

ROBERT KOCH INSTITUT



AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

8
2023

23. Februar 2023

Epidemiologisches Bulletin

**STIKO: 25. Aktualisierung
der COVID-19-Impfempfehlung**

Inhalt

Beschluss der STIKO zur 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung 3

In der 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung geht es unter anderem um den proteinbasierten Impfstoff VidPrevtyl Beta (Sanofi Pasteur), der am 10.11.2022 von der EU für die Auffrischimpfung von Personen im Alter ≥ 18 Jahren zugelassen wurde. Die STIKO empfiehlt die Anwendung von VidPrevtyl Beta aufgrund der limitierten Datenlage derzeit nicht. Des Weiteren empfiehlt die STIKO eine SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) nur noch für bestimmte Hochrisikopersonen mit einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung.

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Entscheidung, den COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl Beta zur Auffrischimpfung von Personen ≥ 18 Jahren derzeit nicht zu empfehlen 22

Die EU hat am 10.11.2022 den proteinbasierten COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl der Firma Sanofi Pasteur für Personen ab 18 Jahren zur Auffrischimpfung nach Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff oder einem adenoviralen Vektorimpfstoff zugelassen. Die STIKO hat sich entschieden, die Anwendung von VidPrevtyl Beta für die COVID-19-Auffrischimpfung in Deutschland derzeit nicht zu empfehlen, da die Datenlage äußerst limitiert ist. Da es sich bei VidPrevtyl Beta um einen zugelassenen Impfstoff handelt, kann dieser trotz fehlender STIKO-Empfehlung verwendet werden.

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

Die STIKO grenzt unter Berücksichtigung der dynamischen Datenlage zu den derzeit verbreiteten SARS-CoV-2-Varianten, der u. U. ausbleibenden Neutralisationskapazität von Evusheld gegen einige neuere Sublinien sowie der verfügbaren Optionen zur antiviralen Frühtherapie ihre Empfehlung zur PrEP mit Evusheld weiter ein. Die PrEP mit Evusheld sollte nur noch in begründeten Einzelfällen in Betracht gezogen werden.

Update: Anstieg bakterieller Infektionen durch Gruppe-A-Streptokokken, Pneumokokken und Haemophilus influenzae in Deutschland seit Ende 2022 45

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten: 7. Woche 2023 46

Impressum

Herausgeber

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

Redaktion

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

Redaktionsassistenz

Nadja Harendt
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

Allgemeine Hinweise/Nachdruck

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

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

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



ISSN 2569-5266



Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Beschluss der STIKO zur 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Aktualisierung vom 23. Februar 2023

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

► **VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur)** ein proteinbasierter Impfstoff für die **Auffrischimpfung von Personen im Alter ≥ 18 Jahren** wurde am 10.11.2022 von der Europäischen Union (EU) zugelassen. Nach Bewertung der Daten aus den Zulassungsstudien hat die STIKO entschieden, die **Anwendung von VidPrevtyn Beta aufgrund der limitierten Datenlage derzeit nicht zu empfehlen**. Bisher liegen der STIKO zum Ausspruch einer Empfehlung keine ausreichenden Daten zur klinischen Wirksamkeit und umfassenden Sicherheitsbeurteilung der Auffrischimpfung mit VidPrevtyn Beta vor. Die STIKO wird ihre derzeitige vorläufige Entscheidung überprüfen und ggf. anpassen, sobald weitere Daten aus klinischen Studien oder aus Post-Marketing-Studien vorliegen. Da es sich bei VidPrevtyn Beta um einen zugelassenen Impfstoff handelt, kann dieser trotz fehlender STIKO-Empfehlung verwendet werden. Zum Beispiel kann der Einsatz begründet sein, wenn produktspezifische, medizinische Kontraindikationen gegenüber den anderen verfügbaren COVID-19-Impfstoffen bestehen.

► Aufgrund der reduzierten oder teilweise ganz ausbleibenden Neutralisationskapazität von **Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)** gegen die derzeit verbreiteten SARS-CoV-2-Varianten und deren Sublinien empfiehlt die STIKO eine **SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) nur noch in begründeten Einzelfällen für bestimmte Hochrisikopersonen** in Betracht zu ziehen. Begründete Einzelfälle können Personen mit einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung sein, wie Personen:

- ▶ nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution
- ▶ unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist
- ▶ unter CAR-T-Zell-Therapie
- ▶ unter starker Immunsuppression, z. B. nach Transplantation eines soliden Organs oder unter laufender Chemotherapie
- ▶ mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen

Die STIKO schätzt die Wahrscheinlichkeit einer protektiven Wirkung der PrEP mit Tixagevimab/Cilgavimab in Anbetracht der derzeit zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten als gering ein. Dennoch erachtet sie aufgrund des hohen Risikos für schwere Verläufe in Einzelfällen die Gabe einer PrEP mit Tixagevimab/Cilgavimab als mögliche additive Präventionsmaßnahme.

Im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion bei Personen mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf verweist die STIKO auf verfügbare und weiterhin wirksame Optionen zur Frühtherapie gemäß den bestehenden Empfehlungen der Fachgruppe COVRIIN sowie der S3-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von PatientInnen mit COVID-19 – Living Guideline“.

- ▶ Seit dem 16.12.2022 ist der **Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoff Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1** von Moderna für die Auffrischimpfung im **Alter von 6 – 11 Jahren** zugelassen. Die Anwendungshinweise für den oben genannten bivalenten Impfstoff wurden in der vorliegenden Aktualisierung berücksichtigt. In der Altersgruppe 5–11 Jahre empfiehlt die STIKO eine Auffrischimpfung aktuell nur für Kinder mit Vorerkrankungen. Generell gilt, dass bei Auffrischimpfungen im Alter < 30 Jahren präferenziell bivalente Comirnaty-Impfstoffe empfohlen sind.

1. Hintergrund

Bei den Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-) Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) handelt es sich um Indikationsimpfeempfehlungen im Rahmen einer Pandemie des Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2). Die STIKO bewertet kontinu-

ierlich auf Basis aller verfügbaren Daten den Nutzen und das Risiko der COVID-19-Impfung sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch für spezielle Zielgruppen. Sobald neue Impfstoffe zugelassen und verfügbar sind oder relevante neue Erkenntnisse vorliegen, aktualisiert die STIKO ihre COVID-19-Impfeempfehlung. Die Publikation jeder Aktualisierung erfolgt im *Epidemiologischen Bulletin* (Epid Bull) und wird auf der Webseite des Robert Koch-Instituts (RKI) bekannt gegeben. Ob es nach Ende der pandemischen Situation eine Standardimpfeempfehlung oder eine Indikationsimpfeempfehlung gegen COVID-19 geben wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden.

2. Impfziele

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

- ▶ Die COVID-19-Impfung soll insbesondere Menschen schützen, die infolge von Alter oder Vorerkrankungen ein hohes Risiko haben, an COVID-19 schwer zu erkranken oder zu versterben.
- ▶ Ziel der Impfung von Schwangeren und Stillenden ist die Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe und von Todesfällen sowie die Verhinderung von mütterlichen und fetalen bzw. neonatalen Komplikationen durch eine SARS-CoV-2-Infektion.
- ▶ Durch die Impfung von Kindern und Jugendlichen soll zum einen eine SARS-CoV-2-Basisimmunität aufgebaut werden. Zum anderen sollen selten auftretende schwere COVID-19-Verläufe und Hospitalisierungen sowie mögliche Komplikationen der SARS-CoV-2-Infektion verhindert werden.
- ▶ 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.

| Name (Hersteller) | Impfstofftyp | Altersgruppe | Dosierung für GI | GI | Empfohlen zur AI ³ | 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 | 25 µg | präferenziell wird in dieser Altersgruppe Comirnaty empfohlen |
| | | ≥ 30 Jahre | 100 µg | | ja, ≥ 30 Jahren (nicht präferenziell) | 50 µg | 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) | bivalent mRNA | Zugelassen für die Altersgruppe 6 – 11 Jahre | – | nein | ja, bei Kindern mit Vorerkrankungen und Immundefizienz | 25 µg | präferenziell wird in dieser Altersgruppe Comirnaty empfohlen |
| 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 | | |
| 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: 23.2.2023). IE = infektiöse Einheiten

¹ Eine Impfstoffdosis für gesunde Kinder, ² Impfstoffdosen für Kinder mit Vorerkrankungen inkl. Immundefizienz (s. Tab. 2); ³ 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 VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur), ein proteinbasierter COVID-19-Impfstoff zur Auffrischimpfung im Alter ≥ 18 Jahre nach GI mit mRNA- oder vektorbasierten COVID-19-Impfstoffen wird derzeit von der STIKO nicht empfohlen.

- ▶ 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.

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. Auffrischimpfung](#)³).

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 zu-

gelassener 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 vektorbasierten 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 Lebendimpfstoffen 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 derzeiti-

ger 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 Allergiediagnostik 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 Impfserie 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

| 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: 23.2.2023)

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 vektorbasierten Impfstoffen Vaxzevria und

JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) im Regelfall nur für Personen im Alter \geq 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-Impfpflichtung der STIKO). Der Impfstoff Vaxzevria ist in Deutschland seit dem 01.12.2021 nicht mehr verfügbar.

- Mit den genannten vektorbasierten Impfstoffen geimpfte Personen sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie bei Symptomen wie starken anhaltenden Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Beinschwellungen, anhaltenden Bauchschmerzen, neurologischen Symptomen oder punktförmigen Hautblutungen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten. ÄrztInnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie in Kombination mit einer Thrombozytopenie achten, wenn sich PatientInnen vorstellen, die kürzlich mit 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.

| | |
|--|--|
| 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 kg/m² und Diabetes mellitus ► Trisomie 21 ► Krebserkrankungen unter immunsuppressiver, antineoplastischer Therapie |
| C) Frauen im gebärfähigen Alter, noch ungeimpfte Schwangere ab dem 2. Trimenon sowie noch ungeimpfte Stillende | |
| D) Kinder und Jugendliche im Alter von 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 (O₂-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: 23.2.2023)

| Personengruppe | Grundimmunisierung | | | Auffrischimpfung ^{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 (25µg) ⁸ Spikevax (25µg) 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 bivalent Original/Omicron BA.1 (25 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 | | |
| | Comirnaty (30 µg) | Comirnaty (30 µg) | 3–6 | | |
| ≥ 60-Jährige | Spikevax (100 µg) | Spikevax (100 µg) | 4–6 | | |
| | Vaxzevria | Comirnaty (30 µg) Spikevax (100 µg) | ≥ 4 | | |
| | JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) | Optimierung der Grundimmunisierung mit Comirnaty (30 µg), Spikevax (100 µg), Nuvaxovid oder COVID-19-Impfstoff Valneva | | | |
| | Nuvaxovid | Nuvaxovid | ≥ 3 | | |
| | Comirnaty (30 µg) | Comirnaty (30 µg) | 3–6 | | |
| 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 vektorbasierten Impfstoff Sputnik V (Gamaleja) vorgeimpft sind

| Bereits erfolgte Impfung(en) | Empfehlung zur Grundimmunisierung | | | Empfehlung zur Auffrischimpfung ^{2,9} | |
|---|---|--|---|---|---|
| | 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. Auffrischimpfung von Immungesunden gegen COVID-19 (Stand: 23.2.2023)

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 Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ist bei individuellem Wunsch nach entsprechender Beratung möglich. 4 Eine 1. Auffrischimpfung 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 Auffrischimpfung 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 Auffrischimpfung) 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 | 5–11 Jahre: Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 (10 µg) ⁵ ≥ 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 mit ID ab dem Alter von ≥ 5 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 |
| Personen im Alter ab 5 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben (s. o.) | 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 |
| 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} | ≥ 6 Monate ³ |

Tab. 5 | Empfehlungen zu Indikationsgruppen, Impfstoffen und Impfabständen zur weiteren Auffrischimpfung gegen COVID-19 (Stand: 23.2.2023). 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 Auffrischimpfung 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. **5** Präferenziell ist bei 5–11-jährigen der adaptierte bivalente Comirnaty-Impfstoff (10 µg) empfohlen; es kann jedoch auch alternativ Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (25 µg) verwendet werden.

| Personen- gruppe | Schema der durchgeführten Grundimmunisierung | | Optimierung der Grundimmunisierung im Abstand von ≥ 4 Wochen | Auffrischimpfung (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 | vektorbasierter 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) Nuvaxovid COVID-19-Impfstoff Valneva ³ | Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 ^{2,4} |
| | Spikevax (100 µg) | Spikevax (100 µg) | | |
| | | – | | |
| ≥ 30–59-Jährige | JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) | – | Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (100 µg) im Abstand von ≥ 4 Wochen Nuvaxovid COVID-19-Impfstoff Valneva ³ | 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} |
| | | | | |
| | | | | |

Tab. 6 | Vorgehen zur 1. Auffrischimpfung gegen COVID-19 bei Impfschemata, die von den aktuellen STIKO-Empfehlungen zur Grundimmunisierung abweichen (Stand: 23.2.2023)

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.

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.

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 Auffrisch-

impfung 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 **vektorbasierten Impfstoff Sputnik V** (Gamaleja) mindestens 2-mal geimpft worden sind, erhalten eine 1-malige Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff im Mindestabstand von 6 Monaten zur letzten Impfung. Hingegen ist nach einer nur 1-maligen Impfung mit einem der nicht in der EU zugelassenen Impfstoffe eine vollständige neue Impfserie notwendig (s. [Tab. 4](#)).

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

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

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

| 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 | SARS-CoV-2-Infektion | < 3 Monate | Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig | Auffrischimpfung nur für Personen, die eine Indikation für eine weitere Auffrischimpfung haben (s. Tab. 5) | |
| | | – | – | ≥ 3 Monate | | | |

Tab. 7 | Empfehlungen zum weiteren Vorgehen hinsichtlich der COVID-19-Immunisierung bei verschiedenen Impf- und Infektionsanamnesen von immungesunden Personen (Stand: 23.2.2023)

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.

Bei Schwangeren mit Grunderkrankungen, die eine Indikation für eine 2. Auffrischimpfung haben, soll ebenfalls präferenziell ein Omikron-adaptierter bivalenter Impfstoff von Comirnaty für die Auffrischimpfung 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. 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 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 Immunseneszenz 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.**

| 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: 23.2.2023). Beispiele häufiger Erkrankungen bzw. häufig verwendeter Therapeutika mit unterschiedlich starker immunsuppressiver Wirkung (der Grad der Immundefizienz ist nicht nur vom Arzneimittel, sondern auch von patientInneneigenen Faktoren abhängig). Die Aufzählung in der Tabelle ist nicht abschließend. KG = Kilogramm Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche

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

| Personen- gruppe | 1. Impfstoff- dosis | 2. Impfstoff- dosis | Impfabstand zw. 1. und 2. Impfstoff- dosis ² (Wochen) | 3. Impfstoffdosis und ggf. weitere Impf- stoffdosen im Mindestabstand von 4 Wochen ³ | 1. Auffrischimpfung im Abstand von ≥ 3 Monaten nach vorangegangener Impfstoffdosis | 2. Auffrischimpfung im Abstand von ≥ 3 Monaten nach vorangegangener Impfstoffdosis |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--|---|---|---|
| Grundimmunisierung mit mindestens 3 Impfstoffdosen | | | | Auffrischimpfungen ⁵ | | |
| 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) ⁴ | 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: 23.2.2023)

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 Impfserie dennoch fortgesetzt werden und muss nicht neu begonnen werden. ³ Wenn keine messbare Immunantwort entwickelt wird oder produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax bestehen, kann 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.

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

Bisher ungeimpfte immundefiziente Personen ab 5 Jahren sollen grundsätzlich eine Grundimmunisierung und 2 Auffrischimpfungen mit einem mRNA-Impfstoff nach der altersspezifischen Empfehlung (s. o.) erhalten. **Bei schwer immundefizienten Personen** ab dem Alter von 5 Jahren mit einer stark verminderten Impfantwort **können mehrere Impfstoffdosen zur Optimierung der primären Impfserie notwendig sein** (s. Tab. 8 und Tab. 9). Diese Impfstoffdosen sollen **im Mindestabstand von 4 Wochen zur jeweils vorangegangenen Impfstoffdosis** verabreicht werden. Erst nach erfolgreicher Grundimmunisierung sollen 2 Auffrischimpfungen im Mindestabstand von 3 Monaten erfolgen; dieser Mindestabstand gilt auch zwischen den Auffrischimpfungen. **PatientInnen mit ID mit erwartbar geringer Einschränkung der Impfantwort** sollen nach der Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen eine 1. und eine 2. Auffrischimpfung im Mindestabstand von 3 Monaten zur jeweils vorangegangenen Impfstoffdosis erhalten.

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 produkt-spezifische 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 Antikörperbestimmung** 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 vektorbasierter 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-Nasen-Schutzes achten.

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

Die STIKO empfiehlt ergänzend zur COVID-19-Impfung eine **SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP)** mit dem Kombinationspräparat der beiden SARS-CoV-2-neutralisierenden monoklonalen Antikörper (nMAK) Tixagevimab und Cilgavimab (**Evusheld**) in begründeten Einzelfällen in Betracht zu ziehen. Begründete Einzelfälle können Personen mit einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung sein, wie Personen:

- ▶ nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution
- ▶ unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist
- ▶ unter CAR-T-Zell-Therapie
- ▶ unter starker Immunsuppression, z. B. nach Transplantation eines soliden Organs oder unter laufender Chemotherapie
- ▶ mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen.

Die PrEP mit Tixagevimab/Cilgavimab erfolgt in einer Dosierung von 300 mg/300 mg (Cave: *off-label*) ab einem Alter ≥ 12 Jahren und einem Gewicht > 40 kg.

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 Grunderkran-

kung 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.

Im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion bei Personen mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf verweist die STIKO auf die [„Empfehlungen zur antiviralen Frühtherapie bei asymptomatischen Personen oder Personen mit milder COVID-19“](#) der Fachgruppe COVRIIN sowie der S3-Leitlinie [„Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 – Living Guideline“](#).

9. Hinweise zur praktischen Umsetzung

- ▶ Eine COVID-19-Impfung setzt eine sorgfältige **Aufklärung** der zu impfenden Person bzw. des Sorgebevollmächtigten oder Sorgeberechtigten voraus. Bei Minderjährigen, die aufgrund ihres Alters und ihrer Entwicklung die erforderliche Einsichts- und Entscheidungsfähigkeit besitzen, ist auch ihr Wille zu berücksichtigen, sodass ein Konsens zwischen den Minderjährigen sowie den zur Einwilligung Berechtigten vorliegen sollte. In Fällen von widersprüchlichen Einstellungen der gemeinsam Sorgeberechtigten ist bei gerichtlichen Auseinandersetzungen in der Regel davon auszugehen, dass dem/der Sorgeberechtigten die Entscheidungsbefugnis übertragen wird, der/die die Impfung befür-

wortet (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 Impfserie mit SARS-CoV-2 infiziert haben, reduziert** ist. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Personen nach entsprechender Exposition trotz Impfung mit oder ohne nachfolgende Krankheitssymptome infiziert werden können, dabei SARS-CoV-2 ausscheiden und entsprechend infektiös sein können. Daher ist auch bei Geimpften auf bekannte Hygienemaßnahmen und Kontaktreduzierung zu achten.

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

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

| Publikation | Datum | Inhalt/Neuerungen |
|-------------------------------------|--|---|
| COVID-19-Empfehlung | 14. Januar 2021, online vorab am 17. Dezember 2020 | <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 vektorbasierten 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 |

| Publikation | Datum | Inhalt/Neuerungen |
|------------------------------------|---|---|
| 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 Impfpflicht 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 |
| 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 vektorbasierten 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 |
| 25. Aktualisierung | 23. Februar 2023 | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Entscheidung der STIKO, die Anwendung des COVID-19-Impfstoffs VidPrevtyn Beta zur Auffrischimpfung im Alter ≥ 18 Jahre derzeit nicht zu empfehlen ▶ Anpassung der Empfehlung für Evusheld |

Tab. 10 | Publikationen der wissenschaftlichen Begründungen für die COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO (Stand: 23.2.2023)

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 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

Epid Bull 2023;8:3-21 | DOI 10.25646/11151

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Entscheidung, den COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl Beta zur Auffrischimpfung von Personen ≥ 18 Jahren derzeit nicht zu empfehlen

1. Hintergrund

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat am 10.11.2022 die bedingte Zulassung des monovalenten Impfstoffes **VidPrevtyl Beta** (CoV2 preS dTM-ASo₃ (B.1.351); 5 µg) der Firma Sanofi Pasteur für Personen ab 18 Jahren zur Auffrischimpfung nach Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff oder einem Adenovirus-Vektorimpfstoff empfohlen. Die entsprechende Zulassung durch die Kommission der Europäischen Union (EU) erfolgte am gleichen Tag. VidPrevtyl Beta ist – nach dem bereits zugelassenen COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid (Novavax) – der zweite proteinbasierte COVID-19-Impfstoff, der in der EU eine Zulassung erhält. Der Impfstoff enthält das Adjuvans ASo₃ von GlaxoSmithKline Biologicals (GSK). Für die Auffrischimpfung soll VidPrevtyl Beta nach Auskunft des Bundesministeriums für Gesundheit ab Ende Januar 2023 in Deutschland verfügbar sein. Aktuell ist für das Jahr 2023 eine Bestellmenge von etwa 11,5 Mio. Impfstoffdosen geplant.

Sanofi Pasteur hatte initial beabsichtigt, eine Zulassung von **VidPrevtyl** (CoV2 preS dTM-ASo₃ (D614)) für die Grundimmunisierung (10 µg-Dosis) und für die Auffrischimpfung auf Basis des Wuhan-Stammes (D614) zu beantragen. Dieser Impfstoff wurde in klinischen Studien mit einem 2-Dosenregime für die Grundimmunisierung und für eine 1-malige Auffrischimpfung erprobt. Nach dem Auftreten und der weltweiten Verbreitung neuer Varianten wurde auch die Beta-Variante (B.1.351) in die klinische Entwicklung des Impfstoffs mit aufgenommen. Dazu wurde die monovalente Beta-Impfstoffformulierung wie auch eine bivalente Formulierung **VidPrevtyl bivalent** (D614 + B.1.351) geprüft. Die Verwendung der VidPrevtyl-Impfstoffe (D614, B.1.351 und D614 + B.1.351) wurde zur Auffrischimpfung von zuvor mit Impfstoffen anderer Technologien grundimmunisierten ProbandInnen (d. h. 2 Dosen eines der

mRNA-COVID-19-Impfstoffe oder 2 Dosen eines der vektorbasierten COVID-19-Impfstoffe) untersucht.

Da nach dem Auftreten und der weltweiten Verbreitung neuer besorgniserregender Varianten (*variants of concern*, VoC; Alpha, Beta, Delta, Omikron) ein besonders breiter Impfschutz erforderlich ist und da ein Großteil der Bevölkerung bereits grundimmunisiert ist, hat der Hersteller im Laufe der Impfstoffentwicklung entschieden, ausschließlich eine Zulassung für den monovalenten Beta-adaptierten Impfstoff VidPrevtyl Beta zur Auffrischimpfung zu beantragen.

In Deutschland haben bisher 66,3 % der 18–59-Jährigen und 85,3 % der ≥ 60 -Jährigen eine 1. Auffrischimpfung erhalten; 38,7 % der ≥ 60 -Jährigen sind 2-malig aufgefrischt (Stand: 01.02.2023). Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des COVID-19-Impfstoffs VidPrevtyl Beta unter Berücksichtigung des Berichts der EMA zu VidPrevtyl Beta vom 30.11.2022 geprüft.¹

2. VidPrevtyl und VidPrevtyl Beta (Sanofi Pasteur)

VidPrevtyl Beta (CoV-2 preS dTM (B.1.351)/Sanofi Pasteur) ist ein adjuvantierter, proteinbasierter COVID-19-Impfstoff für die Auffrischimpfung von Personen im Alter ≥ 18 Jahren nach Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff oder einem vektorbasierten Adenovirus-Impfstoff.

Das Antigen CoV2 preS dTM (B.1.351) enthält das rekombinante SARS-CoV-2 Präfusions-Spike-delta-Transmembranprotein, dessen Sequenz auf der südafrikanischen Beta-Variante B.1.351 basiert. Eine Impfstoffdosis enthält 5 µg des Spikeproteins. Das

Virusprotein wurde durch rekombinante DNA-Technologie mit Hilfe eines Baculovirus-Expressionssystems in einer Insektenzelllinie hergestellt. Als Adjuvans wird der Wirkverstärker ASO₃ verwendet. Dabei handelt es sich um eine Öl-in-Wasser-Emulsion, die Squalen, DL- α -Tocopherol und Polysorbat 80 enthält. Die Kombination des Adjuvans mit dem Spike-Antigen verbessert die Qualität und Quantität der Immunantwort gegen SARS-CoV-2 durch eine balancierte T-Helferzelle (Th)₁/Th₂-Antwort. Das Adjuvans ASO₃ (GSK) wurde in der Vergangenheit in mehreren zugelassenen pandemischen Grippeimpfstoffen (Pandemrix, Arepanrix, Adjuvanrix) eingesetzt.

Für die Fertigstellung des Impfstoffs wird je ein Fläschchen Antigen (2,5 ml) und Adjuvans (2,5 ml) gemischt. Das Gemisch enthält dann 10 Dosen des Impfstoffs à 0,5 ml. Der fertige Impfstoff kann sofort verabreicht werden oder bei 2–8 °C lichtgeschützt gelagert werden, wobei er innerhalb von 6 h zu verwenden ist. Der Impfstoff wird intramuskulär in einer Einzeldosis von 0,5 ml mit einem Mindestabstand von 4 Monaten zur letzten COVID-19-Impfstoffdosis verabreicht.

In präklinischen Studien wurde die Pharmakologie von VidPrevtyn und VidPrevtyn Beta in Mäusen, Hamstern und nicht-humanen Primaten (NHP) untersucht. In allen Tiermodellen konnte die Schutzwirkung nach der 1. und 2. Impfstoffdosis sowie der positive Effekt auf die Schutzwirkung durch das Hinzufügen des Wirkverstärkers ASO₃ gezeigt werden. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde entschieden, ein 2-Dosenregime für die Grundimmunisierung zu wählen. Die Gabe einer Einzeldosis verschiedener Impfstoffformulierungen (ASO₃-adjuvantiert monovalent D614 und B1.351 oder bivalent) 7 Monate nach Vervollständigung der Grundimmunisierung induzierte eine starke Immunantwort.

Bei Makaken führte die intramuskuläre Verabreichung einer Einzeldosis verschiedener Impfstoffformulierungen (nicht-adjuvantiertes monovalentes B.1.351, ASO₃-adjuvantiertes monovalentes D614 und B.1.351 oder bivalentes D614+B.1.351) 7 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung zu einem deutlichen Wiederanstieg neutralisierender Antikörperkonzentrationen gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp

(Wuhan, D614) und die bekannten Virusvarianten Beta (B.1.351), Alpha (B.1.1.7), Delta (B.1.617.2) und Omikron. Die Höhe der IgG-Titer blieb zwischen Tag 7 und Tag 28 stabil und die Antikörperkonzentrationen nahmen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten nur geringfügig ab.¹

Die klinische Wirksamkeit von VidPrevtyn wurde in Challenge-Studien an Hamstern und NHP getestet. Im Vergleich zu nichtgeimpften Kontrolltieren konnte mehrere Tage nach Provokation bei geimpften Tieren kein virales SARS-CoV-2-Nukleokapsidprotein im Lungengewebe nachgewiesen werden. Es wurden ebenfalls keine anderen Entzündungszeichen im Lungengewebe bzw. andere Symptome einer SARS-CoV-2-Infektion beobachtet.¹

In einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten multizentrischen US-amerikanischen Phase-1/2-Studie (VAT00001; NCT04537208) wurde die Sicherheit und Immunogenität verschiedener rekombinanter SARS-CoV-2-Protein-Impfstoffformulierungen (mit und ohne Adjuvans) bei gesunden seronegativen Erwachsenen ab 18 Jahren untersucht. Die Grundimmunisierung erfolgte in dieser Studie durch 2 Impfstoffdosen in einem Abstand von 21 Tagen. Diese Studie bildete die Grundlage für die Wahl eines 2-Dosen-Impfschemas für die Grundimmunisierung sowie für die Auswahl des Adjuvans ASO₃ für weiterführende klinische Phase-3-Studien mit VidPrevtyn.

3. Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur)

3.1 COVIBOOST-Studie (VAAT00013)

Die Immunogenität und Sicherheit des Beta-adaptierten Impfstoffs von Sanofi Pasteur (VidPrevtyn Beta) wurde in einer 3-armigen, randomisierten und beobachterverblindeten multizentrischen Phase-3-Studie (COVIBOOST; VAT00013) an 11 Untersuchungszentren in Frankreich im Zeitraum vom 08.12.2021 bis 14.01.2022 durchgeführt (NCT05124171).^{1,2} Dabei wurde die Immunogenität und Sicherheit einer homologen Auffrischimpfung mit dem monovalenten mRNA-Impfstoff Comirnaty (Pfizer/BioNTech) mit der einer heterologen

Auffrischimpfung unter Benutzung der beiden adjuvantierten, rekombinanten, proteinbasierten Subunit-Impfstoffen VidPrevtyl bzw. VidPrevtyl Beta (Sanofi Pasteur) nach einer primären Impfserie mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty verglichen. Eingeschlossen waren SARS-CoV-2-naive und gesunde Personen im Alter ≥ 18 Jahre, die eine Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen Comirnaty im Abstand von 3–6 Wochen erhalten hatten, wobei die 2. Impfstoffdosis 3–7 Monate zurückliegen musste. Von der Studie ausgeschlossen waren unter anderem Personen, die innerhalb der vorangegangenen 3 Monate Blutprodukte erhalten hatten, Immundefiziente, Personen mit Tumorerkrankungen, Schwangere und Stillende.

Primärer Endpunkt war der Anteil an Teilnehmenden, die in einem Zeitraum von 15 Tagen nach Verabreichung der Auffrischimpfung einen mindestens 10-fachen Anstieg des Neutralisationstiter im Mikroneutralisationstest gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtyp (Wuhan, D614) oder der Beta-Variante (B.1.135) aufwiesen. Im Neutralisationstest wurden die Antikörpertiter gegen ein Pseudovirus bestimmt, welches das SARS-CoV-2-Protein aus einem USA_WA1/2020-Isolat mit der Mutation **D614G** exprimiert.³ Zusätzlich wurden die Anstiegsraten der neutralisierenden Antikörpertiter zwischen Tag 0 und Tag 15 gegenüber folgenden Virusvarianten Beta (B.1.135), Delta (B.1.617.2) und Omikron BA.1 (B.1.1.529) untersucht. Außerdem wurden als sekundäre Endpunkte die Seroresponseraten (nachgewiesen durch einen mindestens 4-fachen Titeranstieg) und das Verhältnis der Geometrischen Mittelwerte der neutralisierenden Antikörpertiter (GMT) gegen den Omikron BA.1-Stamm am Tag 28 nach der Auffrischungsimpfung zwischen VidPrevtyl Beta und Comirnaty bestimmt. Die Überlegenheit von VidPrevtyl Beta gegenüber Comirnaty galt als nachgewiesen, wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) der GMT-Ratio $> 1,2$ und das untere KI der Serokoresponserate > -10 % betrug. Die neutralisierenden Antikörper wurden mit dem Mikroneutralisationstest und die Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper gegen die S1-Domäne des Spikeproteins und das Nukleokapsidprotein wurden im ELISA bestimmt. Zusätzlich wurde die Wirkung der Auffrischimpfung auf die zelluläre CD4- und CD8-Ant-

wort in den 3 verschiedenen Gruppen an 61 (27,4 %) Personen der Per-Protokoll-Gruppe untersucht.

Zur Sicherheitsevaluation wurden lokale und systemische Impfreaktionen in einem Zeitraum von 7 Tagen und unerwünschte Ereignisse (*adverse events* – AE) in einem Zeitraum von 28 Tagen nach Gabe des Impfstoffs in einem Tagebuch erfasst. Die Schwere der Ereignisse wurde mittels der FDA-Skala (Grad 0 bis Grad 4) und der WHO-Skala (leicht, mittel oder schwer) bewertet. Schwere unerwünschte Impfreaktionen (*severe adverse events* – SAE) und unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse (*adverse events of special interest* – AESI) sowie Todesfälle wurden während des gesamten Studienzeitraums erhoben.

Insgesamt wurden 247 Teilnehmende in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei Gruppen zwischen dem 8.12.2021 und 14.01.2022 randomisiert. Es wurden 85 Personen der VidPrevtyl-Gruppe, 80 der VidPrevtyl Beta-Gruppe und 82 der Comirnaty-Gruppe zugeteilt. Eine Altersstratifizierung der Untersuchungskohorte in 18- und 64-Jährige und ≥ 65 -Jährige wurde angestrebt. Sechs Teilnehmende (2,4 %) wurden in die höhere Altersgruppe randomisiert: zwei in die VidPrevtyl-Gruppe, eine in die VidPrevtyl Beta-Gruppe und drei in die Comirnaty-Gruppe. Aufgrund der geringen Anzahl an ProbandInnen im Alter ≥ 65 Jahre wurde keine altersstratifizierte Analyse durchgeführt. An der Zusatzuntersuchung zur humoralen und zellulären Immunogenität nahmen insgesamt 67 ProbandInnen (27,1 %) teil: 25 in der VidPrevtyl-Gruppe, 23 in der VidPrevtyl Beta-Gruppe und 19 in der Comirnaty-Gruppe. Insgesamt wurden 223 ProbandInnen in der Per-Protokoll-Analyse am Tag 15 eingeschlossen (76 Personen der VidPrevtyl-Gruppe, 71 der VidPrevtyl Beta-Gruppe und 76 der Comirnaty-Gruppe). Die nicht berücksichtigten Teilnehmenden waren aufgrund einer bereits bestehenden Immunität aufgrund einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion ausgeschlossen worden. Bei der Analyse am Tag 28 umfasste die Per-Protokoll-Analyse 208 ProbandInnen (73 Personen der VidPrevtyl-Gruppe, 65 der VidPrevtyl Beta-Gruppe und 70 der Comirnaty-Gruppe).

Im Folgenden werden die Daten und Ergebnisse mit Fokus auf den Vergleich der Auffrischimpfung

mit VidPrevtyn Beta und Comirnaty dargestellt, da die Angaben zur VidPrevtyn-Gruppe im Bericht der EMA meist fehlen bzw. unvollständig angegeben waren. Die Auswertung wurde an der Per-Protokoll-Population durchgeführt. ProbandInnen mit dem Hinweis auf eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion (positive Nukleokapsid-Serologie am Tag 0 oder Tag 15) sowie *lost-to-follow-up*-Teilnehmende wurden dabei nicht berücksichtigt. Insgesamt wurden Daten von 147 Teilnehmenden berücksichtigt: 71 in der VidPrevtyn Beta- und 76 in der Comirnaty-Gruppe. Ein Ungleichgewicht bestand bei dem Geschlechterverhältnis zwischen den Gruppen. Während es in der Comirnaty-Gruppe mit einem Frauenanteil von 47,4 ausgewogen war, waren Frauen in der VidPrevtyn Beta (B.1.351)-Gruppe mit 35,2 % unterrepräsentiert. Das mittlere Alter war in den beiden Gruppen vergleichbar; es betrug 41,4 Jahre in der VidPrevtyn Beta-Gruppe und 40,4 Jahre in der Comirnaty-Gruppe (Spanne: 20–69 Jahre). Der Zeitraum zwischen der Grundimmunisierung und der Auffrischimpfung war ebenfalls vergleichbar lang und betrug in der VidPrevtyn Beta-Gruppe 171 Tage und in der Comirnaty-Gruppe 174,5 Tage. Weitere Charakteristika der Studienteilnehmenden sind in [Tabelle 1](#) dargestellt.

3.1.1 Wirksamkeit

In der Studie wurde die Vakzineeffektivität von VidPrevtyn Beta nicht untersucht. Die klinische Wirksamkeit von VidPrevtyn Beta als Auffrischimpfung soll in der Phase-3-Studie mittels Immunobridging von Immunreaktionen auf einen zugelassenen COVID-19-Impfstoff (Comirnaty) abgeleitet werden, für den die Wirksamkeit zur Verhinderung von COVID-19 nachgewiesen wurde.

3.1.2 Immunogenität

Für die erste Bestimmung der neutralisierenden Antikörper wurde ein noch nicht validierter Mikroneutralisationstest verwendet. Es wurde daher eine Reanalyse durchgeführt. Für diese Untersuchungen waren Serumproben nur für 86 % der ProbandInnen aus der VidPrevtyn Beta-Gruppe und 89 % aus der Comirnaty-Gruppe verfügbar. Somit wurden in der Per-Protokoll-Analyse 114 Teilnehmende berücksichtigt, für die Proben von vor und von 28 Tage nach der Auffrischimpfung vorlagen (Datenstand: 23.06.2022). Dies waren 54 aus der VidPrevtyn Beta-

| | VidPrevtyn Beta-Gruppe N = 71 | Comirnaty- Gruppe N = 76 |
|--|-------------------------------------|--------------------------------|
| Alter (in Jahren) | | |
| Mittelwert (SD) | 41,4 (11,3) | 40,4 (13,9) |
| Spanne | 22–68 | 20–69 |
| Frauen, n (%) | 23 (35,2) | 36 (47,4) |
| Raucher, n (%) | 17 (23,9) | 16 (21,1) |
| Adipositas (> 30kg/m²), n (%) | 8 (11,3) | 6 (7,9) |
| Hypertonus, n (%) | 2 (2,8) | 3 (3,9) |
| Zeitraum zwischen 1. und 2. Impfstoffdosis (in Tagen) | | |
| Median (IQR) | 39 (33–42) | 38 (32–40) |
| Spanne | 21–44 | 21–42 |
| Zeitraum zwischen 2. und 3. Impfstoffdosis (in Tagen) | | |
| Median (IQR) | 171 (164–184) | 174,5 (160–188) |
| Spanne | 148–223 | 141–212 |

Tab. 1 | Charakteristika der Studienteilnehmenden für die VidPrevtyn Beta- und die Comirnaty-Gruppe²

Gruppe und 60 aus der Comirnaty-Gruppe. Der Nachweis der Immunogenität des Impfstoffs VidPrevtyn Beta wurde mittels Immunobridging geführt.

Als **primärer Endpunkt** wurde nach der Auffrischimpfung mit VidPrevtyn Beta oder mit Comirnaty zum einen der Anteil an Teilnehmenden mit einem 10-fachen Antikörpertiteranstieg am Tag 15 gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtyp Wuhan und der Beta-Variante erhoben. Zum anderen wurden 28 Tage nach Auffrischimpfung die GMT neutralisierender Antikörper gegenüber der Omikron-Variante und dem Wildtyp Wuhan gemessen (s. [Tab. 2](#)).

Im Vergleich zur VidPrevtyn-Gruppe (55,3 %) und zur Comirnaty-Gruppe (63,2 %) wies ein deutlich größerer Anteil an ProbandInnen der VidPrevtyn Beta-Gruppe (76,1 %) am Tag 15 einen 10-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper gegen den Wildtyp Wuhan auf ($p < 0,05$). Gegenüber der Beta-Variante war der Anteil an ProbandInnen mit einem 10-fachen Titeranstieg in der VidPrevtyn Beta-Gruppe (84 %) signifikant größer als in der VidPrevtyn- (45 %) und der Comirnaty-Gruppe (51 %) ($p < 0,0001$). Gegenüber der Omikron-Variante war der Anteil mit einem 10-fachen Titeranstieg in der VidPrevtyn Beta-Gruppe doppelt so hoch wie in den beiden anderen Gruppen.

| Virusstamm | VidPrevtyl Beta (N = 54) | | mRNA-Impfstoff Comirnaty (N = 60) | | VidPrevtyl Beta/ mRNA-Impfstoff Comirnaty* | |
|-----------------|-----------------------------|-----------------|--------------------------------------|-----------------|---|-----------|
| | GMT | 95 % KI | GMT | 95 % KI | GMTR | 95 % KI |
| Omikron BA.1 | 1.327,5 | 1.005,0–1.753,4 | 524,0 | 423,3–648,6 | 2,53 | 1,80–3,57 |
| Omikron BA.4/5 | 925 | NA | 370 | NA | 2,5 | 1,7–3,67 |
| Wuhan (D614G**) | 6.458,5 | 5.103,1–8.174,0 | 4.507,5 | 3.695,4–5.498,1 | 1,43 | 1,06–1,94 |

Tab. 2 | GMT und GMT-Verhältnis (GMTR) neutralisierender Antikörper gegen die Omikron BA.1-Variante, die Omikron BA.4/5-Variante und gegen Wildtyp Wuhan von Personen 28 Tage nach der Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta oder Comirnaty

* Die Überlegenheit wird festgestellt, wenn die untere Grenze des 95 % KI des GMT-Verhältnisses > 1,2 ist. ** SARS-CoV-2-Spikeprotein aus einem USA_WA1/2020-Isolat mit der Mutation D614G. NA = nicht angegeben

| Virusstamm | VidPrevtyl Beta (N = 54) | | mRNA-Impfstoff Comirnaty (N = 60) | | VidPrevtyl Beta/ mRNA-Impfstoff Comirnaty* | |
|-------------------|-----------------------------|--------------|--------------------------------------|-------------|---|-------------|
| | SR (%) | 95 % KI | SR (%) | 95 % KI | Differenz (%) | 95 % KI |
| Omikron BA.1 | 100,0 | (92,9–100,0) | 96,2 | (87,0–99,5) | 3,8 | (–3,9–12,8) |
| Omikron BA.4/BA.5 | 98,0 | (89,1–99,9) | 85,5 | (73,3–93,5) | 12,5 | (1,4–24,2) |
| Wuhan (D614G**) | 96,2 | (87,0–99,5) | 93,2 | (83,5–98,1) | 3,0 | (–6,9–12,8) |

Tab. 3 | Serologische Ansprechrate (SR) basierend auf dem Nachweis neutralisierender Antikörper gegen Omikron BA.1, Omikron BA.4/5 und gegen Wuhan (D614G) 28 Tage nach der Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta versus Comirnaty

* Die Nicht-Unterlegenheit wird festgestellt, wenn die untere Grenze des 95 % KI der Differenz der serologischen Ansprechrate zwischen den Gruppen > –10 % ist. ** SARS-CoV-2-Spikeprotein aus einem USA_WA1/2020-Isolat mit der Mutation D614G

Beim Vergleich der VidPrevtyl Beta-Gruppe mit der Comirnaty-Gruppe ergab sich für die neutralisierenden Antikörper gegen die Omikron-BA.1-Variante ein Verhältnis (GMTR) von 2,53 (95 % KI: 1,80–3,57) und somit eine Überlegenheit für die VidPrevtyl Beta-Gruppe. Es wurden zusätzlich auch die GMT gegen die Omikron-Variante BA.4/5 bestimmt und eine GMTR von 2,5 (95 % KI: 1,7–3,67) bestimmt und die Überlegenheitskriterien erfüllt. Gegenüber der Wuhan-Variante hingegen konnte die Überlegenheit mit einer GMTR von 1,43 (95 % KI: 1,06–1,94) nicht nachgewiesen werden.

Für den **sekundären Endpunkt**, die serologische Ansprechrate von VidPrevtyl Beta im Vergleich zu Comirnaty gegen die Virusstämme Omikron BA.1 und Wuhan (D614G), wurde eine Differenz von 3,8 (95 % KI: –3,9–12,8) gegenüber der Omikron-Variante und von 3,0 (95 % KI: –6,9–12,8) gegen die Wuhan-Variante bestimmt. Damit wurde das Kriterium der Nicht-Unterlegenheit erfüllt, das für die untere Grenze des 95 % KI der Differenz der serologischen Ansprechrate zwischen den Gruppen einen Wert von größer –10 % vorschreibt (s. Tab. 3). Es wurde ebenfalls die serologische Ansprechrate ge-

genüber der Omikron-Variante BA.4/5 untersucht und eine Differenz von 12,5 (95 % KI: 1,4–24,2) bestimmt. Auch hier ist eine Nicht-Unterlegenheit damit nachgewiesen.

Hinsichtlich der Überprüfung der zellulären Immunantwort zeigte sich in allen 3 Gruppen eine Zunahme der CD4⁺-T-Zellen, die Interferon Gamma (IFN γ) und Interleukin(IL)-2 nach Stimulation mit dem SARS-CoV-2-Wildtyp Wuhan bzw. IFN γ nach Stimulation mit der Omikron-Variante BA.1 sezernierten. Die zelluläre Immunreaktion gegenüber Omikron und Wuhan war im Vergleich zur Comirnaty-Gruppe in den mit VidPrevtyl und VidPrevtyl Beta aufgefrischten Gruppen ausgeprägter. Eine IFN γ -Produktion nach Stimulation mit der Omikron-Variante konnte bei 80 % der ProbandInnen der VidPrevtyl-Gruppen, aber nur bei 55 % der mit Comirnaty aufgefrischten Personen nachgewiesen werden.

3.1.3 Schutzdauer

Zur Schutzdauer lässt sich anhand der bisherigen Datenlage keine Aussage treffen. Die Schutzdauer wird in der klinischen Studie weiter ermittelt.

3.1.4 Sicherheit

Zur Evaluation der Sicherheit von VidPrevtyn Beta wurden alle randomisierten und geimpften ProbandInnen eingeschlossen ($n = 247$). Es erhielten 85 ProbandInnen VidPrevtyn, 80 erhielten VidPrevtyn Beta und 82 erhielten Comirnaty. Alle Teilnehmenden, die VidPrevtyn Beta erhalten hatten, konnten über 28 Tage nach Auffrischimpfung nachbeobachtet werden (s. Tab.4).² Innerhalb von 7 Tagen nach der Auffrischungsimpfung wurden in der VidPrevtyn Beta-Gruppe bei 64 ProbandInnen (80 %) lokale Impfreaktionen beobachtet. Die am häufigsten berichteten lokalen Impfreaktionen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (77,5 %), Schwellungen (16,3 %), Rötungen (11,3 %) und Juckreiz (6,3 %). In der Comirnaty-Gruppe wurde bei 84,1 % lokale Impfreaktionen beobachtet (Schmerzen an der Injektionsstelle (81,6 %), Schwellungen (15,8 %), Rötungen (14,6 %) und Juckreiz (4,9 %)). Systemische Impfreaktionen wurden in dem Nachbeobachtungszeitraum von 7 Tagen bei 50 (62,5 %) der ProbandInnen in der VidPrevtyn Beta-Gruppe beobachtet. Am häufigsten traten Unwohlsein (40 %), Kopfschmerzen (33,8 %) und Gliederschmerzen (23,8 %) auf. In der Comirnaty-Gruppe wurden bei 64,6 % systemische Impfreaktionen beobachtet (Unwohlsein (47,1 %), Kopfschmerzen (45,1 %) und Gliederschmerzen (28,1 %)). Der Anteil der ProbandInnen mit lokalen und systemischen Impfreaktionen sowie von systemischen Grad-3-Reaktionen waren in der Comirnaty-Gruppe größer.

Es traten in der VidPrevtyn Beta-Gruppe 40 unerwünschte Ereignisse auf und in der Comirnaty-Gruppe 46 Ereignisse. Alle Ereignisse waren mild bis moderat ausgeprägt. In der VidPrevtyn-Gruppe wurden 14 als Impfstoff-assoziiert bewertet. Bis auf das Auftreten eines Hypertonus, der am Tag 28 noch weiterbestand, waren die Ereignisse mild bis moderat ausgeprägt und innerhalb von 6 Tagen rückläufig. In der Comirnaty-Gruppe wurden 15 Ereignisse als Impfstoff-assoziiert gewertet. Die Beschwerden waren mild bis moderat ausgeprägt und waren innerhalb von 10 Tagen abgeklungen. Myo- oder Perikarditiden sowie Todesfälle wurden nicht beobachtet. Es wurden zwei AESI registriert: leichte Augenschmerzen und die Reaktivierung einer rheumatoiden Arthritis. Die Arthritis wurde als Impfstoff-assoziiert eingestuft und als SAE gewertet.

| Ereignis | VidPrevtyn Beta N = 80 | Comirnaty N = 82 |
|---|---------------------------|---------------------|
| Lokale Reaktionen | 64 (80,0 %) | 69 (84,1 %) |
| Lokale Reaktionen (Grad 3) | 3 (4,7 %) | 3 (4,3 %) |
| Systemische Reaktionen | 50 (62,5 %) | 53 (64,6 %) |
| Systemische Reaktionen (Grad 3 bzw. schwer) | 10 (20,0 %) | 16 (30,1 %) |

Tab. 4 | Lokale und systemische Impfreaktionen nach Auffrischimpfung mit VidPrevtyn Beta oder Comirnaty²

3.1.5 Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Das Verzerrungsrisiko (*risk of bias*, RoB) wurde mit dem RoB 2 Tool zur Bewertung des Bias-Risikos in randomisierten Studien bewertet.⁴

Das Verzerrungsrisiko zu den klinischen Endpunkten „SARS-CoV-2-Infektion“, „COVID-19“ und „schwere COVID-19-Verläufe“ konnte nicht eingeschätzt werden, da die Wirksamkeit in der Studie nicht untersucht worden ist.

Für die Immunogenitätspunkte zur neutralisierenden Antikörperkapazität wurde das Verzerrungsrisiko mit *some concerns* eingestuft. Grund dafür ist, dass die Immunogenitätsauswertungen zuerst mit einem nicht validierten Mikroneutralisationsassay durchgeführt worden waren. Erst in einer anschließenden Zusatzanalyse wurde ein validierter Test verwendet. Für diese Untersuchungen waren jedoch nicht mehr von allen eingeschlossenen ProbandInnen Serumproben vorhanden.

Für die Sicherheitsendpunkte lokale und systemische Reaktionen, AE und AESI wurde das Verzerrungsrisiko mit *some concerns* eingeschätzt. Dies ist vorwiegend auf die subjektive Endpunkterhebung zurückzuführen. Außerdem kann eine Beeinflussung durch nicht verblindetes Personal, das die Impfung verabreichte, nicht endgültig ausgeschlossen werden. Für den Endpunkt SAE konnten keine Bedenken festgestellt werden. Das Verzerrungsrisiko wird daher als *low* eingeschätzt.

Details zu den beschriebenen und weiteren Bedenken je Endpunkt finden sich im Anhang.

3.1.6 Fazit zur COVIBOOST-Studie

Zusammenfassend zeigt die Datenlage der COVIBOOST-Studie, dass eine heterologe Auffrischimpfung mit dem proteinbasierten Impfstoff VidPrevtyn Beta nach der Vorimpfung mit dem monovalenten mRNA-Impfstoff Comirnaty im Vergleich zu einer homologen monovalenten Comirnaty-Auffrischimpfung eine ausgeprägtere Immunantwort (Nicht-Unterlegenheit der serologischen Antikörperantwort nachgewiesen) gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtyp Wuhan und den Omikron-Varianten BA.1 und BA.4/5 auslöst. Aufgrund der fehlenden Daten zur klinischen Wirksamkeit und zur Schutzdauer ist eine abschließende Bewertung unsicher. Limitierend ist, dass das Ziel, eine gleichgroße Anzahl an Studienteilnehmenden in der Altersgruppe 18–64 Jahre und ≥ 65 Jahre zu rekrutieren, verfehlt wurde und eine Aussage zur Immunogenität und Sicherheit von VidPrevtyn Beta bei älteren Personen auf Basis dieser Studienergebnisse nicht möglich ist. Hierzu werden aktuell Studien durchgeführt, deren Ergebnisse im 1. Quartal 2023 erwartet werden. Eine Sicherheitsbeurteilung von VidPrevtyn Beta ist aufgrund der geringen ProbandInnenanzahl nicht möglich. Es fehlen ebenfalls Daten zu Anwendung von VidPrevtyn Beta bei Immundefizienten.

3.2 VAT00002, Phase 3

Die VAT00002-Studie war nach ursprünglichem Studienprotokoll eine Phase-2-Studie zur Dosisfindung (5, 10 oder 15 μg) des monovalenten VidPrevtyn-Impfstoffs (D614) (NCT04762680).^{1,5} Nach einer substanziellen Änderung des Studienprotokolls wurde die Studie um eine Phase-3-Evaluation erweitert. Diese Änderung umschloss 2 Kohorten (Kohorte 1: nicht randomisiert, nicht verblindet; Kohorte 2: randomisiert, beobachterverblindet). Ziel war es, die Immunogenität und Sicherheit einer heterologen Auffrischimpfung der Impfstoffe VidPrevtyn, VidPrevtyn Beta oder VidPrevtyn bivalent nach Grundimmunisierung mit einem zugelassenen mRNA- (Comirnaty oder Spikevax) oder vektorbasierten Impfstoff (Vaxzevria oder JCOVDEN) oder einer homologen Auffrischimpfung nach Grundimmunisierung mit VidPrevtyn zu untersuchen.

Kohorte 1 (nicht-randomisierter Studienteil) schloss in Gruppe 1 ungeimpfte Personen im Alter von

18–55 Jahren ein, die zu Studienbeginn SARS-CoV-2-naiv waren. Der Studienarm diente als interne Kontrolle und ProbandInnen erhielten als Studienintervention ein 2-Dosis-Schema des VidPrevtyn-Impfstoffs zur Grundimmunisierung. In Gruppe 2 der Kohorte 1 wurden erwachsene Personen (≥ 18 Jahre) eingeschlossen, die eine Grundimmunisierung mit einem mRNA- oder vektorbasierten Impfstoff erhalten hatten. Die letzte Dosis der Grundimmunisierung sollte hierbei mindestens 4 und maximal 10 Monate zurückliegen. Die ProbandInnen erhielten 1 Dosis des VidPrevtyn-Impfstoffs zur Auffrischimpfung.

Kohorte 2 (randomisierter Studienteil) unterteilt sich in weitere Sub-Kohorten. Sub-Kohorte 1 umfasste ≥ 18 -Jährige, die mit einem mRNA- oder vektorbasierten Impfstoff grundimmunisiert wurden. Sie wurden 1:1 für eine Auffrischimpfung mit VidPrevtyn Beta (Gruppe 3) oder VidPrevtyn bivalent (Gruppe 4) randomisiert. In Sub-Kohorte 2 wurden ProbandInnen aus der ursprünglichen Phase 2 der VAT00002-Studie eingeschlossen, die als Grundimmunisierung ein 2-Dosis-Schema (5, 10 oder 15 μg) des monovalenten VidPrevtyn-Impfstoffs erhalten hatten. Sie wurden 9:1 (18–55-Jährige) bzw. 1:1 (≥ 56 -Jährige) für eine Auffrischimpfung mit VidPrevtyn (Gruppe 5) oder VidPrevtyn Beta (Gruppe 6) randomisiert.

Die Gruppenzuteilung der Phase-3-Evaluation ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Die Charakteristika der Studienteilnehmenden sind nicht für jede der zuvor aufgeführten Gruppen berichtet. Stattdessen wurden sie je nach erhaltener Auffrischimpfung gemeinsam dargestellt (s. [Tab. 5](#)).

3.2.1 Wirksamkeit

In der Studie wurde die Vakzineeffektivität nicht untersucht. Im Rahmen der Phase-3-Studie sollte mittels Immunogenitätsanalysen gezeigt werden, dass die Immunantwort nach heterologer oder homologer Auffrischimpfung mit den VidPrevtyn-Impfstoffen derjenigen nach einer VidPrevtyn-Grundimmunisierung nicht unterlegen ist. Des Weiteren sollte gezeigt werden, dass durch eine Auffrischimpfung mit einem der VidPrevtyn-Impfstoffe unabhängig vom Impfstoff der Grundimmunisierung eine

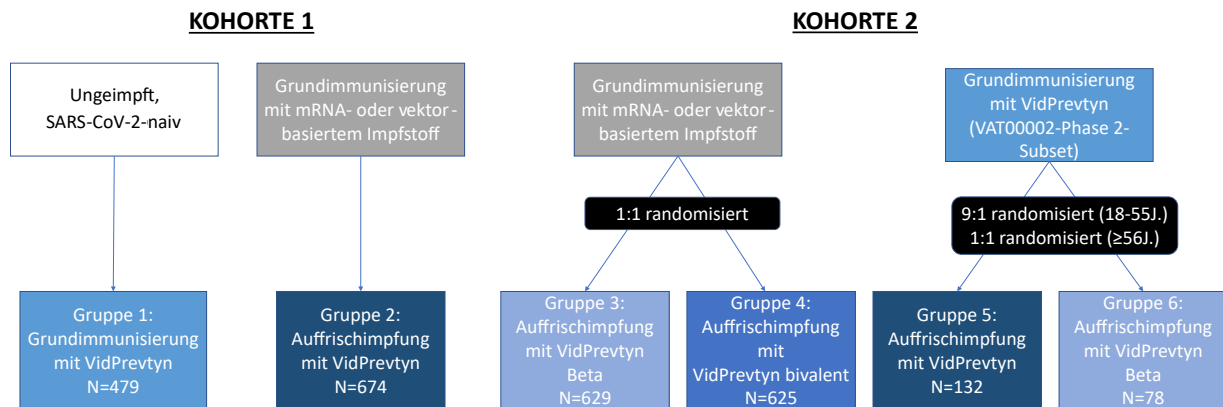


Abb. 1 | Gruppeneinteilung der Phase-3-Evaluation der VAT00002-Studie

| | Auffrischimpfung | | | Grundimmunisierung |
|--|------------------------------------|---|---|----------------------------------|
| | VidPrevtyn (Gruppe 2+5) N = 803 | VidPrevtyn Beta (Gruppe 3+6) N = 705 | VidPrevtyn bivalent (Gruppe 4) N = 621 | VidPrevtyn (Gruppe 1) N = 473 |
| Geschlecht | | | | |
| Weiblich | 434 (54 %) | 367 (52 %) | 330 (53 %) | 210 (44 %) |
| Männlich | 369 (46 %) | 338 (48 %) | 291 (47 %) | 263 (56 %) |
| Alter (Jahre) | | | | |
| Mittelwert (SD) | 50,4 (15,0) | 46,0 (15,8) | 43,7 (14,3) | 37,5 (11,2) |
| Median (Spanne) | 51 (18–88) | 47 (18–93) | 43 (18–80) | 38 (18–66) |
| Alterskategorie | | | | |
| 18–55 Jahre | 502 (63 %) | 492 (70 %) | 483 (78 %) | 459 (97 %) |
| ≥ 56 Jahre | 301 (37 %) | 213 (30 %) | 138 (22 %) | 14 (3 %) |
| Land | | | | |
| Australien | 0 | 39 (5,5 %) | 32 (5,2 %) | 288 (60,9 %) |
| Frankreich | 144 (17,9 %) | 113 (16,0 %) | 116 (18,7 %) | 0 |
| Honduras | 43 (5,4 %) | 37 (5,2 %) | 0 | 0 |
| Spanien | 0 | 44 (6,2 %) | 38 (6,1 %) | 0 |
| Großbritannien | 94 (11,7 %) | 101 (14,3 %) | 110 (17,7 %) | 0 |
| USA | 522 (65,0 %) | 371 (52,6 %) | 325 (52,3 %) | 185 (39,1 %) |
| ≥ Hochrisiko-Faktor | | | | |
| Ja | 408 (50,8 %) | 415 (58,9 %) | 364 (58,6 %) | 283 (59,8 %) |
| Nein | 395 (49,2 %) | 290 (41,1 %) | 257 (41,4 %) | 190 (40,2 %) |
| Grundimmunisierung | | | | |
| Comirnaty | 328 | 378 | 375 | – |
| Spikevax | 113 | 111 | 108 | – |
| Vaxzevria | 127 | 100 | 100 | – |
| JCOVDEN | 103 | 38 | 38 | – |
| VidPrevtyn (Wildtyp) | 132 | 78 | – | – |
| Medianer Zeitabstand (IQR) in Monaten seit letzter Impfstoffdosis | 5,75 (4,73–7,33) | 6,96 (5,68–8,15) | 6,50 (5,52–7,79) | – |

Tab. 5 | Charakteristika der Studienteilnehmenden der VAT00002-Studie

robuste neutralisierende Antikörperantwort gegen verschiedene SARS-CoV-2-Varianten hervorgerufen werden kann.

3.2.2 Immunogenität

Da VidPrevtyn Beta zur Grundimmunisierung bisher nicht zugelassen ist, beschränkt sich die folgende Darstellung ausschließlich auf die Immunogenität nach Auffrischimpfung.

Die Induktion virusneutralisierender Antikörper durch eine Auffrischimpfung mit VidPrevtyn, VidPrevtyn Beta oder VidPrevtyn bivalent nach vorangegangener Grundimmunisierung mit Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, JCOVDEN oder VidPrevtyn (s. [Abb. 1](#) zur Nachvollziehbarkeit der Gruppenzuordnung) wurde unter Verwendung des Wildtyps, der Beta- und der Omikron (BA.1 und BA.4/5)-Varianten von SARS-CoV-2 ermittelt und stratifiziert nach Alter (18–55 Jahre; ≥ 56 Jahre) dargestellt (s. [Tab. 6](#)). Unabhängig vom zur Grundimmunisierung verwendeten Impfstoff und vom Alter wurde der **festgelegte primäre Endpunkt für die VidPrevtyn-Impfstoffe in allen durchgeführten Analysen erfüllt** (Überlegenheit galt als bestätigt, wenn GMTR von Tag 1 zu Tag 15 > 2 betrug).

Gegen den **Wildtyp** von SARS-CoV-2 war der Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter am höchsten in ProbandInnen, die den monovalenten VidPrevtyn-Impfstoff erhielten. Eine robuste Immunantwort wurde unabhängig vom Impfstofftyp der Grundimmunisierung oder vom Alter beobachtet. Die Immunantwort gegen den Wildtyp fiel nach Auffrischimpfung mit VidPrevtyn Beta oder VidPrevtyn bivalent geringer aus, war für diese beiden Impfstoffen jedoch vergleichbar.

Die virusneutralisierenden Antikörper gegen die **Beta-Variante** wurden für den monovalenten VidPrevtyn-Impfstoff nicht ermittelt. VidPrevtyn Beta und VidPrevtyn bivalent erzielten beide eine robuste Antikörperantwort. Die Immunogenität der beiden Impfstoffe war in den Auswertungen vergleichbar.

Die virusneutralisierenden Antikörper gegen die **Omikron-Varianten (BA.1. und BA.4/5)** wurden an einer Untergruppe von ProbandInnen untersucht, die nach einer Grundimmunisierung mit Comirnaty

entweder eine Auffrischimpfung mit VidPrevtyn Beta oder VidPrevtyn bivalent erhalten hatten (Untergruppe aus der Sub-Kohorte 1 der Kohorte 2). Im Vergleich zur Immunantwort gegen den Wildtyp und die Beta-Variante war die Neutralisationsaktivität gegen die Omikron-Varianten deutlich reduziert. Die Neutralisationsaktivität gegen beide BA.1 und BA.4/5 war in der VidPrevtyn Beta-Gruppe höher als in der VidPrevtyn bivalent-Gruppe. Außerdem fiel die Neutralisationsaktivität gegen BA.1 in den VidPrevtyn Beta- und VidPrevtyn bivalent-Gruppen sowie die Neutralisationsaktivität gegen BA.4/5 in der VidPrevtyn bivalent-Gruppe in der Altersgruppe der ≥ 56 -Jährigen niedriger aus als in der Altersgruppe der 18–55-Jährigen. Ausnahme war die Neutralisationsaktivität gegen BA.4/5 in der VidPrevtyn Beta-Gruppe: hier betrug die GMTR der ≥ 56 -Jährigen 26,85 (95 % KI: 6,56–109,94) und lag somit über der GMTR der 18–55-Jährigen (19,50 [95 % KI: 7,42–51,27]). Die beobachteten Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

3.2.3 Schutzdauer

Zur Schutzdauer lässt sich anhand der derzeitigen Datenlage keine Aussage treffen.

3.2.4 Sicherheit

Zur Evaluation der Sicherheit einer Auffrischimpfung mit einem der VidPrevtyn-Impfstoffe waren bis zum Datenschnitt (13.05.2022) ≥ 98 % der Teilnehmenden für mind. 2 Monate nachbeobachtet worden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zwischen den Gruppen 144–150 Tage. Eine Übersicht von Teilnehmenden mit mindestens einem Ereignis ist in [Tabelle 7](#) dargestellt. Die Auswertung wurde, wie zuvor bei den Studiencharakteristika, nicht je konzipierter Gruppe berichtet, sondern je nach erhaltener Auffrischimpfung gemeinsam dargestellt.

Lokale und systemische Impfreaktionen wurden über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen nach der Auffrischimpfung dokumentiert. Die am häufigsten berichtete lokale Reaktion war Schmerz an der Einstichstelle. Die häufigsten systemischen Reaktionen waren Myalgie, Unwohlsein und Kopfschmerzen. Die Reaktionen waren vorwiegend mild bis moderat und dauerten über 1–3 Tage an.

| Aufrischimpfung | Grundimmunisierung | 18–55 Jahre | | | | ≥ 56 Jahre | | | |
|--|--------------------|-------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|
| | | N | GMT Tag 15 (95 % KI) | GMTR (95 % KI) | ≥ 4-facher Anstieg | N | GMT Tag 15 (95 % KI) | GMTR (95 % KI) | ≥ 4-facher Anstieg |
| Neutralisation des SARS-CoV-2-Wildtyps (D614) | | | | | | | | | |
| VidPrevtyl | Comirnaty | 202 | 7.894 (6.993–8.911) | 23,4 (19,4–28,2) | 93,1% (88,5–96,3) | 99 | 5.392 (4.427–6.567) | 22,9 (16,0–33,0) | 85,4% (76,3–92,0) |
| | Spikevax | 67 | 6.958 (5.562, 8.705) | 8,67 (6,44–11,7) | 71,2% (58,7–81,7) | 34 | 5.294 (3.552–7.891) | 10,7 (6,28–18,4) | 71,9% (53,3–86,3) |
| | Vaxzevria | 68 | 6.663 (5.366–8.274) | 27,3 (18,2–40,9) | 86,2% (74,6–93,9) | 50 | 5.744 (4.444–7.423) | 25,8 (15,4–43,0) | 86% (63,9–95,5) |
| | JCOVDEN | 63 | 7.204 (5.587–9.290) | 34,0 (20,6–56,1) | 90,0% (78,2–96,7) | 28 | 6.188 (4.239–9.035) | 25,3 (11,9–53,6) | 84,0% (63,9–95,5) |
| | VidPrevtyl | 52 | 26.584 (21.800–32.418) | 51,6 (26,1–102) | 80,0% (65,4–90,4) | 66 | 19.918 (15.622–25.395) | 127 (67,7–237) | 90,6% (79,3–96,6) |
| VidPrevtyl Beta | Comirnaty | 279 | 10.165 (9.082–11.377) | 13,9 (11,3–17,1) | 72,3% (66,6–77,5) | 46 | 9.022 (6.404–12.709) | 29,5 (15,7–55,3) | 82,9% (67,9–92,8) |
| | Spikevax | 68 | 13.189 (9.836–17.684) | 9,91 (6,92–14,2) | 69,1% (56,7–79,8) | 25 | 17.545 (12.042–25.562) | 20,2 (10,6–38,4) | 83,3% (62,6–95,3) |
| | Vaxzevria | 62 | 6.817 (5.453–8.521) | 41,0 (27,0–62,2) | 89,1% (77,8–95,9) | 32 | 3.700 (2.300–5.953) | 35,3 (21,0–59,2) | 90,6% (75,0–98,0) |
| | JCOVDEN | 22 | 11.424 (7.948–16.419) | 15,4 (6,18–38,5) | 63,6% (40,7–82,8) | 9 | 10.046 (3.184–31.699) | 6,90 (2,36–20,2) | 44,4% (13,7–78,8) |
| | VidPrevtyl | 4 | 37.633 (nB-nB) | 199 (nB-nB) | 100% (39,8–100) | 68 | 24.407 (17.705–33.647) | 146 (81,7–259) | 90,0% (79,5–96,2) |
| VidPrevtyl bivalent | Comirnaty | 276 | 8.550 (7.638–9.571) | 14,4 (11,8–17,5) | 75,5% (69,9–80,5) | 58 | 7.883 (5.747–10.812) | 23,1 (13,6–39,4) | 76,5% (62,5–87,2) |
| | Spikevax | 67 | 12.496 (10.155–15.376) | 8,57 (5,98–12,3) | 61,9% (48,8–73,9) | 29 | 12.582 (8.240–19.213) | 11,1 (5,73–21,3) | 67,9% (47,6–84,1) |
| | Vaxzevria | 57 | 6.923 (5.124–9.353) | 52,5 (33,0–83,6) | 89,1% (77,8–95,9) | 36 | 4.492 (3.201–6.303) | 44,9 (25,9–77,9) | 90,9% (75,7–98,1) |
| | JCOVDEN | 25 | 9.160 (6.152–13.637) | 17,3 (8,96–33,3) | 79,2% (57,8–92,9) | 9 | 22.531 (10.427–48.687) | 41,5 (5,61–307) | 77,8% (40,0–97,2) |
| | VidPrevtyl | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Neutralisation der Beta-Variante (B.1.351) von SARS-CoV-2 | | | | | | | | | |
| VidPrevtyl | Comirnaty | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | Spikevax | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | Vaxzevria | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | JCOVDEN | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | VidPrevtyl | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| VidPrevtyl Beta | Comirnaty | 279 | 7.172 (6.363–8.083) | 35,4 (28,1–44,6) | 82,4% (77,2–86,9) | 46 | 6.175 (4.271–8.927) | 71,2 (38,3–132) | 88,4% (74,9–96,1) |
| | Spikevax | 68 | 9.146 (6.734–12.421) | 29,8 (18,6–47,7) | 80,0% (68,2–88,9) | 25 | 10.324 (6.738–15.818) | 72,0 (33,2–156) | 94,7 (74,0–99,9) |
| | Vaxzevria | 62 | 5.643 (4.468–7.128) | 108 (71,2–163) | 96,5% (87,9–99,6) | 32 | 3.115 (1.962–4.945) | 89,5 (53,0–151) | 93,3 (77,9–99,2) |
| | JCOVDEN | 21 | 7.900 (5.309–11.754) | 27,9 (10,5–74,3) | 71,4% (47,8–88,7) | 9 | 4.964 (1.412–17.450) | 23,3 (4,32–125) | 87,5% (47,3–99,7) |
| | VidPrevtyl | 4 | 15.509 (nB-nB) | 203 (nB-nB) | 100% (39,8–100) | 68 | 13.180 (9.571–18.151) | 179 (105–305) | 90,0% (79,5–96,2) |

Tab. 6 | Umfang der virusneutralisierenden Antikörperantwort durch eine Auffrischimpfung mit VidPrevtyl, VidPrevtyl Beta oder VidPrevtyl bivalent nach erfolgter Grundimmunisierung mit Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, JCOVDEN oder VidPrevtyl, gemessen gegen den Wildtyp, die Beta- und Omikron (BA.1 und BA.4/5)-Varianten von SARS-CoV-2 und stratifiziert nach Alter (18–55 Jahre; ≥ 56 Jahre)

GMTR = Geometric Mean Titer Ratio von Tag 1 zu Tag 15; kA = keine Angabe; nB = nicht berechnet

(Fortsetzung Tabelle 6 auf nächster Seite)

(Fortsetzung Tabelle 6)

| Auffrisch-impfung | Grundimmunisierung | 18–55 Jahre | | | | ≥ 56 Jahre | | | |
|--|--------------------|-------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------|------------------------------|------------------------|-----------------------|
| | | N | GMT Tag 15 (95 % KI) | GMTR (95 % KI) | ≥ 4-facher Anstieg | N | GMT Tag 15 (95 % KI) | GMTR (95 % KI) | ≥ 4-facher Anstieg |
| Neutralisation der Beta-Variante (B.1.351) von SARS-CoV-2 | | | | | | | | | |
| VidPrevty n bivalent | Comirnaty | 276 | 5.087 (4.511–5.737) | 34,2 (27,2–43,0) | 82,7% (77,4–87,2) | 58 | 4.100 (2.940–5.716) | 38,2 (21,9–66,6) | 84,0% (70,9–92,8) |
| | Spikevax | 66 | 6.698 (5.349–8.388) | 21,5 (13,8–33,4) | 78,7% (66,3–88,1) | 29 | 6.321 (3.914–10.210) | 22,8 (10,9–47,5) | 83,3% (62,6–95,3) |
| | Vaxzevria | 57 | 4.056 (2.998–5.486) | 107 (70,5–161) | 96,4% (87,7–99,6) | 36 | 2.025 (1.276–3.212) | 71,8 (44,7–115) | 97,1% (85,1–99,9) |
| | JCOVDEN | 25 | 3.951 (2.459–6.350) | 26,2 (12,4–55,3) | 78,3% (56,3–92,5) | 9 | 10.035 (5.707–17.646) | 68,9 (7,91–599) | 75,0% (34,9–96,8) |
| | VidPrevty n | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Neutralisation der Omikron-Variante (BA.1) von SARS-CoV-2 | | | | | | | | | |
| VidPrevty n | Comirnaty | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | Spikevax | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | Vaxzevria | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | JCOVDEN | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | VidPrevty n | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| VidPrevty n Beta | Comirnaty | 20 | 3.188,01 (1.836,11–5.535,29) | 42,51 (14,82–121,95) | kA | 10 | 829,54 (248,84–2.765,35) | 26,27 (6,01–114,76) | kA |
| | Spikevax | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | Vaxzevria | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | JCOVDEN | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | VidPrevty n | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| VidPrevty n bivalent | Comirnaty | 20 | 2.418,68 (1.308,36–4.471,24) | 30,63 (15,97–58,78) | kA | 10 | 792,19 (204,45–3.069,51) | 9,23 (2,81–30,24) | kA |
| | Spikevax | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | Vaxzevria | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | JCOVDEN | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | VidPrevty n | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| Neutralisation der Omikron-Variante (BA.4/5) von SARS-CoV-2 | | | | | | | | | |
| VidPrevty n | Comirnaty | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | Spikevax | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | Vaxzevria | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | JCOVDEN | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | VidPrevty n | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| VidPrevty n Beta | Comirnaty | 20 | 1.142,65 (6.58,06–1.984,11) | 19,50 (7,42–51,27) | kA | 10 | 737,84 (187,64–2.901,28) | 26,85 (6,56–109,94) | kA |
| | Spikevax | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | Vaxzevria | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | JCOVDEN | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | VidPrevty n | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| VidPrevty n bivalent | Comirnaty | 20 | 1.035,99 (607,72–1.766,04) | 22,76 (10,91–47,46) | kA | 10 | 666,17 (1.58,50–2.799,81) | 9,85 (2,15–45,12) | kA |
| | Spikevax | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | Vaxzevria | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | JCOVDEN | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |
| | VidPrevty n | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA |

Tab. 6 | Umfang der virusneutralisierenden Antikörperantwort durch eine Auffrischimpfung mit VidPrevty**n**, VidPrevty**n** Beta oder VidPrevty**n** bivalent nach erfolgter Grundimmunisierung mit Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, JCOVDEN oder VidPrevty**n**, gemessen gegen den Wildtyp, die Beta- und Omikron (BA.1 und BA.4/5)-Varianten von SARS-CoV-2 und stratifiziert nach Alter (18–55 Jahre; ≥ 56 Jahre)

GMTR = Geometric Mean Titer Ratio von Tag 1 zu Tag 15; kA = keine Angabe; nB = nicht berechnet

| Ereignis | Auffrischimpfung | | |
|---|---------------------------------------|--|--|
| | VidPrevtyl (Gruppe 2+5) N = 803 | VidPrevtyl Beta (Gruppe 3+6) N = 705 | VidPrevtyl bivalent (Gruppe 4) N = 621 |
| Lokale Reaktionen | 634/799 (79,3 %) | 534/693 (77,1 %) | 483/616 (78,4 %) |
| Lokale Reaktionen \geq Grad 3 | 20/799 (2,5 %) | 23/693 (3,3 %) | 12/616 (1,9 %) |
| Systemische Reaktionen | 490/799 (61,3 %) | 416/693 (60,0 %) | 399/616 (64,8 %) |
| Systemische Reaktionen \geq Grad 3 | 53/799 (6,6 %) | 48/693 (6,9 %) | 39/616 (6,3 %) |
| Unerwünschte Ereignisse | 173/803 (21,5 %) | 163/705 (23,1 %) | 154/621 (24,8 %) |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 8/803 (1,0 %) | 8/705 (1,1 %) | 9/621 (1,4 %) ¹ |
| Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse | 0/803 (0 %) | 1/705 (0,1 %) | 0/621 (0 %) |

Tab. 7 | Überblick über die sicherheitsrelevanten Reaktionen nach Auffrischimpfung mit VidPrevtyl, VidPrevtyl Beta oder VidPrevtyl bivalent

¹ 1/9 Ereignissen als interventionsbedingt eingestuft

Die AE-Rate lag bei ca. 21–25 %, die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE) bei <1,5 %. Ein SAE wurde mit der Intervention in Zusammenhang gebracht. Hierbei handelte es sich um eine Serum-krankheitsähnliche Reaktion auf die Impfung (*serum sickness-like reaction*), die in einer mit Spikevax grundimmunisierten Person der VidPrevtyl bivalent-Gruppe auftrat. Die Symptome wurden innerhalb von 11 Tagen mit Antihistaminika und einer Steroidcreme erfolgreich behandelt.

Keines der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse führte zum Tod oder Studienabbruch.

Unerwünschte Ereignisse traten häufiger in der Altersgruppe der 18–55-Jährigen als in der Altersgruppe der \geq 56-Jährigen auf (s. Tab. 8). Lokale und systemische Reaktionen traten seltener nach Grundimmunisierung mit VidPrevtyl als nach Grundimmunisierung mit einem mRNA- oder vektorbasierten Impfstoff auf (s. Tab. 9).

3.2.5 Verzerrungsrisiko

Das Verzerrungsrisiko wurde mit dem *Risk of Bias in Non-Randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I) Tool bewertet.⁴ Die Bias-Kriterien werden mit „niedrig“, „moderat“, „schwer“ und „kritisch“ bewertet.

Da zu den **Wirksamkeitsendpunkten** (SARS-CoV-2-Infektionen, COVID-19 [unabhängig vom Schweregrad]) keine Daten vorliegen, konnte auch kein Verzerrungsrisiko beurteilt werden.

Für die **Immunogenitätspunkte** zur neutralisierenden Antikörperaktivität gegen verschiedene Virusvarianten wurde das Verzerrungsrisiko als schwerwiegend eingestuft. Grund dafür ist zum einen das gewählte Studiendesign, indem zwar eine Teilrandomisierung vorgenommen wurde, aber die Gruppen über die Randomisierung hinweg verglichen werden. Eine adjustierte Auswertung wurde nicht vorgenommen. Des Weiteren fehlen bei den Immunogenitätsauswertungen bis zu 15 % der eingeschlossenen ProbandInnen je Gruppe oder gar komplette Datensätze (bspw. die Neutralisierungsaktivität gegen die Beta-Variante nach VidPrevtyl-Auffrischimpfung).

| Auffrischimpfung | Altersgruppe | |
|---|------------------|------------------|
| | 18–55 Jahre | \geq 56 Jahre |
| Lokale und systemische Reaktionen | | |
| VidPrevtyl | 446/498 (89,6 %) | 236/301 (78,4 %) |
| VidPrevtyl Beta | 425/484 (87,8 %) | 150/209 (71,8 %) |
| VidPrevtyl bivalent | 427/478 (89,3 %) | 97/138 (70,3 %) |
| Unerwünschte Ereignisse | | |
| VidPrevtyl | 118/502 (23,5 %) | 55/301 (18,3 %) |
| VidPrevtyl Beta | 134/492 (27,2 %) | 29/213 (13,6 %) |
| VidPrevtyl bivalent | 129/483 (26,7 %) | 25/138 (18,1 %) |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | | |
| VidPrevtyl | 4/502 (0,8 %) | 4/301 (1,3 %) |
| VidPrevtyl Beta | 3/492 (0,6 %) | 5/213 (2,3 %) |
| VidPrevtyl bivalent | 7/483 (1,4 %) | 2/138 (1,4 %) |

Tab. 8 | Überblick über die sicherheitsrelevanten Reaktionen nach Auffrischimpfung mit VidPrevtyl, VidPrevtyl Beta oder VidPrevtyl bivalent stratifiziert nach Alter (18–55 Jahre; \geq 56 Jahre)

| Grundimmunisierung | Auffrischimpfung | | |
|---|------------------|-----------------|---------------------|
| | VidPrevtyl | VidPrevtyl Beta | VidPrevtyl bivalent |
| Lokale Reaktionen | | | |
| mRNA-basiert (Comirnaty oder Spikevax) | kA | 382/477 (80,1%) | 377/478 (78,9%) |
| Vektorbasiert (Vaxzevria oder JCOVDEN) | kA | 106/138 (76,8%) | 106/138 (76,8%) |
| Proteinbasiert (VidPrevtyl) | kA | 46/78 (59,0%) | – |
| Systemische Reaktionen | | | |
| mRNA-basiert (Comirnaty oder Spikevax) | kA | 305/477 (63,9%) | 307/478 (64,2%) |
| Vektorbasiert (Vaxzevria oder JCOVDEN) | kA | 75/138 (54,3%) | 92/138 (66,7%) |
| Proteinbasiert (VidPrevtyl) | kA | 36/78 (42,2%) | – |
| Unerwünschte Ereignisse | | | |
| mRNA-basiert (Comirnaty oder Spikevax) | kA | kA | kA |
| Vektorbasiert (Vaxzevria oder JCOVDEN) | kA | kA | kA |
| Proteinbasiert (VidPrevtyl) | kA | kA | – |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | | | |
| mRNA-basiert (Comirnaty oder Spikevax) | kA | kA | kA |
| Vektorbasiert (Vaxzevria oder JCOVDEN) | kA | kA | kA |
| Proteinbasiert (VidPrevtyl) | kA | kA | – |

Tab. 9 | Überblick über die sicherheitsrelevanten Reaktionen nach Auffrischimpfung mit VidPrevtyl, VidPrevtyl Beta oder VidPrevtyl bivalent, stratifiziert nach dem zur Grundimmunisierung benutzten Impfstoff

kA = keine Angabe

Für die **Sicherheitsendpunkte** lokale und systemische Reaktionen, AE und AESI wurde das Verzerrungsrisiko als kritisch eingeschätzt. Dies geht vor allem wieder auf das Studiendesign zurück. Nach der vorgenommenen Randomisierung wurden zur Datenpräsentation einzelne Gruppen miteinander kombiniert. Eine Adjustierung für relevante Kovariate wurde nicht vorgenommen.

Details zu den beschriebenen und weiteren Bedenken je Endpunkt finden sich im [Anhang](#).

3.2.6 Fazit zur VAT00002-Studie

Zusammenfassend zeigt die Datenlage der VAT00002-Studie, dass durch Auffrischimpfung mit allen untersuchten VidPrevtyl-Impfstoffen eine ausgeprägtere Antikörperantwort gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtyp (Wuhan) hervorgerufen werden konnte. Die Neutralisationsaktivität gegen untersuchte VoC (Beta, Omikron BA.1 und Omikron BA.4/5) war bei einem vergleichbaren Sicherheitsprofil in der VidPrevtyl Beta-Gruppe höher als in der VidPrevtyl bivalent-Gruppe. Aufgrund auch hier fehlender Daten zur klinischen Wirksamkeit

und zur Schutzdauer ist eine abschließende Bewertung unsicher. Limitierend ist, dass durch das schwer nachvollziehbar gewählte Studiendesign und die durchgeführte Auswertung eine Ergebnisverzerrung wahrscheinlich und folglich eine Überschätzung des Effekts möglich ist.

3.3 Vertrauenswürdigkeit nach GRADE

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bzw. Sicherheit in die einzelnen Effektschätzer für jeden priorisierten Endpunkt wurde gemäß der *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)-Methodik bestimmt (s. [Tab.10](#)).⁶

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz für die **Effektivitätendpunkte** „SARS-CoV-2 Infektionen“, „COVID-19 (mild bis schwer)“ und „schweres COVID-19 (Hospitalisierung, Aufnahme auf eine Intensivstation (ITS), Tod)“ konnte nicht bestimmt werden, da die Endpunkte in der klinisch randomisierten Studie nicht untersucht wurden. Die klinische Wirksamkeit von VidPrevtyl Beta ist daher unsicher. Für die **Immunogenitätendpunkte** „SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörpertiter“ wird die

Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta im Vergleich zur Auffrischimpfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty zur Verhinderung von COVID-19
Population: Erwachsene, die eine Grundimmunisierung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty erhalten hatten

Intervention: Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta/Sanofi Pasteur

Comparison: Auffrischimpfung mit Comirnaty/BioNTech Pfizer

| Endpunkte | Erwartete absolute Effekte* (95 % KI) | | Relativer Effekt (95 % KI) | Anzahl der Teilnehmenden (Studien) | Certainty of the evidence (GRADE) |
|--|---|---|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | Risiko mit Comirnaty | Risiko mit VidPrevtyl Beta | | | |
| SARS-CoV-2-Infektionen – nicht berichtet | – | – | – | (0 RCTs) | Endpunkt nicht erhoben |
| COVID-19 – nicht berichtet | – | – | – | (0 RCTs) | Endpunkt nicht erhoben |
| Schweres COVID-19 – nicht berichtet | – | – | – | (0 RCTs) | Endpunkt nicht erhoben |
| SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörpertiter (BA. 1) | Der geometrische mittlere SARS-CoV-2 neutralisierende ND 50-Antikörper Titer (BA.1) betrug 524 GMT | MD 803,5 GMT höher (421,56 höher bis 1185,44 höher) | – | 114 (1 RCT) | ⊕○○○ Very low ^{a,b} |
| SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper-Seroresponserate (BA.1): bewertet als: ≥4-facher Titeranstieg | 967 pro 1.000 | 996 pro 1.000 (947 bis 1.000) | RR 1,03 (0,98 bis 1,09) | 114 (1 RCT) | ⊕○○○ Very low ^{a,b} |
| SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper-Seroresponserate (BA.4/5): bewertet als: ≥4-facher Titeranstieg | 850 pro 1.000 | 977 pro 1.000 (876 bis 1.000) | RR 1,15 (1,03 bis 1,29) | 114 (1 RCT) | ⊕○○○ Very low ^{a,b} |
| Lokale Reaktionen | 841 pro 1.000 | 799 pro 1.000 (690 bis 926) | RR 0,95 (0,82 bis 1,10) | 162 (1 RCT) | ⊕⊕○○ Low ^b |
| Systemische Reaktionen | 646 pro 1.000 | 627 pro 1.000 (498 bis 789) | RR 0,97 (0,77 bis 1,22) | 162 (1 RCT) | ⊕⊕○○ Low ^b |
| Unerwünschte Ereignisse | 561 pro 1.000 | 499 pro 1.000 (376 bis 668) | RR 0,89 (0,67 bis 1,19) | 162 (1 RCT) | ⊕⊕○○ Low ^b |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 0 pro 1.000 | 0 pro 1.000 (0 bis 0) | Nicht messbar | 162 (1 RCT) | ⊕⊕○○ Low ^b |

a Nur vereinzelt Personen ≥65 in die Analyse eingeschlossen und keine separate Analyse für höhere Altersgruppe möglich. Daten aus der VAT00002-Studie zeigen, dass in Personen ≥56 ein deutlich geringeres Ansprechen, als bei jüngeren Erwachsenen beobachtet wurde.

b Daten aus nur einer Studie mit sehr geringer ProbandInnenanzahl (< 100 je Gruppe).

* **Das Risiko in der Interventionsgruppe** (und das 95 % KI) basiert auf dem vermuteten Risiko in der Vergleichsgruppe und der **relativen Wirkung** der Intervention (und dem 95 % KI). KI = Konfidenzintervall; MD = Mean Difference; RR = Risk Ratio

GRADE Working Group Evidenzgrade

High certainty/hohes Vertrauen: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.

Moderate certainty/moderates Vertrauen: Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

Low certainty/geringes Vertrauen: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

Very low certainty/sehr geringes Vertrauen: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Tab. 10 | Evidenzprofil nach GRADE für die Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta im Vergleich zur Auffrischimpfung mit Comirnaty¹

Vertrauenswürdigkeit als *very low* bewertet. Limitierende Faktoren waren hier die geringe ProbandInnenanzahl und die geringe Anzahl an Personen im Alter ≥65 Jahre, die keine Analyse der Immunogenitätseindpunkte im höheren Alter zuließ. Für die **Sicherheitsaspekte** wurde das Vertrauen in die Evidenz für lokale und systemische Reaktionen sowie

für AEs, SAEs und AESIs beurteilt. Das Vertrauen in die vorliegende Evidenz hinsichtlich der Endpunkte der lokalen und systemischen Reaktogenität und AEs wurde als *low* bewertet. Dies ist vor allem auf die geringe Fallzahl (*imprecision*) in der klinischen Studie zurückzuführen.

4. Grundimmunisierung mit dem COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl

Der COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl Beta von Sanofi Pasteur ist von der EMA bisher nur für die Auffrischimpfung, nicht jedoch für die Grundimmunisierung zugelassen. Der auf den Wuhan-Stamm (D614) ausgelegte Impfstoff VidPrevtyl wurde hingegen initial in der klinischen Phase als 2-Dosis-Schema zur Grundimmunisierung untersucht. Nach der Ausbreitung von VoC wurde der Virusstamm der Beta-Variante in weitere Impfstoffentwicklungen eingeführt und wie zuvor dargelegt für die Auffrischimpfung untersucht.

Eine Grundimmunisierung mit einem 2-Dosis-Schema VidPrevtyl in einem Abstand von 21 Tagen wurde in zwei multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Phase-2-Studien zur Dosisfindung untersucht (VAT00001, VAT00002). Als primäre Endpunkte wurde die neutralisierende Antikörperaktivität und Impfstoffsicherheit untersucht. Für die im EMA-Bericht dargestellten Immunogenitätsauswertungen der VAT00002-Studie wurde für alle untersuchten Gruppen (5 µg, 10 µg oder 15 µg) in $\geq 95\%$ der ProbandInnen ein mindestens 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörper von Tag 0 bis Tag 36 nach Impfung beobachtet. Die berichteten GMT-Werte an Tag 36 waren ebenfalls in den Gruppen vergleichbar und wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (5 µg-Gruppe: 2.189 [95 % KI: 1.744–2.746], 10 µg-Gruppe: 2.269 [95 % KI: 1.792–2.873], 15 µg-Gruppe: 2.895 [95 % KI: 2.294–3.654]). In einer nach Alter stratifizierten Subgruppenanalyse wurden höhere GMT-Werte für 18–59-Jährige als für ≥ 60 -Jährige berichtet (5 µg-Gruppe: 2.954 [95 % KI: 2.272–3.840] vs. 1.628 [95 % KI: 1.132–2.341], 10 µg-Gruppe: 3.951 [95 % KI: 2.851–5.474] vs. 1.393 [95 % KI: 1.021–1.899], 15 µg-Gruppe: 5.142 [95 % KI: 3.800–6.958] vs. 1.736 [95 % KI: 1.264–2.385]). Die GMT-Werte für Personen mit vorangegangener Infektion waren insgesamt höher, aber auch hier konnte durch die VidPrevtyl-Impfung in $\geq 85\%$ der ProbandInnen ein mindestens 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörper von Tag 0 bis Tag 36 nach Impfung beobachtet werden.

Im Zulassungsverfahren für VidPrevtyl Beta wurden die im Rahmen der VAT00001 und VAT00002

erhobenen Daten zur Sicherheit einer Grundimmunisierung mit VidPrevtyl nicht weiter berücksichtigt und sind daher auch hier nicht weiter dargestellt.

5. Impfung bestimmter Personengruppen mit dem COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl Beta

5.1 Kinder und Jugendliche <18 Jahre

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

5.2 Schwangere und Stillende

Schwangerschaft war ein Ausschlusskriterium zur Teilnahme an den Zulassungsstudien für VidPrevtyl Beta. Daher gibt es bislang keine Erfahrungen mit der Verwendung von VidPrevtyl Beta bei Schwangeren. Eine akzidentelle Impfung in der Schwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Der Hersteller plant derzeit mehrere Studien, die die Sicherheit bei Schwangeren und ihren Neugeborenen in der Post-Marketing-Phase untersuchen.¹

5.3 Personen mit einer Immundefizienz

Die Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von VidPrevtyl Beta wurden bei Personen mit Immundefizienz oder Personen unter immunsuppressiver Therapie bislang noch nicht untersucht und können auch nicht durch Analogieschlüsse beurteilt werden. Eine reduzierte Wirksamkeit ist möglich.

6. Impfabzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft

Es sind keine aktuellen Daten zur Akzeptanz der 1. oder 2. Auffrischimpfung bekannt. Seit Einführung der mRNA- und vektorbasierten Impfstoffe wird diskutiert, inwiefern die auf „neuen Technologien“ basierenden Impfstoffe Grund dafür sind, sich nicht gegen COVID-19 impfen zu lassen.

Die Erfahrungen mit dem proteinbasierten Impfstoff Nuvaxovid und dem inaktivierten Ganzvirus-Impfstoff COVID-19 Valneva haben gezeigt, dass auch die Verfügbarkeit dieser auf herkömmlichen Produktionsverfahren beruhenden Impfstoffe die Impfbereitschaft nicht wesentlich verbessert hat.

7. Fazit und Entscheidung

Am 10.11.2022 hat die EU den proteinbasierten COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl Beta von Sanofi Pasteur für die Auffrischimpfung von Personen im Alter ≥ 18 Jahren nach erfolgter Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff oder einem adenoviralen Vektorimpfstoff zugelassen.

Nach Bewertung der Daten aus den Zulassungsstudien hat die STIKO entschieden, die **Anwendung des neuen Impfstoffes VidPrevtyl Beta für die COVID-19-Auffrischimpfung in Deutschland derzeit nicht zu empfehlen**, da die Datenlage äußerst limitiert ist. Bisher liegen weder aus klinischen Studien noch aus Post-Marketing-Studien Daten zur klinischen Wirksamkeit (d. h. zur Verhinderung von COVID-19) der Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta vor.

Bis heute sind ausschließlich Immunogenitätsdaten verfügbar, die die Antikörperantwort nach der Auffrischimpfung mit VidPrevtyl Beta mit der nach einer Auffrischimpfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty vergleichen. In diesen Studien wurden überwiegend Personen im Alter unter 60 Jahren eingeschlossen. Der Anteil an älteren Personen in den Studien war gering und immunsupprimierte Personen wurden gar nicht berücksichtigt. Ein Nachweis über eine vergleichbar gute Immunantwort wäre in dieser Gruppe aufgrund der altersbedingten reduzierten Immunabwehr und dem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besonders wichtig. Ebenfalls kritisch zu bewerten ist, dass bisher kein Vergleich zwischen den von der STIKO präferenziell für die Auffrischimpfung empfohlenen bivalenten mRNA-Impfstoffen und VidPrevtyl Beta erfolgt ist.

Des Weiteren ist die Sicherheitsbeurteilung des neu zugelassenen Impfstoffs derzeit nicht ausreichend möglich, da weniger als 800 ProbandInnen in den

Zulassungsstudien VidPrevtyl Beta erhalten haben. Gelegentlich bzw. selten auftretende Nebenwirkungen können auf Basis dieser Studienergebnisse nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden. Dies erscheint auch relevant angesichts des erstmals in einem COVID-19-Impfstoff verwendeten Adjuvans AS03.

Die STIKO sieht für VidPrevtyl Beta aktuell keine spezifische Impfindikation. Da andere COVID-19-Impfstoffe zur Auffrischimpfung zur Verfügung stehen, deren Wirksamkeit und Sicherheit hinreichend belegt und die von der STIKO empfohlen sind, kann eine abschließende Entscheidung derzeit ohne nachteilige Auswirkungen verschoben werden.

Da es sich bei VidPrevtyl Beta um einen zugelassenen Impfstoff handelt, kann dieser trotz fehlender STIKO-Empfehlung verwendet werden. Zum Beispiel kann der Einsatz begründet sein, wenn produktspezifische, medizinische Kontraindikationen gegenüber den anderen verfügbaren COVID-19-Impfstoffen bestehen.

Die STIKO wird selbstverständlich ihre derzeitige vorläufige Entscheidung überprüfen und ggf. anpassen, sobald weitere Daten aus klinischen Studien oder aus Post-Marketing-Studien vorliegen.

Literatur

- 1 European Medical Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report zu VidPrevtyl Beta; erstmals publiziert am 30.11.2022 unter https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/vidprevtyl-beta-epar-public-assessment-report_en.pdf (zuletzt aufgesucht am 05.12.2022).
- 2 Launay O, Cachanado M, Luong Nguyen LB, Ninove L, Lachâtre M, Ben Ghezala I, et al. Immunogenicity and Safety of Beta-Adjuvanted Recombinant Booster Vaccine. *N Engl J Med.* 2022;387(4):374-6.
- 3 European Medical Agency (EMA) CfMPfHUC. Produktinformation VidPrevtyl Beta; online verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidprevtyl-beta-epar-product-information_de.pdf (zuletzt aufgesucht am 03.02.2022).
- 4 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
- 5 de Bruyn G, Wang J, Purvis A, Ruiz MS, Adhikarla H, Alvi S, et al. Safety and immunogenicity of a variant-adapted SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine with AS03 adjuvant as a booster in adults primed with authorized vaccines; Preprint vom 03.12.2022. online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.12.02.22282931v1> (zuletzt aufgesucht am 05.12.2022).
- 6 Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Vanessa Piechotta | ^{a)} Dr. Judith Koch |
^{b)} Prof. Dr. Christian Bogdan | ^{b)} Prof. Dr. Gerd Burchard |
^{b)} Prof. Dr. Edeltraut Garbe | ^{b)} Prof. Dr. Ulrich Heininger |
^{b)} Prof. Dr. Eva Hummers | ^{b)} Prof. Dr. Rüdiger von Kries |
^{b)} Dr. Thomas Ledig | ^{b)} Dr. Martina Littmann |
^{b)} Prof. Dr. Joerg Meerpohl | ^{b)} Prof. Dr. Thomas Mertens | ^{c)} Dr. Heidi Meyer | ^{b)} Dr. Marianne Röbl-Mathieu | ^{b)} Prof. Dr. Marianne van der Sande |
^{d)} Prof. Dr. Leif Erik Sander | ^{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
^{d)} Charité – Universitätsmedizin Berlin

Korrespondenz: STIKO-Geschaeftsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Piechotta V, Koch J, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heininger U, Hummers E, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Sander L E, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: Entscheidung der STIKO den COVID-19-Impfstoff VidPrevtyl Beta zur Auffrischimpfung von Personen ≥ 18 Jahren derzeit nicht zu empfehlen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2023;8:22-38 | DOI 10.25646/11152

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.

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

1. Hintergrund

In ihrer 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung hat die STIKO eine Empfehlung und wissenschaftliche Begründung zur SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) mit der Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) veröffentlicht. Darin empfiehlt die STIKO bestimmten Personengruppen mit einer relevanten Beeinträchtigung der Immunabwehr, Personen mit nachgewiesener fehlender Serokonversion nach COVID-19-Impfung sowie Personen mit Kontraindikationen gegen die zugelassenen COVID-19-Impfstoffe zusätzlich zur Impfung die Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab als SARS-CoV-2-PrEP. Für andere SARS-CoV-2-neutralisierende monoklonale Antikörper (nMAK) wurde bislang keine STIKO-Empfehlung zur SARS-CoV-2-PrEP ausgesprochen.

Monoklonale Antikörper zeichnen sich durch unterschiedliche Wirksamkeit gegen verschiedene SARS-CoV-2-Varianten und deren Sublinien aus. Zum Zeitpunkt der Publikation im August 2022 waren Sublinien der Omikron-Variante vorherrschend, insbesondere BA.2, BA.4 und BA.5. Abgesehen von 3 klinischen Beobachtungsstudien¹⁻³ lagen lediglich Daten aus methodisch unterschiedlichen *in vitro*-Neutralisations-Assays vor. Die Neutralisationskapazität von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber den Subtypen BA.4 und BA.5 war nach damaligem Kenntnisstand mäßig reduziert im Vergleich zum Wildtyp.¹⁻³

Unabhängig von der zirkulierenden SARS-CoV-2-Variante besteht bei Personen mit Immundefizienz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Notwendigkeit der Primärprophylaxe. Durch die Gabe von SARS-CoV-2-nMAK kann bei Hochrisikopersonen vermutlich ein möglicher zusätzlicher Nutzen erreicht werden, wobei die Wirksamkeit maßgeblich durch die Sensitivität zirkulierender

Virusvarianten bestimmt wird. Zu den Hochrisikopersonen zählen bestimmte Untergruppen von Personen mit einer erwartbar relevanten Einschränkung der Impfantwort, wie z. B. Personen nach allogener Stammzelltransplantation oder Personen unter CAR-T-Zell- oder anti-CD20-Therapie.

2. Präventionsziel

Das primäre Ziel der aktualisierten STIKO-Empfehlung zur SARS-CoV-2-PrEP mit Tixagevimab/Cilgavimab ist es weiterhin, schwere Infektionsverläufe, Hospitalisierungen, Tod und Langzeitfolgen durch COVID-19 bei Personen mit schwerer Immundefizienz und einer erwartbar relevanten Einschränkung der Impfantwort zu verhindern bzw. zu reduzieren. Des Weiteren ist Ziel dieser Aktualisierung, die erwartete Effektivität zur Infektionsverhinderung mit den derzeit zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten und deren Sublinien durch eine SARS-CoV-2-PrEP mit Tixagevimab/Cilgavimab zu kommunizieren und zum weiteren Einsatz Stellung zu nehmen.

3. Besorgniserregende Varianten von SARS-CoV-2 im zeitlichen Verlauf

Im Lagebericht des Robert Koch-Instituts (RKI) zu COVID-19 wird wöchentlich die Verbreitung der besorgniserregenden Varianten von SARS-CoV-2 in Deutschland dargestellt. Aus dem Bericht vom 02.02.2023 geht hervor, dass weiterhin die Omikron-Variante das Infektionsgeschehen dominiert. Dabei ist ein rückläufiger Anteil der Subvariante BA.5 im Vergleich zu den Vorwochen zu beobachten. Die BA.5-Sublinie machte im Januar 2023 noch ca. 75 % der sequenzierten Fälle aus. Währenddessen nimmt der Anteil an BA.2-Sublinien seit den letzten Wochen wieder zu und lag Ende Januar 2023 bei ca. 20 %. Unter den Sublinien BA.2 und BA.5 finden sich weitere Sublinien mit unterschiedlicher

Prävalenz. Als beispielhafte Sublinien von BA.5 sind BQ.1.1 oder BF.7 zu nennen. Die Ende Januar 2023 am häufigsten verbreitete Sublinie von BA.2 war BA.2.75. Zudem ist ein Anstieg von rekombinanten Sublinien zu beobachten, wozu u. a. die Sublinie XBB1.5 gehört. Eine genaue Auflistung der in Deutschland verbreiteten Varianten ist auf den [Seiten des RKI](#) abrufbar.

Wie weiter unten beschrieben (s. Kapitel 4.2), ist die Neutralisierungskapazität der monoklonalen Antikörper sowie der durch COVID-19-Impfung induzierten Antikörper von der Virusvariante und Sublinien abhängig. Entsprechend empfiehlt die STIKO seit ihrer 22. Aktualisierung der [COVID-19-Impfempfehlung zur Auffrischimpfung](#) im August 2022 die auf die Omikron-Variante angepassten bivalenten mRNA-Impfstoffe.

4. Aktualisierte Datenlage zur Wirksamkeit

4.1 Klinische Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2-Omikron-Varianten

Zur klinischen Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab in der PrEP einer SARS-CoV-2-Infektion liegen mittlerweile mehrere retrospektive Beobachtungsstudien mit und ohne Kontrollgruppen vor. Studien, die bis zum 30.11.2022 als *peer-reviewed*- oder *Preprint*-Publikationen veröffentlicht wurden, wurden in einem systematischen Review von Alhumaid et al. zusammengefasst und zum Teil quantitativ analysiert.⁴ In die Übersichtsarbeit sind Studien eingeschlossen worden, die klinische Wirksamkeitsdaten von Tixagevimab/Cilgavimab bei Personen mit moderater bis schwerer Immunsuppression, die nicht geimpft werden konnten oder bei denen ein wahrscheinlich unzureichendes immunologisches Impfansprechen vermutet wurde, berichteten. Die Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien erhielten entweder ein Placebo, die Antikörperkombination Casirivimab/Imdevimab oder keine Intervention. Der Beobachtungszeitraum der Studien erstreckte sich bis maximal Juli/August 2022 und bezieht sich somit auf eine Periode, in der vor allem die BA.1-/BA.2-Omikron-Sublinien vorherrschten. Nur wenige Studien sind zum Zeitpunkt durchgeführt worden, in dem ein relevanter Anteil der BA.5-Omikron-Sublinie

beobachtet wurde.^{5,6} In den meisten Studien erhielten die Teilnehmenden als PrEP Tixagevimab/Cilgavimab in der in Europa zugelassenen Dosierung von 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab. In Studien, die in den USA durchgeführt worden sind, wurden je 300 mg verabreicht, entsprechend der Notfallzulassung und Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA).

In die Metaanalyse sind je nach Endpunkt 2 bis 9 Studien eingeflossen. Für alle analysierten Endpunkte zeigte sich ein Vorteil des Einsatzes von Tixagevimab/Cilgavimab (*Mortalität*: Risk ratio (RR)=0,27; 95% KI: 0,15–0,47; 8 Studien, N=19.489; *COVID-19-bedingte Hospitalisierung*: RR=0,23; 95% KI: 0,13–0,39; 8 Studien, N=18.214; *Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung*: RR=0,14; 95% KI: 0,05–0,38; 3 Studien, N=1.027; *Notwendigkeit einer O₂-Gabe*: RR=0,27; 95% KI: 0,05–1,34; 2 Studien, N=42; *schweres COVID-19*: RR=0,06; 95% KI: 0,01–0,45; 2 Studien, N=5.214; *symptomatische SARS-CoV-2-Infektion*: RR=0,25; 95% KI: 0,18–0,35; 4 Studien, N=6.224; *Neutralisation der Omikron-Virusvariante*: RR=2,25; 95% KI: 0,91–5,60; 2 Studien, N=224; *SARS-CoV-2-Positivität*: RR=0,31; 95% KI: 0,19–0,51; 9 Studien, N=23.331). In der gepoolten Analyse von 4 Studien (N=16.526) zeigte sich kein Unterschied in der Rate von unerwünschten Wirkungen oder Ereignissen zwischen Tixagevimab/Cilgavimab und der Vergleichsgruppe (11,1% vs. 10,7%; RR=1,05; 95% KI: 0,91–1,21). Die ProbandInnen der Vergleichsgruppe erhielten ein Placebo (5.211/5.502), Casirivimab/Imdevimab (62/5.502) oder keine Intervention (229/5.502). Die Art der Nebenwirkung und der mögliche Zusammenhang mit den verabreichten Substanzen wurden im Rahmen der Metaanalyse nicht genauer spezifiziert.

Als Limitation sind der retrospektive Charakter der meisten eingeschlossenen Studien und unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume und Dosierungsschemata zu nennen.

4.2 Neutralisationskapazität gegen neu aufgetretene Sublinien der BA.5- und BA.2-Omikron-Varianten

Zur Wirksamkeit der nMAK-Kombination Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber unterschiedlichen Sublinien der SARS-CoV-2-Omikron-Variante BA.5

und BA.2 liegen mehrere *in vitro*-Untersuchungen vor. Die tatsächliche klinische Wirksamkeit der Antikörper kann von den *in vitro*-Daten abweichen. Klinische Wirksamkeitsdaten liegen nicht vor.

Unabhängig von der ausgewählten Methode (z. B. Verwendung von Pseudovirus oder authentischem Virus) wird in den publizierten *in vitro*-Studien eine fehlende Neutralisationskapazität von Tixagevimab/Cilgavimab gegen die derzeit vorherrschenden Sublinien der SARS-CoV-2-Omikron-Variante BA.5 (BQ.1.1, BF.7 und BQ.1) sowie gegen die XBB- und XBB.1-Sublinien (entstanden durch Rekombination der BA.2-Sublinien BJ.1 und BA.2.75) beobachtet.⁷⁻¹⁰ Grund dafür scheinen zusätzliche Mutationen im Spikeprotein zu sein, die die Bindungskapazität zahlreicher monoklonaler Antikörper negativ beeinflussen. In ihrer Stellungnahme vom 09.12.2022 weist die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) auf eine fehlende oder reduzierte *in vitro*-Wirksamkeit aller derzeit in der Europäischen Union und Deutschland verfügbaren nMAK gegenüber den aktuell vorherrschenden Sublinien der Omikron-Virusvariante hin ([ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)). Demnach ist die Verwendung von monoklonalen Antikörpern in der PrEP wahrscheinlich nicht mehr mit einem klinischen Vorteil bei Expositionen zu den Omikron-Sublinien BQ.1.1, BQ.1, BA.4.6, BA.2.75.2, XBB und BJ.1 verbunden.

Die Veränderung der Anteile an Sublinien der SARS-CoV-2-Omikron-Variante ohne nachweisbare *in vitro*-Neutralisation durch die nMAK-Kombination Tixagevimab/Cilgavimab erfolgt sehr dynamisch. So weisen viele Sublinien der Omikron-Varianten BA.2 und BA.4/5 mit einem Aminosäureaustausch an Position 346 (R346X) oder 444 (K444X) im Spikeprotein eine stark reduzierte bzw. ausbleibende Neutralisierbarkeit durch Tixagevimab/Cilgavimab auf.¹¹ In Kalenderwoche 6/2023 betrug der Anteil der Sublinien mit einer R346X und/oder K444X Mutation in Deutschland ca. 92%. Allerdings wird die Neutralisierbarkeit der Omikron-Sublinien durch weitere Mutationen beeinflusst. Dies erklärt, weshalb beispielsweise die Sublinien BS.1.1 und BN.1 trotz einer R346T Mutation im Spikeprotein von Tixagevimab/Cilgavimab *in vitro* noch

partiell neutralisiert werden können.¹¹ Auch wenn diese Komplexität eine genaue Bestimmung des Anteils empfindlicher Sublinien auf Basis der Aminosäuresequenzen der Spikeproteine erschwert, dürfte der Anteil der durch Tixagevimab/Cilgavimab noch neutralisierbaren Sublinien in der Kalenderwoche 6/2023 in der Größenordnung von ca. 8% gelegen haben.

5. Fazit und Empfehlung

Personen, die an Erkrankungen leiden, welche entweder direkt oder infolge der notwendigen Therapie zu einer relevanten Beeinträchtigung der Immunabwehr führen, haben ein erhöhtes Risiko, an COVID-19 schwer zu erkranken. Bei diesen Hochrisikopersonen empfiehlt die STIKO neben der Beachtung von Hygienemaßnahmen unverändert die Impfung gegen COVID-19, auch wenn diese in Abhängigkeit von der Schwere der Immundefizienz in vielen Fällen nur eingeschränkt wirksam ist und gegebenenfalls zusätzliche Impfstoffdosen erfordert (siehe [11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO](#)). Darüber hinaus empfahl die STIKO seit August 2022 (s. [21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO](#)) immundefizienten Personen, Personen mit nachgewiesener fehlender Serokonversion nach COVID-19-Impfung sowie Personen mit Kontraindikationen gegen die zugelassenen COVID-19-Impfstoffe eine SARS-CoV-2-PrEP durch die Gabe der beiden SARS-CoV-2-nMAK Tixagevimab/Cilgavimab.

Unter Berücksichtigung der aktuellen sehr dynamischen Datenlage zu den derzeit verbreiteten SARS-CoV-2-Varianten und deren Sublinien, der weiterhin reduzierten und ggfs. ganz ausbleibenden Neutralisationskapazität von Tixagevimab/Cilgavimab gegen einige neuere Sublinien sowie der verfügbaren und nach wie vor wirksamen Optionen zur antiviralen Frühtherapie hat die STIKO ihre Empfehlung zur PrEP mit Tixagevimab/Cilgavimab weiter eingegrenzt.

Eine PrEP durch die Gabe der beiden SARS-CoV-2-nMAK Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) sollte nur noch in begründeten Einzelfällen in Betracht gezogen werden.

Begründete Einzelfälle können Hochrisikopersonen mit schwerer Immundefizienz und einer erwartbaren oder nachgewiesenen starken Einschränkung der Immunantwort auf die COVID-19-Impfung sein, wie Personen

- ▶ nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution,
- ▶ unter oder nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern, wenn keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist,
- ▶ unter CAR-T-Zell-Therapie,
- ▶ unter starker Immunsuppression, z. B. nach Transplantation eines soliden Organs oder unter laufender Chemotherapie,
- ▶ mit genetisch bedingten Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen.

Die STIKO schätzt die Wahrscheinlichkeit einer protektiven Wirkung der PrEP mit Tixagevimab/Cilgavimab in Anbetracht der derzeit zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten als gering ein. Dennoch wird die Gabe einer PrEP mit Tixagevimab/Cilgavimab bei einem hohen Risiko für schwere Verläufe in begründeten Einzelfällen als mögliche additive Präventionsmaßnahme erachtet. Unabhängig von einem eventuellen Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab hält die STIKO die Beachtung von Hygienemaßnahmen und ihre COVID-19-Impfempfehlungen explizit für sinnvoll.

Wenn Tixagevimab/Cilgavimab zur SARS-CoV-2-PrEP eingesetzt wird, ist weiterhin eine Dosierung von 300 mg/300 mg ab einem Alter ≥ 12 Jahren und einem Gewicht > 40 kg empfohlen. Es ist zu berücksichtigen, dass der Schutz durch die Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab dabei nicht als umfassend zu betrachten ist, sondern als möglicher Zusatznutzen, der neben den variierenden Wirksamkeitsprofilen auch vom jeweiligen Immunstatus der zu impfenden Person abhängt.

Eine **COVID-19-Impfung** gemäß jeweils aktueller STIKO-Empfehlung wird weiterhin auch **für alle Personen mit Immundefizienz** als **wesentlich** zur Verringerung der Morbidität und Mortalität durch COVID-19 angesehen.

Falls eine **Kontraindikation gegen einen Impfstoff** besteht, stehen in der Regel alternative Präparate

zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass es nur sehr selten vorkommt, dass eine Person mit keinem der derzeit zugelassenen COVID-19-Impfstoffe geimpft werden kann.

Im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion bei Personen mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf verweist die STIKO unabhängig von der präventiven Gabe von monoklonalen Antikörpern auf die Empfehlungen zur „[Antivirale\[n\] Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion](#)“ der Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) sowie die S3-Leitlinie „[Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 – Living Guideline](#)“.

Für Anwendungshinweise zur PrEP mit Tixagevimab/Cilgavimab s. [21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO](#).

Inzwischen werden mit Hochdruck lang wirkende Antikörper der nächsten Generation als Nachfolgewirkstoffe entwickelt, die auch Varianten neutralisieren, die sich als resistent gegen andere monoklonale Antikörper erwiesen haben. Die STIKO verfolgt engmaschig die Dynamik der SARS-CoV-2-Varianten und -Sublinien sowie die Entwicklung weiterer Antikörperpräparate und wird ihre Empfehlung bei Bedarf wieder entsprechend aktualisieren.

Hinweis: Diese Aktualisierung der STIKO-Empfehlung erfolgte unter Beteiligung der Fachgruppe COVRIIN sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI).

Literatur

- 1 Al Jurdi A, Morena L, Cote M, Bethea E, Azzi J, Riella LV. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant.* 2022;22(12):3130-6.
- 2 Benotmane I, Velay A, Gautier-Vargas G, Olagne J, Obrecht A, Cognard N, et al. Breakthrough COVID-19 cases despite prophylaxis with 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2022;22(11):2675-81.
- 3 Stuver R, Shah GL, Korde NS, Roeker LE, Mato AR, Batlevi CL, et al. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell.* 2022;40(6):590-1.
- 4 Alhumaid S, Al Mutair A, Alali J, Al Dossary N, Albattat SH, Al Hajji Mohammed SM, et al. Efficacy and Safety of Tixagevimab/Cilgavimab to Prevent COVID-19 (Pre-Exposure Prophylaxis): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases.* 2022;10(4).
- 5 Ocon AJ, Mustafa SS. Real-World Experience of Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in Rheumatologic Patients on Rituximab. *J Clin Rheumatol.* 2022.
- 6 Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Stein N, Saliba W. Effectiveness of Evusheld in Immunocompromised Patients: Propensity Score-Matched Analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2022.
- 7 Wang Q, Iketani S, Li Z, Liu L, Guo Y, Huang Y, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell.* 2023;186(2):279-86 e8.
- 8 Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushima S, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med.* 2023;388(1):89-91.
- 9 Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, Schulz SR, Jack HM, Pohlmann S, et al. Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(1):22-3.
- 10 Planas D, Bruel T, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Porrot F, Maes P, et al. Resistance of Omicron

subvariants BA.2.75.2, BA.4.6 and BQ.1.1 to neutralizing antibodies. *bioRxiv.* 2022.

- 11 Cao Y, Jian F, Wang J, Yu Y, Song W, Yisimayi A, et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. *Nature.* 2023;614(7948):521-9.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Agata Mikolajewska | ^{b)} Dr. Kerstin Kling |
^{b)} Dr. Vanessa Piechotta | ^{b)} Dr. Judith Koch |
^{c)} Prof. Dr. Gerd Burchard | ^{c)} Prof. Dr. Edeltraut Garbe |
^{c)} Prof. Ulrich Heininger | ^{c)} Prof. Dr. Eva Hummers |
^{d)} Dr. Björn-Erik Ole Jensen | ^{c)} Prof. Dr. Rüdiger von Kries |
^{c)} Dr. Thomas Ledig | ^{c)} Dr. Martina Littmann |
^{e)} Dr. Jakob Malin | ^{c)} Prof. Dr. Joerg Meerpohl |
^{c)} Prof. Dr. Thomas Mertens | ^{f)} Dr. Heidi Meyer |
^{c)} Dr. Marianne Röbl-Mathieu | ^{c)} Prof. Dr. Marianne van der Sande |
^{g)} Prof. Dr. Leif Erik Sander |
^{h)} PD Dr. Christoph Daniel Spinner | ^{g)} Dr. Miriam Songa Stegemann |
^{c)} Dr. Martin Terhardt | ^{c)} Prof. Dr. Klaus Überla | ^{b)} PD Dr. Ole Wichmann | ^{c)} Prof. Dr. Sabine Wicker |
^{c)} Prof. Dr. Ursula Wiedermann |
^{c)} Dipl.-Med. Gudrun Widders | ^{g)} Prof. Dr. Bernhard Wörmann |
^{c)} Prof. Dr. Fred Zepp | ^{c)} Prof. Dr. Christian Bogdan

^{a)} Robert Koch-Institut, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (ZBS), Fachgebiet Strategie und Einsatz (ZBS7), Sachgebiet Klinisches und seuchenhygienisches Management, Berlin
^{b)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention, Berlin
^{c)} Mitglied der STIKO
^{d)} Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf
^{e)} Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Fachbereich Klinische Infektiologie, Köln
^{f)} Paul-Ehrlich-Institut, Langen
^{g)} Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin
^{h)} Technische Universität München, Fakultät für Medizin, Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Mikolajewska A, Kling K, Piechotta V, Koch J, Burchard G, Garbe E, Heininger U, Hummers E, Jensen B-E O, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Malin J, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Sander L E, Spinner C D, Stegemann M S, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann U, Widders G, Wörmann B, Zepp F, Bogdan C: Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Aktualisierung der Empfehlung zur SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)

Epid Bull 2023;8:39-44 | DOI 10.25646/11164

Interessenkonflikt

Dr. med. Jakob Malin erhielt Beraterhonorare von Astra Zeneca.

PD Dr. med. Christoph Spinner erhielt Beraterhonorare und Reisekostenunterstützung von Astra Zeneca.

Herr Malin und Herr Spinner sind als externe Experten nicht stimmberechtigt in Bezug auf die Empfehlung.

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.

Update: Anstieg bakterieller Infektionen durch Gruppe-A-Streptokokken, Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* in Deutschland seit Ende 2022

Hintergrund: Ende 2022 war in Deutschland eine saisonal frühe und starke Zunahme der akuten und schweren Atemwegsinfektionen (ARE und SARI) zu beobachten. Medizinisches Fachpersonal und Gesundheitsbehörden berichteten in Verbindung mit einer hohen Inzidenz viraler Atemwegsinfektionen über ungewöhnlich viele und schwere invasive bakterielle Infektionen, insbesondere durch Gruppe-A-Streptokokken und Pneumokokken.

Situation in Deutschland: Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen (*Streptococcus* (*S.*) *pyogenes*) sind in Deutschland gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) nicht meldepflichtig, invasive Infektionen durch Pneumokokken (*S. pneumoniae*) und *Haemophilus* (*H.*) *influenzae* sind bundesweit meldepflichtig.

Zur Einschätzung der Situation in Deutschland werden kontinuierlich Daten aus der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS), Meldedaten (invasive Infektionen durch Pneumokokken und *H. influenzae*), Übermittlungen nach Länderverordnungen (Gruppe-A-Streptokokken) und Daten der Nationalen Referenzzentren (NRZ) für Streptokokken sowie für Meningokokken und *H. influenzae* analysiert.

Während der COVID-19-Pandemie traten unter verstärkten Infektionsschutzmaßnahmen durchgehend weniger Nachweise bakterieller Infektionen durch Gruppe-A-Streptokokken, Pneumokokken und *H. influenzae* auf als präpandemisch beobachtet. Im 4. Quartal 2022 war ein für die Jahreszeit ungewöhnlich früher und starker Anstieg von invasiven Infektionen durch Gruppe-A-Streptokokken, Pneumokokken und *H. influenzae* zu beobachten, teilweise mit neuen saisonalen Spitzenwerten seit dem Jahr 2017. Diese Zunahme von invasiven bakteriellen Infektionen wurde in allen Altersgruppen beobachtet, am stärksten betroffen sind jedoch Personen >65 Jahre. Nach einem Rückgang der invasiven bakteriellen Infektionen seit dem Jahreswechsel (ab Kalenderwoche (KW) 52/2022) wurde Ende Januar (ab KW 04/2023) ein erneuter Anstieg, insbesondere der Gruppe-A-Streptokokken- und Pneumokokken-Nachweise, beobachtet.

Weiterhin beobachten wir einen Anstieg an Nachweisen nicht-invasiver Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen und von Scharlach-Erkrankungen, insbesondere in den Altersgruppen <15 Jahre und 25–44 Jahre.

Die NRZ für Streptokokken sowie für Meningokokken und *H. influenzae* beobachten aktuell keine Hinweise zu veränderten Erregereigenschaften von

Gruppe-A-Streptokokken, Pneumokokken und *H. influenzae*.

Der beobachtete starke Anstieg der bakteriellen Infektionen könnte durch die gleichzeitige weite Verbreitung von Atemwegsviren begünstigt worden sein, die auch das Risiko von invasiven bakteriellen Infektionen, wie durch Gruppe-A-Streptokokken, Pneumokokken sowie *H. influenzae*, erhöhen können. Auch die aktuellen Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza weisen auf einen erneuten Anstieg von respiratorischen Infektionen Ende Januar 2023 hin.

Allgemeine Infektionsschutzmaßnahmen sowie bei Auftreten von Symptomen einer Atemwegsinfektion für 3 bis 5 Tage und bis zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik zu Hause zu bleiben, Kontakte zu meiden und bei Bedarf die hausärztliche Praxis zu kontaktieren können das Risiko für respiratorische Infektionen reduzieren und die Verbreitung verlangsamen. Eine Vervollständigung der Impfungen, v. a. gegen Influenza und Pneumokokken, entsprechend der Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO), kann Infektionsrisiken verringern.

Weiterführende Informationen:

1. Das NRZ für Streptokokken führt die Typisierung von invasiven *S. pyogenes*-Isolaten (Gruppe-A-Streptokokken) und invasiven *S. pneumoniae*-Isolaten (Pneumokokken) aus Blut, Liquor oder sonstigen primär sterilen Materialien durch. Auch wird dort eine Surveillance für invasive Gruppe-A-Streptokokken durchgeführt. Weitere Informationen zur Einsendung finden sich auf den Seiten des [NRZ für Streptokokken](#).
2. Das NRZ für Meningokokken und *H. influenzae* (NRZMHi) führt die Serotypisierung von *H. influenzae*-Isolaten aus Blut und Liquor durch. Weitere Informationen zur Einsendung wie auch jährliche Übersichten zur Laborsurveillance („Webreports“) finden sich auf den Seiten des [NRZMHi](#). Der Webreport zu 2022 wird im März 2023 online gestellt.
3. Die pädiatrischen Fachgesellschaften unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) haben kurzfristig ein klinisches Meldesystem für invasive Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen und weitere komplizierte (Atemwegs-)Infektionen bei stationär behandelten Kindern und Jugendlichen eingerichtet.
4. Weitere Links finden sich auf der Internetseite des [RKI](#).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

7. Woche 2023 (Datenstand: 22. Februar 2023)

Ausgewählte gastrointestinale Infektionen

| | Campylobacter-Enteritis | | | Salmonellose | | | EHEC-Enteritis | | | Norovirus-Gastroenteritis | | | Rotavirus-Gastroenteritis | | |
|------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|------------|------------|----------------|------------|------------|---------------------------|--------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------|
| | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 |
| | 7. | 1.-7. | 1.-7. | 7. | 1.-7. | 1.-7. | 7. | 1.-7. | 1.-7. | 7. | 1.-7. | 1.-7. | 7. | 1.-7. | 1.-7. |
| Baden-Württemberg | 19 | 323 | 401 | 2 | 68 | 91 | 2 | 17 | 19 | 101 | 474 | 514 | 17 | 112 | 97 |
| Bayern | 52 | 510 | 619 | 9 | 88 | 90 | 2 | 13 | 32 | 203 | 1.142 | 1.213 | 52 | 369 | 183 |
| Berlin | 24 | 163 | 242 | 4 | 24 | 36 | 2 | 13 | 3 | 163 | 595 | 388 | 14 | 101 | 114 |
| Brandenburg | 24 | 151 | 179 | 3 | 85 | 32 | 1 | 6 | 8 | 92 | 443 | 429 | 20 | 154 | 108 |
| Bremen | 3 | 29 | 24 | 0 | 5 | 3 | 0 | 1 | 1 | 9 | 67 | 29 | 8 | 29 | 8 |
| Hamburg | 6 | 100 | 149 | 0 | 16 | 13 | 0 | 6 | 1 | 40 | 268 | 145 | 15 | 77 | 28 |
| Hessen | 20 | 250 | 315 | 4 | 45 | 58 | 0 | 7 | 2 | 48 | 320 | 553 | 17 | 109 | 113 |
| Mecklenburg-Vorpommern | 11 | 109 | 133 | 1 | 27 | 16 | 1 | 2 | 8 | 58 | 420 | 398 | 8 | 98 | 29 |
| Niedersachsen | 41 | 349 | 473 | 13 | 82 | 68 | 4 | 39 | 19 | 162 | 860 | 706 | 39 | 191 | 98 |
| Nordrhein-Westfalen | 72 | 862 | 1.128 | 18 | 229 | 142 | 9 | 67 | 35 | 414 | 2.131 | 2.014 | 62 | 315 | 267 |
| Rheinland-Pfalz | 32 | 270 | 274 | 2 | 45 | 38 | 2 | 15 | 7 | 61 | 344 | 671 | 13 | 72 | 44 |
| Saarland | 8 | 86 | 114 | 0 | 8 | 16 | 0 | 3 | 1 | 26 | 72 | 147 | 5 | 17 | 27 |
| Sachsen | 29 | 305 | 550 | 6 | 65 | 109 | 3 | 19 | 22 | 168 | 775 | 1.139 | 64 | 343 | 326 |
| Sachsen-Anhalt | 16 | 96 | 217 | 6 | 41 | 46 | 0 | 8 | 5 | 95 | 417 | 538 | 72 | 213 | 67 |
| Schleswig-Holstein | 12 | 133 | 145 | 2 | 28 | 7 | 1 | 7 | 11 | 31 | 141 | 314 | 2 | 80 | 27 |
| Thüringen | 16 | 134 | 212 | 9 | 59 | 54 | 0 | 2 | 3 | 85 | 398 | 345 | 36 | 287 | 82 |
| Deutschland | 385 | 3.870 | 5.175 | 79 | 915 | 819 | 27 | 225 | 177 | 1.756 | 8.867 | 9.543 | 444 | 2.567 | 1.618 |

Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten

| | Hepatitis A | | | Hepatitis B | | | Hepatitis C | | | Tuberkulose | | | Influenza | | |
|------------------------|-------------|------------|-----------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|------------|-------------|------------|------------|--------------|---------------|--------------|
| | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 |
| | 7. | 1.-7. | 1.-7. | 7. | 1.-7. | 1.-7. | 7. | 1.-7. | 1.-7. | 7. | 1.-7. | 1.-7. | 7. | 1.-7. | 1.-7. |
| Baden-Württemberg | 6 | 13 | 8 | 56 | 367 | 225 | 32 | 198 | 95 | 6 | 66 | 57 | 364 | 3.629 | 294 |
| Bayern | 1 | 13 | 13 | 73 | 545 | 276 | 39 | 241 | 106 | 13 | 54 | 67 | 590 | 6.818 | 506 |
| Berlin | 3 | 9 | 6 | 33 | 176 | 95 | 11 | 70 | 40 | 2 | 45 | 43 | 121 | 1.374 | 60 |
| Brandenburg | 0 | 3 | 4 | 7 | 46 | 24 | 3 | 23 | 11 | 2 | 18 | 12 | 52 | 1.334 | 89 |
| Bremen | 0 | 0 | 1 | 1 | 32 | 14 | 0 | 14 | 10 | 0 | 6 | 8 | 6 | 102 | 13 |
| Hamburg | 0 | 2 | 2 | 22 | 143 | 37 | 9 | 57 | 12 | 0 | 30 | 21 | 92 | 843 | 48 |
| Hessen | 0 | 9 | 3 | 45 | 264 | 194 | 6 | 60 | 57 | 7 | 67 | 45 | 196 | 1.985 | 108 |
| Mecklenburg-Vorpommern | 0 | 2 | 1 | 0 | 18 | 19 | 0 | 12 | 9 | 0 | 15 | 2 | 30 | 813 | 69 |
| Niedersachsen | 3 | 10 | 6 | 21 | 203 | 115 | 20 | 125 | 61 | 7 | 49 | 33 | 177 | 2.011 | 116 |
| Nordrhein-Westfalen | 1 | 25 | 21 | 119 | 786 | 435 | 60 | 396 | 199 | 8 | 143 | 112 | 490 | 5.069 | 184 |
| Rheinland-Pfalz | 4 | 10 | 3 | 44 | 334 | 79 | 13 | 86 | 39 | 3 | 31 | 16 | 184 | 1.973 | 50 |
| Saarland | 0 | 1 | 1 | 10 | 67 | 20 | 2 | 24 | 6 | 1 | 6 | 2 | 6 | 314 | 14 |
| Sachsen | 0 | 0 | 1 | 10 | 70 | 54 | 8 | 44 | 27 | 0 | 12 | 18 | 87 | 2.968 | 105 |
| Sachsen-Anhalt | 0 | 1 | 2 | 2 | 39 | 19 | 10 | 40 | 14 | 1 | 15 | 9 | 64 | 1.084 | 147 |
| Schleswig-Holstein | 1 | 3 | 2 | 7 | 54 | 65 | 9 | 35 | 35 | 1 | 16 | 24 | 21 | 604 | 29 |
| Thüringen | 0 | 3 | 1 | 11 | 43 | 19 | 1 | 17 | 10 | 1 | 11 | 8 | 28 | 1.124 | 21 |
| Deutschland | 19 | 104 | 75 | 461 | 3.187 | 1.690 | 223 | 1.442 | 731 | 52 | 584 | 477 | 2.508 | 32.045 | 1.853 |

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 | | |
|------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|-------------|------------|------------|------------|--------------|--------------|
| | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 |
| | 7. | 1.–7. | 1.–7. | 7. | 1.–7. | 1.–7. | 7. | 1.–7. | 1.–7. | 7. | 1.–7. | 1.–7. | 7. | 1.–7. | 1.–7. |
| Baden-Württemberg | 1 | 1 | 1 | 1 | 7 | 2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 32 | 13 | 76 | 391 | 192 |
| Bayern | 0 | 1 | 0 | 1 | 9 | 3 | 0 | 0 | 0 | 19 | 117 | 36 | 90 | 537 | 250 |
| Berlin | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 12 | 1 | 23 | 91 | 35 |
| Brandenburg | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 21 | 8 | 18 | 60 | 7 |
| Bremen | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 16 |
| Hamburg | 0 | 1 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 19 | 0 | 5 | 47 | 2 |
| Hessen | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 16 | 14 | 18 | 129 | 65 |
| Mecklenburg-Vorpommern | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 12 | 2 | 1 | 21 | 9 |
| Niedersachsen | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 20 | 2 | 26 | 131 | 82 |
| Nordrhein-Westfalen | 0 | 1 | 0 | 2 | 7 | 2 | 0 | 0 | 0 | 12 | 62 | 16 | 58 | 424 | 180 |
| Rheinland-Pfalz | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 | 9 | 10 | 71 | 39 |
| Saarland | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 | 2 | 3 | 9 | 0 |
| Sachsen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 23 | 5 | 44 | 248 | 95 |
| Sachsen-Anhalt | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 22 | 2 | 3 | 31 | 3 |
| Schleswig-Holstein | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 12 | 2 | 12 | 75 | 21 |
| Thüringen | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 63 | 13 | 2 | 49 | 10 |
| Deutschland | 1 | 4 | 4 | 7 | 48 | 17 | 1 | 1 | 0 | 64 | 450 | 125 | 389 | 2.322 | 1.006 |

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 | | |
|------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|-------------------------------|------------|------------|--|------------|------------|-------------------|------------|------------|-----------------------|----------------|------------------|
| | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 | 2023 | | 2022 |
| | 7. | 1.–7. | 1.–7. | 7. | 1.–7. | 1.–7. | 7. | 1.–7. | 1.–7. | 7. | 1.–7. | 1.–7. | 7. | 1.–7. | 1.–7. |
| Baden-Württemberg | 0 | 8 | 5 | 8 | 82 | 49 | 2 | 19 | 11 | 2 | 8 | 13 | 11.315 | 61.490 | 908.929 |
| Bayern | 1 | 14 | 10 | 12 | 101 | 63 | 4 | 25 | 27 | 2 | 22 | 14 | 17.315 | 93.350 | 1.209.974 |
| Berlin | 2 | 11 | 7 | 8 | 61 | 38 | 1 | 8 | 7 | 2 | 13 | 4 | 2.593 | 20.340 | 359.901 |
| Brandenburg | 0 | 3 | 2 | 5 | 25 | 14 | 2 | 10 | 8 | 1 | 6 | 4 | 2.522 | 15.593 | 230.550 |
| Bremen | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 646 | 5.371 | 58.976 |
| Hamburg | 0 | 4 | 1 | 0 | 40 | 11 | 0 | 4 | 2 | 0 | 0 | 1 | 905 | 8.064 | 192.517 |
| Hessen | 5 | 8 | 4 | 20 | 110 | 74 | 0 | 7 | 5 | 1 | 10 | 6 | 9.405 | 54.519 | 516.433 |
| Mecklenburg-Vorpommern | 0 | 1 | 0 | 1 | 20 | 4 | 1 | 8 | 10 | 1 | 6 | 6 | 947 | 10.715 | 111.317 |
| Niedersachsen | 1 | 5 | 5 | 9 | 60 | 38 | 4 | 20 | 14 | 1 | 16 | 13 | 9.991 | 85.320 | 509.582 |
| Nordrhein-Westfalen | 6 | 18 | 11 | 36 | 241 | 144 | 7 | 49 | 57 | 2 | 40 | 50 | 26.141 | 173.020 | 1.475.767 |
| Rheinland-Pfalz | 0 | 3 | 5 | 4 | 29 | 24 | 3 | 10 | 13 | 0 | 4 | 2 | 5.373 | 33.077 | 258.024 |
| Saarland | 0 | 0 | 0 | 3 | 12 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1.464 | 8.340 | 71.335 |
| Sachsen | 1 | 2 | 1 | 4 | 37 | 26 | 3 | 8 | 21 | 4 | 9 | 5 | 2.285 | 17.140 | 225.464 |
| Sachsen-Anhalt | 0 | 1 | 1 | 4 | 15 | 17 | 3 | 11 | 12 | 1 | 8 | 7 | 1.529 | 11.030 | 141.694 |
| Schleswig-Holstein | 0 | 7 | 1 | 4 | 15 | 13 | 1 | 4 | 2 | 0 | 8 | 1 | 1.846 | 14.586 | 169.426 |
| Thüringen | 0 | 0 | 0 | 3 | 14 | 5 | 0 | 4 | 2 | 1 | 4 | 8 | 1.054 | 7.278 | 90.615 |
| Deutschland | 16 | 85 | 53 | 122 | 867 | 523 | 32 | 190 | 193 | 18 | 155 | 137 | 95.331 | 619.233 | 6.530.504 |

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 | 2023 | | 2022 |
|--|------|-------|-------|
| | 7. | 1.-7. | 1.-7. |
| Adenovirus-Konjunktivitis | 0 | 39 | 18 |
| Botulismus | 0 | 0 | 0 |
| Brucellose | 0 | 1 | 2 |
| Chikungunyavirus-Erkrankung | 0 | 2 | 0 |
| Creutzfeldt-Jakob-Krankheit | 0 | 13 | 12 |
| Denguefieber | 1 | 41 | 17 |
| Diphtherie | 0 | 12 | 3 |
| Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) | 2 | 4 | 5 |
| Giardiasis | 34 | 275 | 172 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion | 0 | 365 | 97 |
| Hantavirus-Erkrankung | 0 | 8 | 15 |
| Hepatitis D | 3 | 18 | 10 |
| Hepatitis E | 72 | 569 | 445 |
| Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) | 0 | 8 | 5 |
| Kryptosporidiose | 9 | 148 | 215 |
| Legionellose | 19 | 184 | 123 |
| Lepra | 0 | 0 | 0 |
| Leptospirose | 0 | 9 | 10 |
| Listeriose | 9 | 73 | 96 |
| Meningokokken, invasive Erkrankung | 5 | 45 | 12 |
| Ornithose | 0 | 1 | 0 |
| Paratyphus | 0 | 2 | 0 |
| Q-Fieber | 1 | 8 | 5 |
| Shigellose | 6 | 57 | 29 |
| Trichinellose | 0 | 0 | 0 |
| Tularämie | 0 | 6 | 4 |
| Typhus abdominalis | 1 | 14 | 3 |
| Yersiniose | 27 | 266 | 300 |
| Zikavirus-Erkrankung | 0 | 3 | 0 |

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