

# Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

## Beschluss der STIKO zur 8. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

### STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Aktualisierung vom 8. Juli 2021

Bei der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19)-Impfempfehlung handelt es sich um eine Indikationsimpfempfehlung im Rahmen einer Pandemie. Ob es in Zukunft eine Standardimpfempfehlung oder eine Indikationsimpfempfehlung geben wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden.

Für die Impfung gegen COVID-19 sind aktuell in der Europäischen Union (EU) vier Impfstoffe zugelassen. Es handelt sich dabei um zwei **mRNA-Impfstoffe** (Comirnaty der Firma BioNTech/Pfizer und Spikevax der Firma Moderna) sowie zwei **Vektor-basierte Impfstoffe** (Vaxzevria der Firma AstraZeneca und COVID-19 Vaccine Janssen der Firma Janssen Cilag International). Für eine vollständige Impfserie sind bei den beiden mRNA-Impfstoffen und beim Impfstoff Vaxzevria jeweils zwei **Impfstoffdosen** notwendig. Die COVID-19 Vaccine Janssen ist derzeit als einmalige Impfung anzuwenden. Sobald weitere Impfstoffe zugelassen und verfügbar sind oder neue Erkenntnisse mit Einfluss auf diese Empfehlung bekannt werden, wird die Ständige Impfkommission (STIKO) ihre COVID-19-Impfempfehlung aktualisieren. Die Publikation jeder Aktualisierung erfolgt im *Epidemiologischen Bulletin (Epid Bull)* und wird auf der Webseite des Robert Koch-Instituts (RKI) bekannt gegeben.

#### **Empfehlung für Personen ab 18 Jahren**

Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen COVID-19. Für die Impfung soll einer der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe (Comirnaty, Spikevax) oder einer der beiden zugelassenen Vektor-basierten Impfstoffe (Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen) verwendet

werden. Bei keinem dieser Impfstoffe handelt es sich um einen Lebendimpfstoff. Die Impfstoffe werden hinsichtlich des Individualschutzes und der Bekämpfung der Pandemie nach derzeitigem Wissen als geeignet beurteilt. Direkte Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Impfstoffen sind nur begrenzt verfügbar. Die beiden mRNA-Impfstoffe können in allen Alters- und Indikationsgruppen eingesetzt werden, für die sie zugelassen sind.

Aufgrund der beobachteten thromboembolischen Ereignisse werden die beiden Vektor-basierten Impfstoffe (Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen) nur für Personen im Alter  $\geq 60$  Jahren empfohlen. Die STIKO ändert jedoch ihre bisherige Empfehlung einer zweimaligen (d. h. homologen) Vaxzevria-Impfung bei  $\geq 60$ -Jährigen. **Wie bei den  $<60$ -Jährigen, die in der Vergangenheit eine Impfstoffdosis Vaxzevria erhalten hatten, empfiehlt sie nunmehr auch für  $\geq 60$ -Jährige ein heterologes Impfschema (d. h. 1. Impfung mit Vaxzevria gefolgt von einem mRNA-Impfstoff in einem Abstand von mindestens 4 Wochen).** Um die verfügbaren Impfstoffkontingente sinnvoll zu nutzen, ist die Anwendung der heterologen Vax/mRNA-Impfung aufgrund des kürzeren Impfabstands vor allem für diejenigen Menschen relevant, die gerade erst mit Vaxzevria geimpft wurden oder deren Vaxzevria-Impfung noch bevorsteht. Wenn der Termin für die 2. Impfstoffdosis Vaxzevria in Kürze ansteht, kann dieser durchaus akzeptiert werden, da eine zweimalige Vaxzevria-Impfung (homologes Vax/Vax-Schema) ebenfalls sehr gut vor schweren Infektionen mit der Delta-Variante des SARS-CoV<sub>2</sub>-Virus schützt.

Hintergrund für diese Empfehlung ist zum einen die in mehreren unabhängigen Studien gemachte Beobachtung, dass die Antikörper-basierte und – sofern untersucht – auch die T-Zell-basierte Immunantwort nach diesem heterologem Impfschema signifikant höher war als nach zweimaliger Vaxzevria-Impfung. Auch wenn in diesen Arbeiten nicht untersucht wurde, ob eine heterologe Impfung einer homologen Vaxzevria-Impfung hinsichtlich des Schutzes vor COVID-19 überlegen ist, lässt die erhöhte Immunogenität nach Auffassung der STIKO eine verbesserte Schutzwirkung erwarten. Zum anderen hat das genannte heterologe Impfschema den Vorteil, dass eine vollständige Immunisierung in einem kürzeren Zeitrahmen erreicht werden kann ( $\geq 4$  Wochen vs. 9–12 Wochen).

Der Einsatz von Vaxzevria als zweimalige Impfung und der COVID-19 Vaccine Janssen ist bei <60-jährigen zulassungskonform und nach ärztlicher Aufklärung und bei individueller Risikoakzeptanz durch die impfwillige Person unverändert möglich.

Die jeweils **empfohlenen Impfabstände** sind in [Tabelle 1](#) aufgeführt.

Impfstoff	Impfabstand
Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	3–6 Wochen
Spikevax (Moderna)	4–6 Wochen
Vaxzevria (AstraZeneca)	9–12 Wochen
Heterologes Impfschema (Vaxzevria/mRNA-Impfstoff)	ab 4 Wochen

**Tabelle 1 |** Impfabstände zur Grundimmunisierung gegen COVID-19 (Stand: 1.7.2021)\*

\* Sollte der empfohlene maximale Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die Impfserie dennoch fortgesetzt werden und muss nicht neu begonnen werden.

## Empfehlung für Kinder und Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren

Die STIKO spricht nach der Zulassung für Comirnaty für 12–15-Jährige eine gemeinsame Empfehlung für die Altersgruppe der 12–17-jährigen Kinder und Jugendlichen aus. Bereits begonnene Impfserien bei 16–17-Jährigen sollen vervollständigt werden. Aufgrund eines erhöhten Risikos für einen schweren

Verlauf der COVID-19-Erkrankung bei **Kindern und Jugendlichen mit Vorerkrankungen** (siehe [Tabelle 2](#)) empfiehlt die STIKO dieser Gruppe eine Impfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty. Es sollen zwei Impfstoffdosen im Abstand von 3–6 Wochen gegeben werden.

Zusätzlich wird die Impfung Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren empfohlen, in deren Umfeld sich **Angehörige oder andere Kontaktpersonen mit hoher Gefährdung für einen schweren COVID-19-Verlauf** befinden, die selbst nicht geimpft werden können oder bei denen der begründete Verdacht auf einen nicht ausreichenden Schutz nach Impfung besteht (z. B. Menschen unter relevanter immunsuppressiver Therapie).

Eine **berufliche Indikation** aufgrund eines arbeitsbedingt erhöhten Expositionsrisikos oder eines arbeitsbedingt engen Kontaktes zu vulnerablen Personengruppen besteht für Jugendliche entsprechend den beruflichen Impfindikationsgruppen (siehe [Tabelle 2](#)).

Der Einsatz von Comirnaty bei **Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren ohne Vorerkrankungen wird derzeit nicht allgemein empfohlen**, ist aber nach ärztlicher Aufklärung und bei individuellem Wunsch und Risikoakzeptanz des Kindes oder Jugendlichen bzw. der Sorgeberechtigten möglich.

Um Viruseinträge in Gemeinschaftseinrichtungen (Schulen und andere Einrichtungen für Kinder und Jugendlichen) zu minimieren und den Betrieb dieser Einrichtungen so lange wie möglich aufrecht zu erhalten, sollten Eltern, Betreuungspersonen von Kindern und Jugendlichen, LehrerInnen und ErzieherInnen das Impfangebot dringend wahrnehmen. Zur Eindämmung der Pandemie kommt es maßgeblich darauf an, in der Bevölkerung rasch hohe Impfquoten zu erreichen.

## Empfehlung zur Priorisierung

Die Impfung gegen COVID-19 soll allen Personen ab dem Alter von 18 Jahren angeboten werden.

Aufgrund des Fortschritts der Impfkampagne und zunehmender Verfügbarkeit von COVID-19-Impf-

<b>A) Personen im Alter <math>\geq 60</math> Jahren</b>
<b>B) Personen im Alter ab 18 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben, z. B.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Angeborene oder erworbene Immundefizienz bzw. Immunsuppression, inkl. HIV-Infektion, Z. n. Organtransplantation</li> <li>▶ Autoimmunerkrankungen, inkl. rheumatologische Erkrankungen</li> <li>▶ Chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen</li> <li>▶ Chronische Krankheiten der Atmungsorgane</li> <li>▶ Chronische Lebererkrankungen, inkl. Leberzirrhose</li> <li>▶ Chronische Nierenerkrankungen</li> <li>▶ Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>▶ Chronische neurologische Erkrankungen</li> <li>▶ Demenz oder geistige Behinderung</li> <li>▶ Psychiatrische Erkrankungen</li> <li>▶ Stoffwechselerkrankungen, inkl. Adipositas mit BMI <math>&gt;30\text{kg}/\text{m}^2</math> und Diabetes mellitus</li> <li>▶ Trisomie 21</li> <li>▶ Krebserkrankungen, inkl. maligne hämatologische Erkrankungen</li> </ul>
<b>C) Kinder und Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Adipositas (<math>&gt;97.</math> Perzentile des BMI)</li> <li>▶ Angeborene oder erworbene Immundefizienz oder relevante Immunsuppression</li> <li>▶ Angeborene zyanotische Herzfehler (<math>\text{O}_2</math>-Ruhe-Sättigung <math>&lt;80\%</math>)</li> <li>▶ Chronische Lungenerkrankungen mit einer anhaltenden Einschränkung der Lungenfunktion unterhalb der 5. Perzentile, definiert als z-Score-Wert <math>&lt;-1,64</math> für die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) oder Vitalkapazität (FVC). (Ein gut eingestelltes Asthma bronchiale ist hier nicht gemeint).</li> <li>▶ Chronische Nierenerkrankungen</li> <li>▶ Chronische neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen</li> <li>▶ Diabetes mellitus, wenn nicht gut eingestellt bzw. mit HbA1c-Wert <math>&gt;9,0\%</math></li> <li>▶ Schwere Herzinsuffizienz</li> <li>▶ Schwere pulmonale Hypertonie</li> <li>▶ Syndromale Erkrankungen mit schwerer Beeinträchtigung</li> <li>▶ Trisomie 21</li> <li>▶ Tumorerkrankungen und maligne hämatologische Erkrankungen</li> </ul>
<b>D) BewohnerInnen von SeniorInnen- und Altenpflegeheimen sowie BewohnerInnen in Gemeinschaftsunterkünften (unabhängig vom Alter)</b>
<b>E) Enge Kontaktpersonen von Schwangeren oder Personen mit einem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe (unabhängig vom Alter)</b>
<b>F) Personen, die arbeitsbedingt besonders exponiert sind, engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben, oder Personen in Schlüsselpositionen (unabhängig vom Alter), z. B.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Personal mit erhöhtem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen</li> <li>▶ Personal mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen in medizinischen Einrichtungen</li> <li>▶ Pflegepersonal und andere Tätige in der ambulanten und stationären Altenpflege oder Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung</li> <li>▶ Tätige in Gemeinschaftsunterkünften</li> <li>▶ Medizinisches Personal im Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD)</li> <li>▶ LehrerInnen und ErzieherInnen</li> <li>▶ Beschäftigte im Einzelhandel</li> <li>▶ Beschäftigte zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit</li> <li>▶ Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen</li> <li>▶ Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur</li> </ul>

**Tabelle 2 |** Personen mit besonderer Indikation für eine COVID-19-Impfung (Die Gruppen und Vorerkrankungen sind nicht nach Relevanz geordnet)

stoffen ist ein stufenweises Vorgehen (Priorisierungsempfehlung) auf nationaler Ebene nicht mehr notwendig. Während die Priorisierung zu einer Reduzierung schwerer COVID-19-Erkrankungen in der ersten Phase der Impfkampagne beigetragen hat, lassen aktuelle Modellierungen keinen zusätzlichen Nutzen durch Beibehaltung der Priorisierung erwarten.

Trotz Wegfalls der stufenweisen Priorisierungsempfehlung ist die impfende Ärzteschaft aufgerufen, bislang nicht geimpfte Erwachsene, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben oder die arbeitsbedingt besonders exponiert sind oder die engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben, weiterhin bei der Vergabe von Impfterminen bevorzugt zu berücksichtigen (siehe [Tabelle 2](#)).

### Hinweise zur praktischen Umsetzung

- ▶ Für die Umsetzung der Empfehlung sind die Bundesländer bzw. die von ihnen beauftragten Stellen verantwortlich.
- ▶ Eine COVID-19-Impfung setzt eine sorgfältige **Aufklärung** der zu impfenden Person bzw. des Vorsorgebevollmächtigten oder Sorgeberechtigten voraus. Die STIKO verweist hierzu auf Kapitel 4.1 der [STIKO-Impfempfehlungen 2020/2021 \(Epid Bull 34/2020\)](#).
- ▶ Bei der Impfung sind die Anwendungshinweise in den **Fachinformationen** zum jeweiligen Impfstoff sowie die veröffentlichten „**Rote-Hand-Briefe**“ zu beachten.
- ▶ Auch bei sehr alten Menschen oder Menschen mit progredienten Krankheiten, die sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, muss die **Impffähigkeit** gegeben sein. Bei diesen Gruppen sollte ärztlich geprüft werden, ob ihnen die Impfung empfohlen werden kann.
- ▶ Zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe in der **Schwangerschaft** liegen aktuell limitierte Daten vor. Die STIKO empfiehlt die generelle Impfung in der Schwangerschaft derzeit nicht. Eine akzidentelle Impfung in der Schwangerschaft ist jedoch keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Schwangeren mit Vorerkrankungen und einem daraus resultierenden hohen Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung oder mit einem erhöhten Expositi-

onsrisiko aufgrund ihrer Lebensumstände kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung und Aufklärung eine Impfung mit einem mRNA-Impfstoff ab dem 2. Trimenon angeboten werden. Bisher liegen zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe in der Stillzeit nur wenige Daten vor. Die STIKO hält es jedoch für äußerst unwahrscheinlich, dass eine Impfung der Mutter während der **Stillzeit** ein Risiko für den Säugling darstellt.

- ▶ Zu **anderen planbaren Impfungen** soll ein **Mindestabstand** von 14 Tagen vor und nach jeder COVID-19-Impfstoffdosis eingehalten werden (Notfallimpfungen sind davon ausgenommen).
  - ▶ Es besteht keine Notwendigkeit, vor Verabreichung einer COVID-19-Impfung das Vorliegen einer akuten asymptomatischen oder (unerkannt) durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion labor-diagnostisch auszuschließen.
  - ▶ Sollte der empfohlene maximale Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die Impfserie dennoch fortgesetzt werden und muss nicht neu begonnen werden.
  - ▶ Aufgrund der Immunität nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion sollten **immungesunde Personen**, die eine **gesicherte SARS-CoV-2-Infektion** (aktuell nachgewiesen mittels PCR) durchgemacht haben, **unabhängig vom Alter** zunächst nur *eine* Impfstoffdosis erhalten, da sich durch eine einmalige Impfung bereits hohe Antikörperkonzentrationen erzielen lassen, die durch eine 2. Impfstoffdosis nicht weiter gesteigert werden. Dies gilt auch, wenn der Infektionszeitpunkt länger zurück liegt. Ob und wann später eine 2. COVID-19-Impfung notwendig ist, lässt sich gegenwärtig nicht sagen. Hingegen muss bei **Personen mit Immundefizienz** im Einzelfall entschieden werden, ob eine einmalige Impfstoffdosis ausreicht oder eine vollständige Impfserie verabreicht werden sollte. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der Immundefizienz ab. Bei **gesicherter symptomatischer Infektion** soll die notwendige *eine* Impfstoffdosis in der Regel 6 Monate nach der Infektion gegeben werden. Die derzeit verfügbaren klinischen und immunologischen Daten belegen eine Schutzwirkung für mindestens 6–10 Monate nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion. Das Risiko für eine Reinfektion ist in den ersten
- Monaten nach einer gesicherten SARS-CoV-2-Infektion sehr niedrig, kann aber mit zunehmendem Abstand ansteigen. Die Gabe der einmaligen Impfstoffdosis ist bereits ab 4 Wochen nach dem Ende der COVID-19-Symptome möglich, wenn z. B. eine Exposition gegenüber künftig auftretenden Virusvarianten gegeben ist, gegen die eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion keinen ausreichenden Schutz mehr vermittelt (*immune escape*-Varianten). Nach **gesicherter asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion** kann die Impfung bereits ab 4 Wochen nach der Labordiagnose erfolgen.
- ▶ Wird bei einer einmalig gegen COVID-19 geimpften Person durch direkten Erregernachweis (PCR) eine SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen, soll die zweite Impfung in der Regel 6 Monate nach Ende der COVID-19-Symptome bzw. der Diagnose erfolgen. Die Gabe einer Impfstoffdosis ist bereits ab 4 Wochen nach dem Ende der COVID-19-Symptome möglich, wenn z. B. mit Exposition gegenüber neuen Virusvarianten zu rechnen ist, gegen die eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion keinen ausreichenden Schutz vermittelt.
  - ▶ Aktuell ist nicht bekannt, ob man nach SARS-CoV-2-Exposition durch eine **postexpositionelle Impfung** den Verlauf der Infektion günstig beeinflussen oder die Erkrankung noch verhindern kann.
  - ▶ Postmarketing- und Real-Life-Studien haben gezeigt, dass die Virusausscheidung bei Personen, die sich trotz einer abgeschlossenen Impfserie mit SARS-CoV-2 infiziert haben, stark reduziert und damit das **Transmissionsrisiko** deutlich vermindert ist. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Menschen nach entsprechender Exposition trotz Impfung symptomatisch oder asymptomatisch infiziert werden können und dabei SARS-CoV-2 ausscheiden.
  - ▶ Die Impfung ist **strikt intramuskulär (i. m.)** und keinesfalls intradermal, subkutan oder intravaskulär zu verabreichen. Bei PatientInnen unter Antikoagulation soll die Impfung ebenfalls i. m. mit einer sehr feinen Injektionskanüle und einer anschließenden festen Kompression der Einstichstelle über mindestens 2 Minuten erfolgen.
  - ▶ Im Allgemeinen wird eine **Nachbeobachtungszeit** nach der COVID-19-Impfung von mindes-

tens 15 Minuten empfohlen. Längere Nachbeobachtungszeiten (30 Minuten) sollten vorsichtshalber bei bestimmten Risikopersonen eingehalten werden, z. B. bei Personen mit schweren kardialen oder respiratorischen Grunderkrankungen oder mit stärkeren oder anaphylaktischen Reaktionen auf Impfungen in der Anamnese. Maßgeblich für diese Entscheidungen sind die Angaben der Person selbst sowie die ärztliche Einschätzung des Gesundheitszustands.

- ▶ Nach der Zulassung von Comirnaty sind einzelne schwerwiegende, allergische **Unverträglichkeitsreaktionen** aufgetreten. Nach der derzeitigen Datenlage ist ein generell erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen für Personen mit vorbekannten allergischen Erkrankungen bei Impfung mit mRNA-Impfstoffen nicht anzunehmen, sofern keine Allergie gegen einen Inhaltsstoff der jeweiligen Vakzine 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 Vaxzevria sind in Deutschland und in anderen Ländern sehr seltene Fälle von **Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenien** bei Geimpften aufgetreten (sog. Thrombose mit Thrombozytopenie Syndrom [TTS], in der wissenschaftlichen Literatur auch als Vakzine-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie [VITT] bekannt). Aufgefallen sind vor allem Hirnvenenthrombosen (sogenannte **Sinus venosus Thrombosen; SVT**). Aber auch andere thrombotische Ereignisse wie Mesenterialvenenthrombosen und Lungenembolien sind berichtet worden. Einzelne Fälle waren auch kombiniert mit erhöhter Gerinnungsaktivität oder Blutungen im ganzen Körper. Die Symptome traten 4–21 Tage nach der Impfung auf. Bisher wurden diese schweren und teilweise tödlich verlaufenden Nebenwirkungen überwiegend bei Frauen im Alter ≤55 Jahren beobachtet, aber auch Männer und Ältere waren betroffen. Das PEI und die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) führen weitere

Untersuchungen durch. Auch nach Anwendung der **COVID-19 Vaccine Janssen** sind in den USA sehr seltene Fälle von TTS überwiegend bei jüngeren Geimpften aufgetreten. **Basierend auf der momentanen Datenlage empfiehlt die STIKO die Impfung mit den beiden Vektor-basierten Impfstoffen Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen nur für Menschen im Alter ≥60 Jahre**, da in dieser Altersgruppe aufgrund der ansteigenden Letalität einer COVID-19-Erkrankung die Nutzen-Risiko-Abwägung eindeutig zu Gunsten der Impfung ausfällt. Obwohl bisher deutlich mehr Frauen betroffen waren, schränkt die STIKO ihre Empfehlung für beide Geschlechter ein, zumal alternative Impfstoffe ohne dieses Sicherheitssignal verfügbar sind (siehe auch Kapitel 7.2.1.1 in der [4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO](#)). **Der Einsatz der beiden Vektor-basierten Impfstoffe unterhalb dieser Altersgrenze bleibt indes nach ärztlicher Aufklärung und bei individueller Risikoakzeptanz durch die impfwillige Person möglich.**

- ▶ Mit den genannten Vektor-basierten Impfstoffen Geimpfte sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie bei Symptomen wie starken anhaltenden Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Beinschwellungen, anhaltenden Bauchschmerzen, neurologischen Symptomen oder punktförmigen Hautblutungen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten. ÄrztInnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie in Kombination mit einer Thrombozytopenie achten, wenn sich PatientInnen vorstellen, die kürzlich mit Vektor-basierten COVID-19-Impfstoffen geimpft wurden. Dies gilt insbesondere, wenn PatientInnen über später als drei Tage nach der Impfung beginnende und dann anhaltende Kopfschmerzen klagen oder punktförmige Hautblutungen auftreten. Weitere Informationen und [Hinweise zur Diagnostik und Therapie findet man in der Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung \(GTH\)](#).
- ▶ Die STIKO bekräftigt die Empfehlung, das bundesweite Monitoring von Impfquoten fortzuführen, damit auch in Zukunft verlässliche Daten zur Risiko-Nutzen-Analyse zeitnah verfügbar sind.

- ▶ Für die **Meldungen von über das übliche Maß hinausgehenden Impfreaktionen und -komplikationen** soll das etablierte Verfahren verwendet werden (siehe Kapitel 4.9 „Impfkomplikationen und deren Meldung“ in den [STIKO-Impfempfehlungen 2020/2021](#); [Meldeformular des PEI](#)). [Berichte des PEI zur Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen](#) erscheinen regelmäßig.

# Wissenschaftliche Begründung der STIKO für die Empfehlung zur Impfung gegen COVID-19 unter Berücksichtigung des Auftretens der Delta-Variante und neuer Evidenz zum heterologen Impfen

## 1 Einleitung

In Europa und in Deutschland breitet sich momentan die Delta-Variante von SARS-CoV-2 schnell aus. Diese Variante ist deutlich ansteckender als die seit März 2021 vorherrschende Alpha-Variante. Die STIKO hat unter Berücksichtigung von Studienergebnissen zur Wirksamkeit der vorhandenen Impfstoffe gegen die Delta-Variante ihre Empfehlungen überarbeitet und die empfohlenen Impfabstände der COVID-19-Impfung angepasst.

Aufgrund von Sicherheitsbedenken nach der Anwendung von Vaxzevria hatte die STIKO im April 2021 ihre Empfehlung angepasst und für <60-Jährige, die bereits eine 1. Vaxzevria-Impfstoffdosis erhalten hatten, die Weiterführung der Impfung nach einem heterologen Impfschema mit der Gabe eines mRNA-Impfstoffs als zweite Impfstoffdosis empfohlen. Jetzt liegen neue Daten zur Sicherheit und Immunogenität des heterologen Impfschemas vor, dessen Anwendung nunmehr von der STIKO auch für  $\geq 60$ -Jährige empfohlen wird.

Zusätzlich wurden in den praktischen Hinweisen die Empfehlungen zum Impfen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion unter Bezugnahme auf die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung der Impfstoffverfügbarkeit angepasst.

## 2 Delta-Variante

Die SARS-CoV-2-Variante Delta (B.1.617.2) wurde im Dezember 2020 erstmals in Indien beschrieben und wurde in der Folge bis heute in 85 weiteren Ländern nachgewiesen.<sup>1</sup> Sie gehört nach der gültigen Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den besorgniserregenden Virusvarianten (VOC).<sup>2</sup> Seit Juni 2021 nimmt der Anteil der durch diese Variante verursachten SARS-CoV-2-Infektionen in

Deutschland deutlich zu. Nach dem 16. Bericht des RKI zu [Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland vom 30. Juni 2021](#) betrug der Anteil der Delta-Variante an allen VOC Mitte Juni 2021 (24. Kalenderwoche) 37 %. Die VOC haben einen Anteil von 90 % an allen nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektionen. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse und Vorhersagen einer mathematischen Modellierung und unter Kenntnis der leichteren Übertragbarkeit der Delta-Variante schätzt das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), dass bis Anfang August 2021 etwa 70 % der Neuinfektionen in Europa durch die Delta-Variante verursacht werden, bis Ende August sogar 90 %.<sup>1</sup>

Das ECDC hat am 23. Juni 2021 eine Gefährdungsbeurteilung hinsichtlich der besorgniserregenden Delta-Variante veröffentlicht.<sup>1</sup> Daraus geht hervor, dass basierend auf der verfügbaren Evidenz angenommen werden muss, dass die Delta-Variante 40–60 % infektiöser als die zurzeit in Europa dominante Alpha-Variante (B.1.1.7) ist. Zur Frage, ob Infektionen mit der Delta-Variante von SARS-CoV-2 zu höheren Hospitalisierungsraten führen, gibt es bisher unterschiedliche Mitteilungen aus England und Schottland.<sup>3–5</sup> Eine höhere Pathogenität der Delta-Variante ist derzeit allerdings nicht gesichert. Nur einmal geimpfte Personen sind unabhängig vom Impfstofftyp schlechter gegen eine Infektion mit der Delta-Variante geschützt als dies für andere Varianten der Fall ist. Der Impfschutz gegenüber der Delta-Variante nach vollständiger Impfserie ist jedoch fast ebenso gut wie gegenüber dem Wildtyp oder der Alpha-Variante.<sup>1</sup>

In der Beurteilung des ECDC wird festgestellt, dass es durch die Zunahme der Delta-Variante nicht zu vermehrten Reinfektionen bei Personen gekommen ist, die sich in der Vergangenheit mit anderen Varianten infiziert hatten. Obwohl Rekonvaleszenten-

Seren und Seren von Geimpften *in vitro* eine reduzierte Neutralisierungskapazität gegenüber der Delta-Variante im Vergleich zu den bisher dominanten Varianten zeigen, bleibt die protektive Immunantwort erhalten.<sup>1,6</sup>

In einer Fall-Kontroll-Studie, die 19.543 COVID-19-Fälle aus der gesamten schottischen Bevölkerung im Zeitraum Anfang April bis Anfang Juni 2021 berücksichtigte, lag die Vakzineeffektivität (VE) gegen eine SARS-CoV-2-Infektion mit der Delta-Variante bei einer vollständigen Impfung mit Comirnaty bei 79 % bzw. mit Vaxzevria bei 60 %.<sup>3</sup> Für die Bestimmung der VE wurde das Test-Negativ-Design verwendet.

Eine englische Fall-Kontroll-Studie untersuchte die VE gegen eine *symptomatische Erkrankung* mit der Delta-Variante<sup>7</sup> ebenfalls mittels des Test-Negativ-Designs. Berücksichtigt wurden 12.675 COVID-19-Fälle, davon 1.054 mit der Delta-Variante, aus der englischen Bevölkerung im Zeitraum ab Mitte April. Der Altersschwerpunkt lag bei 16–49 Jahren. Nach einer Dosis Comirnaty bzw. Vaxzevria lag die VE bei 33 % und erhöhte sich nach der 2. Dosis auf 88 % für Comirnaty bzw. auf 60 % für Vaxzevria.<sup>7</sup> Nach der Weiterführung der Studie wurde später bei insgesamt 14.019 COVID-19-Fällen, die durch die Delta-Variante verursacht waren, die VE gegen *Hospitalisierung* bestimmt. Nach einer Dosis Comirnaty bzw. Vaxzevria lag die VE bei 94 % bzw. 71 % und erhöhte sich nach der 2. Dosis auf 96 % für Comirnaty bzw. auf 92 % für Vaxzevria.<sup>8</sup>

Für Spikevax liegen keine VE-Daten vor. Ergebnisse aus einer Immunogenitätsstudie<sup>9</sup> legen jedoch nahe, dass auch nach abgeschlossener Impfserie mit Spikevax eine neutralisierende Antikörperantwort gegen die Delta-Variante erzielt wird, die vergleichbar ist mit den Ergebnissen der Immunogenitätsstudien von Comirnaty.

Studiendaten zur Beantwortung der Frage, ob Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion mit einer anderen als der Delta-Variante durchgemacht haben, vor einer schweren Infektion mit der Delta-Variante geschützt sind, liegen bisher nur in sehr begrenztem Umfang vor. Eine als Preprint erschienene Studie aus Indien,<sup>6</sup> in der die neutralisierende Kapazi-

tät gegenüber der Delta-Variante von 20 Rekonvaleszenten und 17 Seren von mit dem inaktivierten SARS-CoV-2-Impfstoff Vollvirion (BBV152) Geimpften untersucht wurde, fand eine im Vergleich zu den bisher dominanten Varianten zwar deutlich reduzierte, aber noch vorhandene Neutralisation der Delta-Variante.<sup>6</sup> Eine weitere als Preprint erschienene Studie aus Frankreich beschreibt ebenfalls eine 4- bis 6-fache Reduktion der Neutralisation der Delta-Variante durch Rekonvaleszenten im Vergleich zur Alpha-Variante.<sup>10</sup> In dieser Studie wird jedoch eine sehr gute Boosterfähigkeit der neutralisierenden Antikörperkonzentrationen durch eine einmalige Impfung beschrieben. Inwieweit diese *in vitro* Beobachtungen eine Aussage über den Schutz vor Infektion mit der Delta-Variante von Personen erlauben, die eine SARS-CoV-2-Infektion mit der Alpha-Variante durchgemacht hatten, ist derzeit unklar. Hinsichtlich des klinischen Schutzes gegenüber einer Reinfektion führt das ECDC in seiner Gefährdungsbeurteilung zur Delta-Variante<sup>1</sup> aus, dass nach den bisherigen Beobachtungen aus dem Vereinigten Königreich die Zunahme der Delta-Variante nicht mit einer Zunahme an Reinfektionen bei Personen einherging, die eine PCR-gesicherte Infektion mit einer der bisher zirkulierenden Varianten durchgemacht hatten.<sup>1,11</sup>

### 3 Heterologe Impfserie

In Deutschland und in vielen anderen Ländern sind nach der Impfung mit dem Vektor-basierten Impfstoff Vaxzevria seltene Fälle von Thrombosen mit Thrombozytopenien bei Geimpften aufgetreten (TTS).<sup>12,13</sup> Daher hat die STIKO ihre COVID-19-Impfempfehlung am 1. April 2021 angepasst. Seitdem empfiehlt sie die Impfung mit Vektor-basierten Impfstoffen nur noch für Personen  $\geq 60$  Jahre.<sup>14</sup> Ähnliche Entscheidungen wurden zum selben Zeitpunkt auch in anderen europäischen Ländern getroffen.<sup>15–17</sup> Für  $< 60$ -jährige Personen, die zu diesem Zeitpunkt bereits mit der ersten Dosis Vaxzevria geimpft worden waren, hatte die STIKO seitdem anstelle der 2. Vaxzevria-Impfstoffdosis eine Dosis eines mRNA-Impfstoffs 9–12 Wochen nach der Erstimpfung empfohlen. Die Empfehlung dieses **heterologen Impfschemas** wurde zunächst ohne starke Evidenz ausgesprochen, da nur Mausuntersuchungen,<sup>18</sup> aber keine klinischen Untersuchungen zu diesem

Impfschema vorlagen. Inzwischen sind mehrere klinische Studien zur Sicherheit und Immunogenität von heterologen Impfserien mit unterschiedlichen Impfstoffen erschienen, deren Ergebnisse im Folgenden zusammengestellt sind.

Im Vereinigten Königreich wurde bereits im Februar 2021 eine randomisierte einfach-geblindete Multi-center-Studie begonnen, die die Reaktogenität und Immunogenität einer heterologen Impfserie bei  $\geq 50$ -Jährigen untersuchte.<sup>19</sup> Im Rahmen dieser sogenannten *Com-COV*-Studie wurden vier verschiedene Impfstoff-Kombinationen ((i) Vaxzevria/Vaxzevria (Vax/Vax); (ii) Comirnaty/Comirnaty (Com/Com); (iii) Vaxzevria/Comirnaty (Vax/Com), (iv) Comirnaty/Vaxzevria (Com/Vax) und zwei verschiedene Impfintervalle (28 Tage und 84 Tage) verglichen. Es wurden 830 ProbandInnen (Altersmedian: 57 Jahre, 46 % weiblich) in die Studie eingeschlossen; davon 463 in dem Studienarm mit 28-tägigen Impfabstand und 367 in den Arm mit 84-tägigen Abstand. Aktuell sind Studienergebnisse zur Sicherheit und Immunogenität nach Verabreichung der Impfstoffe nur für das 28-Tage-Intervall verfügbar. Lokalreaktionen nach der 2. Impfstoffdosis (Schmerzen an der Einstichstelle) waren bei der heterologen Impfserie Vax/Com häufiger als nach der homologen Impfserie Vax/Vax; größtenteils waren die Impfreaktionen jedoch mild. In Übereinstimmung mit früheren klinischen Daten waren die systemischen Impfreaktionen bei homologer Vaxzevria-Impfung nach der 1. Impfstoffdosis ausgeprägter als nach der 2. Impfstoffdosis, wohingegen bei der ausschließlichen Anwendung von Comirnaty die Impfreaktionen nach der 2. Impfstoffdosis ausgeprägter waren.<sup>20,21</sup> Bei beiden heterologen Impfschemata waren die systemischen Impfreaktionen ausgeprägter als nach den homologen Impfserien. Erhöhte Temperaturen nach der 2. Impfstoffdosis berichteten 34 % (Vax/Com) bzw. 41 % (Com/Vax) der ProbandInnen, die eine heterologe Impfserie bekommen hatten, und 10 % (Vax/Vax) bzw. 21 % (Com/Com), die eine homologe Impfserie erhielten. Ähnliche Häufigkeitsunterschiede wurden bezüglich des Auftretens von Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen berichtet. Die Reaktionen traten innerhalb der ersten beiden Tage auf, eine stationäre Versorgung war nicht notwendig. Große Anteile der ProbandInnen gaben an, Paracetamol therapeutisch eingesetzt

zu haben. In den 48 Stunden nach der 2. Impfstoffdosis berichteten dies 60 % (Com/Vax) bzw. 57 % (Vax/Com) der ProbandInnen, die eine heterologe Impfserie bekommen hatten, und 41 % (Com/Com) bzw. 36 % (Vax/Vax) der ProbandInnen, die homolog geimpft worden waren.

Die Immunantwort des heterologen Impfschemas (Vax/Com) war gemessen an dem geometrischen Mittelwert der SARS-CoV-2-Anti-Spike-IgG-Antikörper-Konzentrationen (GMC, Geometric Mean Concentration) bei einem Impfabstand von 28 Tagen (12.906 ELU/ml) deutlich stärker als bei einem homologen Impfschema Vax/Vax (1.392 ELU/ml).<sup>22</sup> Das Verhältnis der GMC (GMR) der heterolog Geimpften zu den homolog Geimpften betrug 9,2 (97,5 % KI 7,5– $\infty$ ) und bestätigt die Nicht-Unterlegenheit. Im Unterschied dazu konnte die Nicht-Unterlegenheit des umgekehrten heterologen Impfschemas (Com/Vax; GMC 7.133 ELU/ml) gegenüber einer homologen Comirnaty-Impfserie (Com/Com; GMC 14.080 ELU/ml) bei einer GMR von 0,51 (97,5 % KI 0,43– $\infty$ ) nicht nachgewiesen werden. Auch die T-zelluläre Immunantwort des heterologen Impfschemas (Vax/Com) war ausgeprägter als die der anderen Impfschemata. In der Studie wurden 4 schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet, von denen keines mit der Impfung in Verbindung gebracht wurde. Die Studie bestätigt, dass nach dem heterologen Impfschema (Vax/Com) mit 4-wöchigem Impfabstand eine robuste humorale und zelluläre Immunantwort induziert wird, die mit der nach homologer Comirnaty-Impfung vergleichbar war. Ob diese im Labor gemessene bessere Immunantwort auch tatsächlich eine bessere klinische Schutzwirkung erzielt, ist derzeit noch nicht bekannt.

Die Reaktogenität eines heterologen Impfschemas (Vax/Com) im Vergleich zu einem homologen Impfschema (Com/Com) wurde in einer weiteren Studie an 326 KrankenhausmitarbeiterInnen (Altersmedian 35 Jahre, 60 % weiblich) eines Berliner Krankenhauses untersucht.<sup>23</sup> Die ProbandInnen wurden zwischen dem 27. Dezember 2020 und 30. März 2021 eingeschlossen und erhielten entweder 2 Impfstoffdosen Comirnaty (Com/Com) im Abstand von 3 Wochen oder ein heterologes Impfschema (Vax/Com) mit einer 1. Impfstoffdosis Vaxzevria und einer 2. Impfstoffdosis Comirnaty in einem 10–12-wöchigen Ab-

stand. Hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere von Lokalreaktionen in den ersten 7 Tagen nach der Impfung bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Impfserien. Systemische Reaktionen waren im Unterschied dazu nach der 1. Impfstoffdosis mit Vaxzevria mit 86 % am häufigsten. Die Reaktionen waren bei den Vergleichsimpfungen in abnehmender Häufigkeit wie folgt: 65 % nach der 2. Comirnaty-Impfung beim homologen Impfschema, 52 % nach der Comirnaty-Impfung des heterologen Impfschemas und 39 % nach der 1. Comirnaty-Impfung. Verglichen mit der Boosterdosis des heterologen Impfschemas wurden schwere systemische Impfreaktionen ebenfalls häufiger nach der 1. Vaxzevria-Impfung und der 2. Comirnaty-Impfung des homologen Impfschemas beobachtet. In dieser Studie war die heterologe Impfung (Vax/Com) hinsichtlich der Antikörperinduktion sogar etwas immunogener als die homologe Com/Com-Impfung. Die gemessene T-Zell-Immunantwort war ebenfalls ausgeprägter bei heterologer Immunisierung (Vax/Com).

Eine spanische Arbeitsgruppe untersuchte im April 2021 die Reaktogenität und Immunogenität des heterologen Impfschemas mit Comirnaty als 2. Impfung nach der Vorimpfung mit Vaxzevria in einer offenen randomisierten Phase 2-Studie (*CombiVacS*) bei <60-Jährigen.<sup>24</sup> Es wurden 676 ProbandInnen (Durchschnittsalter 44 Jahre; 56,5 % weiblich) im Verhältnis von 2 : 1 randomisiert, die 8–12 Wochen nach der Vaxzevria-Impfung Comirnaty erhielten; in der Vergleichsgruppe wurde nach der Vaxzevria-Erstimpfung keine weitere Impfung gegeben. In der Interventionsgruppe wurde 14 Tage nach Impfung ein Anstieg der geometrischen Mittelwerte (GMT) für die IgG-Antikörper gegenüber der Rezeptor-Bindungs-Domäne (RBD) von 72 (95 % KI: 60–85) auf 7.756 (95 % KI: 7.371–8.161) gemessen und ein Anstieg der IgG-Antikörper gegenüber dem SARS-CoV-2-Spikeprotein von 98 (95 % KI: 86–113) auf 3.684 (3.429–3.958). 14 Tage nach der Comirnaty-Impfung waren bei 100 % der ProbandInnen neutralisierende SARS-CoV-2-Antikörper nachweisbar, während dies nur bei 34 % der ProbandInnen nach Verabreichung einer einmaligen Dosis von Vaxzevria der Fall war. Zusätzlich wurde ein 4-facher Anstieg bei der zellulären Immunantwort beobachtet. Die Impfreaktionen waren mehrheitlich mild (68,3 %) oder moderat (29,9 %). Schwere unerwünschte Ereignisse wur-

den nicht beobachtet. Das heterologe Impfschema induzierte bei gutem Sicherheitsprofil eine robuste Immunantwort. Eine Limitation dieser Studie ist, dass die Kontrollgruppe keine 2. Vaxzevria-Impfung erhielt so dass hier keine vergleichende Aussage zur Immunogenität des homologen Vax/Vax-Schemas gemacht werden kann.

An der Universitätsklinik des Saarlandes (Homburg) wurde in einer prospektiven Studie die Immunogenität und Reaktogenität eines heterologen Impfschemas (Vax/mRNA-Impfstoff [Comirnaty oder Spikevax]) mit den homologen Impfserien verglichen.<sup>25</sup> Eingeschlossen waren 216 immungesunde Beschäftigte ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion. 97 TeilnehmerInnen wurden heterolog geimpft (Vax/mRNA; Impfabstand: 11,2 ± 1,3 Wochen), wohingegen 64 (mRNA/mRNA; Impfabstand: 4,3 ± 1,1 Wochen) bzw. 55 (Vax/Vax; Impfabstand: 10,8 ± 1,4 Wochen) die Impfung mit einem homologen Schema erhielten. Die Spike-spezifischen IgG-Antikörperkonzentrationen (Binding Antibody Units (BAU/ml)) waren 14 Tage nach heterologer Impfung (3.602 BAU/ml) mit denen nach abgeschlossener homologer mRNA-Impfung (4.932 BAU/ml) vergleichbar, während die IgG-Antikörperkonzentrationen nach der vollständigen homologen Vaxzevria-Impfung (404 BAU/ml) signifikant niedriger waren. Ähnlich signifikante Unterschiede zeigten sich auch bei der Bestimmung der neutralisierenden Antikörper und bei der Messung des Anteils Spike-Protein-spezifischer CD4 T-Zellen. Die Spike-Protein-spezifischen CD8-T-Zellantworten waren nach dem heterologen Impfschema signifikant höher als nach beiden homologen Impfserien. Somit induzierte das heterologe Impfschema im Vergleich zur homologen Vaxzevria-Impfung 10-mal höhere IgG-Antikörper sowie eine starke T-Zell-Immunantwort. Die Lokalreaktionen wie Schmerzen an der Einstichstelle und Schwellung waren nach der 1. Impfung mit Vaxzevria und dem mRNA-Impfstoff vergleichbar stark ausgeprägt. Im Unterschied dazu traten nach der 1. Vaxzevria-Impfung vermehrt systemische Impfreaktionen auf (wie z. B. Fieber, Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Muskel- und Gliederschmerzen). Die lokalen und systemischen Impfreaktionen waren nach der 2. Vaxzevria-Impfung weniger stark ausgeprägt als nach der 2. mRNA-Impfstoffdosis des homologen sowie des heterologen Impfschemas.

TeilnehmerInnen, die heterolog geimpft worden waren, erlebten die Impfreaktionen nach der 1. Impfstoffdosis stärker.

In einer weiteren Studie, die an der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde, wurde bei 26 Personen im Alter von 25–46 Jahren (Median 30,5 Jahre) die Immunogenität und Reaktogenität des heterologen Impfschemas (Vax/Com) bei einem 8-wöchigem Intervall untersucht.<sup>26</sup> Die Reaktogenität war nach der Comirnaty-Impfstoffdosis weniger stark ausgeprägt als nach der 1. Impfstoffdosis Vaxzevria. Nach beiden Impfstoffdosen wurde berichtet, dass die Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen am schwersten erlebt wurden. Die SARS-CoV-2-Spike-IgG-Antikörper stiegen 14–19 Tage nach der Comirnaty-Impfstoffdosis um das 135-fache auf 8.614 U/ml an und lagen damit ca. 8-fach höher als bei einer Gruppe von Impfungen, die außerhalb der vorliegenden Studie zweimal homolog mit Comirnaty geimpft worden waren. Neben den anti-SARS-CoV-2-Spike-IgG-Antikörpern wiesen die Seren der heterolog Geimpften 2 Wochen nach der Comirnaty-Impfung auch eine deutliche neutralisierende Aktivität auf. So stieg der Anteil der Probanden, deren Seren die Interaktion zwischen der SARS-CoV-2-Spike-Rezeptor-Bindungs-Domäne und dem ACE2-Rezeptor blockieren konnte (Surrogatassay für Virusneutralisation), von 73 % nach Vaxzevria-Impfung auf 100 % nach der Comirnaty-Impfung an. Ebenso erhöhte sich der Anteil der ProbandInnen, deren Seren in einem Assay mit Pseudoviruspartikeln Neutralisationsaktivität zeigten, von 62 % nach der Vaxzevria-Impfung auf 97 % nach der Comirnaty-Impfung. Die AutorInnen kommen zu dem Schluss, dass das heterologe Impfschema sicher und effektiv ist. Die Impfung induziert eine robuste humorale und T-zelluläre Immunantwort. Ebenso wurden die Virusvarianten B.1.1.7, B.1.351 und B.1.617 von den Seren heterolog Geimpfter im Vergleich zu homolog Geimpften besser neutralisiert.

Zwei weitere Studien aus Deutschland mit 482<sup>49</sup> bzw. 55<sup>50</sup> heterolog Geimpften belegen ebenfalls die höhere Immunogenität des Vax/Com-Impfschemas gegenüber dem homologen Vax/Vax-Schema.

### 3.1 Fazit aus den Studien zum heterologen Impfschema

Aufgrund von Sicherheitsbedenken nach der homologen Vaxzevria-Impfung hat die STIKO seit April 2021 für <60-Jährige, die bereits eine Dosis Vaxzevria erhalten hatten, eine heterologe Impfserie empfohlen. Inzwischen liegt klinische Evidenz zur Sicherheit und Immunogenität dieses Impfschemas vor, die die getroffene Entscheidung nachträglich rechtfertigt. Mehrere Studien sind in den letzten Wochen publiziert worden, die die Reaktogenität und Immunogenität des heterologen Impfschemas mit anderen Impfschemen in verschiedenen Altersgruppen und mit unterschiedlichen Impfabständen vergleichen. Diese Studienergebnisse weisen darauf hin, dass die erzielte Immunantwort nach heterologem Impfschema deutlich stärker und vermutlich aufgrund der deutlich höheren Antikörperkonzentrationen auch dauerhafter ist als die Immunantwort nach einer homologen Vax/Vax-Impfserie. Zwar gibt es Hinweise, dass das heterologe Vax/Com-Impfschema im Vergleich zum homologen Vax/Vax-Impfschema bei kurzem Impfabstand kurzfristig etwas reaktogener ist, die Impfreaktionen sind jedoch nicht schwer und dauern im Regelfall nur wenige Tage an. Die humorale Immunantwort des heterologen Vax/Com-Impfschemas ist je nach Studie ähnlich der nach homologer mRNA-Impfung, in einzelnen Studien sogar etwas besser. Soweit gemessen, war auch die Aktivierung der T-Zell-Antwort ausgeprägter. In den Zulassungsstudien wurde eine Vakzineeffektivität (Schutz vor COVID-19) einer zweimaligen Impfung mit mRNA-Impfstoffen zur Verhinderung einer COVID-19-Erkrankung von 94–95 % bestimmt.<sup>21,27</sup>

Auf Basis dieser Ergebnisse ändert die STIKO ihre bisherige Empfehlung und empfiehlt nunmehr wie bei den <60-Jährigen, die bereits eine Impfstoffdosis Vaxzevria erhalten haben, auch für ≥60-Jährige ein heterologes Impfschema (1. Impfung mit Vaxzevria gefolgt von einem mRNA-Impfstoff [Comirnaty oder Spikevax]). Die 2. Impfstoffdosis soll in einem Impfabstand ab 4 Wochen zur vorangegangenen Impfung gegeben werden, um möglichst rasch einen vollständigen Impfschutz zu erlangen. Von einer inversen heterologen Impfserie (erst mRNA, dann Vax) ist unbedingt abzusehen, da diese weniger immunogen als eine homologe Com/Com-Serie ist.<sup>22</sup>

Zwei wesentliche Ergebnisse begründen die Änderung der Impfeempfehlung: (a) Sowohl die humorale als auch die T-zelluläre Immunantwort ist nach heterologer Impfung (Vax/Com) deutlich stärker ausgeprägt als nach homologer (Vax/Vax) Impfung. Es ist zu erwarten, dass in Analogie zum Anstieg der Immunantwort und der Vakzineeffektivität nach der 2. Impfung beim homologen Impfschema die heterologe Impfung zu einer höheren und länger anhaltenden Wirksamkeit der Impfung führt. (b) Durch die heterologe (Vax/Com) Impfung lässt sich ein optimaler Schutz der > 60-jährigen Menschen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen, deutlich schneller erreichen ( $\geq 4$  Wochen bei Vax/mRNA vs. 9–12 Wochen bei Vax/Vax).

Der Abstand kann im Vergleich zum bisher empfohlenen Impfabstand (9–12 Wochen) verkürzt werden, da die Immunität gegen den viralen Vektor, die für den langen Impfabstand bei der homologen Vaxzevria-Impfung verantwortlich ist, bei der heterologen Impferie keine Rolle spielt. Wie die Studien zeigen, ist die Immunantwort unabhängig vom Impfintervall gleich hoch ausgeprägt, aber bei einem Intervall ab 4 Wochen kann die Grundimmunisierung frühzeitiger abgeschlossen werden.

Die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe zur Verhinderung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion durch die aktuell aufkommende Delta-Variante ist nach zweimaliger Impfung deutlich besser als nach einmaliger Impfung, wie Studien aus Schottland und England gezeigt haben.<sup>3,7,8</sup> Die oben diskutierten Studienergebnisse zeigen, dass die Impfreaktionen beim heterologen Schema nach Gabe der Comirnaty-Impfstoffdosis wegen des kürzeren Impfabstands zwar etwas stärker ausfallen als bei einem längeren Intervall, aber ein früher erreichter vollständiger Impfschutz ist vor dem Hintergrund des Aufkommens der Delta-Variante besonders wichtig.

Obwohl die COVID-19-mRNA Vakzine von Moderna (Spikevax) nur in einer Studie verwendet wurde,<sup>25</sup> geht die STIKO davon aus, dass die Überlegenheit des heterologen Impfschemas unabhängig vom verwendeten mRNA-Impfstoff ist.

Die STIKO erwartet, dass die Entscheidung, ein heterologes Impfschema auch für  $\geq 60$ -Jährige zu empfehlen, gut akzeptiert wird. Um die verfügbaren Impfstoffkontingente sinnvoll zu nutzen, ist die Anwendung der heterologen Vax/mRNA-Impfung aufgrund des kürzeren Impfabstands vor allem für diejenigen Menschen relevant, die gerade erst mit Vaxzevria geimpft wurden oder deren Vaxzevria-Impfung noch bevorsteht. Diejenigen, deren Termin für die 2. Vaxzevria-Impfung in Kürze ansteht, können diesen durchaus akzeptieren, da eine zweimalige Vaxzevria-Impfung (homologes Vax/Vax-Schema) in einem Abstand von 9–12 Wochen ebenfalls sehr gut vor schweren Infektionen mit der Delta-Variante des SARS-CoV-2-Virus schützt.<sup>8</sup>

Es werden in naher Zukunft auch Daten zur klinischen Wirksamkeit des heterologen Impfschemas erwartet. Die STIKO wird die Datenlage dazu weiterhin fortlaufend prüfen und ihre Empfehlungen ggf. aktualisieren.

#### 4 Impfabstand

Im Kontext der sich ausbreitenden Delta-Variante und der zunehmend besseren Verfügbarkeit der Impfstoffe in Deutschland hat die STIKO erneut die Evidenz zu den Impfabständen für die verschiedenen Impfschemata evaluiert. Um weiter einen gewissen Spielraum in der praktischen Umsetzung zu erlauben, empfiehlt die STIKO nicht mehr feste Impfzeitpunkte für die 2. Impfstoffdosis, sondern Zeitintervalle.

Der Impfabstand für die mRNA-Impfstoffe wurde mit Beschluss der STIKO vom 1. April auf 6 Wochen festgelegt, um bei knappen Impfstoffressourcen mehr Menschen eine erste Dosis zu ermöglichen. Gleichzeitig gibt es Hinweise aus einer englischen Studie,<sup>28</sup> in der die Immunogenität nach einem 3-wöchigen und einem 12-wöchigen Impfabstand bei SeniorInnen im Alter von 80–99 Jahren ( $n=172$ ) verglichen wurde, dass ein längerer Impfabstand immunologisch günstiger ist. Mit einem Impfabstand von 6 Wochen sollte die beste Balance zwischen einem sehr guten Individualschutz und einem optimalen Bevölkerungsschutz erreicht werden. Bei aktuell vorliegenden Erkenntnissen, dass eine zweimalige Impfung deutlich besser vor Infektionen mit

der Delta-Variante und vor allem vor schweren Verläufen schützt, empfiehlt die STIKO nach erneuter Abwägung für die mRNA-Impfstoffe einen Abstand von 3–6 (Comirnaty) bzw. 4–6 (Spikevax) Wochen zwischen den beiden Impfstoffdosen.

Die Ergebnisse aus der *ComCOV*-Studie<sup>22</sup> zeigen, dass bei einem heterologen Impfschema mit Vaxzevria und einem mRNA-Impfstoff bei einem 4-wöchigen Impfabstand Antikörperkonzentrationen nachweisbar sind, die im Bereich dessen liegen, was nach einer zweimaligen mRNA-Impfung mit einem Impfabstand von 3–6 Wochen erwartet werden kann. Direkte Vergleiche hinsichtlich der Immunantwort bei verschiedenen Impfabständen fehlen noch. Auch wenn für das heterologe Impfschema noch keine klinischen Wirksamkeitsdaten vorliegen und bei einem Impfschema mit einem 4-wöchigen-Impfabstand mit einer etwas höheren Reaktogenität gerechnet werden muss, empfiehlt die STIKO diesen Impfabstand, da sich damit angesichts der Zunahme der Delta-Variante der beste Schutz erzielen lässt (siehe auch Kapitel zur heterologen Impfschleife).

Wenn eine homologe Impfschleife mit Vaxzevria durchgeführt wird, bleibt ein Impfabstand von 9–12 Wochen empfohlen. Schon in der Zulassungsstudie wurde beschrieben, dass ein längerer Impfabstand mit einer höheren Vakzineeffektivität einhergeht. Die Wirksamkeit einer zweimaligen Impfung gegen COVID-19 im Abstand von 8–12 Wochen (72,1%; 95% KI 53,0–83,4) war deutlich besser als die im Abstand von 4–8 Wochen (50,4%; 95% KI 29,2–65,3), während die Effektivität bei einem Abstand von >12 Wochen auf 82,4% (95% KI 62,7–91,7) anstieg.<sup>29,30</sup> Die Empfehlung eines Impfabstandes von 9–12 Wochen für eine homologe Vax/Vax-Schleife stellt nach Ansicht der STIKO einen guten Kompromiss zwischen Immunogenität und zeitnahe Abschluss von Impfschleifen zum Schutz gegen die Delta-Variante dar.

## 5 Impfstoffbedarf und -verfügbarkeit

In Deutschland sind mit Stand 30. Juni 2021 30,9 Mio. Personen (37,3% der Gesamtbevölkerung) vollständig geimpft. Insgesamt haben 45,8 Mio. Personen (55,1%) mindestens eine Impfdosis erhalten.<sup>31</sup> Die COVID-19-Impfbereitschaft in der Bevölkerung

ist hoch. Bei einer Querschnittsbefragung (COVIMO) von Erwachsenen gaben unter allen ungeimpften Personen 67% an, sich „auf jeden Fall“ bzw. „eher“ impfen lassen zu wollen. Auf Basis dieser Befragung kann man abschätzen, dass etwa 88% der Bevölkerung bereit ist, sich impfen zu lassen.<sup>32</sup> Daraus ergibt sich ein noch bestehender Bedarf für die Bevölkerung ab dem Alter von 18 Jahren von ca. 50 Mio. Impfstoffdosen, wenn man ein Zweidosenimpfschema zugrunde legt. Für das 3. Quartal 2021 sind für Deutschland folgende Impfstoffliefermengen prognostiziert: ca. 70 Mio. Dosen mRNA-Impfstoffe und ca. 35 Mio. Dosen der Vektor-basierten Impfstoffe.<sup>33</sup> Damit kann man davon ausgehen, dass genügend Impfstoff verfügbar ist, um bis Ende September 2021 allen Impfwilligen ein Impfangebot machen zu können.

## 6 Impfung von Personen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion

Die STIKO hat in Anbetracht des Schutzes nach einer durchgemachten Infektion und des bisher bestehenden Impfstoffmangels empfohlen, immun-gesunde Personen, die eine labordiagnostisch bestätigte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, zunächst nicht zu impfen.<sup>34</sup> Da die verfügbaren klinischen und immunologischen Daten eine Schutzwirkung für mindestens 6–10 Monate nach überstandener COVID-19-Infektion belegen,<sup>35–41</sup> sollte frühestens 6 Monate nach der Infektion eine COVID-19-Impfstoffdosis verabreicht werden. Das Risiko für eine Reinfektion ist in den ersten Monaten nach einer gesicherten SARS-CoV-2-Infektion niedrig, kann aber mit zunehmendem Abstand ansteigen. Bei immun-gesunden Personen ist eine einzelne Impfstoffdosis ausreichend, da sich dadurch bereits hohe Antikörperkonzentrationen erzielen lassen,<sup>42–44</sup> die durch eine 2. Impfstoffdosis nicht weiter gesteigert werden.<sup>43</sup> Dies gilt auch, wenn der Infektionszeitpunkt länger zurückliegt. Wann später eine weitere COVID-19-Impfung notwendig ist, lässt sich gegenwärtig nicht sagen. Bei Personen mit eingeschränkter Immunfunktion soll in Kürze entschieden werden, ob eine einmalige Impfung ausreicht oder eine vollständige Impfschleife verabreicht werden sollte. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der Immundefizienz ab.

Es gab vereinzelte Hinweise, dass es bei von einer SARS-CoV-2-Infektion genesenen Personen nach der Impfung zu vorübergehenden verstärkten systemischen Reaktionen kommen könnte. Hinsichtlich der Reaktogenität wurde in einer Studie festgestellt, dass Personen, die zuvor mit SARS-CoV-2 infiziert waren, signifikant häufiger mit systemischen Reaktionen (z. B. Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Myalgien) auf die 1. Impfung reagieren als Seronegative.<sup>43</sup> In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass die Reaktogenität nach Impfung von bereits SARS-CoV-2-seropositiven Personen zwar ausgeprägter ist als bei seronegativen Impfungen, aber vergleichbar mit Personen, die ihre 2. Impfstoffdosis erhalten.<sup>45</sup> Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass die 1. Impfung von seropositiven Personen wie eine Booster-Impfung wirkt. Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass die Impfung von Genesenen eine relevante Gefährdung darstellt.<sup>27,30,35,46</sup>

In Anbetracht der zunehmend besseren Impfstoffverfügbarkeit<sup>33</sup> und Unbedenklichkeit einer Impfung nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion ist die Gabe der einmaligen Impfstoffdosis bereits ab 4 Wochen nach dem Ende der COVID-19-Symptome möglich, wenn z. B. eine Exposition gegenüber künftigen Virusvarianten gegeben ist, gegen die eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion keinen ausreichenden Schutz mehr vermittelt (*immune escape*-Varianten).

**Der Nachweis einer gesicherten, durchgemachten Infektion kann durch direkten Erregernachweis (PCR) zum Zeitpunkt der Infektion erfolgen.** Die spezifischen SARS-CoV-2-Antikörpernachweise, die in einem Labor erfolgen, welches akkreditiert ist und/oder nach RiLiBÄK arbeitet, sind mittlerweile so zuverlässig, dass sie nunmehr prinzipiell geeignet sind, einen Zustand nach SARS-CoV-2-Infektion nachzuweisen. Unbeschadet dieser Tatsache kann die formale Definition einer gesicherten Infektion derzeit nicht ohne Weiteres geändert werden, da dies aufgrund der momentan gültigen Rechtsverord-

nung zu Nachteilen bei bestimmten Personen hinsichtlich ihres Status als Genesene oder vollständig Geimpfte führen würde (siehe COVID-19-Schutzmaßnahmen-Ausnahmenverordnung (SchAusnahmV) vom 8. Mai 2021).

### 6.1 Spezifischer serologischer Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion

Für den serologischen Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 stehen verschiedene CE-zertifizierte Testsysteme zur Verfügung.<sup>47,48</sup> Zu Beginn der serologischen Labordiagnostik war man sich hinsichtlich der Zuverlässigkeit dieser Nachweisverfahren noch unsicher. Inzwischen liegen jedoch Tests mit hoher Sensitivität und Spezifität vor, deren Qualität in Ringversuchen bestätigt wurde.

Unverändert gilt, dass die serologische Diagnostik nicht für die Diagnose akuter viraler Atemwegserkrankungen geeignet ist. Goldstandard hierfür ist der direkte SARS-CoV-2-Nachweis mittels PCR. In der serologischen Antikörperdiagnostik können Antikörper gegen verschiedene Proteine von SARS-CoV-2 und verschiedene Antikörperklassen (IgA, IgM, und IgG) nachgewiesen werden. Mittels Nachweises spezifischer Antikörper ist es möglich zu unterscheiden, ob die Immunantwort auf einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion oder einer COVID-19-Impfung beruht. Antikörper gegen das Nucleocapsid (N) von SARS-CoV-2 sind ausschließlich nach Infektion nachweisbar. Im Unterschied dazu kann man beim Nachweis von Antikörpern gegen die Rezeptorbindungsdomäne oder die S<sub>1</sub> und S<sub>2</sub> Untereinheiten des Spike-Proteins nicht zwischen einer Immunantwort nach Infektion oder Impfung unterscheiden. IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 sind in der Regel ab 14 Tage nach Infektion nachweisbar.

Für die Bestimmung des Infektionszeitpunkts ist die serologische Diagnostik nicht geeignet. Von einer routinemäßigen Testung auf SARS-CoV-2-Antikörper nach erfolgter Impfung rät die STIKO ab.

## Literatur

- 1 European Centre for Disease Prevention and Control. Implications for the EU/EEA on the spread of the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant of concern – 23 June 2021. ECDC: Stockholm; 2021. Verfügbar unter [www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Implications-for-the-EU-EEA-on-the-spread-of-SARS-CoV-2-Delta-VOC-23-June-2021.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Implications-for-the-EU-EEA-on-the-spread-of-SARS-CoV-2-Delta-VOC-23-June-2021.pdf). Zugegriffen am 28.06.2021.
- 2 WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update – 25 February 2021 – Special edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern. Verfügbar unter: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210225-weekly-epi-update-voc-special-edition.pdf>. Zugegriffen am: 05.07.2021.
- 3 Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C, Public Health S, the EIIC. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 2021;397(10293):2461–2.
- 4 England PH. Variants: distribution of case data, 25 June 2021, Updated 2 July 2021. Verfügbar unter: [www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-25-june-2021](http://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-25-june-2021). Zugegriffen am: 05.07.2021.
- 5 England PH. Variants: distribution of case data, 2 July 2021, Updated 2 July 2021. Verfügbar unter: [www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-2-july-2021](http://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-2-july-2021). Zugegriffen am: 05.07.2021.
- 6 Yadav PD, Sapkal GN, Ella R, Sahay RR, Nyayanit DA, Patil DY, et al. Neutralization against B.1.351 and B.1.617.2 with sera of COVID-19 recovered cases and vaccinees of BBV152. Als Preprint online verfügbar seit 7. Juni 2021 unter: [www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.06.05.447177v1](http://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.06.05.447177v1). Zugegriffen am: 01.07.2021.
- 7 Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. Preprint vom 24. Mai 2021 online verfügbar unter [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1). Zugegriffen am: 30.06.2021.
- 8 Stowe J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Utsi L, Simmons R. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. *Public Health England*. 2021.
- 9 Choi A, Koch M, Wu K, Dixon G, Oestreicher J, Legault H, et al. Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Variants. *bioRxiv*. 2021:2021.06.28.449914.
- 10 Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of infectious SARS-CoV-2 variant B.1.617.2 to monoclonal antibodies and sera from convalescent and vaccinated individuals. Als Preprint verfügbar seit dem 27. Mai 2021 unter [www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.26.445838v1](http://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.26.445838v1). Zugegriffen am: 01.07.2021. *bioRxiv*. 2021:2021.05.26.445838.
- 11 Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England – Technical briefing 16. London: PHE; 2021. Verfügbar unter: [assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/994839/Variants\\_of\\_Concern\\_VOC\\_Technical\\_Briefing\\_16.pdf](http://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/994839/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_16.pdf). Zugegriffen am: 01.07.2021.
- 12 Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-101.
- 13 Schulz JB, Berlit P, Diener H-C, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany: a descriptive study. *medRxiv*. 2021:2021.04.30.21256383.
- 14 Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heining U, Kling K, et al. Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull* 2021;16:3–78.
- 15 Folkhälsomyndigheten; Public Health Agency of Sweden M, 2021. Information on the use of the Astra Zeneca vaccine in the vaccination of people 65 and older. 2021. Verfügbar unter: [www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/covid-19/vaccination-against-covid-19/information-on-the-continued-use-of-the-astra-zeneca](http://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/covid-19/vaccination-against-covid-19/information-on-the-continued-use-of-the-astra-zeneca). Zugegriffen am: 08.07.2021.

- 16 Haute Autorité de Santé – French National HA. Covid-19 : quelle stratégie vaccinale pour les moins de 55 ans ayant déjà reçu une dose d'AstraZeneca ? April 9, 2021. Verfügbar unter: [www.has-sante.fr/jcms/p\\_3260335](http://www.has-sante.fr/jcms/p_3260335).
- 17 Authority. S-DH. Denmark continues its vaccine rollout without the COVID-19 vaccine from AstraZeneca. April 14, 2021. 2021.
- 18 Spencer AJ, McKay PF, Belij-Rammerstorfer S, Ulaszewska M, Bissett CD, Hu K, et al. Heterologous vaccination regimens with self-amplifying RNA and Adenoviral COVID vaccines induce robust immune responses in mice. *bioRxiv*. 2021:2021.01.28.428665.
- 19 Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam JSN, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *The Lancet*. 2021;397(10289):2043-6.
- 20 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
- 21 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020.
- 22 Liu X, Shaw RH, Stuart AS, Greenland M, Dinesh T, Snape MDea. Safety and Immunogenicity Report from the Com-COV Study – a Single-Blind Randomised Non-Inferiority Trial Comparing Heterologous And Homologous Prime-Boost Schedules with An Adenoviral Vectedored and mRNA COVID-19 Vaccine. Verfügbar unter: [dx.doi.org/10.2139/ssrn.3874014](https://doi.org/10.2139/ssrn.3874014). 2021.
- 23 Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *medRxiv*. 2021:2021.05.19.21257334.
- 24 Borobia AM, Carcas AJ, Pérez Olmeda MT, Castaño L, Jesús Bertrán M, García-Pérez J, et al. Reactogenicity and Immunogenicity of BNT162b2 in Subjects Having Received a First Dose of ChAdOx1s: Initial Results of a Randomised, Adaptive, Phase 2 Trial (CombiVacS). Verfügbar unter: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3854768](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3854768). 2021.
- 25 Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens. *medRxiv*. 2021:2021.06.13.21258859.
- 26 Groß R, Zanoni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Krnavek D, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity. *medRxiv*. 2021:2021.05.30.21257971.
- 27 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-160.
- 28 Parry HM, Bruton R, Stephens C, Brown K, Amirthalingam G, Hallis B, et al. Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people. *medRxiv*. 2021.
- 29 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet*. 2021;397(10277):881-91.
- 30 European Medicines Agency (EMA) CfMPfHUC. Assessment report – COVID-19 Vaccine AstraZeneca. 2021.
- 31 Bundesministerium für Gesundheit. Impfdashboard. Verfügbar unter: <https://impfdashboard.de>.
- 32 Robert Koch-Institut. COVIMO-Studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland. Verfügbar unter: [www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Projekte\\_RKI/covimo\\_studie\\_Ergebnisse.html](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/covimo_studie_Ergebnisse.html). Zugegriffen am: 02.07.2021.
- 33 Bundesministerium für Gesundheit. Zahlen, Fragen und Antworten zur COVID-19-Impfung. Liefermengen von Impfstoffdosen. Online verfügbar unter [www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/faq-covid-19-impfung](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/faq-covid-19-impfung). Zugegriffen am: 26.06.2021. 2021.
- 34 Vygen-Bonnet S KJ, Bogdan C, Harder T, Heininger U, Kling K, Littmann M, Meerpohl J, Meyer H, Mertens T, Schmid-Küpke N, Scholz S, Terhardt M, Treskova-Schwarzbach M, Überla K, van der Sande M, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann U, Wild V, von Kries R. Beschluss der STIKO zur 3. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. (Dieser

- Artikel ist online vorab am 12. März 2021 erschienen.). *Epid Bull* 2021;12:13–25 | DOI 10.25646/8129. 2021.
- 35 U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. 2021. Verfügbar unter: [www.fda.gov/media/146217/download](http://www.fda.gov/media/146217/download). Zugegriffen am: 05.03.2021.
- 36 Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529).
- 37 Hall V, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk E, Simmons R, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. medRxiv. 2021:2021.01.13.21249642.
- 38 Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2020;384(6):533-40.
- 39 Schiffner J, Backhaus I, Rimmel J, Schulz S, Möhlenkamp T, Klemens JM, et al. Long-term course of humoral and cellular immune responses in outpatients after SARS-CoV-2 infection. Preprint vom 25. Juni 2021 verfügbar unter: [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.24.21259218v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.24.21259218v1). Zugegriffen am 26.06.2021. medRxiv. 2021:2021.06.24.21259218.
- 40 Yao L, Wang GL, Shen Y, Wang ZY, Zhan BD, Duan LJ, et al. Persistence of Antibody and Cellular Immune Responses in COVID-19 patients over Nine Months after Infection. *J Infect Dis*. 2021.
- 41 Jung JH, Rha M-S, Sa M, Choi HK, Jeon JH, Seok H, et al. SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. *Nature Communications*. 2021;12(1):4043.
- 42 Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. Preprint vom 18.02.2021, verfügbar unter: [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v5](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v5). Zugegriffen am: 04.03.2021. medRxiv. 2021:2021.01.30.21250843.
- 43 Krammer F, Srivastava K, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactivity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. 2021. Preprint vom 01.02.2021, verfügbar unter: [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1). Zugegriffen am: 04.03.2021. medRxiv. 2021:2021.01.29.21250653.
- 44 Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beirut K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26(6):2100096.
- 45 Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Prostko JC, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2021;27(6):981-4.
- 46 U.S. Food and Drug Administration (FDA). Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – Emergency Use Authorization Review Memorandum. Verfügbar unter: [www.google.com/search?client=firefox-b-e&q=FDA+Biontech+memo#](http://www.google.com/search?client=firefox-b-e&q=FDA+Biontech+memo#). Zugegriffen am: 05.01.2021. December 11, 2020.
- 47 Eckert N. COVID-19: Was Antikörper aussagen können. *Dtsch Arztebl International*. 2020;117(24):1196-1198.
- 48 Kohmer N, Rabenau HF, Ciesek S. SARS-CoV-2: Der richtige Nachweis. *Dtsch Arztebl International*. 2020;117(17):866-871.
- 49 Tenbusch M, Schumacher S, Vogel E, Priller A, Held J, Steininger P, et al. Heterologous prime-boost vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 mRNA. medRxiv. 2021:2021.07.03.21258887.
- 50 Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Ramos GM, et al. Humoral and cellular immune response against SARS-CoV-2 variants following heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. medRxiv. 2021:2021.06.01.21258172.

---

### Autorinnen und Autoren

<sup>a)</sup> Dr. Sabine Vygen-Bonnet | <sup>a)</sup> Dr. Judith Koch | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Christian Bogdan | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Ulrich Heininger | <sup>b)</sup> Dr. Martina Littmann | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Joerg Meerpohl | <sup>c)</sup> Dr. Heidi Meyer | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Thomas Mertens | <sup>a)</sup> Dr. Kai Michaelis | <sup>b)</sup> Dr. Martin Terhardt | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Klaus Überla | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Marianne van der Sande | <sup>a)</sup> PD Dr. Ole Wichmann | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Dr. Sabine Wicker | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Ursula Wiedermann | <sup>d)</sup> Prof. Dr. Verina Wild | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Rüdiger von Kries

<sup>a)</sup> Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention

<sup>b)</sup> Mitglied der STIKO

<sup>c)</sup> Paul-Ehrlich-Institut

<sup>d)</sup> Universität Augsburg, Medizinische Fakultät, Ethik der Medizin

**Korrespondenz:** [STIKO-Geschaefsstelle@rki.de](mailto:STIKO-Geschaefsstelle@rki.de)

---

### Vorgeschlagene Zitierweise

Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Heininger U, Littmann M, Meerpohl J, Meyer H, Mertens T, Michaelis K, Terhardt M, Überla K, van der Sande M, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann U, Wild V, von Kries R:

Beschluss der STIKO zur 8. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2021;27:14–31 | DOI 10.25646/8776

---

### Interessenskonflikte

Alle Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.