ROBERT KOCH INSTITUT

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Epidemiologisches Bulletin

40
2022

6. Oktober 2022

STIKO: 22. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

Inhalt

Beschluss der STIKO zur 22. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung 3

Die STIKO empfiehlt nun für Auffrischimpfungen ab 12 Jahren vorzugsweise einen der zugelassenen und verfügbaren Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe (Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1). Alternativ zu den bereits empfohlenen COVID-19-Impfstoffen empfiehlt die STIKO außerdem zur Grundimmunisierung gegen COVID-19 den adjuvantierten Totimpfstoff COVID-19-Impfstoff Valneva für Personen ≥18–50 Jahren.

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Auffrischimpfung von Personen ≥12 Jahren mit einem Omikron-BA.1- oder einem Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoff 21

Die STIKO empfiehlt, für Auffrischimpfungen ab 12 Jahren vorzugsweise einen der zugelassenen und verfügbaren Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe einzusetzen. Dies gilt sowohl für die BA.1- als auch für die BA.4/5-adaptierten Impfstoffe, da beide im Vergleich zu den bisherigen monovalenten mRNA-Impfstoffen eine verbesserte Antikörperantwort gegenüber verschiedenen Omikron-Varianten auslösen und gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtypstamm eine gleichbleibend gute Antikörperantwort erzielen. Es ist trotz der limitierten Datenlage anzunehmen, dass die bivalenten Impfstoffe ebenso wie die herkömmlichen monovalenten Impfstoffe Schutz vor schweren Infektionen, Hospitalisierung und Tod durch jede der bisher aufgetretenen SARS-CoV-2-Varianten vermitteln.

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen ≥18–50 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Valneva 35

Alternativ zu den bereits empfohlenen COVID-19-Impfstoffen empfiehlt die STIKO zur Grundimmunisierung gegen COVID-19 den aufgereinigten, inaktivierten und adjuvantierten Ganzvirusimpfstoff COVID-19-Impfstoff Valneva für Personen ≥18–50 Jahre. Die Grundimmunisierung erfolgt mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von mindestens 4 Wochen.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten: 39. Woche 2022 46

Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen: Juli 2022 49

Impressum

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

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

Redaktionsassistenz
Nadja Harendt
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

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

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

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

ISSN 2569-5266

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

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Beschluss der STIKO zur 22. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Aktualisierung vom 6. Oktober 2022

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund 4

2. Impfziele 4

3. COVID-19-Impfstoffe 6

3.1 Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe 6

3.2 Sicherheitsaspekte für die praktische Umsetzung 6

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 18

Literatur 20

Neuerungen in dieser Aktualisierung

1. Die EU hat im September 2022 die **Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe** zugelassen. Nach Prüfung der aktuellen Datenlage hat die STIKO ihre COVID-19-Impfempfehlung aktualisiert und empfiehlt nun **für Auffrischimpfungen ab 12 Jahren vorzugsweise einen der zugelassenen und verfügbaren Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe** (Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1). Primäres Ziel der COVID-19-Impfung ist unverändert die **Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe.** Für alle Personen ab dem Alter von 12 Jahren ist eine Auffrischimpfung (3. Impfung) ≥ 6 Monate nach abgeschlossener Grundimmunisierung empfohlen. Für folgende Personengruppen wird darüber hinaus eine weitere Auffrischimpfung (zumeist 4. Impfung) im Abstand von ≥ 6 Monaten zum vorangegangenen immunologischen Ereignis (Impfung oder SARS-CoV-2-Infektion) empfohlen (s. 21. Aktualisierung):

- Personen ab dem Alter von 60 Jahren
- BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe
- Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solche mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt

- Personen im Alter ab 5 Jahren mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung, insbesondere Immundefizienz

Abhängig von bisher erfolgten SARS-CoV-2-Antigenexpositionen (Infektion/Impfung) kann es bei **besonders gefährdeten Personen (z. B. Hochbetagten, Immundefizienten, BewohnerInnen von Altenpflegeheimen)** sinnvoll sein, nach dem 4. Ereignis (z. B. 2. Auffrischimpfung) noch eine **weitere Impfstoffdosis zu verabreichen.** Die Indikation sollte unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands und der Gefährdung individuell durch die behandelnden ÄrztInnen getroffen werden.

Für die Grundimmunisierung in allen Altersgruppen und für die Auffrischimpfung im Alter von 5–11 Jahren mit einer entsprechenden Indikation müssen weiterhin die jeweils für die Altersgruppe empfohlenen und zugelassenen herkömmlichen, monovalenten Impfstoffe verwendet werden.

2. Alternativ zu den bereits empfohlenen COVID-19-Impfstoffen empfiehlt die STIKO zur **Grundimmunisierung gegen COVID-19** den adjuvantierten **Totimpfstoff COVID-19-Impfstoff Valneva für Personen ≥ 18–50 Jahren** mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von mindestens 4 Wochen.

1. Hintergrund

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

2. Impfziele

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

- Die COVID-19-Impfung soll insbesondere Menschen schützen, die infolge von Alter oder Vorerkrankungen ein hohes Risiko haben, an COVID-19 schwer zu erkranken oder zu versterben.
- Ziel der Impfung von Schwangeren und Stillenden ist die Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe und von Todesfällen sowie die Verhinderung von mütterlichen und fetalen bzw. neonatalen Komplikationen durch eine SARS-CoV-2-Infektion.
- Durch die Impfung von Kindern und Jugendlichen soll zum einen eine SARS-CoV-2-Basisimmunität aufgebaut werden. Zum anderen sollen selten auftretende schwere COVID-19-Verläufe und Hospitalisierungen sowie mögliche Komplikationen der SARS-CoV-2-Infektion verhindert werden. Ein weiteres Ziel ist es, indirekte Folgen von SARS-CoV-2-Infektionen zu reduzieren, wie z. B. Isolations- und Quarantänephasen. Die STIKO spricht sich jedoch explizit dagegen aus, dass der Zugang von Kindern und Jugendlichen zur Teilhabe an Bildung, Kultur und anderen Aktivitäten des sozialen Lebens vom Vorliegen einer Impfung abhängig gemacht wird.
- Personen mit erhöhtem arbeitsbedingtem SARS-CoV-2-Expositionsrisiko (berufliche Indikation) sollen unbedingt geschützt werden.
- Insbesondere in Umgebungen mit einem hohen Anteil vulnerabler Personen (z. B. Schwangere, Hochbetagte) und/oder einem hohen Ausbruchspotenzial soll durch die Impfung die Virustransmission vermindert werden, um so einen zusätzlichen Schutz zu bewirken.

Name (Hersteller)	Impfstofftyp	Altersgruppe	Dosierung für Grundimmunisierung	Grundimmunisierung	Empfohlen zur Auffrischimpfung	Besonderheiten
Comirnaty (BioNTech/ Pfizer)	mRNA	5–11 Jahre	10 µg	1 bzw. 2 Impfstoffdosen[1]	ja, bei Kindern mit Vorerkrankungen und Immundefizienz	
		≥ 12 Jahre	30 µg	2 Impfstoffdosen	ja (nicht präferenziell)	Seltene unerwünschte Ereignisse: Peri-/Myokarditis
Comirnaty Original/ Omicron BA.1 (BioNTech/ Pfizer)	bivalent mRNA	≥ 12 Jahre	15 µg/15 µg	nein	ja	Präferenziell sind zur Auffrischimpfung im Alter > 12 Jahren Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoffe empfohlen; es kann jedoch auch ein monovalenter mRNA-Impfstoff verwendet werden.
Comirnaty Original/ Omicron BA.4/5 (BioNTech/ Pfizer)	bivalent mRNA	≥ 12 Jahre	15 µg/15 µg	nein	ja	
Spikevax (Moderna)	mRNA	Zugelassen für die Altersgruppe 6–11 Jahre	50 µg	1 bzw. 2 Impfstoffdosen[1]	ja, bei Kindern mit Vorerkrankungen und Immundefizienz	präferenziell wird in dieser Altersgruppe Comirnaty empfohlen
		≥ 30 Jahre	100 µg		ja, ≥ 30 Jahren (nicht präferenziell)	Seltene unerwünschte Ereignisse: Peri-/Myokarditis; Peri-/Myokarditis-risiko bei ≥ 12 bis < 30-Jährigen erhöht, daher nicht empfohlen in dieser Altersgruppe
Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1 (Moderna)	bivalent mRNA	≥ 30 Jahre	25 µg/25 µg	nein	ja	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 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.
COVID-19-Impfstoff Valneva (Valneva)	Inaktivierter, adjuvantierter Ganzvirusimpfstoff	18–50 Jahre	33 Antigeneinheiten	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 und Auffrischimpfung (Stand: 06.10.2022)
GI = Grundimmunisierung; IE = infektiöse Einheiten

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

- 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 September 2022 sind zur Auffrischimpfung Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer (Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4/5) und von Moderna (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1) ab dem Alter von 12 Jahren 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 2. 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 zugelassener COVID-19-Impfstoff einer anderen Impfstofftechnologie eingesetzt werden. Beispielsweise kann bei einer bestätigten IgE-vermittelten Allergie gegen Inhaltsstoffe der mRNA-Impfstoffe JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen), COVID-19-Impfstoff Valneva oder Nuvaxovid verwendet werden.

- **Zwischen mRNA- oder Vektor-basierten COVID-19-Impfungen** und der **Verabreichung anderer Totimpfstoffe** muss **kein Impfabstand** eingehalten werden. Sie können zeitgleich gegeben werden. Zu **Impfungen mit Lebendimpfstoffen** soll hingegen ein **Mindestabstand von 14 Tagen vor und nach jeder COVID-19-Impfung** eingehalten werden (s. auch STIKO-Empfehlung zur Koadministration von COVID-19-Impfstoffen und anderen Totimpfstoffen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung). Der Proteinimpfstoff **Nuvaxovid** kann gleichzeitig mit einem Influenza-Totimpfstoff verabreicht werden. Zur Verabreichung von anderen planbaren Tot- und/oder Lebendimpfungen wird ein Abstand von 14 Tagen vor und nach Nuvaxovid-Applikation empfohlen (wissenschaftliche Begründung zur STIKO-Empfehlung von Nuvaxovid). Zwischen der Impfung mit dem Totimpfstoff COVID-19-Impfstoff Valneva und planbaren Tot- und/oder 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 derzeitiger Datenlage ist ein generell erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Personen mit vorbekannten allergischen Erkrankungen bei Impfung mit mRNA-Impfstoffen nicht anzunehmen, sofern keine Allergie gegen einen Inhaltsstoff des jeweiligen Impfstoffs vorliegt (z. B. Polyethylenglykol im Falle der COVID-19-mRNA-Impfstoffe). Zur weiteren Information wird auf die „Empfehlung zur Coronaimpfung für Allergikerinnen und Allergiker“ des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und das Flussdiagramm zum Vorgehen bei positiver Allergieanamnese vor COVID-19-Impfung verwiesen.
- Nach der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen sind in seltenen Fällen **Myo-/Perikarditiden** aufgetreten. Betroffen waren bisher überwiegend Jungen sowie junge Männer (9. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO). Die Komplikationen traten größtenteils in den ersten 14 Tagen nach der 2. Impfstoffdosis auf. Entsprechende Warnhinweise wurden in die Fachinformationen von Comirnaty und Spikevax aufgenommen. Die akuten Erkrankungen verliefen meist mild. Treten nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff Atemnot, Herzrhythmusstörungen oder Brustschmerzen auf, sollen die Betroffenen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Über mögliche Spätfolgen können zurzeit keine belastbaren Aussagen gemacht werden.
- Auch nach Nuvaxovid sind in seltenen Fällen Myo-/Perikarditiden aufgetreten. 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 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 bei-**

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

Tab. 2 | Impfempfehlung nach Alters- bzw. Personengruppen (Stand: 06.10.2022)

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

▶ Mit den genannten Vektor-basierten Impfstoffen geimpfte Personen sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie bei Symptomen wie starken anhaltenden Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Beinschwellungen, anhaltenden Bauchschmerzen, neurologischen Symptomen oder punktförmigen Hautblutungen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten. ÄrztInnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie in Kombination mit einer Thrombozytopenie achten, wenn sich PatientInnen vorstellen, die kürzlich mit Vektor-basierten COVID-19-Impfstoffen geimpft wurden. Dies gilt insbesondere, wenn PatientInnen über mehr als 3 Tage nach der Impfung beginnende und dann anhaltende Kopfschmerzen klagen oder punktförmige Hautblutungen auftreten. Weitere Informationen und Hinweise zur Diagnostik und Therapie findet man in der Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH).

A) Personen im Alter ≥ 60 Jahren
B) Personen im Alter ab 18 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben, z. B. ▸ Angeborene oder erworbene Immundefizienz bzw. Immunsuppression (z. B. HIV-Infektion, Z. n. Organtransplantation mit immunsuppressiver Therapie) ▸ Autoimmunerkrankungen, inkl. rheumatologische Erkrankungen ▸ Chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen ▸ Chronische Krankheiten der Atmungsorgane ▸ Chronische Lebererkrankungen, inkl. Leberzirrhose ▸ Chronische Nierenerkrankungen ▸ Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen ▸ Chronische neurologische Erkrankungen ▸ Demenz oder geistige Behinderung ▸ Psychiatrische Erkrankungen ▸ Stoffwechselerkrankungen, inkl. Adipositas mit Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m² und Diabetes mellitus ▸ Trisomie 21 ▸ Krebserkrankungen unter immunsuppressiver, antineoplastischer Therapie
C) Frauen im gebärfähigen Alter, noch ungeimpfte Schwangere ab dem 2. Trimenon sowie noch ungeimpfte Stillende
D) Kinder und Jugendliche im Alter von 5–17 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben ▸ Adipositas (> 97. Perzentile des BMI) ▸ Angeborene oder erworbene Immundefizienz oder relevante Immunsuppression ▸ Angeborene zyanotische Herzfehler (O_2-Ruhesättigung < 80 %) und Einkammerherzen nach Fontan-Operation ▸ Chronische Lungenerkrankungen mit einer anhaltenden Einschränkung der Lungenfunktion unterhalb der 5. Perzentile, definiert als z-Score-Wert < –1,64 für die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) oder Vitalkapazität (FVC). ▸ Schweres oder unkontrolliertes Asthma bronchiale ▸ Chronische Nierenerkrankungen ▸ Chronische neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen ▸ Diabetes mellitus, wenn nicht gut eingestellt bzw. mit HbA1c-Wert > 9,0 % ▸ Schwere Herzinsuffizienz ▸ Schwere pulmonale Hypertonie ▸ Syndromale Erkrankungen mit schwerer Beeinträchtigung ▸ Trisomie 21 ▸ Tumorerkrankungen und maligne hämatologische Erkrankungen
E) BewohnerInnen und Betreute in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe
F) Enge Kontaktpersonen von Schwangeren oder Personen mit einem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe
G) Personen, die arbeitsbedingt besonders exponiert sind, engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben, oder Personen in Schlüsselpositionen, z. B. ▸ Personal mit erhöhtem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen ▸ Personal mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen in medizinischen Einrichtungen ▸ Pflegepersonal und andere Tätige in der ambulanten und stationären Altenpflege oder Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung ▸ Tätige in Gemeinschaftsunterkünften ▸ Medizinisches Personal im Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) ▸ LehrerInnen und ErzieherInnen ▸ Beschäftigte im Einzelhandel ▸ Beschäftigte zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit ▸ Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen ▸ Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur

Tab. 3 | Personen mit besonderer Indikation für eine COVID-19-Impfung z. B. aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos oder des Risikos für einen schweren Verlauf (Gruppen und Vorerkrankungen sind nicht nach Relevanz geordnet.) (Stand: 06.10.2022)

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

4. STIKO-Empfehlungen nach Alters- bzw. Personengruppen

Eine Übersicht zu den altersentsprechenden COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO gibt Tabelle 2.

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

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

6. Impfschemata nach Alters- bzw. Personengruppen

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

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

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 Auffrischimpfungen im Alter ≥ 12 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) zu verwenden. Die Verwendung von Spikevax und Spike-

Personengruppe	Grundimmunisierung (GI)			Auffrischimpfung[2,9]	
	1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis	Empfohlener Impfabstand (Wochen)[1]	3. Impfstoffdosis	Empfohlener Abstand zur 2. Impfstoffdosis[6]
5–11-Jährige mit Vorerkrankungen (s. Tab. 3)	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)	3–6	Comirnaty (10 µg)	≥ 6 Monate[4]
	Spikevax (50 µg)[8]	Spikevax (50 µg)[8]	4–6	Spikevax (50 µg)[8]	
5–11-Jährige mit engem Kontakt zu vulnerablen Personen	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)	3–6	–	–
	Spikevax (50 µg)[8]	Spikevax (50 µg)[8]	4–6		
5–11-Jährige ohne Vorerkrankungen oder engem Kontakt zu vulnerablen Personen	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[3]	≥ 6 Monate
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3		
18–29-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6		≥ 6 Monate
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3		
	COVID-19-Impfstoff Valneva	COVID-19-Impfstoff Valneva	≥ 4		
30–59-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1[2,3]	
	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)	4–6		
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3		
30–50-Jährige	COVID-19-Impfstoff Valneva	COVID-19-Impfstoff Valneva	≥ 4		
≥ 60-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6		
	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)	4–6		
	Vaxzevria	Comirnaty (30 µg)	≥ 4		
		Spikevax (100 µg)			
	JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen)	Optimierung der GI mit Comirntay (30 µg), Spikevax (100 µg), Nuvaxovid oder COVID-19-Impfstoff Valneva			
	Nuvaxovid	Nuvaxovid	≥ 3		
Schwangere jeden Alters ab dem 2. Trimenon[5]	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5	

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

Bereits erfolgte Impfung(en)	Empfehlung zur Grundimmunisierung			Empfehlung zur 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	≥ 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 Grundimmuniserung 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: 06.10.2022)

1 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. **2** Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid oder JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) verwendet werden. **3** Nuvaxovid ist inzwischen auch für die Auffrischimpfung zugelassen. Die STIKO wird die Daten evaluieren und die Empfehlungen ggf. anpassen. **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 6–11 Jahren wird präferenziell Comirnaty (10 µg) empfohlen. Die Verwendung von Spikevax (50 µg) ist möglich. **9** Präferenziell sind im Alter > 12 Jahren Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoffe empfohlen; es kann jedoch auch alternativ der monovalente mRNA-Impfstoff Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) 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[2,3,5]	≥ 6 Monate[4]
BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe		
Personen mit ID im Alter von 5 Jahren	Comirnaty (10 µg)	≥ 3 Monate
Personen mit ID im Alter von 6–11 Jahren	Comirnaty (10 µg) oder Spikevax (50 µg)[3]	
Personen mit ID ab dem Alter von ≥ 12 Jahren	Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1[2,5]	
Personen im Alter ab 5 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben (s. o.)	5–11 Jahre: Comirnaty (10 µg) ≥ 12 Jahre: Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1[2,3,5]	≥ 6 Monate[4]
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[2,5]	

Tab. 5 | Empfehlungen zu Indikationsgruppen, Impfstoffen und Impfabständen zur weiteren Auffrischimpfung gegen COVID-19 (Stand: 06.10.2022). ID = Immundefizienz

1 Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid verwendet werden. **2** Die Verwendung von Spikevax ist ab dem Alter ≥ 30 Jahren, aber nicht in der Schwangerschaft empfohlen. **3** Im Alter von 6–11 Jahren wird präferenziell Comirnaty (10 µg) empfohlen. Die Verwendung von Spikevax (50 µg) ist möglich. **4** Bei immungesunden Personen ist ein längerer Impfabstand für den Langzeitschutz immunologisch günstiger. In begründeten Einzelfällen kann die weitere Auffrischimpfung bereits nach frühestens 4 Monaten erwogen werden. **5** 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.

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

Tab. 6 | Vorgehen zur 1. Auffrischimpfung gegen COVID-19 bei Impfschemata, die von den aktuellen STIKO-Empfehlungen zur Grundimmunisierung abweichen (Stand: 06.10.2022)

1 Im Alter von 18–29 Jahren und bei Schwangeren soll nur Comirnaty eingesetzt werden. **2** Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid verwendet werden. Nuvaxovid ist inzwischen auch für die Auffrischimpfung zugelassen. Die STIKO wird die Daten evaluieren und die Empfehlungen ggf. anpassen. **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.

vax bivalent Original/Omicron BA.1 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 Auffrischimpfung weiterhin eingesetzt werden, da sie unverändert vor schweren COVID-19-Verläufen schützen. Für 5–11-Jährige mit einer entsprechenden Indikation zur Auffrischimpfung muss weiterhin der zugelassene herkömmliche, monovalente mRNA-Impfstoff verwendet werden (Comirnaty; 10 µg).

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

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

Bei Schwangeren mit Grunderkrankungen soll 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 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 Immunoseneszenz 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.

Infektions- bzw. Impfanamnese					Weiteres Vorgehen bei der COVID-19-Immunisierung	
1. Ereignis	**2. Ereignis**	**Abstand zw. 1. u. 2. Ereignis**	**3. Ereignis**	**Abstand zw. 2. u. 3. Ereignis**	**Grundimmunisierung[3]**	**Auffrisch-impfung[3]**
SARS-CoV-2-Infektion	–		–		Bei **PCR-Nachweis**[1] 1 Impfstoffdosis in der Regel 3 Monate[2] nach Infektion; Bei **serologischem Nachweis**[1] 1 Impfstoffdosis im Mindestabstand von 4 Wochen zur Labordiagnose	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]	
		≥ 4 Wochen	–		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	–		Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig	
	2. Impfstoffdosis	≥ 3 bzw. ≥ 4 Wochen[4]	SARS-CoV-2-Infektion	< 3 Monate		
				≥ 3 Monate		Auffrischimpfung nur für Personen, die eine Indikation für eine weitere Auffrischimpfung haben (s. Tab. 5)

Tab. 7 | Empfehlungen zum weiteren Vorgehen hinsichtlich der COVID-19-Immunisierung bei verschiedenen Impf- und Infektionsanamnesen von immungesunden Personen (Stand: 06.10.2022)

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

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

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

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

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

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

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

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

Tab. 8 | Orientierende Einordnung des Grades der Immundefizienz und serologische Kontrolle nach COVID-19-Impfung in Abhängigkeit des erwarteten Impfansprechens (Stand: 06.10.2022). Beispiele häufiger Erkrankungen bzw. häufig verwendeter Therapeutika mit unterschiedlich starker immunsuppressiver Wirkung (der Grad der Immundefizienz ist nicht nur vom Arzneimittel, sondern auch von patientInneneigenen Faktoren abhängig). Die Aufzählung in der Tabelle ist nicht abschließend. KG = Kilogramm Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche

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

Personengruppe	1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis	Impfabstand zw. 1. und 2. Impfstoffdosis[2] (Wochen)	3. Impfstoffdosis und ggf. weitere Impfstoffdosen im Mindestabstand von 4 Wochen[3]	1. Auffrischimpfung im Abstand von ≥3 Monaten nach vorangegangener Impfstoffdosis	2. Auffrischimpfung im Abstand von ≥3 Monaten nach vorangegangener Impfstoffdosis
	Grundimmunisierung mit mindestens 3 Impfstoffdosen				Auffrischimpfungen	
5–11-Jährige	Comirnaty (10 µg)[4]	Comirnaty (10 µg)[4]	3–6	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)
12–17-Jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)		Comirnaty (30 µg)[3]	Comirnaty 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.1
≥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 Impfantwort[1] (Stand: 06.10.2022)

1 Beispiele für Therapien oder Erkrankungen, die in der Regel zu keiner relevanten Einschränkung der Impfantwort führen sowie Empfehlungen zur serologischen Überprüfung der Impfantwort, s. Tabelle 8. **2** Sollte der empfohlene Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die 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 6–11 Jahren wird präferenziell Comirnaty (10 µg) empfohlen. Die Verwendung von Spikevax (50 µg) ist möglich.

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 **produktspezifische, medizinische Kontraindikation** gegenüber anderen COVID-19-Impfstoffen aufweisen **oder** die auf die bisher bei ID eingesetzten Impfstoffe **keine messbare Immunantwort** gegen SARS-CoV-2 entwickelt haben, mit **Nuvaxovid oder COVID-19-Impfstoff Valneva** geimpft werden.

Eine **serologische Antikörpertestung** zur Überprüfung des Impferfolges wird **nicht grundsätzlich empfohlen.** Der Wert, der einen sicheren Schutz bedeutet und damit eine oder mehrere Impfstoffdosen unnötig machen würde, ist nicht bekannt. **Lediglich bei schwer immundefizienten Personen** mit einer erwartbar stark verminderten Impfantwort (s. Tab. 8) soll **frühestens 4 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis UND frühestens 4 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis eine quantitative serologische Untersuchung auf spezifische Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Spikeprotein** erfolgen (Gesamtprotein,

S1-Untereinheit oder Rezeptorbindungsdomäne). Die Blutentnahme für die erste Antikörpermessung *kann* am selben Termin durchgeführt werden, an dem die 3. Impfstoffdosis verabreicht wird; das Antikörperergebnis muss aus den o. g. Gründen für die Gabe der 3. Impfstoffdosis nicht abgewartet werden. Eine 2- oder mehrmalige Messung ermöglicht bei initial fehlender oder niedriger Antikörperantwort die Beobachtung eines ggf. einsetzenden Impferfolgs (Antikörperkinetik). In Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression kann es sinnvoll sein, auch die T-Zell-Impfantwort zu messen, was aber bisher nur in spezialisierten immunologischen Zentren möglich ist.

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

- Die Dosis des mRNA-Impfstoffs kann gesteigert werden (z. B. Applikation einer doppelten Dosis von Comirnaty als *off-label*-Anwendung oder Impfung mit Spikevax (100 µg), welcher eine etwa 3-fach höhere mRNA-Menge beinhaltet als Comirnaty).
- Es kann auch ein Impfstoff einer anderen Technologie zur Anwendung kommen (z. B. ein Vektor-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 für folgende Personengruppen eine **SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP)** mit dem Kombinationspräparat der beiden SARS-CoV-2-neutralisierenden monoklonalen Antikörper (nMAK) Tixagevimab und Cilgavimab **(Evusheld)** in einer Dosierung von 300 mg/300 mg (Cave: *off-label*) ab einem Alter ≥ 12 Jahren und einem Gewicht > 40 kg:

- Immundefiziente Personen, bei denen basierend auf dem aktuellen Wissensstand zur Grunderkrankung und/oder zur Wirkungsstärke der verabreichten Immunsuppressiva das Ausbleiben einer schützenden Immunantwort auch nach mehreren Impfstoffdosen zu erwarten ist (s. Tab. 8 für Beispiele von relevanten Therapien bzw. Grunderkrankungen).
- Personen mit nachgewiesener fehlender Serokonversion nach einer Immunisierung mit COVID-19-Impfstoffen gemäß aktuellen STIKO-Empfehlungen *und* einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf.
- Personen, bei denen Impfungen gegen COVID-19 mit keinem der aktuell zugelassenen Impfstoffe aufgrund von Kontraindikationen durchgeführt werden können *und* gleichzeitig Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf vorliegen.

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

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

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

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

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

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

9. Hinweise zur praktischen Umsetzung

- Eine COVID-19-Impfung setzt eine sorgfältige **Aufklärung** der zu impfenden Person bzw. des Vorsorgebevollmächtigten oder Sorgeberechtigten voraus. Bei Minderjährigen, die aufgrund ihres Alters und ihrer Entwicklung die erforderliche Einsichts- und Entscheidungsfähigkeit besitzen, ist auch ihr Wille zu berücksichtigen, sodass ein Konsens zwischen den Minderjährigen sowie den zur Einwilligung Berechtigten vorliegen sollte. In Fällen von widersprüchlichen Einstellungen der gemeinsam Sorgeberechtigten ist bei gerichtlichen Auseinandersetzungen in der Regel davon auszugehen, dass dem/der Sorgeberechtigten die Entscheidungsbefugnis übertragen wird, der/die die Impfung befürwortet (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	▸ **Comirnaty** für Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene ▸ Priorisierungsempfehlung
1. Aktualisierung	14. Januar 2021, online vorab am 08. Januar 2021	▸ **Spikevax** für Erwachsene ≥ 18 Jahre
2. Aktualisierung	04. Februar 2021, online vorab am 29. Januar 2021	▸ **Vaxzevria** für Personen im Alter von 18–64 Jahren
3. Aktualisierung	25. März 2021, online vorab am 12. März 2021	▸ Vaxzevria für alle Erwachsenen ≥ 18 Jahre ▸ Impfung von Genesenen
4. Aktualisierung	Beschluss 01. April 2021, wiss. Begründung: 22. April 2021, online vorab am 08. April 2021	▸ Einschränkung der **Vaxzevria**-Impfung auf die Altersgruppe **≥ 60 Jahre** ▸ Empfehlung zum Vorgehen bei bereits 1-malig mit dem AstraZeneca-Impfstoff Geimpften im Alter < 60 Jahren ▸ Festlegung des **Impfabstands** der mRNA-Vakzine auf **6 Wochen** ▸ Empfehlung des vektor-basierten 1-Dosen-**JCOVDEN-Impstoffs** ≥ 18 Jahre ▸ Aufnahme von PatientInnen mit chronischen, dialysepflichtigen Nierenerkrankungen in die Priorisierungsstufe 2
5. Aktualisierung	12. Mai 2021, online vorab am 28. April 2021	▸ Einschränkung der **Vaxzevria- und JCOVDEN-Impfung auf Personen im Alter ≥ 60 Jahren**
6. Aktualisierung	10. Juni 2021	▸ **Comirnaty für 12–17-jährige Kinder und Jugendliche mit Vorerkrankungen** oder für Kinder und Jugendliche, in deren Umfeld sich Kontaktpersonen mit dem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, oder aufgrund beruflicher Indikation
7. Aktualisierung	24. Juni 2021	▸ **Aufhebung der Priorisierung** ▸ Antikörpernachweis gleichwertig mit PCR zum Nachweis der Genesung
8. Aktualisierung	08. Juli 2021	▸ **Heterologes Impfschema**
9. Aktualisierung	19. August 2021	▸ **Spikevax für 12–17-jährige Kinder und Jugendliche** ▸ **Allgemeine Impfempfehlung für 12–17-jährige Kinder und Jugendliche**
10. Aktualisierung	23. September 2021, online vorab am 17. September 2021	▸ **Schwangere und Stillende**
11. Aktualisierung	30. September 2021, online vorab am 24. September 2021	▸ Impfung bei **Immundefizienz ab 12 Jahre** ▸ **Koadministration** mit Totimpfstoffen
12. Aktualisierung	28. Oktober 2021, online vorab am 18. Oktober 2021	▸ **Auffrischimpfung ≥ 70 Jahre sowie Indikationsgruppen** ▸ **Optimierung der JCOVDEN-Grundimmunisierung** ▸ Berücksichtigung serologischer Nachweis
13. Aktualisierung	18. November 2021	▸ **Spikevax nur ≥ 30 Jahre**
14. Aktualisierung	02. Dezember 2021, online vorab am 29. November 2021	▸ **Auffrischimpfung alle ≥ 18 Jahre** ▸ **Impfung für Genesene**
15. Aktualisierung	06. Januar 2022, online vorab am 17. Dezember 2021	▸ **Comirnaty für 5–11-jährige Kinder mit Vorerkrankungen** oder für Kinder, in deren Umfeld sich Kontaktpersonen mit dem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden
16. Aktualisierung	13. Januar 2022, online vorab am 21. Dezember 2021	▸ **Auffrischimpfung für ≥ 18-Jährige im Abstand von 3 Monaten zur abgeschlossenen Grundimmunisierung**
17. Aktualisierung	20. Januar 2022	▸ **Auffrischimpfung für 12–17-jährige Kinder und Jugendliche mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty (30 µg) in einem Zeitfenster von 3–6 Monaten nach der abgeschlossenen Grundimmunisierung** ▸ **Optimierung der Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff nach vorausgegangener Impfung mit JCOVDEN (vormals COVID-19 Vaccine Janssen) (3. Impfstoffdosis)**
18. Aktualisierung	17. Februar 2022, online vorab am 15. Februar 2022	▸ **2. Auffrischimpfung für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen** ▸ **Nuvaxovid ≥ 18 Jahre**
19. Aktualisierung	31. März 2022	▸ **COVID-19-Impfung mit mRNA-Impfstoffen von Personen, die mit einem der nicht in der EU zugelassenen Ganzvirusimpfstoffe (CoronaVac, Covilo und Covaxin) oder dem Vektor-basierten Impfstoff Sputnik V vorgeimpft sind**
20. Aktualisierung	25. Mai 2022	▸ **Generelle Impfempfehlung für 5–11-jährige Kinder mit zunächst *einer* Impfstoffdosis** ▸ **Impfung von Personen, die eine gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben (Aktualisierung)**
21. Aktualisierung	18. August 2022	▸ **Indikationserweiterung von COVID-19-Auffrischimpfungen mit einem mRNA-Impfstoff** ▸ **SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)** ▸ **Nuvaxovid zur Grundimmunisierung für Personen ≥ 12 Jahre**
22. Aktualisierung	06. Oktober 2022	▸ **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) für die Auffrischimpfung** ▸ **COVID-19-Impfstoff Valneva zur Grundimmunisierung für Personen im Alter 18–50 Jahren**

Tab. 10 | Publikationen der wissenschaftlichen Begründungen für die COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO (Stand: 06.10.2022)

Literatur

1 Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S, Kulper-Schiek W, Pilic A, Reda S, et al. Efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection: interim results of a living systematic review, 1 January to 14 May 2021. Euro Surveill. 2021;26(28).

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

3 Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heininger U, et al. STIKO-Empfehlung zur 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung 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 22. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

Epid Bull 2022;40:3-20 | DOI 10.25646/10656

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Auffrischimpfung von Personen ≥ 12 Jahren mit einem Omikron-BA.1- oder einem Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoff

1. Hintergrund

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat am 02.09.2022 die Zulassung zweier Omikron-BA.1-adaptierter bivalenter Impfstoffe für Personen ≥12 Jahren zur Auffrischimpfung empfohlen. Die Europäische Kommission hat am darauffolgenden Tag die Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe der Firmen BioNTech/Pfizer (Comirnaty Original/Omicron BA.1) und Moderna (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1) zugelassen. Für die gleiche Altersgruppe erfolgte am 13.09.2022 die Zulassung eines weiteren Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffs (Comirnaty Original/Omicron BA.4/5). Die Zulassungen der BA.1-adaptierten Impfstoffe erfolgten auf Grundlage von Daten zur Immunogenität (Antikörperbildung) und Sicherheit sowie auf der Basis von tierexperimentellen Studien. Die Zulassung des BA.4/5-adaptierten Impfstoffs erfolgte ausschließlich auf Basis tierexperimenteller Studien. Bisher liegen noch keine aussagekräftigen Daten zur Wirksamkeit beim Menschen vor. Khoury et al. untersuchten in einer Studie, ob die Effektivität der Varianten-adaptierten COVID-19-Auffrischimpfungen auf Grundlage von Bestimmungen neutralisierender Antikörpertiter in humanen Proben abgeschätzt werden kann.[1] Die

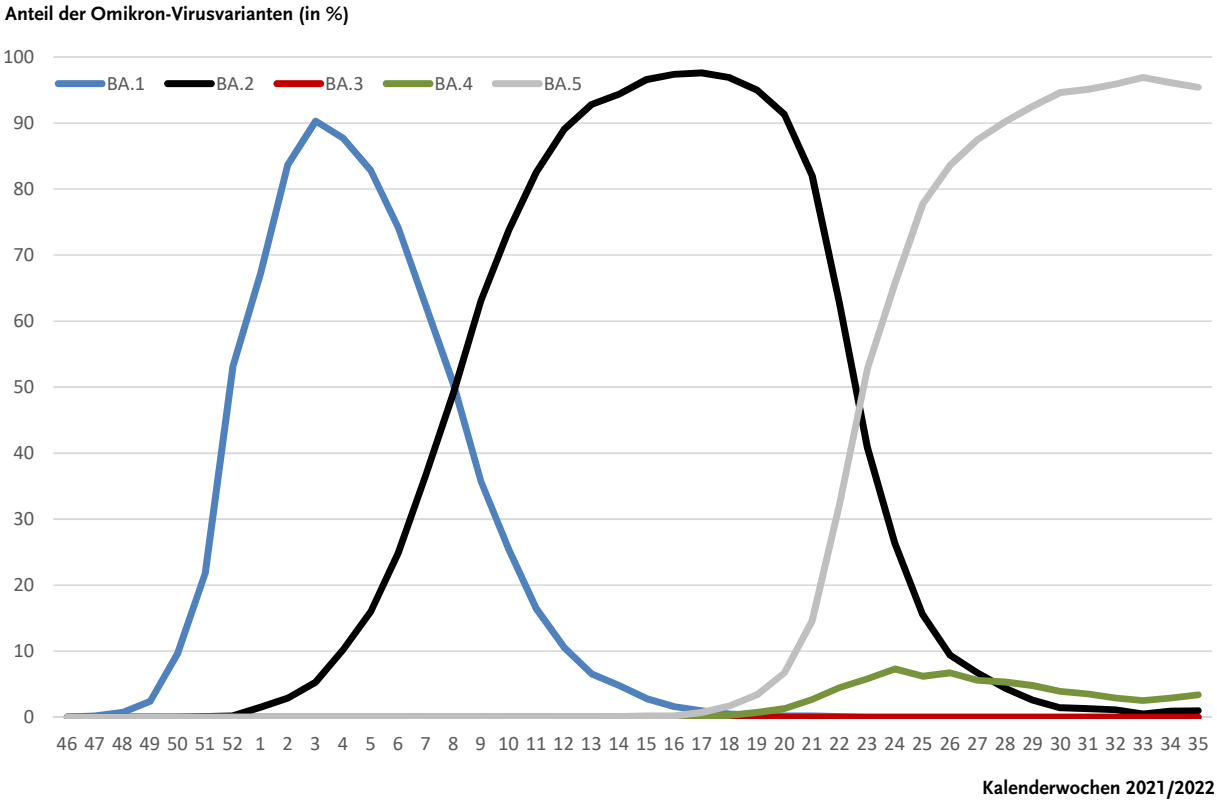

Abb. 1 | Anteile sequenzierter VOC Omikron BA.1 – BA.5 für die Kalenderwochen 46/2021 – 35/2022 (inklusive der jeweiligen Sublinien), Stand: 14.09.2022

Zusammensetzung des herkömmlichen Wildtyp-Impfstoffs und der BA.1- und BA.4/5-adaptierten Impfstoffe ist nur marginal unterschiedlich. Auf Basis der Ergebnisse der Metaanalyse gibt es eindeutige Hinweise, dass die neutralisierenden Antikörpertiter mit der Wirksamkeit korrelieren.

Die STIKO hat geprüft, ob diese Impfstoffe präferenziell empfohlen werden sollen.

2. Aktuell zirkulierende SARS-CoV-2-Varianten

Seit Beginn der Pandemie wurden sowohl weltweit als auch in Deutschland verschiedene SARS-CoV-2-Varianten beobachtet, darunter die besorgniserregenden Varianten (Variants of Concern, VOC) Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) und Omikron (B.1.1.529). Seit dem Auftreten der Omikron-Variante Ende des Jahres 2021 wird das Infektionsgeschehen durch Sublinien dieser Variante bestimmt. Die anderen VOC wurden nahezu vollständig verdrängt. Auf Basis der Genomsequenzdaten kann man feststellen, dass die VOC Omikron ab Kalenderwoche 3/2022 einen Anteil von > 95 % an allen Virusnachweisen hatte. Aktuell hat die seit Mitte Juni 2022 dominierende Omikron-Sublinie BA.5 die anderen Varianten fast vollständig verdrängt. Die Anteile der beiden anderen prävalenten Sublinien BA.4 und BA.2 sind kontinuierlich auf aktuell < 5 % zurückgegangen.[2,3]

3. Wirksamkeit und Sicherheit des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Comirnaty Original/Omicron BA.1 von BioNTech/Pfizer

Neben den im Folgenden gezeigten Informationen liegen der STIKO weitere Daten zu dem Impfstoff vor, die jedoch noch nicht vollständig publiziert sind und daher hier nicht gezeigt werden dürfen.

Die Immunogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit dem bivalenten Impfstoff Comirnaty Original (15 µg)/Omicron BA.1 (15 µg) wurde in der Substudie E einer randomisierten, beobachterverblindeten Phase-III-Studie (NCT 04955626) als 2. Auffrischimpfung untersucht.[4,5]

Die Substudie wurde zwischen dem 22.02.2022 und dem 05.04.2022 an 35 Untersuchungszentren in den USA durchgeführt.

Eingeschlossen waren gesunde Personen im Alter > 55 Jahren, die bereits 3 Impfstoffdosen Comirnaty (BNT162b2) erhalten hatten, wobei die letzte Impfung der Impfserie 5–12 Monate zurücklag. Ausgeschlossen waren Personen, die bereits an COVID-19 erkrankt waren oder eine andere körperliche oder seelische Beeinträchtigung aufwiesen, die eine erfolgreiche Teilnahme bis zum Studienende gefährden könnte. Ebenfalls waren Personen ausgeschlossen, die z. B. einen anderen COVID-19-Impfstoff, Blut- oder Plasmaprodukte oder Immunglobuline erhalten hatten.

Es wurden 1.920 Teilnehmende im Alter > 55 Jahren in drei Untersuchungsgruppen mit jeweils 320 Personen randomisiert. Die Teilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 randomisiert und erhielten entweder (i) 30 µg bzw. 60 µg des konventionellen BNT162b2, (ii) 30 µg bzw. 60 µg monovalent BNT162b2 Omikron (BA.1) oder (iii) 30 µg bzw. 60 µg bivalent BNT162b2 + BNT162b2 Omikron (BA.1). Eine Untergruppe der ProbandInnen wurde bis zum 16.05.2022 weiterbeobachtet. Die Stichprobengröße wurde gewählt, um das Sicherheitsprofil des Impfstoffs in Abhängigkeit von der Dosierung beurteilen zu können. Im Folgenden werden die Daten der Teilnehmenden, die den herkömmlichen Impfstoff (30 µg) erhalten hatten mit denen, die den bivalenten BA.1-Impfstoff (30 µg) bekommen hatten, verglichen.

Die 4. Impfstoffdosis (d. h. 2. Auffrischimpfung) wurde in einem medianen Abstand von 6,3 Monaten (Spanne: 4,7–12,9) zur 3. Impfstoffdosis verabreicht. Die mediane Beobachtungszeit nach Verabreichung der 2. Auffrischimpfung betrug 1,7 Monate.

3.1 Wirksamkeit

Daten zur Vakzineeffektivität sind in der Studie bis zum Datenschnitt nicht erhoben worden.

3.2 Immunogenität

Der Nachweis der Immunogenität des bivalenten Impfstoffs wurde mittels Immunobridging bestimmt. Um die durch den Impfstoff ausgelösten

Antikörperantworten durch den Omikron-adaptierten Impfstoff mit dem herkömmlichen monovalenten Impfstoff zu vergleichen, wurden für das Immunobridging zwei Immunogenitätsendpunkte berücksichtigt: zum einen die *geometric mean ratio* (GMR; Verhältnis der mittleren geometrischen Titer [GMT]) und zum anderen die Rate der Personen mit 4-fachem Antikörpertiteranstieg.

Für die GMR wurden die SARS-CoV-2-50 %-Neutralisationsantikörpertiter (NT50-Titer) gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtyp Wuhan und der Omikron-Sublinie BA.1 einen Monat nach der 2. Auffrischimpfung mit dem bivalenten Impfstoff mit den Titern nach der 2. Auffrischimpfung mit dem monovalenten Impfstoff (Vergleichsgruppe) verglichen (s. Tab. 1). Dabei wurde vorausgesetzt, dass im gesamten Studienzeitraum weder serologisch noch virologisch ein Hinweis auf eine bereits durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion bestand.

Eine einfache Überlegenheit war zuvor definiert, wenn die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (KI) für das Verhältnis der GMR >1,0 beträgt; eine große Überlegenheit, wenn die untere Grenze des 95% KI >1,5 beträgt und eine Nicht-Unterlegenheit, wenn die untere Grenze des 95% KI >0,67 beträgt. Eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich der Serokonversion liegt vor, wenn die untere Grenze des 95 % KI des prozentualen Unterschieds des 4-fachen Titeranstiegs größer ist als –5 %.

Zur Beurteilung der Immunogenität wurden in den Untergruppen **jeweils 230 Teilnehmende** per Zufall aus der gesamten Studienpopulation ausgewählt. Nach Ausschluss der Personen mit einem Hinweis auf eine bereits durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion konnten 178 bzw. 186 Personen nach Gabe des Omikron-adaptieren Impfstoffs und 163 bzw. 182 nach Gabe des herkömmlichen Impfstoffs in der Auswertung berücksichtigt werden.

Auf Basis der Immunogenitätsdaten im Anti-Omikron-BA.1-SARS-CoV-2-Neutralisations-Assay erfüllt der Omikron-adaptierte bivalente Impfstoff die vorgegebenen Kriterien für die Überlegenheit hinsichtlich der GMR (1,56; 95 % KI: 1,17–2,08) im Vergleich zum herkömmlichen Impfstoff (s. Tab. 1). Bei der Bestimmung der Immunantwort gegenüber dem Referenzstamm (USA-WA1/2020) ergaben sich vergleichbare **Neutralisationstiter** und somit eine Nicht-Unterlegenheit (GMR: 0,99; 95 % KI: 0,82–1,20) (s. Tab. 1). Durch die 4. Impfung mit dem bivalenten Impfstoff wurde der Omikron-BA.1-Neutralisationstiter 9-fach gegenüber dem Ausgangswert vor der 4. Impfung erhöht (Daten nicht gezeigt). Der entsprechende Titeranstieg nach 4. Impfung mit dem monovalenten Impfstoff wurde nicht berichtet.

Die Differenz der Anteile an ProbandInnen mit **signifikanten Antikörperanstiegen** nach der 4. Impfstoffdosis beim Vergleich der Omikron-adaptierten Impfstoffe (71,6 %) mit den herkömmlichen Impfstoffen (57,0%) betrug 14,6% (95% KI: 4,0–24,9%). Damit wurden die Kriterien der Nicht-Unterlegenheit erfüllt.

	Zeitpunkt nach Verabreichung der 2. Auffrischimpfung	Bivalenter Impfstoff Original BNT162b2 (15 µg)/ Omicron BA.1 (15 µg) GMT (95 % KI)	Monovalenter Impfstoff (30 µg BNT162b2) GMT (95 % KI)	Bivalenter Impfstoff/ Monovalenter Impfstoff GMR (95 % KI)
		n = 178	n = 163	
SARS-CoV-2-Neutralisations-Assay – Omikron BA.1 (NT50-Titer)	1 Monat	711,0 (588,3–859,2)	455,8 (365,9–567,6)	1,56 (1,17–2,08)
		n = 186	n = 182	
SARS-CoV-2-Neutralisations-Assay – Referenzstamm; USA-WA1/2020 (NT50-Titer)	1 Monat	5.933,2 (5.188,2–6.785,2)	5.998,1 (5.223,6/6.887,4)	0,99 (0,82–1,20)

Tab. 1 | SARS-CoV-2-Neutralisationsantikörpertiter für den Omikron-adaptierten bivalenten und den herkömmlichen monovalenten Comirnaty-Impfstoff

GMT = mittlerer geometrischer Titer; GMR = geometric mean ratio; KI = Konfidenzintervall

3.3 Schutzdauer

Zur Schutzdauer nach Verwendung des BA.1-adaptierten Impfstoffs kann bisher keine Aussage gemacht werden. Die Schutzdauer wird in der laufenden klinischen Studie weiter ermittelt.

3.4 Sicherheit

Es wurden Lokalreaktionen und systemische Reaktionen mittels eines elektronischen Tagebuchs über einen Zeitraum von 7 Tagen nach Verabreichung der 4. Impfstoffdosis und weitere unerwünschte Impfreaktionen (*adverse events* [AE] und *severe adverse events* [SAE]) über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Impfstoffgabe erfasst.

Für die Sicherheits- und Verträglichkeitsbeurteilung des Omikron-adaptierten Impfstoffs (in der zugelassenen Dosierung) wurden die Impfreaktionen mit denen nach Gabe des herkömmlichen Impfstoffs verglichen. Es wurden jeweils 298 bzw. 301 ProbandInnen in den beiden Impfstoffgruppen berücksichtigt.

Das Verträglichkeitsprofil der 4. Impfstoffdosis war in der Studie unabhängig von der verwendeten Impfstoffkombination und -konzentration vergleichbar und die lokalen und systemischen Impfreaktionen ähnlich wie nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis (s. Tab. 2).

	BNT162b2 (30 µg)	Bivalent BNT162b2 (15 µg)/ Omikron BA.1 (15 µg)
	4. Impfstoffdosis n = 298 (%)	4. Impfstoffdosis n = 301 (%)
Lokalreaktionen		
Schmerzen an der Einstichstelle	60,1	58,1
Schwellung	6,0	6,6
Rötung	6,4	7,0
Systemische Reaktionen		
Abgeschlagenheit	45,3	49,2
Kopfschmerzen	26,5	33,6
Myalgien	19,8	22,3
Schüttelfrost	16,4	13,0
Gelenkschmerzen	9,1	11,3
Fieber (> 38°C)	3,7	5,0
Erbrechen	1,3	1,7
Diarrhoe	4,4	9,0

Tab. 2 | Lokale und systemische Reaktionen innerhalb der ersten 7 Tage nach der 2. Auffrischimpfung mit dem Omikron-BA.1-adaptierten und dem herkömlichen Comirnaty-Impfstoff

3.5 Bewertung der Evidenz

Das Verzerrungsrisiko wurde mit dem *Risk of Bias Tool* zur Bewertung des Bias-Risikos in randomisierten kontrollierten Studien (RoB 2) für alle priorisierten Endpunkte bewertet.

In der Gesamteinschätzung wurde das Verzerrungsrisiko für den Wirksamkeitsendpunkt „COVID-19" als hoch eingeschätzt. Dies ist vorwiegend darauf zurückzuführen, dass der Datenschnitt zur Berichterstattung über die aufgetretenen COVID-19-Fälle im Mai 2022 liegt und bis heute keine Aktualisierung der nach dem Datenschnitt beobachteten Infektionen/Erkrankungen vorliegt. SARS-CoV-2-Infektionen und schwere COVID-19-Verläufe wurden bis zum Datenschnitt nicht berichtet.

Für die Immunogenitätsendpunkte zur neutralisierenden Antikörperkapazität bestehen hinsichtlich des Verzerrungsrisikos einige Bedenken. Gründe dafür sind, dass die Verblindung nicht vollständig war und keine Informationen zu den ausgeschiedenen Studienteilnehmenden vorliegen.

Für die Verträglichkeitsendpunkte lokale und systemische Reaktionen, AE und *adverse events of special interest* (AESI) bestehen ebenfalls aufgrund der oben aufgeführten Gründe hinsichtlich des Verzerrungsrisikos einige Bedenken.

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

4. Wirksamkeit und Sicherheit des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1 von Moderna

Die Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs von Moderna (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1) ist eine in den USA durchgeführte unverblindete multizentrische Phase-II/III-Studie (NCT04927065).[6] Die Studie ist nicht randomisiert. Stattdessen wurde eine sequenzielle Gruppenzuteilung vorgenommen. Eingeschlossen wurden erwachsene Personen (≥18 Jah-

re), die im Rahmen der COVE Studie[7] oder im Rahmen der Notfallzulassung in den USA eine Grundimmunisierung mit zwei 100 µg-Dosen mit Spikevax sowie eine 50 µg-Dosis Spikevax zur Auffrischimpfung erhalten hatten. Personen, die innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn eine nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion hatten, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen.

Die **Studienteilnehmenden** erhielten als **4. Impfstoffdosis** entweder 50 µg des originären monovalenten Spikevax-Impfstoffs (n = 379) oder des bivalenten Impfstoffs (n = 440), welcher jeweils 25 µg mRNA enthält, die für das Spikeprotein des SARS-CoV-2-Wildtyps bzw. der BA.1-Sublinie der Omikron-Variante kodiert. ProbandInnen, die den originären Impfstoff erhielten, wurden zwischen dem 18.02. und 08.03.2022, ProbandInnen, die den bivalenten Impfstoff erhielten, zwischen dem 08. und 23.03.2022 eingeschlossen. Die Studiencharakteristika sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die mediane Nachbeobachtungszeit bis zum Datenschnitt (27.04.2022) betrug 43 Tage (Interquartilsabstand [IQR] 41–45) in der Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1-Gruppe und 57 Tage (IQR 56–62) in der Spikevax-Gruppe.

4.1 Wirksamkeit

Die Vakzineeffektivität wurde in der Studie nicht untersucht. Über den Beobachtungszeitraum wurden jedoch die aufgetretenen SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Fälle dokumentiert und daraus eine Inzidenzrate pro 1.000-Personen-Wochen berechnet (s. Tab. 4). In beiden Gruppen wurden vereinzelte Fälle berichtet. Aufgrund der geringen Fallzahl und der kurzen Beobachtungsdauer ist eine Analyse der Effektivität des Omikron-BA.1-adaptierten Impfstoffs nicht möglich.

4.2 Immunogenität

Der Nachweis der Immunogenität des Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 wurde analog zu dem Impfstoff Comirnaty Original/Omicron BA.1 mittels **Immunobridging** anhand der GMR und Serokonversion neutralisierender Antikörper bestimmt.

Neutralisierende Antikörper (NT50-Titer) wurden an Tag 29 nach Verabreichung der 4. Impfstoffdosis gemessen und eine GMR ermittelt. Die Nicht-Unterlegenheit des bivalenten Impfstoffs im Vergleich zum ursprünglichen Impfstoff wurde bei einer GMR >1,5 gegen die BA.1-Sublinie der Omikron-Variante als auch gegen den Wildtyp sowie einem maximal 10 %-igen Unterschied in der Serokonversionsrate festgelegt. Eine Überlegenheit galt als festgestellt, sofern die Nicht-Unterlegenheitskriterien sowohl gegen die BA.1-Sublinie der Omikron-Variante als auch gegen den Wildtyp erfüllt waren.

In die primäre Auswertung wurde die **SARS-CoV-2-negative** *Per-Protocol-Immunogenicity*-Population eingeschlossen (s. Tab. 5). Die Ergebnisse zeigen

	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1	Spikevax
Zahl der analysierten ProbandInnen	n = 437	n = 377
Alter in Jahren		
Mittelwert	57,3 (SD 14,60)	57,5 (SD 15,31)
Median	60,0 (Spanne 20–88)	60,0 (Spanne 20–96)
Geschlecht		
weiblich	258 (59,0 %)	191 (50,7 %)
männlich	179 (41,0 %)	186 (49,3 %)
Ethnie		
Hispanoamerikanisch oder Latino	46 (10,5 %)	37 (9,8 %)
Nicht-Hispanoamerikanisch oder -Latino	390 (89,2 %)	340 (90,2 %)
Nicht berichtet	1 (0,2 %)	0 (0 %)
Body Mass Index (kg/m²)		
Mittelwert	30,23 (SD 7,074)	30,84 (SD 7,525)
Median	28,97 (Spanne 17,8–71,8)	29,41 (Spanne 18,4–61,8)
Prä-Booster SARS-CoV-2-Status		
Negativ	340 (77,8 %)	267 (70,8 %)
Positiv	96 (22,0 %)	101 (26,8 %)
Fehlend	1 (0,2 %)	9 (2,4 %)
Zeit zwischen 3. und 4. Impfstoffdosis in Tagen		
Mittelwert	136,6 (SD 34,92)	133,6 (SD 21,47)
Median	136,0 (IQR 118–150)	134,0 (IQR 118–150)

Tab. 3 | Studiencharakteristika (Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna)
SD = Standardabweichung; IQR = Interquartilsabstand

Endpunkt	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1		Spikevax	
	Fallzahl	Inzidenzrate pro 1.000-Personen-Wochen	Fallzahl	Inzidenzrate pro 1.000-Personen-Wochen
SARS-CoV-2-Infektionen	11/339	5,4 (95 % KI: 2,7–9,6)	5/266	2,3 (95 % KI: 0,7–5,3)
COVID-19 (Primäre Falldefinition gemäß COVE Studie)[1]	4/339	1,9 (95 % KI: 0,5–5,0)	1/266	0,5 (95 % KI: 0,0–2,5)
COVID-19 (CDC-Kriterien)[2]	5/339	2,4 (95 % KI: 0,8–5,7)	1/266	0,5 (95 % KI: 0,0–2,5)

Tab. 4 | Aufgetretene SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Fälle bei Teilnehmenden ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion bis zum Datenschnitt (27.04.2022) in der Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna

KI = Konfidenzintervall; CDC = Centers for Disease Control and Prevention
1 definiert als mindestens zwei der folgenden Symptome: Fieber (Temperatur ≥ 38°C), Schüttelfrost, Myalgie, Kopfschmerzen, Halsschmerzen oder neu aufgetretene Geruchs- oder Geschmacksstörungen oder positiver SARS-CoV-2-Nachweis mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion-(RT-PCR-)Test und mindestens ein respiratorisches Zeichen oder Symptom (einschließlich Husten, Kurzatmigkeit oder klinische oder radiologische Anzeichen einer Lungenentzündung).[7] **2** definiert als positiver SARS-CoV-2-Nachweis mittels RT-PCR-Test und mindestens eins der CDC-gelisteten Symptome für COVID-19.

Endpunkt	Variante	Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1	Spikevax	GMR (95 % KI)
NT50-Titer	Wildtyp	GMT 6.422,3 (95 % KI: 5.990,1–6.885,7) n = 334	GMT 5286,6 (95 % KI: 4.887,1–5.718,9) n = 260	1,22 (1,08–1,37)
NT50-Serokonversionsrate; ≥ 4-facher Anstieg	Wildtyp	334/334 (100 %)	260/260 (100 %)	Unterschied: 0 %
NT50-Titer	Omikron (BA.1)	GMT 2.479,9 (95 % KI: 2.264,5–2.715,8) n = 334	GMT 1.421,2 (95 % KI: 1.283,0–1.574,4) n = 260	1,75 (1,49–2,04)
NT50-Serokonversionsrate; ≥ 4-facher Anstieg	Omikron (BA.1)	333/333 (100 %)	256/258 (99,2 %)	Unterschied: 1,5 % (–1,1–4,0)
NT50-Titer	Omikron (BA.4/5)	GMT 727,4 95 % KI: 632,8–836,1) n = 334	GMT 492,1 (95 % KI: 431,1–561,9) n = 260	1,69 (1,51–1,90)
NT50-Serokonversionsrate; ≥ 4-facher Anstieg	Omikron (BA.4/5)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	–

Tab. 5 | Pseudovirus-neutralisierende Antikörper (Tag 29), Per-Protocol-Immunogenicity-Population (SARS-CoV-2-negativ) in der Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna

NT50 = SARS-CoV-2-50%-Neutralisationsantikörpertiter; GMT = mittlerer geometrischer Titer; KI = Konfidenzintervall; GMR = geometric mean ratio

eine Nicht-Unterlegenheit des bivalenten Impfstoffs gegen die BA.1-Sublinie der Omikron-Variante. Gegen den Wildtyp hingegen wurde das Nicht-Unterlegenheitskriterium sowie Überlegenheitskriterium gemäß primären Cut-offs nicht erfüllt. Für **SARS-CoV-2-positive** ProbandInnen ergaben sich vergleichbare GMR-Werte (gegen Wildtyp: GMR 1,272 [95 % KI: 1,070–1,512]; gegen Omikron [BA.1]: GMR 1.898 [95 % KI: 1,499–2,403]).

In der Studie wurde zudem die **Immunantwort für unterschiedliche Subgruppen je nach Alter** und vorher **durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion** untersucht. Die gemessenen NT50-Titer gegen die derzeit zirkulierenden Sublinien BA.4/5 der Omikron-Variante sind für die entsprechenden Subgruppen in Tabelle 6 dargestellt. Zugehörige GMR wurden nicht berichtet. Gemäß den dargestellten Daten ist die Immunantwort unabhängig von Alter und Impfstoff bei seropositiven Personen höher als bei Seronegativen. In allen ProbandInnengruppen waren die BA.4/5-neutralisierenden Antikörpertiter nach bivalenter Spikevax-Impfung tendenziell höher als nach monovalenter Spikevax-Impfung, wobei die Konfidenzintervalle fast ausnahmslos überlappten. Ebenso wurden in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre für beide Impfstoffe tendenziell höhere NT50-Titer beobachtet als in der Altersgruppe der ≥ 18 bis < 65-Jährigen.

4.3 Schutzdauer

Zur Schutzdauer lässt sich anhand der Datenlage keine Aussage treffen.

Altersgruppe	SARS-CoV-2-Status	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1	Spikevax
≥ 18 bis < 65 Jahre	Negativ oder positiv	GMT 878,8 (95 % KI: 744,0 – 1.038,1) n = 254	GMT 624,2 (95 % KI: 529,7 – 735,6) n = 221
	Negativ	GMT 669,7 (95 %KI: 559,0 – 802,0) n = 194	GMT 422,5 (95 % KI: 353,9 – 504,3) n = 140
	Positiv	GMT 2.117,6 (95 % KI: 1.551,8 – 2.889,5) n = 60	GMT 1245,4 (95 % KI: 940,8 – 1.648,7) n = 78
≥ 65 Jahre	Negativ oder positiv	GMT 1.039,1 (95 % KI: 844,9 – 1.278,0) n = 173	GMT 678,8 (95 % KI: 561,3 – 820,9) n = 146
	Negativ	GMT 816,6 (95 % KI: 655,4 – 1.017,6) n = 139	GMT 588,0 (95 % KI: 482,7 – 716,3) n = 120
	Positiv	GMT 2.782,6 (95 % KI: 1.823,4 – 4.246,3) n = 34	GMT 1.374,8 (95 % KI: 731,9 – 2.582,5) n = 20

Tab. 6 | Subgruppenauswertung BA.4/5 Pseudovirus-neutralisierender Antikörper NT50-Titer in der Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna
NT50 = SARS-CoV-2-50%-Neutralisationsantikörpertiter; GMT = mittlerer geometrischer Titer; KI = Konfidenzintervall

4.4 Sicherheit

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 wurde im Vergleich zu Spikevax beurteilt. Lokale und systemische Impfreaktionen wurden über einen Zeitraum von 7 Tagen nach Verabreichung der Impfstoffdosis von den ProbandInnen erfasst (s. Tab. 7). Weitere unerwünschte Ereignisse wurden ab dem Tag der Impfung bis zum Datenschnitt (27.04.2022) erhoben (s. Tab. 8). Eine weitere Beobachtung ist geplant.

Anhand der verfügbaren Daten lässt sich eine vergleichbare Verträglichkeit bzw. ein vergleichbares Sicherheitsprofil für die gegenübergestellten Impfstoffe ableiten.

Endpunkt	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1	Spikevax
Lokale Reaktionen	347/437 (79,4 %)	279/351 (79,5 %)
Lokale Reaktionen ≥ Grad 3	15/437 (3,4 %)	12/351 (3,4 %)
Systemische Reaktionen	307/437 (70,3 %)	232/351 (66,1 %)
Systemische Reaktionen ≥ Grad 3	24/437 (5,5 %)	16/351 (4,6 %)

Tab. 7 | Lokale und systemische Reaktionen innerhalb der ersten 7 Tage nach der Auffrischimpfung in der Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna

Endpunkt	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1	Spikevax
Unerwünschte Ereignisse	98/437 (22,4 %)	111/377 (29,4 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	3/437 (0,7 %)[1]	1/377 (0,3 %)[2]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	0/437 (0 %)	1/377 (0,3 %)[3]
Myokarditis	0/437 (0 %)	1/377 (0,3 %)

Tab. 8 | Unerwünschte Ereignisse, unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienmedikation (Datenschnitt: 27.04.2022) in der Zulassungsstudie des Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 von Moderna

1 Prostatakrebs, Fraktur; **2** Spinale Osteoarthritis; **3** Unregelmäßige Herzfrequenz

4.5 Bewertung der Evidenz

Das Verzerrungsrisiko wurde mit dem *Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I) Tool[8] für alle priorisierten Endpunkte bewertet.

In der Gesamteinschätzung wurde das Verzerrungsrisiko für die **Wirksamkeitsendpunkte** (SARS-CoV-2-Infektionen, COVID-19 [unabhängig vom Schweregrad]) als *kritisch* eingeschätzt. Dies ist vorwiegend darauf zurückzuführen, dass ein nicht-randomisiertes Studiendesign angewandt wurde, aber für Gruppenunterschiede nicht adjustiert wurde. Des Weiteren wurden für die Endpunktauswertung ausschließlich Personen miteinbezogen, die zu Studienbeginn einen negativen SARS-CoV-2-Status hatten. Schwere COVID-19-Verläufe wurden nicht berichtet.

Für die **Immunogenitätsendpunkte** zur neutralisierenden Antikörperkapazität wurde das Verzerrungsrisiko als *schwerwiegend* eingestuft. Grund dafür ist, dass die Immunogenitätsauswertungen nicht für alle relevanten Kovariaten adjustiert wurden und aus der primären Analyse ebenfalls die Personen mit positivem SARS-CoV-2-Status zu Studienbeginn ausgeschlossen wurden.

Für die **Sicherheitsendpunkte** lokale und systemische Reaktionen, AE und AESI wurde das Verzerrungsrisiko als *kritisch* eingeschätzt. Auch dies geht vorwiegend auf eine fehlende Adjustierung und die vorherrschenden Gruppenunterschiede zurück.

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

5. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach GRADE zu beiden Omikron-BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffen

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.[9]

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde für die **Effektivitätsendpunkte** „SARS-CoV-2-Infektionen", „COVID-19" und „schweres COVID-19 (Hospitalisierung, Aufnahme auf Intensivstation, Tod)" als *„very low"* bewertet. Die Herabstufung erfolgte unter anderem aufgrund der je Impfstoff dargestellten Studienlimitationen. Des Weiteren liegen schwere Bedenken bzgl. der Direktheit und Übertragbarkeit der Studienevidenz vor, da die Studien zum einen nur die Fallzahlen für die zu Beginn SARS-CoV-2-negative Studienpopulation berichteten und zum anderen zum Zeitpunkt der Auswertung eine andere Sublinie der Omikron-Variante vorherrschte als derzeit. Dies lässt eine reduzierte Wirksamkeit erwarten. Darüber hinaus herrscht eine hohe Impräzision, da die Studien aufgrund ihrer kleinen Stichprobengrößen nicht ausreichend gepowert waren, um eine aussagekräftige Impfeffektivität abzuschätzen.

Für den **Immunogenitätsendpunkt** „SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper" wird die Vertrauenswürdigkeit als *„low"* eingeschätzt. Primär limitierende Faktoren stellen auch hier zum einen das festgestellte Verzerrungsrisiko und zum anderen die primäre Auswertung der SARS-CoV-2-negativen Population dar.

Für die **Sicherheitsaspekte** wurde das Vertrauen in die Evidenz für lokale und systemische Reaktionen sowie für AE, SAE und AESI beurteilt. Das Vertrauen in die vorliegende Evidenz hinsichtlich der Endpunkte der lokalen und systemischen Reaktogenität wurde als *„moderate"* bewertet. Reduzierender Faktor sind die Bedenken bzgl. der zuvor aufgeführten Verzerrungsrisiken. Für den Endpunkt AE wurde das Vertrauen in die Evidenz als *„low"* eingestuft. Zusätzlich zu den Bedenken bzgl. des beschriebenen Verzerrungsrisikos ist der ermittelte Effekt aufgrund der kleinen Stichprobe unpräzise. Für die Endpunkte SAE und AESI wurde das Vertrauen mittels GRADE als *„very low"* bewertet. Dies ist zum einen auf das vorherrschende Verzerrungsrisiko und zum anderen auf die weiten Konfidenzintervalle aufgrund der geringen Fallzahl und kleinen Stichprobe (*„imprecision"*) zurückzuführen.

6. Wirksamkeit und Sicherheit des Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffs Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 von BioNTech/Pfizer

Zur **Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit** beim Menschen des Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffs Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 von BioNTech/Pfizer liegen bislang keine Daten vor.

6.1 Immunogenität im Tiermodell

Neben den im Folgenden gezeigten Informationen liegen der STIKO weitere Daten zu dem Impfstoff vor, die jedoch noch nicht vollständig publiziert sind und daher hier nicht gezeigt werden dürfen.

Die Neutralisation von unterschiedlichen SARS-CoV-2-Varianten (Wuhan, BA.1, BA.2, BA.2.12.1 und BA.4/5) wurde im Tiermodell mittels Neutralisation (50 % *pseudovirus neutralization*-(pVNT-)Titer) untersucht. Dazu wurden je Gruppe 10 BALB/c-Mäuse in einer primären Impfserie mit 2 Dosen Comirnaty (BNT162b2; 0,5 µg) an den Tagen 0 und 21 vorgeimpft. In einem Abstand von 1 Monat nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis wurden die Mäuse entweder mit einer zusätzlichen Impfstoffdosis des monovalenten BNT162b2 BA.4/5-Impfstoffs (0,5 µg) oder des bivalenten BNT162b2+BNT162b2 BA.4/5 (je 0,25 µg) aufgefrischt. Die intramuskuläre Immunisierung der vorgeimpften BALB/c-Mäuse mit einer Dosis (0,5 µg) eines BA.4/5-Varianten adaptierten Impfstoffs als Auffrischimpfung verstärkte die

neutralisierenden Antikörperreaktionen gegen den Wuhan-Referenzstamm und gegen die Omikron-Varianten BA.1, BA.2, BA.2.12.1 und BA.4/5. Nach einer Impfung mit dem bivalenten BA.4/5-Impfstoff ist der Titeranstieg 7 Tage nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis 2,6-fach höher gegenüber BA.4/5 als nach Verabreichung des herkömmlichen Impfstoffs.

6.2 Verzerrungsrisiko

Das Verzerrungsrisiko wurde mit dem *SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation*-(SYRCLE-)Tool,[10] einem Bewertungstool für experimentelle Tierstudien, bewertet.

Da keine Daten zu klinischen Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten berichtet waren, konnte eine Bewertung ausschließlich für den Endpunkt der Neutralisierungskapazität vorgenommen werden. Das Verzerrungsrisiko für diesen Endpunkt wird als *hoch* eingeschätzt. Dies ist vorwiegend darauf zurückzuführen, dass die Methodik unvollständig berichtet ist. Es bleibt unklar, wie viele Mäuse überhaupt ins Experiment aufgenommen wurden und wie viele bis zum Studienende beobachtet werden konnten. Bisher liegen die berichteten Daten zum Teil nur als Abbildungen vor; die genauen Zahlen liegen der STIKO nicht vor.

7. Wirksamkeit und Sicherheit des Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5 von Moderna

Zur **Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit** beim Menschen des Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5 von Moderna liegen bislang keine Daten vor.

Aufgrund der in Aussicht gestellten Zulassung des Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffs Spikevax werden im Folgenden auch die diesbezüglichen Daten aus den **tierexperimentellen** Studien zur Immunogenität dargestellt, die bei der Zulassung Berücksichtigung finden werden.

7.1 Immunogenität und Challenge-Versuche im Tiermodell

Die Neutralisierungskapazität von SARS-CoV-2 wurde anhand von Tiermodellen untersucht.[11] Dazu wurden je Gruppe 8–10 K18-hACE2-Mäuse mit einer primären Impfserie (2 Dosen Spikevax) vorgeimpft. Die Mäuse waren weiblich und zum Zeitpunkt der ersten Impfstoffdosis ca. 7 Wochen alt. In einem Abstand von 31 Wochen zur primären Impfserie erhielten die Mäuse eine Auffrischimpfung (0,25 µg Dosis) mit entweder dem originären Spikevax-Impfstoff, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5.

Gegen die BA.1-Sublinie der Omikron-Variante wurde für die Impfstoffe ein 1,2-facher, 7-facher bzw. 3-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter beobachtet (Anstieg der mittleren Hemmkonzentration [EC50] von 62 auf 81 [originärer Impfstoff]; EC50 von 60 auf 413 [BA.1-adaptierter Impfstoff]; EC50 von 63 auf 190 [BA.4/5-adaptierter Impfstoff]).

Gegen die BA.4/5-Sublinien wurde ein 1,5-facher, 4,2-facher bzw. 4,5-facher Anstieg beobachtet (EC50 von 60 auf 92 [originärer Impfstoff]; EC50 von 70 auf 298 [BA.1-adaptierter Impfstoff]; EC50 von 62 auf 276 [BA.4/5-adaptierter Impfstoff]). Konfidenzintervalle wurden nicht berichtet.

Der Anstieg der neutralisierenden Antikörper bei den bivalenten Impfstoffen wurde gegen beide Varianten als statistisch signifikant angegeben.

In intratrachealen und intranasalen Challenge-Versuchen zeigen die bivalenten Impfstoffe im Vergleich zum herkömmlichen Impfstoff einen begrenzten antiviralen Effekt nach Provokation mit BA.5.

7.2 Verzerrungsrisiko

Das Verzerrungsrisiko wurde mit dem SYRCLE-Tool,[10] einem Bewertungstool für experimentelle Tierstudien, bewertet.

Es wurde eine Bewertung für den Endpunkt der Neutralisierungskapazität vorgenommen. Das Verzerrungsrisiko für diesen Endpunkt wird als *hoch* eingeschätzt. Dies ist vorwiegend darauf zurückzu-

führen, dass keine randomisierte Gruppenzuweisung und Verblindung vorgenommen wurden, nur wenige Charakteristika der Versuchstiere einschließlich ihrer Haltung beschrieben sind, die beobachteten Effekte ohne Konfidenzintervalle berichtet wurden und die Streuung in den vorhandenen Abbildungen groß ist.

8. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach GRADE zu den Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffen

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde ebenfalls mittels GRADE-Methodik bestimmt.[9]

Die Evidenz zur Neutralisierungskapazität der BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffe wird als *„very low"* eingeschätzt. Dies ist in erster Linie durch die fehlenden humanen Daten und die dadurch resultierende Indirektheit zu begründen. Des Weiteren stellen das berichtete Verzerrungsrisiko und die sehr kleine Untersuchungskohorte limitierende Faktoren dar.

9. Impfung bestimmter Personengruppen mit den Omikron-adaptierten bivalenten Impfstoffen

9.1 Kinder und Jugendliche <18 Jahre

Die BA.1-adaptierten bivalenten Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und von Moderna sowie der BA.4/5-adaptierte bivalente Impfstoff von BioNTech/Pfizer wurden – in Analogie zu den bisherigen monovalenten mRNA-Impfstoffen – ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen, auch wenn noch keine Daten für Kinder und Jugendliche im Alter <18 Jahren vorliegen. Die STIKO empfiehlt die Anwendung der genannten bivalenten Impfstoffe für Jugendliche ab 12 Jahren mit einer entsprechenden Indikation, da sie deren Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit ähnlich wie die der monovalenten Impfstoffe einschätzt.

9.2 Schwangere und Stillende

Es liegen bislang keine Daten zur Verwendung der Omikron-adaptierten bivalenten Impfstoffe bei Schwangeren vor. Basierend auf der Datenlage zu den herkömmlichen monovalenten mRNA-Impfstoffen ist jedoch von keiner direkten oder indirekten schädlichen Wirkung hinsichtlich Schwangerschaft, Entbindung oder prä- und postnataler Entwicklung auszugehen.

9.3 Personen mit einer Immundefizienz

Die Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit der Omikron-adaptierten bivalenten Impfstoffe wurden bei Personen mit Immundefizienz oder Personen unter immunsuppressiver Therapie bislang noch nicht untersucht. Wie im Fall der monovalenten Impfstoffe ist auch bei den bivalenten Impfstoffen eine reduzierte Immunogenität und Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Grad der Immundefizienz anzunehmen.

10. Impfakzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft

Seit vielen Monaten ist bekannt, dass die bisher verfügbaren Impfstoffe zwar weiterhin gut vor schweren Verläufen schützen, der Schutz vor Infektion/Transmission jedoch deutlich reduziert ist, gerade seit Auftreten der Omikron-Variante.[12–14]

Die Zulassung angepasster Impfstoffe wurde daher dringend erwartet.

Offen blieb bisher, inwiefern die Verfügbarkeit von angepassten Impfstoffen dazu führt, dass ungeimpfte Personen oder solche, die noch keine Auffrischimpfung erhalten haben, nun eine Impfung in Anspruch nehmen werden. Anhaltspunkt dafür boten Erkenntnisse aus vergangenen Studien, in denen Befragte angaben, auf die „angepassten Impfstoffe" zu warten.[15,16]

Diese Frage wurde in hypothetischen Szenarien verschiedener Studien untersucht. Die neuesten Daten stammen von Ende August 2022 aus der COSMO-Studie, an der 998 Personen aus einem Onlinepanel im Alter von 18–74 Jahren teilgenommen haben. Sie wurden sowohl zu ihrer allgemeinen Impfbereitschaft befragt als auch dazu, wie sie entscheiden würden, wenn die Impfung für sie empfohlen wäre und sie nächste Woche die Möglichkeit hätten, sich mit einem der bisher verfügbaren oder mit einem angepassten Impfstoff impfen zu lassen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Impfbereitschaft bei ungeimpften Personen unabhängig vom Impfstoff generell sehr niedrig ausfällt. Die hypothetische Verfügbarkeit der angepassten Impfstoffe hat die Impfbereitschaft Ungeimpfter also nicht gesteigert. Im Gegensatz dazu sind Personen, die sich bereits häufiger haben impfen lassen, eher bereit, dies auch erneut zu tun und präferieren dafür die neuen, angepassten Impfstoffe. Die allgemeine Impfbereitschaft, d. h. ohne Differenzierung nach bestimmten Impfstoffen, hat sich im Vergleich zu den Vorerhebungen nicht verändert (vgl. COSMO Welle 64–67). Die nun bzw. demnächst zur Verfügung stehenden angepassten Impfstoffe haben bisher also noch nicht zu einer Steigerung der allgemeinen Impfbereitschaft geführt.[17]

Interessant ist, dass in der COSMO-Studie Personen mit hybrider Immunität und drei Ereignissen (z. B. zwei Impfungen, eine Infektion) weitere Impfungen eher ablehnen als Personen mit ausschließlicher Immunität durch Impfungen. Diese niedrigere Impfbereitschaft von Personen mit hybrider Immunität gilt sowohl für die bisher verfügbaren als auch die angepassten Impfstoffe.[17]

Die bisherigen Daten lassen vermuten, dass die angepassten Impfstoffe vor allem für bereits geimpfte Personen Anreiz sein könnten, um Impflücken zu schließen und z. B. Auffrischimpfungen durchführen zu lassen.

11. Fazit und Impfempfehlung

Die Europäische Kommission hat am 02.09.2022 die Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe der Firmen BioNTech/Pfizer (Comirnaty Original/Omicron BA.1) und Moderna (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1) zur Auffrischimpfung ab dem Alter von 12 Jahren zugelassen. Für die gleiche Altersgruppe erfolgte am 13.09.2022 die Zulassung eines weiteren Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffs der Firma BioNTech (Comirnaty Original/Omicron BA.4/5). Die Zulassung des bivalenten BA.4/5-Impfstoffs der Firma Moderna steht noch aus, wird aber ebenfalls in Kürze erwartet.

Die Zulassungen erfolgten auf Grundlage von Daten zur Immunogenität (Antikörperbildung) und zur Sicherheit sowie auf der Basis von tierexperimentellen Studien. Bisher liegen noch keine aussagekräftigen Daten zur klinischen Wirksamkeit beim Menschen vor. Die STIKO bedauert es außerordentlich, dass trotz der Bedeutung der Impfstoffe zur Pandemiebekämpfung und deren großen Absatzmarktes diese Daten nicht erhoben oder nicht zur Verfügung gestellt wurden, obwohl dies grundsätzlich möglich gewesen wäre.

Die Neutralisationstiter gegenüber den Omikron-Varianten waren in den Studien am Menschen beider Hersteller nach Verabreichung der **BA.1-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe** etwas höher als nach Gabe der herkömmlichen monovalenten Impfstoffe, die auf dem ursprünglichen SARS-CoV-2-Wuhan Stamm (auch „SARS-CoV-2-Wildtyp“ bzw. „Original“ genannt) beruhen. In der Studie von Moderna lagen in allen untersuchten Altersgruppen (auch bei den ≥ 65-Jährigen) die Neutralisationstiter nach Gabe der adaptierten Impfstoffe höher als nach Gabe der herkömmlichen Impfstoffe, vor allem wenn Probanden mit und ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion gemeinsam betrachtet wurden. Für den Comirnaty-Impfstoff liegen keine differenzierten Auswertungen nach Altersgruppen vor.

Für die **BA.4/5-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe** sind von beiden Herstellern lediglich Daten aus dem Mausmodell und keine Daten aus Anwendungen beim Menschen verfügbar. Für den Spikevax-Impfstoff wird ein etwas höherer Anstieg von neutralisierenden Antikörpern gegen die BA.4/5-Sublinien nach Anwendung des BA.4/5-adaptierten Impfstoffs im Vergleich zum herkömmlichen Impfstoff berichtet.

Insgesamt lassen die Immunogenitätsdaten erwarten, dass die Omikron-adaptierten bivalenten Impfstoffe einen besseren Schutz vor Infektion und Erkrankung bieten könnten. Die mögliche höhere Wirksamkeit lässt sich jedoch aktuell nicht mit klinischen Daten beim Menschen belegen. Wie groß der Unterschied in der Schutzwirkung gegenüber SARS-CoV-2-Infektion, COVID-19 und schweren COVID-19-Verläufen ist, ist derzeit nicht bekannt. Aus der Fortführung der Zulassungsstudien sind aufschlussreiche Daten zur klinischen Wirksamkeit nur eingeschränkt zu erwarten, da in die Studien-

arme nur jeweils 163–437 Teilnehmende eingeschlossen waren. Die STIKO fordert ausdrücklich Postmarketing-Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der Varianten-adaptierten Impfstoffe. Klinische Wirksamkeitsdaten aus der Anwendung werden erst mit einigem Zeitverzug verfügbar sein. Die STIKO wird diese Daten umgehend bewerten und ggf. ihre Empfehlung anpassen.

Die STIKO empfiehlt, für **Auffrischimpfungen ab 12 Jahren vorzugsweise einen der zugelassenen und verfügbaren Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe** einzusetzen. Dies gilt sowohl für die BA.1- als auch für die BA.4/5-adaptierten Impfstoffe, da beide im Vergleich zu den bisherigen monovalenten mRNA-Impfstoffen eine verbesserte Antikörperantwort gegenüber verschiedenen Omikron-Varianten auslösen und gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtypstamm (Wuhan) eine gleichbleibend gute Antikörperantwort erzielen. Da die Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe auch die mRNA des Spikeproteins des Wuhan-Stamms beinhalten, ist trotz der limitierten Datenlage anzunehmen, dass die bivalenten Impfstoffe ebenso wie die herkömmlichen monovalenten Impfstoffe Schutz vor schweren Infektionen, Hospitalisierung und Tod durch jede der bisher aufgetretenen SARS-CoV-2-Varianten vermitteln. **Die STIKO geht davon aus, dass besonders Personen, die während der seit Dezember 2021 laufenden Omikronwelle noch keine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, von einer Auffrischimpfung mit einem Omikron-adaptierten Impfstoff profitieren**, da diese Personen eine weniger breite Immunantwort hinsichtlich varianter Spikeproteine von Omikron besitzen dürften.

Da für die Omikron-adaptierten Impfstoffe dieselbe mRNA-Plattform wie bei den herkömmlichen Impfstoffen verwendet wurde und die Immunantwort auch bei den adaptierten Impfstoffen aus einer Auseinandersetzung mit dem Spikeprotein von SARS-CoV-2 resultiert, schätzt die STIKO die neuen bivalenten Impfstoffe trotz der begrenzten klinischen Studiendaten als sicher und gut verträglich ein.

Primäres **Ziel** der COVID-19-Impfung ist unverändert die **Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe**. Entscheidender als die Wahl des konkreten Impfstoffs ist nach Ansicht der STIKO die **generelle Akzeptanz und Umsetzung der COVID-19-Impfempfehlungen**, insbesondere der Auffrischimpfungen. Nach Ergebnissen aktueller Befragungen ist zu erwarten, dass die Akzeptanz der COVID-19-Auffrischimpfung durch die Verfügbarkeit adaptierter Impfstoffe leicht gesteigert werden könnte.

Die bisherigen monovalenten mRNA-Impfstoffe können weiterhin auch für Auffrischimpfungen eingesetzt werden, da sie sich in der gesamten Pandemie bewährt haben und unverändert vor schweren COVID-19-Verläufen schützen, auch wenn diese durch aktuell dominierende Omikron-Varianten verursacht sind.

Für alle Personen ab dem Alter von 12 Jahren ist eine Auffrischimpfung (3. Impfung) ≥ 6 Monate nach abgeschlossener Grundimmunisierung empfohlen. **Für folgende Personengruppen wird darüber hinaus eine weitere Auffrischimpfung (zumeist 4. Impfung)** im Abstand von ≥ 6 Monaten zum vorangegangenen immunologischen Ereignis (Impfung oder SARS-CoV-2-Infektion) **empfohlen** (siehe 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO):

- Personen ab dem Alter von 60 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 5 Jahren mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung, insbesondere Immundefizienz

Viele Personen der Indikationsgruppen haben bereits die indizierten Auffrischimpfungen erhalten. Darüber hinaus sind weitere Auffrischimpfungen derzeit in der Regel nicht empfohlen.

Abhängig von bisher erfolgten SARS-CoV-2-Antigenexposition (Infektion/Impfung) kann es bei besonders gefährdeten Personen (z. B. Hochbetagten, BewohnerInnen von Altenpflegeheimen, Immun-

defizienten) sinnvoll sein, nach dem 4. Ereignis (z. B. 2. Auffrischimpfung) noch eine weitere Impfstoffdosis zu verabreichen. Auch hierfür gilt der 6-Monatsabstand zur letzten Infektion oder Impfung. Die Indikation sollte unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands und der Gefährdung individuell durch die behandelnden ÄrztInnen getroffen werden. Auch für die Auffrischimpfung von Immundefizienten wird ein Omikron-adaptierter bivalenter mRNA-Impfstoff in der zugelassenen Dosierung empfohlen.

Bei der **Wahl des Impfstoffes zur Auffrischimpfung** ist zu berücksichtigen, dass die Verwendung von **Spikevax und Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1** erst ab dem Alter von 30 Jahren empfohlen ist. Ab dem Alter von 12 Jahren und in der Schwangerschaft kann bei gegebener Indikation Comirnaty oder Comirnaty Original/Omicron BA.1 oder Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 angewendet werden.

Die Auffrischimpfung sollte im **Abstand von ≥ 6 Monaten** zum vorangegangenen immunologischen Ereignis (Infektion oder Impfung) verabreicht werden (s. Kerndokument, Tab. 7). Da die für die Omikron-Variante adaptierten Impfstoffe nur für die Auffrischimpfung >12 Jahren zugelassen sind, müssen für die **Grundimmunisierung** in allen Altersgruppen und **für die Auffrischimpfung im Alter von 5–11 Jahren** mit einer entsprechenden Indikation weiterhin die jeweils für die Altersgruppe empfohlenen und zugelassenen, herkömmlichen **monovalenten Impfstoffe** verwendet werden.

Literatur

1 Khoury DS, Docken SS, Subbarao K, Kent SJ, Davenport MP, Cromer D. Predicting the efficacy of variant-modified COVID-19 vaccine boosters; Preprint vom 26.08.2022 verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.25.22279237v1 (zuletzt aufgesucht am 20.09.2022)

2 Robert Koch Institut. Anzahl und Anteile von VOC und VOI in Deutschland; online verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/VOC_VOI_Tabelle.xlsx?__blob=publicationFile (zuletzt aufgesucht am 16.09.2022)

3 Robert Koch Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 15.09.2022; online verügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-09-15.pdf?__blob=publicationFile

4 Swanson K. Pfizer/BioNTech COVID-19 Omicron-Modified Bivalent Vaccine. Online verfügbar unter https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-09-01/07-COVID-Swanson-508.pdf (zuletzt aufgesucht am 15.09.2022)

5 BioNTech. A Study to Learn About New COVID-19 RNA Vaccine Candidates as a Booster Dose in COVID-19 Vaccine-Experienced Healthy Individuals. Study details online avainlable on https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05472038?term=c4591044&draw=2&rank=1 (zuletzt aufgesucht am 16.09.2022)

6 Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2022.

7 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. New England Journal of Medicine. 2020;384(5):403-16.

8 Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919.

9 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. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):383-94.

10 Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW.

SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol. 2014;14(1):43.

11 Scheaffer SM, Lee D, Whitener B, Ying B, Wu K ea. Bivalent SARS-CoV-2 mRNA vaccines increase breadth of neutralization and protect against the BA.5 Omicron variant. Preprint vom 13.09.2022 verfügbar unter https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.09.12.507614v1 (zuletzt aufgesucht am 16.09.2022)

12 Külper-Schiek W, Piechotta V, Pilic A, Batke M, Dreveton LS, Geurts B, et al. Facing the Omicron variant-how well do vaccines protect against mild and severe COVID-19? Third interim analysis of a living systematic review. Front Immunol. 2022;13:940562.

13 Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, Christiansen LE, Mølbak K, Møller CH, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households; Preprint vom 30.01.2022 verfügbar unter https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.28.22270044v1 (zuletzt aufgesucht am 28.02.2022)

14 Jalali N, Brustad HK, Frigessi A, MacDonald EA, Meijerink H, Feruglio SL, et al. Increased household transmission and immune escape of the SARS-CoV-2 Omicron variant compared to the Delta variant: evidence from Norwegian contact tracing and vaccination data. Preprint vom 18. Februar 2022 verfügbar unter https://assets.researchsquare.com/files/rs-1370541/v1/d6fdd50d-4d26-4f2d-82b8-f11087a378bc.pdf?c=1645212380 (zuletzt aufgesucht am 03.05.2022)

15 Schmid-Küpke N, Neufeind J, Siedler A, Wichmann O.COVIMO-Studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland. Robert Koch-Institut; 2022. Online verfügbar unter https://www.rki.de/covimo (zuletzt aufgesucht am 15.09.2022)

16 Robert Koch-Institut. KROCO – Krankenhausbasierte Online-Befragung zur COVID-19-Impfung. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/KROCO.html (zuletzt aufgesucht am 15.09.2022)

17 Betsch C, Korn L, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al., COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 67 [Data set]. Online verfügbar unter: https://projekte.uni-erfurt.de/cosmo2020/web/summary/66-67/ (zuletzt aufgesucht am 15.09.2022)

Autorinnen und Autoren

[a] Dr. Vanessa Piechotta | [a] Dr. Sabine Vygen-Bonnet | [a] Dr. Judith Koch | [d] Prof. Dr. Reinhard Berner | [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 | [e] Prof. Dr. Leif Erik Sander | [a] Nora Schmid-Küpke | [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] Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Dresden
[e] Charité – Universitätsmedizin Berlin

Korrespondenz: STIKO-Geschaeftsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Piechotta V, Vygen-Bonnet S, Koch J, Berner R, 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, Schmid-Küpke N, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Auffrischimpfung von Personen ≥ 12 Jahren mit einem Omikron-BA.1- oder einem Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoff

Epid Bull 2022;40:21-34 | DOI 10.25646/10657.2

Interessenkonflikt

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

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen ≥ 18 – 50 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Valneva

1. Hintergrund

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat am 23.06.2022 die Standardmarktzulassung des Impfstoffes COVID-19-Impfstoff Valneva (VLA2001) der Firma Valneva für Personen im Alter von 18 – 50 Jahren zur Grundimmunisierung empfohlen. Die entsprechende Zulassung durch die Europäische Kommission erfolgte am darauffolgenden Tag (24.06.2022).

COVID-19-Impfstoff Valneva ist ein aufgereinigter, inaktivierter und adjuvantierter Ganzvirusimpfstoff auf Grundlage des Wildtypstamms (Wuhan) von SARS-CoV-2. Als Adjuvantien dienen Alum (Aluminiumhydroxide) sowie CpG1018, ein Oligodesoxynukleotid, welches einen relativ hohen Anteil an Cytidin-Phosphor-Guanosin-(CpG-)Motiven beinhaltet und den Toll-ähnlichen Rezeptor TLR9 stimuliert.

Der Impfstoff enthält ganze, inaktivierte SARS-CoV-2-Viruspartikel mit konservierten Hüll- und Strukturproteinen, die aufgrund der Inaktivierung nicht mehr vermehrungsfähig sind und somit auch kein COVID-19 auslösen können. Die zwei beigefügten Adjuvantien stimulieren Zellen des angeborenen Immunsystems und verstärken dadurch die humorale und zelluläre Immunantwort gegen die Bestandteile der Viruspartikel.[1]

Verabreicht wird der COVID-19-Impfstoff Valneva als intramuskuläre Injektion in 2 Impfstoffdosen à 33 Antigeneinheiten (AU, in je 0,5 ml) im Abstand von mindestens 28 Tagen (4 Wochen). Nach der Verabreichung lösen sowohl das Spikeprotein von SARS-CoV-2 als auch andere virale Antigene die Produktion von virusneutralisierenden und anderen funktionellen Antikörpern sowie eine zelluläre Immunantwort (Typ 1-T-Helferzellen, Th1) aus.[2]

Im Vergleich zu anderen COVID-19-Impfstoffen (z. B. mRNA- oder proteinbasierte Impfstoffe), die nur das Spike-Antigen beinhalten, hat COVID-19-Impfstoff Valneva den Vorteil, grundsätzlich alle Virusantigene von SARS-CoV-2 zu präsentieren und so möglicherweise eine breitere Immunantwort hervorzurufen.

Der inaktivierte Ganzvirusimpfstoff COVID-19-Impfstoff Valneva wies in der klinischen Phase-I/II-Studie zur Dosisfindung insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil auf. Es wurden in dieser Studie wie auch in vorangegangenen Toxizitätsstudien keine Sicherheitssignale festgestellt,[3,4] die einen Abbruch der Studien erfordert hätten. Die Immunogenitätsdaten aus der klinischen Phase-I/II-Studie (Hochdosisgruppe) zeigten in den Seren von Geimpften und von an COVID-19 Erkrankten vergleichbare neutralisierende Antikörperkonzentrationen.[1] Insgesamt waren die Ergebnisse der klinischen Phase-I/II-Studie sowie vorrangegangener Studien (Tiermodelle) ausreichend aussagekräftig, um den COVID-19-Impfstoff Valneva in einer klinischen Phase-III-Studie weiter zu untersuchen.[3–6]

Die STIKO hat die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von COVID-19-Impfstoff Valneva geprüft.

2. Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von COVID-19-Impfstoff Valneva wurde in der **COV-COMPARE Studie** (NCT04864561) untersucht.[5,6] COV-COMPARE ist eine an Erwachsenen (≥18 Jahre) durchgeführte multizentrische randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie wurde im Vereinigten Königreich durchgeführt. Studienteilnehmende in einem Alter von ≥30 Jahren wurden in einem Verhältnis von 2:1 zum Zwecke einer Grundimmunisierung (2 Impfstoffdosen im Abstand von 28 Tagen) mit COVID-19-Impfstoff Valneva (n=1.977) oder Vaxzevria (n=995) eingeteilt.

Studienteilnehmenden im Alter von ≥18 bis <30 Jahren wurde ausschließlich eine Grundimmunisierung mit COVID-19-Impfstoff Valneva (n=1.040) zugewiesen, da Vaxzevria im Studienzeitraum in der Altersgruppe im Vereinigten Königreich nicht empfohlen war.

Personen mit einer akuten Erkrankung, Immundefizienz oder unter immunsuppressiver Therapie, Allergien gegen Inhaltsstoffe der Impfstoffe sowie Schwangere wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Rekrutierung der Teilnehmenden fand zwischen dem 28.04. und 03.06.2021 statt, als im Vereinigten Königreich die besorgniserregenden Virusvarianten (Variants of Concern, VOC) Alpha und Delta dominierten. Eine erste Interimsanalyse zur Auswertung der Immunogenität und Sicherheit war nach 43 Tagen angesetzt. Weitere Auswertungen waren nach Tag 208 und nach Studienabschluss der letzten Teilnehmenden geplant. Zum Zeitpunkt der Berichterstattung lag die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 151,4 Tagen (Standardabweichung [SD] 19,3).

Die Charakteristika der Studienteilnehmenden sind im Anhang dargestellt.

2.1 Wirksamkeit

2.1.1 Vakzineeffektivität

Da in der COV-COMPARE Studie[6] ein weiterer COVID-19-Impfstoff als aktive Kontrolle gewählt wurde, **ist eine Ermittlung der absoluten Vakzineeffektivität (VE) nicht möglich**. Bis zum letzten Datenschnitt nach 151,4 Tagen wurden Teilnehmende, die COVID-19-assoziierte Symptome entwickelten (d. h. Fieber, Kurzatmigkeit sowie leichtere Symptome [z. B. Halsschmerzen, Schüttelfrost, Husten, Körperschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, laufende Nase, Übelkeit oder Durchfall]), angewiesen, einen PCR-Test durchzuführen. Insgesamt wurden **88 (4,9 %)** COVID-19-Fälle **in der COVID-19-Impfstoff Valneva-Gruppe (≥30 Jahre) und 42 (4,5 %)** COVID-19-Fälle **in der Vaxzevria-Gruppe** berichtet **(Hazard Ratio [HR] 0,98; 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,68–1,42).** Für die <30-Jährigen wurden 69 (7,3 %) COVID-19-Fälle berichtet. Schwere COVID-19-Verläufe waren in keiner Gruppe aufgetreten.

2.1.2 Immunogenität

2.1.2.1 Primäre Analyse

Zur Ermittlung der Immunogenität wurden aus der randomisierten Studienpopulation (Teilnehmende ≥30 Jahren) Stichproben von Personen gezogen, die zu Studienbeginn seronegativ waren. Alle Personen mit stattgehabter SARS-CoV-2-Infektion wurden dementsprechend ausgeschlossen. An Tag 43 (14 Tage nach der 2. Impfstoffdosis) wurden Blutproben für die Erhebung der Immunogenitätsdaten (humorale und zelluläre Immunantwort) gewonnen und anschließend analysiert (s. Tab. 1). Die primären Endpunkte, d. h. Überlegenheit in den neutralisierenden Antikörpertitern und Nicht-Unterlegenheit bei der Serokonversionsrate (Abweichung +/–10%) gegenüber der Vergleichsgruppe, wurden vom COVID-19-Impfstoff Valneva erfüllt.[6]

Der geometrische mittlere neutralisierende Antikörpertiter (*geometric mean titre*, GMT) in ProbandInnen <30 Jahre lag an Tag 43 bei 1.043,4 (95 % KI: 926,6–1.174,9) und war damit signifikant höher als bei den ≥30-Jährigen (GMT ratio 1,3 [95 % KI: 1,1–1,5]). Dementsprechend wurde auch in der Altersgruppe der <30-Jährigen das definierte Nicht-Unterlegenheitskriterium erfüllt. Ebenfalls wurden höhere IgG-Antikörpertiter beobachtet (GMT in <30-Jährigen: 3.121,5 [95 % KI: 2.699,3–3.609,7]; GMT ratio 1,3 [95 % KI: 1,1–1,6]). Daten zur zellulären Immunantwort wurden für diese Altersgruppe nicht berichtet.[6]

2.1.2.2 Post-hoc Analysen zur Kreuzneutralisierung gegenüber besorgniserregenden Virusvarianten (Variants of Concern, VOC)

Nach Auftreten der VOC wurden *post-hoc* Analysen an Seren von ProbandInnen der Zulassungsstudie, die 2 Impfstoffdosen von entweder COVID-19-Impfstoff Valneva (n=99) oder Vaxzevria (n=100) erhalten hatten, mittels Pseudovirus-Neutralisationstest durchgeführt.[7] Die Antikörpertiter sowie die Serokonversionsraten wurden für beide Impfstoffgruppen für den Wildtyp (B.1-Linie), die Delta- (B.1.617) und die Omikron-Variante (BA.1) angegeben (s. Tab. 2). Die Neutralisationskapazität gegen die Sublinie BA.1 der Omikron-Variante war gegenüber dem Wildtyp deutlich reduziert. Für weitere Sublinien der Omikron-Variante sind keine Daten nach

Immunogenitätsendpunkt	COVID-19-Impfstoff Valneva	Vaxzevria	Relativer Effekt
Humorale Immunantwort[1]			
SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörpertiter gegen den Wildtyp (ND50)	GMT 803,5 (95 % KI: 748,48–862,59)	GMT 576,6 (95 % KI: 543,59–611,66)	GMT ratio 1,39 (95 % KI: 1,25–1,56)
SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper: Serokonversionsrate[2] gegen den Wildtyp	n = 444/456 (97,4 %; 95 % KI: 95,4–98,6 %)	n = 444/449 (98,9 %; 95 % KI: 97,4–99,6 %)	Unterschied –1,5 % (95 % KI: –3,3–0,2; kein signifikanter Unterschied, p = 0,09)
IgG-Antikörpertiter	GMT 2.361,7 (95 % KI: 2.171,08–2.569,11)	GMT 2.126,4 (95 % KI: 1.992,42–2.269,45)	k. A.
IgG-Antikörper-Serokonversionsrate[2]	447 (98,0 %)	445 (98,9 %)	95 % KI für einen Unterschied: –2,5–0,7 %
Zelluläre Immunantwort[3]			
Reaktivität gegen Spikeprotein (N Terminus)	38/74 (51,4 %)	58/74 (78,4 %)	k. A.
Reaktivität gegen Spikeprotein (C Terminus)	32/74 (43,2 %)	43/74 (58,1 %)	k. A.
Reaktivität gegen Spikeprotein (Gesamt)	55/74 (74,3 %)	64/74 (86,5 %)	k. A.
Reaktivität gegen Nukleokapsidprotein	34/74 (45,9 %)	1/74 (1,4 %)[4]	k. A.
Reaktivität gegen Membranprotein	15/74 (20,3 %)	0/74 (0 %)[4]	k. A.

Tab. 1 | Humorale und zelluläre Immunantwort in Studienteilnehmenden ≥ 30 Jahren

GMT = geometric mean titer; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; RR = risk ratio
1 Der Neutralisationstiter wurde als ND50 ausgedrückt, d. h. als die Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus im Vergleich zur Negativkontrolle neutralisiert werden. Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze (ND50 = 62; d. h. Titer < 62) wurden durch *lower limit of quantification* (LLOQ)/2 = 31 ersetzt. Bei Ergebnissen, die als ND50 > SDUL angegeben sind, wurden die angegebenen Werte durch die höchste getestete Probenverdünnung (SDUL) ersetzt. **2** Die Serokonversionsrate wurde als 4-facher Anstieg der Titer im Vergleich zur Baseline definiert. **3** Die zelluläre Immunität gegen das Spikeprotein, Nukleokapsidprotein und Membranprotein wurde mit T-Spot Discovery SARS-CoV-2 (Oxford Immunotec, UK) untersucht. T-Zell-Reaktionen wurden als reaktiv eingestuft, wenn 6 oder mehr *Spot Forming Units* (SFU) pro $2x10^5$ peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) vorhanden waren, nachdem die Kontrollzellzahlen abgezogen wurden. **4** Unstimmigkeiten in der Berichterstattung: Im Preprint-Artikel sowie im Appendix 2 der publizierten Version sind die Daten wie in der Tabelle aufgeführt berichtet; im Volltext des publizierten Artikels wurde hingegen angegeben, dass 0/74 ProbandInnen der Vaxzevria-Gruppe eine Reaktion gegen das Nukleokapsidprotein zeigten und 1/74 ProbandInnen gegen das SARS-CoV-2-Membranprotein.

Grundimmunisierung berichtet. Immunogenitätsdaten nach der 1. Auffrischimpfung sind in Kapitel 5 dargestellt.

2.1.3 Schutzdauer

Zur Schutzdauer lässt sich anhand der Datenlage keine Aussage treffen. Die Schutzdauer wird in der klinischen Studie weiter ermittelt.[5,7]

2.2 Sicherheit

Zur Evaluation der Sicherheit des COVID-19-Impfstoffs Valneva wurden alle ProbandInnen eingeschlossen, die im Rahmen der Studie mindestens 1 Impfstoffdosis (COVID-19-Impfstoff Valneva oder Vaxzevria) erhalten hatten.[6] **Unerwünschte Ereignisse** (*adverse events,* AE), einschließlich schwerwiegender Ereignisse (*severe adverse events,* SAE) und Ereignisse von besonderem Interesse (*adverse events of special interest,* AESI), wurden bislang bis zu dem Datenschnitt der Immunogenitätsauswertung (d. h. Tag 43) berichtet. Lokale und systemische Ereignisse wurden über ein Symptomtagebuch jeweils für 7 Tage nach jeder Impfstoffdosis abgefragt. Die Anzahl der ProbandInnen, die im Beobachtungszeitraum mindestens ein Ereignis hatten, ist je Interventionsgruppe und Endpunkt in Tabelle 3 dargestellt.

Variante	Impfstoff	GMT[1]	Serokonversionsrate
Wildtyp	COVID-19-Impfstoff Valneva	32,9	84 %
	Vaxzevria	31,4	90 %
Delta	COVID-19-Impfstoff Valneva	15,6	70 %[2]
	Vaxzevria	3,96	38 %[2]
Omikron (BA.1)	COVID-19-Impfstoff Valneva	k. A.[3]	14 %
	Vaxzevria	k. A.[3]	3 %

Tab. 2 | Kreuzneutralisierung gegenüber verschiedener Virusvarianten

k. A. = keine Angabe; GMT = geometric mean titer
1 Die Streuung ist in Form von Abbildungen präsentiert, Konfidenzintervalle sind daraus nicht eindeutig ablesbar. **2** Näherungswert, da prozentuales Ansprechen nur grafisch dargestellt. **3** Nur grafisch dargestellt. Deutlich unterhalb des GMT gegen den Wildtyp und die Delta-Variante.

Aus dem Vergleich der randomisierten Studienpopulation (Teilnehmende ≥ 30 Jahre) ist zu schließen, dass eine Impfung mit COVID-19-Impfstoff Valneva im Vergleich zur Impfung mit Vaxzevria zu einem geringeren Risiko für Lokalreaktionen (Risk Ratio [RR] 0,80 [95 % KI: 0,78–0,83]), systemische Reaktionen (RR 0,77 [95 % KI: 0,74–0,80]) und AE (RR 0,90 [95 % KI: 0,89–0,92]) führt. Aufgrund der geringen Ereigniszahl ist für die Endpunkte SAE (RR 1,01 [95 % KI: 0,25–4,02]) und AESI (RR 0,25 [95 % KI: 0,02–2,77]) keine Aussage möglich.

Die in der Gesamtpopulation am häufigsten aufgetretenen **Lokalreaktionen** waren Druckempfindlichkeiten (74,4 %), Schmerzen (52,9 %) und Juckreiz (6,5 %). Die am häufigsten aufgetretenen **systemischen Reaktionen** waren Fatigue (59,2 %), Kopfschmerzen (46,9%) und Muskelschmerzen (45,6%).[6]

2.3 Bewertung der Evidenz

2.3.1 Verzerrungsrisiko

Das Verzerrungsrisiko (*risk of bias*) wurde mit dem *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2)[8] für alle priorisierten Endpunkte bewertet.

In der Gesamteinschätzung wurde das Verzerrungsrisiko für die **Wirksamkeitsendpunkte** „COVID-19-Erkrankung (mild bis schwer)“ und „schwere COVID-19-Verläufe“ mit „*some concerns*“ eingeschätzt. Dies ist vorwiegend darauf zurückzuführen, dass Personen in der Analyse bzw. der Berichterstattung unerklärlich fehlten.

Für die **Immunogenitätsendpunkte** zur neutralisierenden Antikörperkapazität wurde das Verzerrungsrisiko als „*high*“ eingestuft. Grund dafür ist, dass die Immunogenitätsauswertungen nur an einer Teilmenge der Studienpopulation und nur zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurden.

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. 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.

2.3.2 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. 4).[9]

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde für die **Effektivitätsendpunkte** „COVID-19 (mild bis schwer)“ und „schweres COVID-19 (Hospitalisierung, Aufnahme auf Intensivstation, Tod)“ als „*low*“ und „*very low*“ bewertet. Die Herabstufung erfolgte unter anderem aufgrund der im vorherigen Abschnitt dargestellten Studienlimitationen. Des Weiteren herrschen schwere Bedenken bzgl. der Direkt-

Endpunkt	COVID-19-Impfstoff Valneva Altersgruppe: ≥ 18 bis < 30 Jahre n = 1.040	COVID-19-Impfstoff Valneva Altersgruppe: ≥ 30 Jahre n = 1.977	Vaxzevria Altersgruppe: ≥ 30 Jahre n = 995
SAE[1]	2 (0,2 %)	6 (0,3 %)	3 (0,3 %)
AESI[1,2]	2 (0,2 %)	1 (0,1 %)	2 (0,2 %)
AE[1]	963 (92,6 %)	1.755 (88,8 %)	976 (98,1 %)
Lokalreaktionen[3]	841 (80,9 %)	1.448 (73,2 %)	906 (91,1 %)
Systemische Reaktionen[3]	800 (76,9 %)	1.387 (70,2 %)	906 (91,1 %)

Tab. 3 | Unerwünschte Ereignisse und Impfstoffreaktionen

AE = Unerwünschte Ereignisse *(adverse events)*; AESI = Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *(adverse events of special interest)*; SAE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse *(serious adverse events)*
1 Bis zu Tag 43. **2** Definiert als Komplikationen im Zusammenhang mit COVID-19 aufgrund des theoretischen Risikos einer Krankheitsverstärkung sowie immunvermittelte spontane Reaktionen aufgrund der Zugabe des Adjuvans (s. auch Appendix 1 der publizierten Studie für eine ausführliche Liste aller vom Hersteller definierten AESI[6]). **3** Personen mit lokalen/systemischen Reaktionen innerhalb von 7 Tagen nach 1. oder 2. Impfstoffdosis.

Endpunkte	Erwartete absolute Effekte* (95 % KI)		Relativer Effekt (95 % KI)	Anzahl der Teilnehmenden (Studien)	Vertrauen in die Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Risiko mit Vaxzevria	Risiko mit COVID-19-Impfstoff Valneva				
SARS-CoV-2-Infektionen	Endpunkt nicht erhoben			(0 RCT)	–	Endpunkt nicht erhoben
COVID-19-Nachbeobachtung: Mittel 151,4 Tage	Geringes Risiko		HR 0,98 (0,68 – 1,42)	2.735 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Niedrig[a,b]	COVID-19-Impfstoff Valneva kann im Vergleich zu Vaxzevria zu einem geringen bis gar keinem Unterschied auf das Risiko einer COVID-19 führen.
	44 pro 1.000	43 pro 1.000 (30 – 62)				
Schweres COVID-19 (inkl. Hospitalisierungen, ITS-Aufnahmen, Todesfälle)	Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 151,4 Tagen waren in beiden Gruppen keine Fälle einer schweren COVID-19 aufgetreten.			2.735 (1 RCT)	⊕◯◯◯ Sehr niedrig[a,b,c]	Die Evidenz ist sehr unsicher bezüglich des Effekts von COVID-19-Impfstoff Valneva auf das Risiko eines schweren COVID-19-Verlaufs.
SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörpertiter (Wildtyp)	Der gometrische mittlere SARS-CoV-2 neutralisierende ND 50-Antikörpertiter (Wildtyp) betrug 576.6	MD 226,9 höher (160,63 höher bis 293,17 höher)	–	990 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Niedrig[b,d]	COVID-19-Impfstoff Valneva erhöht im Vergleich zu Vaxzevria die Titer der SARS-CoV-2 neutralisierenden Antikörper gegen den Wildtyp.
SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper Serokonversionsrate (Wildtyp) bewertet als: ≥ 4-facher Anstieg	989 pro 1.000	969 pro 1.000 (959 – 989)	RR 0,98 (0,97 – 1,0)	905 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Niedrig[b,d]	COVID-19-Impfstoff Valneva führt im Vergleich zu Vaxzevria zu einem geringen bis gar keinem Unterschied in der Serokonversionsrate von neutralisierenden Antikörper gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp.
SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper Serokonversionsrate (Omikron) bewertet als: ≥ 4-facher Anstieg	Die Serokonversionsrate gegen die Omikron-Variante betrug 14 % in der COVID-19-Impfstoff Valneva-Gruppe und 3 % in der Vaxzevria-Gruppe. GMT und Streuungsmaße sind nur grafisch dargestellt (Abb. 14 im Hersteller-Dossier). Der Unterschied zwischen den Impfstoffen wurde als statistisch nicht signifikant angegeben.			199 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderat[d]	COVID-19-Impfstoff Valneva führt im Vergleich zu Vaxzevria wahrscheinlich zu einer etwas höheren Serokonversionsrate von SARS-CoV-2 neutralisierenden Antikörper gegen die Omikron-Variante.
Unerwünschte Ereignisse	981 pro 1.000	883 pro 1.000 (873 – 902)	RR 0,90 (0,89 – 0,92)	2.972 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderat[e]	COVID-19-Impfstoff Valneva führt im Vergleich zu Vaxzevria wahrscheinlich zu weniger unerwünschten Ereignissen.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	3 pro 1.000	3 pro 1.000 (1 – 12)	RR 1,01 (0,25 – 4,02)	2.972 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderat[g]	COVID-19-Impfstoff Valneva führt im Vergleich zu Vaxzevria wahrscheinlich zu einem geringen bis gar keinem Unterschied bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	2 pro 1.000	1 pro 1.000 (0 – 6)	RR 0,25 (0,02 – 2,77)	2.972 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Niedrig[e,f,g]	Die Evidenz ist sehr unsicher bezüglich des Effekts von COVID-19-Impfstoff Valneva auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse.
Lokalreaktionen nach 1. oder 2. Impfstoffdosis	911 pro 1.000	728 pro 1.000 (710 – 756)	RR 0,80 (0,78 – 0,83)	2.972 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderat[e]	COVID-19-Impfstoff Valneva führt wahrscheinlich zu einem leichten Rückgang lokaler Reaktionen im Vergleich zu Vaxzevria.
Systemische Reaktionen nach 1. oder 2. Impfstoffdosis	911 pro 1.000	701 pro 1.000 (674 – 728)	RR 0,77 (0,74 – 0,80)	2.972 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderat[e]	COVID-19-Impfstoff Valneva führt wahrscheinlich zu einem leichten Rückgang systemischer Reaktionen im Vergleich zu Vaxzevria.

Tab. 4 | Evidenzprofil nach GRADE – COVID-19-Impfstoff Valneva verglichen mit Vaxzevria zur Grundimmunisierung gegen COVID-19 (Population: ungeimpfte Erwachsene; Intervention: COVID-19-Impfstoff Valneva; Vergleich: Vaxzevria)

*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; HR = Hazard Ratio; MD = Mean Difference; RR = Risk Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial; ITS = Intensivstation; GMT = Geometric Mean Titre
a Einige Bedenken aufgrund uneindeutiger Wahl der Analyse-Population, fehlender Endpunktdaten, teils subjektiver Endpunkterhebung und fehlendem Studienprotokolls; **b** Zirkulation einer anderen Virusvariante; **c** keine Ereignisse; **d** Bedenken aufgrund Wahl der Analyse-Population und fehlender Endpunktdaten. **e** Einige Bedenken aufgrund subjektiver Endpunkterhebung; **f** Einige Bedenken aufgrund abweichender Endpunktauswertung vom Studienregistereintrag; **g** sehr geringe Ereigniszahl

heit und Übertragbarkeit der Studienevidenz. Die mangelnde Übertragbarkeit ist vor allem auf die derzeit vorherrschende Virusvariante Omikron zurückzuführen, welche einen reduzierten Wirkungseffekt erwarten lässt. Darüber hinaus ist der Endpunkt „schweres COVID-19" aufgrund der fehlenden Ereignisse sehr unpräzise.

Für den **Immunogenitätsendpunkt** „SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper" ist die Vertrauenswürdigkeit ebenfalls „*low*". Auch hier stellt das berichtete Verzerrungsrisiko und die mangelnde Übertragbarkeit der Studienevidenz die limitierenden Faktoren dar.

Für die **Sicherheitsaspekte** wurde das Vertrauen in die Evidenz für lokale und systemische Reaktionen sowie für AE, SAE und AESI beurteilt. Das Vertrauen in die vorliegende Evidenz hinsichtlich der Endpunkte der lokalen und systemischen Reaktogenität und AE wurde als „*moderate*" bewertet. Ein reduzierender Faktor sind die Bedenken bzgl. der zuvor aufgeführten Verzerrungsrisiken. Auch für den Endpunkt SAE wurde das Vertrauen in die Evidenz als „*moderate*" eingestuft. Der Effekt ist durch die geringe Fallzahl jedoch sehr unpräzise. Für den Endpunkt AESI wurde das Vertrauen mittels GRADE als „*low*" bewertet. Dies ist zum einen auf das vorherrschende Verzerrungsrisiko und zum anderen auf die weiten Konfidenzintervalle aufgrund der geringen Fallzahl („*imprecision*") zurückzuführen.

3. Impfung bestimmter Personengruppen mit dem COVID-19-Impfstoff Valneva

3.1 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.

Aktuell werden in einer Studie Daten zur Sicherheit und Immunogenität in der Altersgruppe der ≥12 bis <18-Jährigen erhoben.[5] Eine Studie zur Evaluierung der Sicherheit und Immunogenität bei ≥2 bis <12-Jährigen ist ebenfalls in Planung.[10]

3.2 Erwachsene > 50 Jahre

In der Zulassungsstudie wurden nur vereinzelte Personen in einem Alter >50 Jahre eingeschlossen. Die obere Altersgrenze lag bei 68 Jahren. Dementsprechend ist für Personen im Alter von >50–59 Jahre, ≥60–69 Jahre oder ≥70 Jahre keine verlässliche Aussage zur Wirksamkeit, Immunogenität oder Sicherheit zulässig.[6] Die Zulassung schließt daher nur Personen im Alter von 18–50 Jahre ein.

3.3 Schwangere und Stillende

Schwangerschaft stellte für die Teilnahme in den Zulassungsstudien für COVID-19-Impfstoff Valneva ein Ausschlusskriterium dar. Daher gibt es bislang keine Erfahrungen mit der Verwendung von COVID-19-Impfstoff Valneva bei Schwangeren. Basierend auf Tierversuchen ist zwar von keiner direkten oder indirekten schädlichen Wirkung hinsichtlich Schwangerschaft, Entbindung oder prä- und postnataler Entwicklung auszugehen, eine Verabreichung sollte gemäß *European Public Assessment Report* (EPAR) aber nur nach Abwägung potenzieller Nutzen und Risiken erwogen werden.[11]

3.4 Personen mit einer Immundefizienz

Die Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von COVID-19-Impfstoff Valneva 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 und ist in Abhängigkeit vom Grad der Immundefizienz anzunehmen.

4. Koadministration des COVID-19-Impfstoffs Valneva mit anderen Impfstoffen

4.1 Totimpfstoffe

Da COVID-19-Impfstoff Valneva ein neuer Impfstoff ist, sollte – wie auch anfangs bei der Einführung der anderen COVID-19-Impfstoffe – als Vorsichtsmaßnahme vor und nach einer Impfung mit COVID-19-Impfstoff Valneva und der Applikation von anderen Totimpfstoffen ein Mindestabstand von 14 Tagen eingehalten werden. Ziel hierbei ist, mögliche auftretende schwere Impfreaktionen oder unerwünschte Wirkungen, die gegebenenfalls durch den COVID-19-Impfstoff Valneva ausgelöst

wurden, eindeutig zuordnen und die Verträglichkeit des Impfstoffes abschätzen zu können.

4.2 Lebendimpfstoffe

In Analogie zu Kapitel 4.1 ist auch zwischen der Verabreichung von Lebendimpfstoffen und dem COVID-19-Impfstoff Valneva ein Mindestabstand von 14 Tagen einzuhalten.

5. Auffrischimpfung mit dem COVID-19-Impfstoff Valneva

COVID-19-Impfstoff Valneva ist von der EMA bisher nur für die Grundimmunisierung, nicht jedoch für Auffrischimpfungen zugelassen.

In einer **multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Phase-II-Studie** wurde die Immunogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung von 7 verschiedenen COVID-19-Impfstoffen untersucht, darunter auch COVID-19-Impfstoff Valneva. Personen die eine Grundimmunisierung mit Comirnaty oder Vaxzevria erhalten und noch keine nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion hatten, wurden in die Studie eingeschlossen.[12] Die Studienteilnehmenden wurden in 3 Gruppen unterteilt und im Anschluss einer Auffrischimpfung per Randomisierung zugewiesen. In Gruppe B wurden die folgenden Auffrischimpfungen untersucht: COVID-19-Impfstoff Valneva in voller (33 AU) oder halber (16,5 AU) Dosierung, Comirnaty, JCOVDEN sowie der tetravalente Meningokokkenkonjugatimpfstoff MenACWY als Kontrolle.

Eine Auswertung zur VE wurde nicht vorgenommen. Insgesamt traten 12 COVID-19-Fälle in der Studiengruppe auf, davon je 4 Fälle in der Kontrollgruppe (MenACWY), in der vollen Dosierung von COVID-19-Impfstoff Valneva und in der halben Dosierung von COVID-19-Impfstoff Valneva. Sowohl für die Comirnaty- als auch die JCOVDEN-Gruppe wurden keine COVID-19-Fälle berichtet.

Die humorale und zelluläre Immunantwort nach der 1. Auffrischimpfung zeigte ein deutlich niedrigeres Ansprechen für COVID-19-Impfstoff Valneva (volle oder halbe Dosierung) als nach einer Auffrischimpfung mit Comirntaty oder JCOVDEN (s. Tab. 5). Die Untersuchungen ergaben außerdem für alle Impfstoffe eine geringere Neutralisierungskapazität gegenüber der Delta-Variante als gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtypstamm.

Ebenfalls zeigten erste Auswertungen (n=19) des Herstellers, dass die Neutralisierungskapazität nach 3 Impfstoffdosen COVID-19-Impfstoff Valneva gegen alle Sublinien der Omikron-Variante (BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4/BA.5) um das 2–4-fache niedriger ausfällt als gegen den Wildtyp.[7]

Die **heterologe Auffrischimpfung mit COVID-19-Impfstoff Valneva** war generell gut verträglich und führte sowohl in halber als auch in voller Dosierung zu keinem Anstieg von lokalen oder systemischen Ereignissen im Vergleich zu den weiteren untersuchten Impfstoffen (Comirntaty, JCOVDEN, MenACWY). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse war zwischen den COVID-19-Impfstoffen ebenfalls vergleichbar (s. Tab. 6).[12]

6. Impfakzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft

Seit Einführung der mRNA- und Vektor-basierten Impfstoffe wird diskutiert, inwiefern die auf „neuen Technologien" basierenden Impfstoffe Grund dafür sind, sich nicht gegen COVID-19 impfen zu lassen. Mit COVID-19-Impfstoff Valneva ist seit Juni 2022 nun ein inaktivierter Ganzvirusimpfstoff in der Europäischen Union zugelassen, der auf Technologien zurückgreift, die bereits seit langem bei anderen Impfstoffen angewendet werden. Um abzuschätzen, inwiefern eine Impfempfehlung zu COVID-19-Impfstoff Valneva angenommen und möglicherweise zu einer Steigerung der COVID-19-Impfquoten führen wird, werden im Folgenden verfügbare Daten zur Wahrnehmung von (Tot-)Impfstoffen zusammengefasst.

Die Erfahrungen mit dem proteinbasierten Impfstoff Nuvaxovid haben gezeigt, dass auch die Verfügbarkeit dieses traditionellen Impfstoffs die Impfbereitschaft nicht wesentlich verbessert hat. Zwar hatten in einer **FORSA-Befragung** Ende 2021 die Hälfte der befragten Ungeimpften angegeben, eine Zulassung von traditionellen Impfstoffen, wie bspw. proteinbasierte Impfstoffe oder inaktivierte Ganzvirusimpfstoffe, sei das einzige, was ihre Impfbe-

Grundimmunisierung mit Comirnaty					
Angewandter Impfstoff für die 1. Auffrischimpfung	COVID-19-Impfstoff Valneva (volle Dosierung) n=99	COVID-19-Impfstoff Valneva (halbe Dosierung) n=98	Comirnaty n=96	JCOVDEN n=89	MenACWY n=97
IgG-Antikörper[1]	4.204 (3.640–4.856)	3.721 (3.200–4.326)	27.242 (24.148–30.731)	17.079 (14.488–20.133	3.197 (2.714–3.767)
Pseudovirus neutralisierende Antikörper (Wildtyp)[2]	289 (244–342)	234 (200–272)	1.789 (1.520–2.107)	1.441 (1.188–1.749)	205 (167–253)
Pseudovirus neutralisierende Antikörper (Delta)[2]	67,1 (55,4–81,2)	54,7 (45,1–66,4)	392 (320–479)	418 (330–530)	56,5 (43,6–73,3)
Zelluläre Antwort (Wildtyp)[3]	33,5 (24,7–45,4)	38,1 (26,1–55,5)	83,8 (65,4–107,2)	111,0 (71,8–171,6)	29,4 (21,0–41,2)
Zelluläre Antwort (Delta)[3]	29,6 (20,9–42,0)	39,2 (27,2–56,6)	82,1 (65,7–102,7)	121,5 (78,9–187,0)	28,2 (19,9–39,9)
Grundimmunisierung mit Vaxzevria					
Angewandter Impfstoff für die 1. Auffrischimpfung	COVID-19-Impfstoff Valneva (volle Dosierung) n=95	COVID-19-Impfstoff Valneva (halbe Dosierung) n=107	Comirnaty n=95	JCOVDEN n=101	MenACWY n=93
IgG-Antikörper[1]	1.835 (1.514–2.224)	1.430 (1.198–1.707)	20.517 (17.718–23.757)	5.517 (4.647–6.548)	763 (630–924)
Pseudovirus neutralisierende Antikörper (Wildtyp)[2]	202 (166–247)	147 (124–174)	1.621 (1.314–1.998)	563 (454–698)	69,6 (57,2–84,6)
Pseudovirus neutralisierende Antikörper (Delta)[2]	35,2 (28,4–43,7)	31,1 (25,6–37,7)	315 (254–391	125 (99–159)	20,4 (16,4–25,5)
Zelluläre Antwort (Wildtyp)[3]	52,2 (36,3–75,0)	55,5 (40,4–76,3)	115,5 (81,7–163,3)	106,0 (80,1–140,4)	42,6 (30,9–58,8)
Zelluläre Antwort (Delta)[3]	52,8 (36,9–75,6)	54,7 (41,5–72,0)	123,2 (93,0–163,3)	102,1 (74,4–140,2)	42,2 (30,5–58,3)

Tab. 5 | Immunantwort 28 Tage nach 1. Auffrischimpfung mit COVID-19-Impfstoff Valneva, Comirnaty, JCOVDEN oder MenACWY; Daten sind als geometrischer Mittelwert (95% Konfidenzintervall) dargestellt

1 Geometric mean concentration (GMC); **2** Geometric mean titre (GMT); **3** Spot forming cells per 10^6 peripheral blood mononuclear cells

reitschaft noch relevant steigern würde, jedoch wurden diese Daten zu einem Zeitpunkt erhoben, als ein solcher Impfstoff noch nicht verfügbar war.[13] Dem gegenüber standen die Ergebnisse der **COSMO-Studie** (Welle 56, Erhebung: 16./17.11.2021), die zeigten, dass die Impfbereitschaft erheblich geringer war, wenn die Entscheidung über eine Impfung mit einem traditionellen Impfstoff kurz bevorstand, als wenn sie noch 6 Monate in der Zukunft lag.[14] Auch die COVIMO-Erhebung im Januar 2022 stellte fest, dass der Anteil impfbereiter Personen für Nuvaxovid nicht größer ist als für die mRNA- oder Vektor-basierten Impfstoffe. Einzig der Anteil unentschlossener Personen war bei Nuvaxovid größer; es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese eine Impfung mit dem Impfstoff Nuvaxovid ohne Weiteres in Anspruch nehmen.[15] So verzeichnete das Digitale Impfquotenmonitoring bis zum September 2022 erst 141.000 verimpfte Dosen Nuvaxovid.[16]

Eine **Umfrage von Ipsos zu COVID-19-Impfstoff Valneva** – vor Zulassung des Impfstoffs – gibt eben-

	COVID-19-Impfstoff Valneva (volle Dosierung) n=229	COVID-19-Impfstoff Valneva (halbe Dosierung) n=221	Comirnaty n=215	JCOVDEN n=214	MenACWY n=214
AE	82	74	78	79	59
AESI	3	1	1	3	1
SAE	5	1	1	2	3

Tab. 6 | Personen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

AE = Unerwünschte Ereignisse; AESI = Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; SAE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

falls keinen Anhalt dafür, dass sich die Impfbereitschaft durch diesen Impfstoff wesentlich steigern lässt (Erhebung April-Mai 2022).[17] Die Daten zeigten, dass die Zulassung und Empfehlung von COVID-19-Impfstoff Valneva einen kleinen Effekt auf die Impfbereitschaft zur Auffrischimpfung haben könnte, die Impfbereitschaft bei Ungeimpften bleibt jedoch unverändert. Die bisherigen Erkenntnisse lassen daher zumindest fraglich erscheinen, ob die Zulassung und Empfehlung traditioneller Impfstoffe wie COVID-19-Impfstoff Valneva eine große Auswirkung auf die Impfbereitschaft von ungeimpften Personen haben wird.

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

Valide Daten zur Inanspruchnahme der Impfung sind Grundlage für eine Bewertung von Signalen zu Impfnebenwirkungen und der Impfeffektivität und darüber hinaus essenziell, um den Erfolg der begleitenden Informationskampagne auf das Impfverhalten zu erfassen. Diese Daten werden im Rahmen des **Digitalen Impfquotenmonitorings zur COVID-19-Impfung des Robert Koch-Instituts (RKI)** erhoben.

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

Die Impfstoffhersteller führen im Rahmen ihrer **Risk Management Pläne (RMPs)** Beobachtungsstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit ihrer Impfstoffe durch. Diese randomisierten kontrollierten Studien beruhen auf Beobachtungen einer begrenzten Anzahl von Personen, die den Impfstoff erhalten haben. Die Erfassung von selteneren unerwünschten Wirkungen wird häufig erst in herstellerunabhängigen pharmakoepidemiologischen Studien oder im Rahmen einer passiven Surveillance nach der Zulassung der Impfstoffe möglich.

Für Impfstoffe besteht in Deutschland neben der Meldeverpflichtung des Zulassungsinhabers oder pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz (§ 63 b AMG) und der standesrechtlichen Verpflichtung von ÄrztInnen zur Meldung von Nebenwirkungen auch eine gesetzliche Verpflichtung zur Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplikationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG). Die Ärzteschaft ist nach IfSG verpflichtet, den Verdacht auf eine Impfkomplikation namentlich an das Gesundheitsamt zu berichten. Das Gesundheitsamt leitet die Meldung pseudonymisiert der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) weiter. Auch für den neu zugelassenen COVID-19-Impfstoff Valneva wird, wie bei den anderen bereits zugelassenen Impfstoffen, hinsichtlich der Impfquoten und Sicherheit weiter das etablierte Monitoring durchgeführt.

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

8. Fazit und Impfempfehlung

Alternativ zu den bereits empfohlenen COVID-19-Impfstoffen empfiehlt die STIKO zur Grundimmunisierung gegen COVID-19 den **COVID-19-Impfstoff Valneva für Personen ≥ 18–50 Jahre** mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von mindestens 4 Wochen.

Die Anwendung von COVID-19-Impfstoff Valneva während der **Schwangerschaft und Stillzeit** wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen. Eine Impfung mit COVID-19-Impfstoff Valneva in der Schwangerschaft und Stillzeit kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden, wenn bei einer Schwangeren oder Stillenden eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegenüber den weiteren verfügbaren COVID-19-Impfstoffen besteht. Eine akzidentelle Impfung in der Schwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.

Des Weiteren empfiehlt die STIKO, den COVID-19-Impfstoff Valneva bei **Kindern und Jugendlichen** <18 Jahren **nicht** anzuwenden, da der Impfstoff bis-

her für diese Altersgruppe aufgrund fehlender Daten nicht zugelassen ist.

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

Ungeimpfte Personen mit einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion können 1 Impfstoffdosis COVID-19-Impfstoff Valneva zur Vervollständigung der Grundimmunisierung erhalten.

Besteht nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis eines anderen COVID-19-Impfstoffs eine produktspezifische, medizinische Kontraindikation gegen eine Fortführung der Impfserie, kann die Grundimmunisierung mit COVID-19-Impfstoff Valneva vervollständigt werden.

Die **Auffrischimpfung** nach einer Grundimmunisierung mit COVID-19-Impfstoff Valneva soll mit einem dafür zugelassenen Impfstoff erfolgen.

Bezüglich der Verabreichung von anderen Tot- und Lebendimpfstoffen wird ein Abstand von 14 Tagen vor und nach COVID-19-Impfstoff Valneva-Applikation empfohlen.

Literatur

1 Lazarus R, Taucher C, Brown C, Corbic I, Danon L, Dubischar K, et al. Safety and immunogenicity of the inactivated whole-virus adjuvanted vaccine VLA2001: a randomized, dose escalation, double-blind phase 1/2 clinical trial in healthy adults. The Journal of infection. 2022.

2 Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Summary of product characteristics for COVID-19 vaccine Valneva. 2022.

3 European Centre for Disease Prevention and Control, European Medicines Agency. COVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines. 2022.

4 European Medicines Agency. Summary of product characteristics for COVID-19 vaccine Valneva. 2022.

5 Valneva Austria Gmb H. Study To Compare The Immunogenicity Against COVID-19, Of VLA2001 Vaccine To AZD1222 Vaccine. clinicaltrialsgov. 2021.

6 Lazarus R, Querton B, Corbic Ramljak I, Dewasthaly S, Jaramillo JC, Dubischar K, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated whole-virus COVID-19 vaccine (VLA2001) compared with the adenoviral vector vaccine ChAdOx1-S in adults in the UK (COV-COMPARE): interim analysis of a randomised, controlled, phase 3, immunobridging trial. The Lancet Infectious Diseases. 2022; Online first.

7 Vondeling Gerard, Christoph J. STIKO submission value dossier VLA2001. In: GmbH VA, editor. nicht veröffentlicht 2022.

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

9 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. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):383-94.

10 Valneva Austria Gmb H. Paediatric VLA2001-321 Study. clinicaltrialsgov. 2022.

11 European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva (COVID-19 vaccine (inactivated, adjuvanted, adsorbed)). An overview of COVID-19 vaccine (inactivated, adjuvanted, adsorbed) and why it is authorised in the EU. European Medicines Agency; 2022.

12 Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2021;398(10318):2258-76.

13 forsa. Befragung von nicht geimpften Personen zu den Gründen für die fehlende Inanspruchnahme der Corona-Schutzimpfung. Ergebnisbericht. Bundesgesundheitsministerium; 2021.

14 Betsch C, Korn L, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 56 [Data set. PsychArchives. 2021.

15 Schmid-Küpke N NJ, Siedler A, Wichmann O. COVIMO-Studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland. Robert Koch-Institut; 2022.

16 COVID-19-Impfungen in Deutschland, 01.09.2022 [Data set] [Internet]. Zenodo. 2021 [cited zuletzt aufgerufen am 02.09.2022].

17 Dépinay E LL, Silberschmidt J, Nevo M. COVID-19 Vaccine Acceptance. Global Results. In: IPSOS, editor. nicht veröffentlicht: Valneva; 2022.

Autorinnen und Autoren

[a)] Dr. Vanessa Piechotta | [a)] Dr. Sabine Vygen-Bonnet | [d)] Prof. Dr. Reinhard Berner | [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 | [a)] Julia Neufeind | [b)] Dr. Marianne Röbl-Mathieu | [b)] Prof. Dr. Marianne van der Sande | [e)] Prof. Dr. Leif Erik Sander | [a)] Johanna Schlaberg | [a)] Dr. Nora Schmid-Küpke | [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)] Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Dresden
[e)] Charité – Universitätsmedizin Berlin

Korrespondenz: STIKO-Geschaeftsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Piechotta V, Vygen-Bonnet S, Berner R, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heininger U, Hummers E, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Neufeind J, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Sander L E, Schlaberg J, Schmid-Küpke N, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen ≥18–50 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Valneva

Epid Bull 2022;40:35-45 | DOI 10.25646/10658

Interessenkonflikt

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

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

39. Woche 2022 (Datenstand: 5. Oktober 2022)

Ausgewählte gastrointestinale Infektionen

	Campylobacter-Enteritis			Salmonellose			EHEC-Enteritis			Norovirus-Gastroenteritis			Rotavirus-Gastroenteritis		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.
Baden-Württemberg	41	3.188	3.284	19	804	712	4	154	139	25	2.721	913	4	1.378	289
Bayern	70	4.440	5.243	22	857	861	3	173	162	44	4.679	1.278	26	2.514	468
Berlin	14	1.306	1.384	9	289	244	1	43	56	18	1.483	714	3	1.149	204
Brandenburg	30	1.141	1.355	3	214	198	1	49	33	23	1.634	991	8	1.717	198
Bremen	3	226	243	3	43	45	0	8	4	1	124	52	0	96	30
Hamburg	5	776	853	3	92	104	0	10	20	19	664	406	1	754	64
Hessen	40	2.548	2.577	10	502	447	0	49	48	21	2.034	524	6	1.101	237
Mecklenburg-Vorpommern	27	951	1.223	3	99	163	3	33	38	22	1.177	755	13	748	256
Niedersachsen	60	2.879	3.480	20	613	695	4	170	138	62	2.454	756	9	1.082	344
Nordrhein-Westfalen	130	7.561	8.057	42	1.208	1.336	12	329	275	147	7.283	1.615	48	3.617	824
Rheinland-Pfalz	31	1.971	2.186	8	365	438	1	67	64	14	2.177	405	9	888	129
Saarland	0	596	712	0	88	101	0	6	9	6	490	98	0	195	51
Sachsen	75	2.856	3.393	21	517	415	2	86	69	76	4.081	2.348	9	3.121	373
Sachsen-Anhalt	16	974	1.128	13	285	226	1	42	58	54	2.829	2.563	11	949	147
Schleswig-Holstein	24	1.152	1.357	2	118	153	2	67	41	18	791	176	2	491	125
Thüringen	25	1.236	1.490	25	399	304	1	20	29	40	1.602	1.378	8	1.106	197
Deutschland	**591**	**33.801**	**37.965**	**203**	**6.493**	**6.442**	**35**	**1.306**	**1.183**	**590**	**36.223**	**14.972**	**157**	**20.906**	**3.936**

Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Tuberkulose			Influenza		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.
Baden-Württemberg	4	61	44	44	1.556	998	26	822	604	11	349	423	34	1.420	52
Bayern	1	86	74	52	1.936	1.039	19	841	616	8	423	431	235	3.723	67
Berlin	0	33	15	15	662	325	7	291	160	0	210	219	17	1.041	10
Brandenburg	4	29	14	10	222	70	1	95	38	2	104	70	4	1.164	25
Bremen	1	5	1	2	110	76	1	49	29	0	51	37	1	106	3
Hamburg	1	10	9	28	455	336	14	191	107	2	112	119	14	761	19
Hessen	4	52	42	33	1.161	480	10	373	263	11	311	338	39	800	20
Mecklenburg-Vorpommern	0	14	11	3	102	27	1	52	26	1	30	33	9	1.344	8
Niedersachsen	1	38	41	15	742	394	17	427	259	4	226	210	12	1.015	44
Nordrhein-Westfalen	3	134	130	81	2.719	1.321	49	1.547	860	19	691	684	61	2.100	70
Rheinland-Pfalz	0	26	25	13	735	243	8	284	177	2	108	154	67	781	38
Saarland	0	8	8	1	76	50	1	30	41	1	24	52	9	205	4
Sachsen	0	19	12	7	308	177	3	196	137	0	96	99	32	4.627	44
Sachsen-Anhalt	0	13	14	10	178	54	1	98	37	0	67	58	27	1.273	42
Schleswig-Holstein	0	11	8	11	295	198	8	256	155	3	93	102	8	553	5
Thüringen	0	12	16	3	142	72	2	92	30	0	47	52	49	638	21
Deutschland	**19**	**551**	**464**	**328**	**11.399**	**5.860**	**168**	**5.644**	**3.539**	**64**	**2.942**	**3.081**	**618**	**21.551**	**472**

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

Ausgewählte impfpräventable Krankheiten

	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.
Baden-Württemberg	0	1	0	3	41	5	0	0	0	0	57	45	23	1.238	808
Bayern	0	4	0	1	20	11	0	1	1	3	225	151	23	1.524	887
Berlin	0	3	0	0	8	6	0	0	0	0	19	10	7	314	290
Brandenburg	0	1	0	0	4	5	0	1	0	4	26	26	6	184	111
Bremen	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	102	53
Hamburg	0	0	2	0	3	2	0	0	0	0	14	17	2	150	115
Hessen	0	1	0	1	10	10	0	0	1	0	57	44	9	393	256
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	8	3	1	68	60
Niedersachsen	0	0	0	1	25	6	0	0	0	2	26	23	15	506	352
Nordrhein-Westfalen	0	4	1	3	24	10	1	1	1	2	99	82	25	1.276	680
Rheinland-Pfalz	0	0	0	0	9	7	0	0	0	1	37	39	2	245	220
Saarland	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	20	12	1	24	35
Sachsen	0	0	0	0	6	4	0	0	0	2	27	18	8	498	348
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	7	0	0	0	0	1	28	28	0	76	62
Schleswig-Holstein	0	1	0	1	9	7	0	0	0	0	12	11	2	137	118
Thüringen	0	0	0	0	7	0	0	0	0	4	66	36	1	136	66
Deutschland	**0**	**15**	**3**	**11**	**179**	**75**	**1**	**3**	**3**	**19**	**721**	**545**	**128**	**6.871**	**4.461**

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

	Acinetobacter[1]			Enterobacterales[1]			*Clostridioides difficile*[2]			MRSA[3]			COVID-19[4]		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.	39.	1.–39.	1.–39.
Baden-Württemberg	1	48	47	13	341	276	0	54	82	2	48	56	52.635	3.497.312	332.825
Bayern	0	94	41	13	482	353	2	122	153	1	79	89	99.787	4.742.956	401.603
Berlin	2	67	47	13	422	245	0	18	41	1	37	34	11.259	935.172	108.508
Brandenburg	0	23	5	2	121	64	0	43	64	0	21	25	12.873	716.121	70.713
Bremen	0	7	2	0	27	24	0	6	8	0	7	9	3.448	211.468	19.488
Hamburg	1	20	24	9	106	63	0	16	24	0	16	20	5.412	587.001	54.184
Hessen	1	70	44	10	511	372	4	64	62	0	54	48	41.711	2.043.248	194.637
Mecklenburg-Vorpommern	1	3	2	3	48	26	0	47	45	0	21	26	8.418	508.203	36.707
Niedersachsen	2	35	31	15	343	236	1	70	94	1	85	101	43.397	2.787.330	190.851
Nordrhein-Westfalen	3	125	69	36	1.057	879	10	263	359	5	203	277	74.912	5.444.541	560.773
Rheinland-Pfalz	3	30	20	8	166	91	3	55	51	0	15	29	26.734	1.241.143	106.969
Saarland	0	3	0	0	17	16	0	3	7	1	6	5	8.259	342.901	27.274
Sachsen	0	29	7	7	190	156	3	92	123	0	43	68	21.092	1.118.459	157.464
Sachsen-Anhalt	0	12	3	2	99	94	4	73	80	0	40	35	9.870	621.816	71.618
Schleswig-Holstein	0	11	12	6	95	71	0	11	24	0	11	24	12.505	898.071	50.938
Thüringen	1	10	1	2	40	25	2	22	25	0	25	25	8.689	515.710	91.493
Deutschland	**15**	**587**	**355**	**139**	**4.065**	**2.991**	**29**	**959**	**1.242**	**11**	**711**	**871**	**441.001**	**26.211.452**	**2.476.045**

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

Weitere ausgewählte meldepflichtige Infektionskrankheiten

Krankheit	2022		2021
	39.	1.–39.	1.–39.
Adenovirus-Konjunktivitis	0	99	72
Botulismus	0	1	4
Brucellose	0	22	5
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	10	4
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	0	54	96
Denguefieber	0	170	29
Diphtherie	4	53	13
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	1	417	368
Giardiasis	24	1.237	974
Haemophilus influenzae, invasive Infektion	0	438	180
Hantavirus-Erkrankung	1	98	1.652
Hepatitis D	1	73	41
Hepatitis E	42	2.681	2.448
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	57	44
Kryptosporidiose	35	1.486	1.000
Legionellose	43	1.056	1.149
Lepra	0	0	2
Leptospirose	0	107	128
Listeriose	9	443	447
Meningokokken, invasive Erkrankung	3	77	50
Ornithose	0	6	12
Paratyphus	0	12	7
Q-Fieber	0	46	83
Shigellose	6	207	88
Trichinellose	0	0	1
Tularämie	0	44	83
Typhus abdominalis	0	26	16
Yersiniose	22	1.363	1.484
Zikavirus-Erkrankung	0	5	1

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).

Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen

gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern

Berichtsmonat: Juli 2022 (Datenstand: 1. Oktober 2022)

	Syphilis			HIV-Infektion			Malaria			Echinokokkose			Toxoplasm., konn.		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	Juli	Januar – Juli		Juli	Januar – Juli		Juli	Januar – Juli		Juli	Januar – Juli		Juli	Januar – Juli	
Baden-Württemberg	48	389	280	33	223	154	16	59	36	1	20	20	0	0	0
Bayern	75	741	520	26	243	196	8	38	33	3	17	15	0	0	3
Berlin	90	874	708	26	202	139	6	46	27	0	4	5	0	0	0
Brandenburg	8	55	53	6	35	30	0	5	5	0	1	1	0	0	0
Bremen	4	35	25	1	32	29	0	10	0	0	0	0	0	0	0
Hamburg	21	241	273	10	107	90	6	29	18	0	2	4	0	0	0
Hessen	29	264	314	9	90	89	6	41	14	1	7	9	0	0	2
Mecklenburg-Vorpommern	2	34	48	4	29	16	1	2	0	0	0	3	0	0	2
Niedersachsen	20	223	214	24	140	110	2	33	17	0	8	6	0	0	1
Nordrhein-Westfalen	100	857	825	39	307	300	21	110	75	3	19	20	0	0	0
Rheinland-Pfalz	8	118	116	12	96	50	2	15	19	1	4	4	0	0	0
Saarland	2	31	25	1	19	9	0	3	2	0	1	2	0	0	0
Sachsen	19	231	214	6	69	51	2	5	5	0	5	0	0	0	1
Sachsen-Anhalt	4	53	81	5	35	26	0	0	4	0	1	0	0	0	1
Schleswig-Holstein	7	98	85	11	68	30	4	11	5	0	0	2	0	0	0
Thüringen	3	67	59	3	11	20	2	2	1	0	1	2	0	0	0
Deutschland	**443**	**4.334**	**3.854**	**216**	**1.706**	**1.339**	**76**	**409**	**261**	**9**	**90**	**93**	**0**	**0**	**15**

(Hinweise zu dieser Statistik s. *Epid. Bull.* 41/01: 311–314)