.950	3.981	14	1.093	922	5	205	173	33	3.073	1.843	6	1.458	365
Bayern	84	5.519	6.372	13	1.145	1.091	0	208	198	86	5.479	2.972	17	2.722	626
Berlin	17	1.699	1.656	3	361	304	2	63	65	31	1.753	1.262	3	1.201	249
Brandenburg	20	1.397	1.592	8	278	252	0	57	46	41	2.017	1.722	4	1.802	239
Bremen	0	275	304	1	53	53	0	11	5	2	148	133	0	101	40
Hamburg	6	1.002	1.084	1	126	128	1	26	31	10	828	824	1	777	83
Hessen	20	3.131	3.171	6	649	579	0	58	57	15	2.346	1.188	6	1.231	303
Mecklenburg-Vorpommern	9	1.191	1.456	1	163	188	1	39	48	51	1.510	1.339	9	834	305
Niedersachsen	51	3.536	4.269	14	832	834	7	229	188	51	3.010	1.915	12	1.225	462
Nordrhein-Westfalen	92	9.185	9.998	14	1.610	1.587	16	449	363	111	8.787	4.657	22	3.944	1.096
Rheinland-Pfalz	39	2.450	2.689	7	509	543	2	82	79	26	2.422	968	1	941	175
Saarland	3	715	873	1	109	128	0	11	9	1	560	337	4	209	69
Sachsen	33	3.489	3.990	8	631	515	4	105	90	62	4.851	3.698	9	3.261	614
Sachsen-Anhalt	21	1.165	1.382	7	376	289	1	54	76	37	3.305	3.049	16	1.043	203
Schleswig-Holstein	8	1.423	1.680	3	158	176	0	85	57	5	913	532	4	547	156
Thüringen	23	1.508	1.754	4	543	370	0	28	36	35	1.933	1.972	24	1.240	257
Deutschland	466	41.635	46.251	105	8.636	7.959	39	1.710	1.521	597	42.935	28.411	138	22.536	5.242

Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Tuberkulose			Influenza		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.
Baden-Württemberg	2	75	57	44	2.093	1.322	28	1.076	757	1	457	529	3.909	10.306	108
Bayern	2	104	96	72	2.584	1.397	41	1.164	780	6	536	507	9.326	29.805	113
Berlin	1	39	21	25	865	428	12	396	200	3	293	279	1.472	4.035	21
Brandenburg	1	35	16	6	267	90	7	126	51	1	121	89	2.263	5.247	42
Bremen	0	6	1	2	150	124	3	59	35	1	62	55	40	327	6
Hamburg	0	16	9	16	569	429	11	252	138	1	137	146	835	2.746	29
Hessen	0	62	55	20	1.489	675	9	469	343	7	413	400	1.978	7.194	48
Mecklenburg-Vorpommern	0	17	12	2	140	45	3	65	34	0	35	41	2.670	6.486	16
Niedersachsen	0	49	53	21	999	565	18	600	337	10	274	248	3.093	7.240	65
Nordrhein-Westfalen	1	156	151	77	3.626	1.849	46	2.030	1.116	25	884	846	5.440	15.676	154
Rheinland-Pfalz	0	35	29	31	967	351	10	353	216	2	153	191	1.362	4.678	53
Saarland	0	9	10	5	154	76	6	74	52	0	30	63	287	872	6
Sachsen	0	24	13	3	386	244	4	237	177	0	117	113	5.391	14.033	95
Sachsen-Anhalt	0	14	17	2	225	70	4	131	50	4	88	68	4.114	10.579	60
Schleswig-Holstein	0	13	11	6	368	269	6	320	206	0	114	119	1.104	2.989	14
Thüringen	1	14	16	5	189	82	1	106	32	2	62	62	3.935	11.259	26
Deutschland	8	668	567	337	15.071	8.016	209	7.458	4.524	63	3.776	3.756	47.219	133.472	856

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

Ausgewählte impfpräventable Krankheiten

	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.
Baden-Württemberg	1	2	0	2	48	10	0	0	0	3	93	60	53	1.691	1.058
Bayern	0	4	1	2	35	15	0	1	1	22	353	221	74	2.135	1.266
Berlin	0	3	0	0	10	6	0	0	0	1	28	13	6	409	392
Brandenburg	0	1	0	1	5	8	0	1	0	3	53	38	7	256	163
Bremen	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	123	75
Hamburg	0	0	2	0	5	3	0	0	0	1	25	25	9	213	137
Hessen	1	2	0	0	12	12	0	0	1	1	87	59	13	494	371
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	10	5	0	0	0	2	26	5	1	80	79
Niedersachsen	0	1	0	0	30	9	0	0	0	12	157	36	12	669	486
Nordrhein-Westfalen	0	2	2	1	32	14	0	1	1	5	164	115	31	1.705	866
Rheinland-Pfalz	0	0	0	1	13	10	0	0	1	1	59	52	9	318	264
Saarland	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2	26	19	0	37	47
Sachsen	0	0	1	0	6	5	0	0	0	1	51	20	34	695	434
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	7	0	0	0	0	8	81	39	2	92	82
Schleswig-Holstein	0	1	0	0	11	9	0	0	0	1	22	20	3	200	156
Thüringen	0	0	0	1	10	0	0	0	0	20	168	42	9	186	78
Deutschland	2	16	6	8	239	106	0	3	4	83	1.393	764	263	9.303	5.954

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

	<i>Acinetobacter</i> ¹			Enterobacterales ¹			<i>Clostridioides difficile</i> ²			MRSA ³			COVID-19 ⁴		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.	49.	1.–49.	1.–49.
Baden-Württemberg	2	67	63	9	492	363	3	82	94	2	65	61	16.800	3.894.928	689.338
Bayern	3	132	58	13	703	446	3	168	178	0	101	100	16.081	5.225.504	912.750
Berlin	1	81	56	9	546	313	1	26	47	0	44	41	9.056	1.041.335	199.397
Brandenburg	0	24	10	1	149	93	1	55	76	2	26	30	9.416	827.058	164.202
Bremen	0	7	3	0	35	32	0	7	8	0	10	12	2.595	240.300	28.676
Hamburg	1	31	28	5	151	82	0	22	26	0	19	24	4.118	640.016	85.282
Hessen	0	83	56	14	654	489	0	73	81	0	63	61	12.033	2.324.461	305.463
Mecklenburg-Vorpommern	0	5	3	2	83	33	1	55	49	0	23	29	6.259	581.353	73.273
Niedersachsen	0	47	40	12	468	314	3	90	122	0	106	128	37.670	3.202.489	296.730
Nordrhein-Westfalen	0	167	93	24	1.365	1.118	5	332	443	7	271	327	49.537	6.219.617	874.818
Rheinland-Pfalz	0	32	26	3	203	124	1	63	62	1	19	36	6.854	1.418.573	182.998
Saarland	0	3	0	0	22	22	0	5	7	0	7	7	2.235	397.911	47.846
Sachsen	1	36	8	2	240	197	3	118	151	0	57	75	8.227	1.254.783	451.881
Sachsen-Anhalt	1	14	6	5	121	106	1	86	102	0	49	43	5.233	706.614	163.062
Schleswig-Holstein	0	18	13	3	135	86	1	16	30	1	14	25	8.781	1.008.491	79.277
Thüringen	0	11	2	0	53	29	0	27	28	1	30	26	2.687	574.949	208.648
Deutschland	9	758	465	102	5.420	3.847	23	1.225	1.504	14	904	1.025	197.582	29.558.382	4.763.641

1 Infektion und Kolonisation

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

2 Clostridioides-difficile-Erkrankung, schwere Verlaufsform

3 Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus, invasive Infektion

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

Weitere ausgewählte meldepflichtige Infektionskrankheiten

Krankheit	2022		2021
	49.	1.–49.	1.–49.
Adenovirus-Konjunktivitis	0	205	135
Botulismus	0	1	6
Brucellose	0	26	12
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	15	4
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	0	76	115
Denguefieber	3	321	47
Diphtherie	0	125	19
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	1	513	415
Giardiasis	32	1.619	1.247
<i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion	0	795	317
Hantavirus-Erkrankung	3	135	1.711
Hepatitis D	2	98	48
Hepatitis E	45	3.285	2.940
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	67	52
Kryptosporidiose	24	1.865	1.440
Legionellose	23	1.369	1.453
Lepros	0	0	2
Leptospirose	1	139	162
Listeriose	6	549	555
Meningokokken, invasive Erkrankung	3	104	70
Ornithose	0	18	15
Paratyphus	0	21	10
Q-Fieber	4	61	98
Shigellose	7	306	132
Trichinellose	0	0	2
Tularämie	0	58	108
Typhus abdominalis	1	44	18
Yersiniose	18	1.699	1.826
Zikavirus-Erkrankung	0	9	2

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

Neues vom Journal of Health Monitoring

German Index of Socioeconomic Deprivation (GISD): Revision, Aktualisierung und Anwendungsbeispiele

Special Issue S5/2022 stellt die Revision des German Index of Socioeconomic Deprivation (GISD) vor und präsentiert beispielhaft Zusammenhänge mit der Lebenserwartung sowie altersstandardisierten Herz-Kreislauf-Mortalitätsraten und Krebsinzidenzen.

Der GISD misst das Ausmaß sozioökonomischer Deprivation anhand von Information der Bildungs-, Beschäftigungs- und Einkommenssituation in Kreisen und Gemeinden aus der Datenbank INKAR (Indikatoren und Karten zur Raum- und Stadtentwicklung). Die Indikatoren werden über Hauptkomponentenanalysen gewichtet. Die regionale Verteilung wird kartografisch dargestellt, Zusammenhangsanalysen auf regionaler Ebene werden präsentiert. So zeigen die Zusammenhangsanalysen zum Beispiel, dass Männer in Kreisen mit der niedrigsten Deprivation eine etwa sechs Jahre, Frauen eine bis zu drei Jahre längere

mittlere Lebenserwartung aufweisen als Personen aus Kreisen mit der höchsten Deprivation. Der GISD leistet einen wichtigen Beitrag zur Analyse regional ungleicher Verteilungen von Gesundheitszuständen, Krankheiten und deren Einflussfaktoren.

Die aktuelle Journal-Ausgabe steht unter www.rki.de/johm-2022 auf Deutsch sowie unter www.rki.de/johm-en-2022 auf Englisch zur Verfügung.

Informationen über neue Ausgaben des *Journal of Health Monitoring* bietet der GBE-Newsletter, für den Sie sich unter www.rki.de/gbe-newsletter anmelden können.

Livia Ryl, JoHM-Redaktion
Robert Koch-Institut | Abteilung für Epidemiologie
und Gesundheitsmonitoring

Korrespondenz: Healthmonitoring@rki.de

In eigener Sache

Die COVID-19-Pandemie war auch im Jahr 2022 eines der großen gesellschaftlichen Themen und prägte somit weiterhin die Inhalte des *Epidemiologischen Bulletins*. Im Vergleich zu den Vorjahren rückte dabei das Thema COVID-19-Impfung noch weiter in den Vordergrund. Die Impfung gilt als wichtigste Schutzmaßnahme gegen schwere Erkrankungen und wurde in 27 von insgesamt 51 Publikationen über COVID-19 bzw. SARS-CoV-2 thematisiert. Darunter waren alleine 10 Aktualisierungen der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO.

Ebenfalls von großer gesellschaftlicher Bedeutung ist der russische Angriffskrieg gegen die Ukraine, der nicht nur humanitäres Leid verursacht, sondern auch neue infektiologische Aufgaben mit sich bringt. Das *Epidemiologische Bulletin* wies in diesem Zusammenhang auf die Zirkulation von Impfvirus-abgeleiteten Polioviren hin, nachdem diese in der Westukraine nachgewiesen worden waren. Ein weiterer Beitrag handelte von den infektionsmedizinischen und chirurgischen Herausforderungen durch Carbapenem-resistente bakterielle Erreger bei der Versorgung ukrainischer Kriegsverletzter.

Im Mai 2022 wurden im Vereinigten Königreich und nachfolgend in weiteren europäischen Staaten zahlreiche nicht-reiseassoziierte Fälle von Mpox/Affenpocken diagnostiziert. Seitdem ist weltweit eine Vielzahl von Ländern betroffen. Das *Epidemiologische Bulletin* thematisierte diesen internationalen Ausbruch in insgesamt fünf Beiträgen, darunter der Beschluss der STIKO für die Empfehlung zur Impfung von Personen mit erhöhtem Expositions- und Infektionsrisiko und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung.

Das *Epidemiologische Bulletin* bietet die Möglichkeit, aktuelle infektionsepidemiologische Informationen zeitnah zu teilen. 2022 wurde demnach z. B. über akute Hepatitisfälle unklarer Ätiologie unter Kindern, reiseassoziierte Zika- und Dengue-Virusinfektionen, Flughafenmalaria, autochthone West-Nil-Virusinfektionen, eine Häufung von Hautdiphtheriefällen bei Geflüchteten

aus Afghanistan und Syrien sowie über den aktuellen Ebolafieber-Ausbruch in Uganda berichtet.

Wie auch im Vorjahr war das Impfen ein stark besetztes Thema: Neben der COVID-19-Impfung wurde die Relevanz der Poliomyelitis-Impfung hervorgehoben und Möglichkeiten zur Steigerung der HPV-Impfquote diskutiert. Die STIKO veröffentlichte ihre Empfehlung zur Gelbfieber-Auffrischimpfung vor Reisen in Endemiegebiete und für exponiertes Laborpersonal. Darüber hinaus aktualisierte sie die allgemeinen Hinweise zur Durchführung von Schutzimpfungen und ergänzte ein Kapitel zu Impfungen zum Schutz der reproduktiven Gesundheit, bei Kinderwunsch und während der Schwangerschaft und Stillzeit. Die Impfempfehlungen wurden 2022 erstmalig auch auf [Englisch](#) veröffentlicht. Diverse Neuerungen gab es auch bei den Empfehlungen zu Reiseimpfungen der STIKO und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit.

Ebenfalls publiziert wurden überarbeitete Versionen der RKI-Ratgeber zu Tollwut, HIV, FSME, Histoplasmose und Tuberkulose – letzterer im Rahmen des Welttuberkulosetags, der wie der Weltlepra-Tag, der Welthepatitis-Tag und der Weltpoliotag zum Anlass genommen wurde, auf die epidemiologische Situation eines bestimmten Erregers aufmerksam zu machen. Es gab zudem diverse Berichte zu weiteren Infektionsschutzthemen wie z. B. Händehygiene, Situationsbeschreibungen zu verschiedenen Infektionskrankheiten (z. B. FSME, Masern, importierte Infektionskrankheiten) sowie Berichte aus den Nationalen Referenzzentren. Erstmals wurde auch ein Jahresbericht zu hitzebedingter Übersterblichkeit veröffentlicht.

Der Gesamtumfang des *Epidemiologischen Bulletins* liegt 2022 mit 1.517 veröffentlichten Seiten im Bereich des Vorjahresniveaus (1.745 Seiten) und damit weiterhin deutlich über dem der Vorpandemiezeit (2019: 558 Seiten). Insgesamt wurden 89 Beiträge publiziert (2021: 101 Beiträge). Eine chronologische Übersicht über alle Veröffent-

lichungen des Jahres finden sich auf der Internetseite www.rki.de/epidbull.

Wir weisen gerne auf die Möglichkeit hin, sich für unseren wöchentlichen Newsletter anzumelden: Sie erhalten jeden Donnerstag per E-Mail eine Inhaltsangabe sowie den Link zur aktuellen Ausgabe. Die Anmeldung zum Newsletter erfolgt über die Internetseite www.rki.de/epidbull.

Abschließend möchten wir uns sehr herzlich bei allen Autorinnen und Autoren für die Beiträge bedanken. Ebenso danken wir allen Gutachterinnen und Gutachtern, die über das Peer-Review-Verfahren wesentlich zum qualitätsgesicherten Austausch im Bereich von Infektionskrankheiten und Public Health beitragen. Nicht zuletzt möchten wir uns bei Ihnen, unseren Leserinnen und Lesern, für Ihr Interesse am *Epidemiologischen Bulletin* bedanken.

Im kommenden Jahr begrüßen wir Dr. Jamela Seedat nach ihrer einjährigen Abwesenheit zurück als Redaktionsleitung und bedanken uns herzlich für das entgegengebrachte Vertrauen.

Wir wünschen Ihnen schöne Feiertage und ein gesundes neues Jahr.

Die Redaktion