

# STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für Personen $\geq 70$ Jahre und bestimmte Indikationsgruppen sowie Empfehlung zur Optimierung der Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff nach vorausgegangener Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen

Aktualisierung vom 18. Oktober 2021

## Auffrischimpfung nach COVID-19-Grundimmunisierung

Folgenden Personen soll eine Auffrischimpfung angeboten werden:

- ▶ Personen im Alter von  $\geq 70$  Jahren
- ▶ BewohnerInnen und Betreute in Einrichtungen der Pflege für alte Menschen. Aufgrund des erhöhten Ausbruchspotentials sind hier auch BewohnerInnen und Betreute im Alter von  $< 70$  Jahren eingeschlossen.
- ▶ Pflegepersonal und andere Tätige, die direkten Kontakt mit mehreren zu pflegenden Personen haben, in Einrichtungen der Pflege für (i) alte Menschen oder (ii) für andere Menschen mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe
- ▶ Personal in medizinischen Einrichtungen mit direktem PatientInnenkontakt

Für die Auffrischimpfung soll ein mRNA-Impfstoff verwendet werden, unabhängig davon, welcher Impfstoff bei der vorher erfolgten homologen (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen) oder heterologen Immunisierung (Vaxzevria/Comirnaty oder Vaxzevria/Spikevax oder COVID-19 Vaccine Janssen/Comirnaty oder COVID-19 Vaccine Janssen/Spikevax) verwendet wurde. Seit Anfang Oktober 2021 ist Comirnaty in Europa auch explizit für die Durchführung von Auffrischimpfungen für immungesunde Personen ab 18 Jahren in derselben Dosierung wie für die Grundimmunisierung zugelassen. Die Zulassung der Auffrischimpfung für Immungesunde mit Spikevax ist bei der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) beantragt. Mit einer Entscheidung wird im Oktober 2021 gerechnet. Im

Vergleich zur Dosierung des Impfstoffs für die Grundimmunisierung (100  $\mu\text{g}$ ) hat Moderna die Ergänzung der Zulassung von Spikevax für eine Auffrischimpfung für Immungesunde mit der halben Dosis (50  $\mu\text{g}$ ) beantragt.

Für die Auffrischimpfung soll möglichst der mRNA-Impfstoff benutzt werden, der bei der Grundimmunisierung zur Anwendung gekommen ist. Wenn dieser nicht verfügbar oder noch nicht für die Auffrischimpfung zugelassen ist, kann auch der jeweils andere mRNA-Impfstoff eingesetzt werden.

Die Auffrischimpfung soll frühestens 6 Monate nach der aus 2 Impfstoffdosen bestehenden abgeschlossenen Grundimmunisierung verabreicht werden. Personen, die vor oder nach COVID-19-Impfung eine labordiagnostisch gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, wird derzeit keine Auffrischimpfung empfohlen.

Für das Vorgehen bei Personen mit Immundefizienz (ID) wird auf die [STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung von Personen mit ID](#) verwiesen.

## Optimierung der Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff nach vorausgegangener Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen

Personen, die eine Grundimmunisierung mit 1 Impfstoffdosis COVID-19 Vaccine Janssen erhalten haben, sollen zur Optimierung ihres Impfschutzes eine weitere Impfung erhalten. Unabhängig vom Alter soll diesen Personen eine zusätzliche Impf-

stoffdosis eines **mRNA-Impfstoffs (heterologes Impfschema)** ab 4 Wochen nach der Janssen-Impfung angeboten werden. Zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit (Phase 3-Studiendaten) des Zwei-Dosis-Regimes für die COVID-19 Vaccine Janssen liegen bisher keine publizierten Originalarbeiten vor. Die STIKO wird diese Daten sofort nach Verfügbarkeit bewerten. Bei positiver Bewertung wird es auch möglich werden bei Personen im Alter  $\geq 60$  Jahren eine 2. Impfstoffdosis der COVID-19 Vaccine Janssen zur Optimierung des Impfschutzes ab 8 Wochen nach der ersten Janssen-Impfung zu verwenden.

Wenn nach der COVID-19 Vaccine Janssen-Impfstoffdosis eine labordiagnostisch gesicherte Infektion aufgetreten ist, wird derzeit keine weitere Impfung mit einem mRNA-Impfstoff oder der COVID-19 Vaccine Janssen empfohlen.

# Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Empfehlung der COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für Personen $\geq 70$ Jahre und bestimmte Indikationsgruppen sowie zur Empfehlung der Optimierung der Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff nach vorausgegangener Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Hintergrund</b> .....	19	6.1. 5- bzw. 6-Monats-Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der Weiterführung der Zulassungsstudien zu Comirnaty und Spikevax .....	30
<b>2. Delta-Variante</b> .....	19	6.2. Vakzineeffektivität der Impfung gegen SARS-CoV-2-Infektionen mit der Delta-Variante .....	32
<b>3. Epidemiologie von COVID-19 und Impfquoten in Deutschland</b> .....	20	6.3. Vergleich der Vakzineeffektivität von mRNA-Impfstoffen und Vektor-Impfstoffen (Vaxzevria und der COVID-19 Vaccine Janssen) nach Probandenalter und Zeit nach Impfung.....	33
3.1. Impfquoten auf Basis des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM).....	20	6.4. Verhinderung der Transmission oder Reduktion der Infektiosität von SARS-CoV-2-Infektionen durch COVID-19-Impfstoffe.....	36
3.2. COVID-19-Impfdurchbrüche und geschätzte Impfeffektivität gegen symptomatische Infektion.....	22	<b>7. COVID-19-Auffrischimpfung mit mRNA-Impfstoffen (Zulassungsstudien)</b> .....	38
3.3. Krankheitsschwere der COVID-19-Impfdurchbrüche in Deutschland.....	22	7.1. Comirnaty (BioNTech/Pfizer) .....	38
3.4. COVID-19-Ausbrüche in Altenpflegeheimen und medizinischen Einrichtungen in Deutschland.....	24	<b>8. Impact der Auffrischimpfung</b> .....	41
3.5. Fazit zur Vakzineeffektivität der COVID-19-Impfung und Impfquoten in Deutschland.....	24	<b>9. Optimierung der Grundimmunisierung mit der COVID-19 Vaccine Janssen</b> .....	42
<b>4. Daten zu COVID-19-Impfdurchbrüchen aus anderen Ländern</b> .....	25	9.1. Berechnungen zur Vakzineeffektivität der COVID-19 Vaccine Janssen auf Grundlage von deutschen Surveillancedaten .....	42
4.1. COVID-19-Impfdurchbrüche in Alten- und Pflegeheimen .....	25	9.2. Internationale Beobachtungen zur Vakzineeffektivität der COVID-19 Vaccine Janssen ..	44
4.2. COVID-19-Impfdurchbrüche bei medizinischem Personal .....	25	9.3. Fazit und Impfeempfehlung zur COVID-19 Vaccine Janssen .....	44
<b>5. Laborparameter der Immunität und Impfschutz nach Grundimmunisierung</b> .....	26	<b>10. Impfstrategie und Implementierung</b> .....	45
5.1. Immunkorrelat für COVID-19-Impfstoffe....	26	<b>11. Akzeptanz einer Auffrischimpfung</b> .....	45
5.2. Immunantwort gegenüber COVID-19-Impfstoffen nach Alter.....	27	<b>12. Fazit und Impfeempfehlung</b> .....	46
5.3. Nachlassen ( <i>Waning</i> ) der Immunprotektion nach COVID-19-Impfung.....	29	<b>Literatur</b> .....	48
5.4. Fazit zur Immunantwort.....	30		
<b>6. Daten zur Vakzineeffektivität nach Grundimmunisierung mit COVID-19-Impfstoffen nach Alter und Zeit</b> .....	30		

## 1. Hintergrund

Am 17. Dezember 2020 hat die STIKO kurz vor Zulassung des ersten COVID-19-Impfstoffs in Europa (Comirnaty am 21.12.2020) ihre erste Empfehlung zur COVID-19-Impfung publiziert.<sup>1</sup> Seitdem sind nicht nur 3 weitere Impfstoffe in der EU zugelassen worden, sondern die STIKO hat ihre Empfehlung auch fortlaufend auf der Basis neuer Daten aktualisiert. Die COVID-19-Impfstoffe sind gut wirksam und können vor allem schwere COVID-19-Erkrankungen hocheffektiv verhindern. Zu Beginn der Impfkampagne war der Stufenplan zur Priorisierung das Kernstück der Empfehlung. Dieser Empfehlung folgend wurde mit der Impfung von Personen im Alter von  $\geq 80$  Jahren, von BewohnerInnen in Senioren- und Altenpflegeheimen, von arbeitsbedingt besonders exponiertem Personal in medizinischen Einrichtungen und von Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege begonnen. Das stufenweise Vorgehen war seit Juni 2021 nicht länger notwendig, da inzwischen ausreichend Impfstoffe zur Verfügung standen.

Seit einigen Wochen stagniert die Impfkampagne in Deutschland bei einer Impfquote von ca. 75% der Erwachsenenbevölkerung (Stand 05.10.2021). Eine besondere Bedeutung hat aktuell die **Zirkulation der SARS-CoV-2-Variante Delta (B.1.617.2)**, die zu den besorgniserregenden Virusvarianten (VOC) gehört. Auch in Deutschland hat die Verbreitung der Delta-Variante seit März 2021 deutlich zugenommen. Ende September 2021 war die Delta-Variante für >99% der übermittelten SARS-CoV-2-Infektionen verantwortlich. Die Delta-Variante ist leichter übertragbar und pathogener als die bisher in Deutschland vorherrschenden Virusvarianten. Mit den derzeit verwendeten COVID-19-Impfstoffen können schwere COVID-19-Erkrankungen durch die Delta-Variante mit nahezu unverminderter Effektivität verhindert werden, während die Effektivität zu Verhinderung von leichten Erkrankungen und asymptomatischen Infektionen reduziert ist.

Die **Grundimmunisierung** wurde bei den besonders gefährdeten Personengruppen bereits vor mehr als einem halben Jahr abgeschlossen und es gibt insbesondere bei hochbetagten Menschen Hinweise darauf, dass die Immunität mit der Zeit nachlässt. Die STIKO hat dies zum Anlass genommen zu evaluie-

ren, ob zusätzliche Impfstoffdosen als Auffrischimpfungen notwendig sind und wenn ja, welche Personen bzw. Personengruppen diese derzeit benötigen.

Als **Impfziele** für die COVID-19-Auffrischimpfung gelten weiterhin die Verhinderung von schweren Verläufen und Tod durch COVID-19, der Schutz von Personen mit besonders hohem arbeitsbedingtem SARS-CoV-2-Expositionsrisiko sowie die Verhinderung der SARS-CoV-2-Transmission in Umgebungen mit hohem Anteil vulnerabler Personen und in Umgebungen mit hohem Ausbruchspotential. Zusätzlich hat die STIKO geprüft, ob eine Anpassung der Empfehlung zur Impfung mit dem Vektorbasierten Janssen-Impfstoff notwendig ist, da Analysen der IfSG-Surveillancedaten zu COVID-19 zeigen, dass es nach der COVID-19 Vaccine Janssen vermehrt zu Impfdurchbrüchen kommt.

## 2. Delta-Variante

Weltweit werden verschiedene SARS-CoV-2-Varianten beobachtet, darunter auch die VOC Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) und Delta (B.1.617.2). Für diese VOC gibt es Hinweise auf eine erhöhte Übertragbarkeit (im Vergleich zum vorher zirkulierenden „Wildtyp“ und zur vorher zirkulierenden Alpha-Variante), einen schwereren Krankheitsverlauf und teilweise eine immunevasive Wirkung.

Die Delta-Variante wurde im Oktober 2020 erstmals in Indien nachgewiesen.<sup>2</sup> Seitdem hat sie sich weltweit und auch in Deutschland stark ausgebreitet. Seit Ende Juni 2021 hat die Delta-Variante die Alpha-Variante abgelöst und ist zur dominierenden Variante in Deutschland geworden. Viren der Linien B.1.351 (Beta) und P.1 (Gamma) hingegen sind bislang nur bei vergleichsweise wenigen Fällen nachgewiesen worden. In der Kalenderwoche (KW) 36/2021 betrug der Anteil von Delta in zufällig für die Sequenzierung ausgewählten SARS-CoV-2-positiven Proben 99,5%, der Anteil von Alpha 0,1%; die VOC Beta und Gamma wurden nicht detektiert (Wochenbericht 22.09.2021).<sup>3</sup>

Die Delta-Variante zeichnet sich durch Mutationen aus, die mit einer reduzierten Wirksamkeit der Immunität gegenüber den bisher zirkulierenden Vari-

anten in Verbindung gebracht werden und die die Übertragbarkeit des Virus erhöhen könnten. Auf Basis von Studiendaten aus Indien wird geschätzt, dass die **Übertragungswahrscheinlichkeit von Delta 50 % höher** ist als die von Alpha.<sup>4</sup> Ergebnisse aus dem Vereinigten Königreich deuten darauf hin, dass die COVID-19-Impfstoffe Vaxzevria und Comirnaty **eine reduzierte Impfeffektivität zur Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion** durch die Delta-Variante im Vergleich zur Alpha-Variante haben.<sup>5</sup> Choi et al. konnten zeigen, dass Seren von Personen nach Grundimmunisierung mit Spikevax im Unterschied zum Wildtyp eine signifikant geringere, aber immer noch ausreichende Neutralisationseffektivität gegenüber der Delta-Variante haben.<sup>6,7</sup>

Die Gefährlichkeit einer SARS-CoV-2-Infektion durch die Delta-Variante im Vergleich zu einer Infektion durch die Alpha-Variante wurde in einer Kohortenstudie im Vereinigten Königreich untersucht.<sup>8</sup> Das Risiko einer Krankenhausaufnahme oder des Aufsuchens einer Notaufnahme wurde bei PatientInnen mit Delta- und Alpha-Variantennachweis und in Abhängigkeit vom Impfstatus verglichen. Es wurden die Daten von 43.338 SARS-CoV-2-Positiven (Delta n=8.682; Alpha n=34.656) ausgewertet. Das mediane Alter betrug 31 Jahre (IQR 17–43). Im Zeitraum von 14 Tagen nach Probennahme wurden 196 (2,3 %) der PatientInnen mit Delta-Nachweis und 764 (2,2 %) mit Alpha-Nachweis stationär aufgenommen. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Ethnie, sozialem Status, Impfstatus, Wohnort und KW betrug die adjustierte Hazard Ratio [HR] 2,26 (95 % KI: 1,32–3,89). Eine Krankenhausbearbeitung oder ein Notaufnahmebesuch wurde bei 498 (5,7 %) der PatientInnen mit Delta-Variantennachweis und 1.448 (4,2 %) derer mit Alpha-Variantennachweis beobachtet (HR 1,45; 95 % KI: 1,08–1,95). Die meisten PatientInnen in beiden Gruppen waren ungeimpft (74 %). Die HR für Geimpfte mit Delta-Variante im Vergleich zu denen mit der Alpha-Variante hinsichtlich Krankenhausaufnahme (HR 1,94; 95 % KI: 0,47–8,05) und Notaufnahmebesuch (HR 1,58; 95 % KI: 0,69–3,61) war ähnlich der Ungeimpfter (2,32; 95 % KI: 1,29–4,16) und 1,43 (95 % KI: 1,04–1,97). Auf Basis dieser Ergebnisse haben PatientInnen, die mit der Delta-Variante infiziert sind im Vergleich zur Alpha-Variante ein ca. 2-fach erhöhtes Risiko für eine Hos-

pitalisierung. Diese höhere Hospitalisierungsrate zeigte sich sowohl bei ungeimpften, als auch bei geimpften Personen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie aus Schottland,<sup>9</sup> die ebenfalls zeigte, dass das Risiko aufgrund einer Delta-Infektion hospitalisiert zu werden etwa zweimal höher ist als das Risiko nach einer Infektion mit der Alpha-Variante (HR 1,85 (95 % KI: 1,39–2,47)).

### 3. Epidemiologie von COVID-19 und Impfquoten in Deutschland

Die 4. Infektionswelle, die mit einem kontinuierlichen Anstieg der COVID-19-Fallzahlen und 7-Tage-Inzidenzen Anfang Juli 2021 begann (Meldewoche (MW) 27), hat nach einem Maximum in der 7-Tagesinzidenz von 84,3/100.000 Einwohner Anfang September (MW 35) Anfang Oktober 2021 (MW 40) ein Plateau von ca. 65/100.000 Einwohner erreicht.<sup>3</sup> Der Anstieg der Hospitalisierungsinzidenz war in der MW 31–35/2021 trotz sehr hoher Impfquote bei den  $\geq 80$ -Jährigen am deutlichsten (s. Abb.1).

#### 3.1 Impfquoten auf Basis des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM)

Angaben zu den Impfquoten liefert das Digitale Impfquotenmonitoring (DIM) zur COVID-19-Impfung<sup>10</sup> und die Ergebnisse von Befragungen spezifischer Bevölkerungsgruppen (hier medizinisches Personal). Die unterschiedlichen Verfügbarkeiten und die initiale Priorisierung bestimmter Bevölkerungsgruppen im Verlauf der Impfkampagne führten zu einer heterogenen Verteilung der zugelassenen Impfstoffe in der Bevölkerung, die bei einer epidemiologischen Beschreibung der Impfdurchbrüche berücksichtigt werden muss. Von den bis einschließlich 03.10.2021 ausgelieferten Impfstoffdosen waren bis zum 05.10.2021 91 % verimpft worden. Für die jeweiligen Impfstoffe lag der verimpfte Anteil bei 95 % für Comirnaty, 75 % für Spikevax, 88 % für Vaxzevria und 71 % für COVID-19 Vaccine Janssen (dies entspricht 82.751.315 Impfstoffdosen Comirnaty, 9.679.673 Spikevax, 12.695.754 Vaxzevria und 3.205.043 COVID-19 Vaccine Janssen).

Auf Basis der übermittelten Daten wurden bis einschließlich zum 05.10.2021 (Datenstand 06.10.2021) insgesamt 108.331.178 COVID-19-Impfungen in Deutschland verabreicht; davon haben 56.769.068

## COVID-19-Hospitalisierungen/100.000

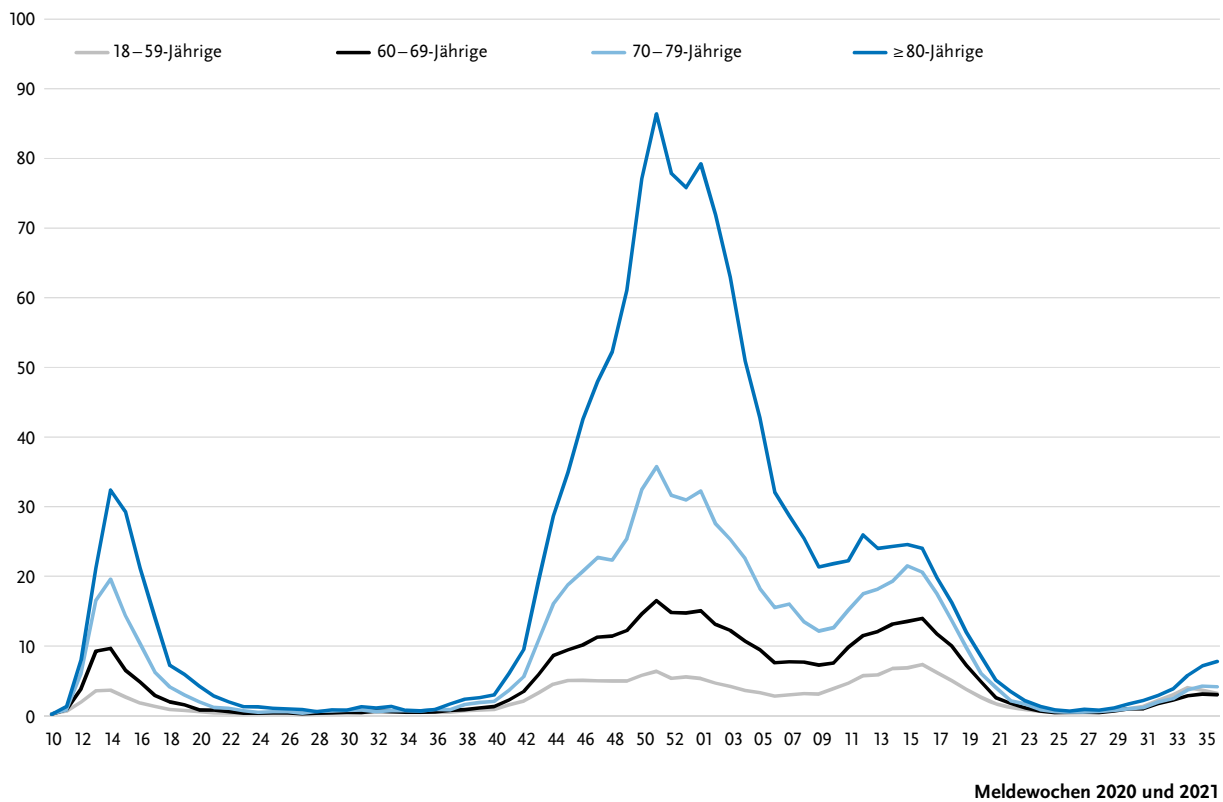


Abb. 1 | Inzidenz der übermittelten COVID-19-Hospitalisierungen unabhängig vom Impfstatus nach Meldewoche (MW) und Altersgruppe für den Zeitraum MW 10/2020 bis MW 35/2021 (Stand: 07.09.2021)

Personen eine 1. und 53.907.281 auch die 2. Impfstoffdosis erhalten. Der Anteil mindestens einmal Geimpfter betrug in der Erwachsenenbevölkerung 79,1% und der Anteil vollständig Geimpfter 75,4%. Eine Auffrischimpfung erhielten bisher 859.169 Personen. Bei Personen  $\geq 60$  Jahre betrug die Impfquote für die 1. Impfstoffdosis 86,3% und für die 2. Impfstoffdosis 84,5%, für die 18-59-Jährigen 70,8% und 70,6% und für die 12-17-Jährigen 42,4% und 35,5% (Stand: 06.10.2021; <https://impf-dashboards.de/>).

Eine Analyse der Impfquoten bei **BewohnerInnen von Pflegeheimen** war bis Ende März 2021 möglich, da die VertragsärztInnen, die seit dem 06.04.2021 in die Impfkampagne einbezogen wurden, keine Information zur Indikation der Impfung übermitteln. Nach den bis zum 30.03.2021 übermittelten Daten waren zu diesem Zeitpunkt 99% der PflegeheimbewohnerInnen einmal und 75% 2-mal geimpft.<sup>11</sup> Man kann mit großer Wahrscheinlichkeit davon

ausgehen, dass begonnene Impfserien in dieser Personengruppe aufgrund der Umsetzung durch mobile Impfteams zum überwiegenden Teil vervollständigt worden sind.

Altersspezifische Auswertungen der Impfquoten mit einer Differenzierung der **Altersgruppen in 60-69 Jahre, 70-79 Jahre und  $\geq 80$  Jahre** waren nur bis Ende Mai 2021 möglich, da danach die Impfung durch Hausärzte stetig zugenommen hat und hierbei nur noch zwischen  $< 60$ -Jährigen und  $\geq 60$ -Jährigen unterschieden wurde.<sup>12</sup> Es wird geschätzt, dass am 31.05.2021 87,4% der  $\geq 80$ -Jährigen 1-malig geimpft waren und 87,0% vollständig. Bei 89,1% der 70-79-Jährigen und 62,6% der 60-69-Jährigen war mit der Impfserie begonnen worden und bei 32,8% der 70-79-Jährigen und 14,4% der 60-69-Jährigen war die Impfserie der Grundimmunisierung abgeschlossen. Das bedeutet, dass aktuell in der Altersgruppe der Höchstgefährdeten eine sehr hohe Impfquote erreicht wird.

Über das DIM hinaus führt das RKI verschiedene Surveys zu Impfverhalten und -akzeptanz durch. In der krankenhausbasierten Online-Befragung zur COVID-19-Impfung (KROCO) wurde **medizinisches Personal** im Zeitraum vom 28.06.–26.07.2021 befragt.<sup>13</sup> Es nahmen etwa 17.000 Personen an der Befragung teil, von denen 95 % mindestens einmal und 91 % vollständig geimpft waren. Bei Klinikpersonal mit besonderem Expositionsrisiko oder Kontakt zu vulnerablen PatientInnengruppen waren die Impfquoten vergleichbar hoch (96 % mindestens einmal, 92 % vollständig geimpft). Die Impfquote der Ärzteschaft liegt mit 94 % (vollständig geimpft) etwas über der des Pflegepersonals (90 % vollständig geimpft). Zu berücksichtigen ist, dass sich sowohl die Krankenhäuser als auch die einzelnen Mitarbeitenden freiwillig an KROCO beteiligen, es findet also keine zufällige Auswahl der Teilnehmenden statt. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Selektions-Bias vorliegt, der zu einer Überschätzung der Impfquote geführt hat.

### 3.2 COVID-19-Impfdurchbrüche und geschätzte Impfeffektivität gegen symptomatische Infektion

Im Monitoring des RKI werden seit Beginn der COVID-19-Impfkampagne wahrscheinliche Impfdurchbrüche aus den nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) übermittelten Meldedaten identifiziert. Ein wahrscheinlicher Impfdurchbruch wird definiert als **SARS-CoV-2-Infektion mit klinischer Symptomatik**, die bei einer vollständig geimpften Person mittels PCR oder Erregerisolierung diagnostiziert wurde. Ein vollständiger Impfschutz wird angenommen, wenn nach einer abgeschlossenen Impfserie mindestens 14 Tage vergangen sind. Seit dem 01.02.2021 (5. KW) wurden bis KW 38 (Datenstand 29.09.2021) 56.837 wahrscheinliche Impfdurchbrüche identifiziert, davon  $n=37.458$  nach einer abgeschlossenen Impfserie mit Comirnaty,  $n=8.489$  nach der COVID-19 Vaccine Janssen,  $n=4.201$  nach Vaxzevria,  $n=2.616$  nach Spikevax,  $n=2.864$  nach einem heterologen Impfschema. Seit Beginn der Impfkampagne wurden bis einschließlich Impftag 12.09.21 (Stichtag für die Analyse der Impfdurchbrüche bis KW 38) insgesamt 39.662.346 Zweitimpfungen mit Comirnaty, 5.085.571 Zweitimpfungen mit Spikevax, 3.444.564 Zweitimpfungen mit Vaxzevria und 2.998.525 Impfungen mit der COVID-19 Vaccine

Janssen durchgeführt. Der Anteil der seit KW 5/2021 übermittelten wahrscheinlichen Impfdurchbrüche an allen symptomatischen COVID-19-Fällen und allen hospitalisierten Fällen variiert in den drei Altersgruppen, für die gesonderte Impfquoten verfügbar sind, deutlich. Für den Zeitraum der letzten 4 Wochen, zwischen der KW 35 und 38, betrug er 1,8 % (1,7 % unter den hospitalisierten Fällen) bei den 12–17-Jährigen, 25,2 % (11,1 %) bei den 18–59-Jährigen und 49 % (34,3 %) bei Personen  $\geq 60$  Jahre (Wochenbericht 30.09.2021).<sup>14</sup> Hierbei muss berücksichtigt werden, dass aufgrund der anfangs limitierten Impfstoffressourcen und der Zulassungsbeschränkung nicht in allen Altersgruppen die Impfung gleichzeitig begonnen worden ist. Die mit Hilfe der Anteile der Impfdurchbrüche und der Impfquoten geschätzte **Impfeffektivität gegenüber symptomatischer Infektion** nach Farrington<sup>15</sup> betrug in dem Zeitraum 5.–38. KW 2021 ca. 84 % für die Altersgruppe 18–59 Jahre und ca. 82 % für die Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre. Für den Zeitraum der letzten 4 Wochen (35.–38. KW) lag die geschätzte Impfeffektivität etwas niedriger: ca. 82 % für die 18–59-Jährigen bzw. ca. 80 % für die Personen  $\geq 60$  Jahre.<sup>14</sup> Ob für diesen leichten Abfall ein nachlassender Impfschutz bei länger zurückliegender Impfung oder die vorherrschende Verbreitung der Delta-Variante verantwortlich ist, lässt sich mit Hilfe dieser Daten nicht eindeutig beantworten. Die Impfeffektivität gegenüber einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung ist für den Zeitraum der letzten 4 Wochen höher – ca. 93 % (18–59-Jährige) bzw. ca. 89 % ( $\geq 60$ -Jährige) – und lässt auf eine unverändert hohe Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe gegenüber diesem Endpunkt in diesen Altersgruppen schließen.<sup>14</sup> Ergebnisse zur Impfeffektivität für die Altersgruppe 12–17 Jahre liegen derzeit noch nicht vor. Hier besteht bei der verwendeten Methodik zur Berechnung der Impfeffektivität aufgrund der noch niedrigen Impfquote ein erhöhtes Verzerrungsrisiko.

### 3.3 Krankheitsschwere der COVID-19-Impfdurchbrüche in Deutschland

Nach den IfSG-Meldedaten wurden im Zeitraum von der 5. bis zur 35. KW 2021 (Datenstand 5. September 2021) insgesamt  $n=28.828$  COVID-19-Impfdurchbrüche an das RKI übermittelt. Anhand der Angaben zur klinischen Symptomatik wurden die Impfdurchbrüche in **milde und mittelschwere**

bis schwere Verlaufsformen unterteilt. COVID-19-Durchbruchserkrankungen wurden als mittel-schwer bis schwer eingestuft, wenn mindestens eines der folgenden Symptome vorlag: Tachykardie, Tachypnoe, Dyspnoe, Pneumonie, ARDS oder wenn eine Beatmung erfolgte. Als milde wurden die COVID-19-Durchbruchserkrankungen bewertet, wenn – anhand der zuvor genannten Angaben – keine mittelschwere bis schwere Verlaufsform, aber mindestens eines der folgenden Symptome auftrat: allgemeine Krankheitssymptome, Schnupfen, Husten, Halsschmerzen, Fieber, Geschmacksstörung, Geruchsstörung oder Durchfall.

Entsprechend dieser Einordnung wurden von den insgesamt  $n = 28.828$  Impfdurchbrüchen  $n = 2.149$  als mittelschwer bis schwer (7,4 %) und  $n = 26.679$  (92,6 %) als mild eingestuft. In den Altersgruppen der 20–29-, 30–39- und 40–49-Jährigen traten im betrachteten Zeitraum mit jeweils  $>5.000$  Durchbruchsinfektionen die meisten Fälle auf. Auffällig ist der Anteil schwerer COVID-19-Erkrankungen im Alter  $\geq 60$  Jahre. Da ein wesentliches Ziel der COVID-19-Impfkampagne die Verhinderung schwerer COVID-19-Erkrankungen ist, werden diese im Folgenden detaillierter betrachtet. Während der Anteil an mittelschweren bis schweren Erkrankungen

bei den  $<60$ -Jährigen bei 5–7 % liegt, steigt er mit zunehmenden Alter von 9 % bei den 60–69-Jährigen, 16 % bei den 70–79-Jährigen auf 23 % bei den  $\geq 80$ -Jährigen an (s. Abb. 2).

Betrachtet man das Auftreten von mittelschweren bis schweren Durchbruchserkrankungen in 10-jährigen Altersabschnitten im Zeitraum von der 5. bis zur 35. KW traten – sowohl in Hinblick auf die absolute Anzahl als auch den relativen Anteil – die meisten mittelschweren bis schweren Durchbruchserkrankungen bei  $\geq 80$ -Jährigen auf ( $n = 520$ ) (s. Tab. 1). Seit Mitte Juli 2021 wird das Infektionsgeschehen in Deutschland von der Delta-Variante dominiert. In diesem Zeitraum (KW 28–35) traten  $n = 38$  Impfdurchbrüche mit mittelschwerer bis schwerer Verlaufsform bei  $\geq 80$ -Jährigen auf. Die 8-Wochen-Inzidenz beträgt 0,64 pro 100.000 Einwohner und war im Vergleich zu den anderen Altersgruppen etwas erhöht (s. Tab. 1).

Mittels logistischer Regression wurde untersucht, inwieweit sich das Risiko für das Auftreten von milden vs. mittelschweren bis schweren Verläufen bei Impfdurchbrüchen in einzelnen Altersgruppen unterscheidet. Um hierbei mögliche Verzerrungen zu berücksichtigen, wurde bei der Analyse auf den ver-

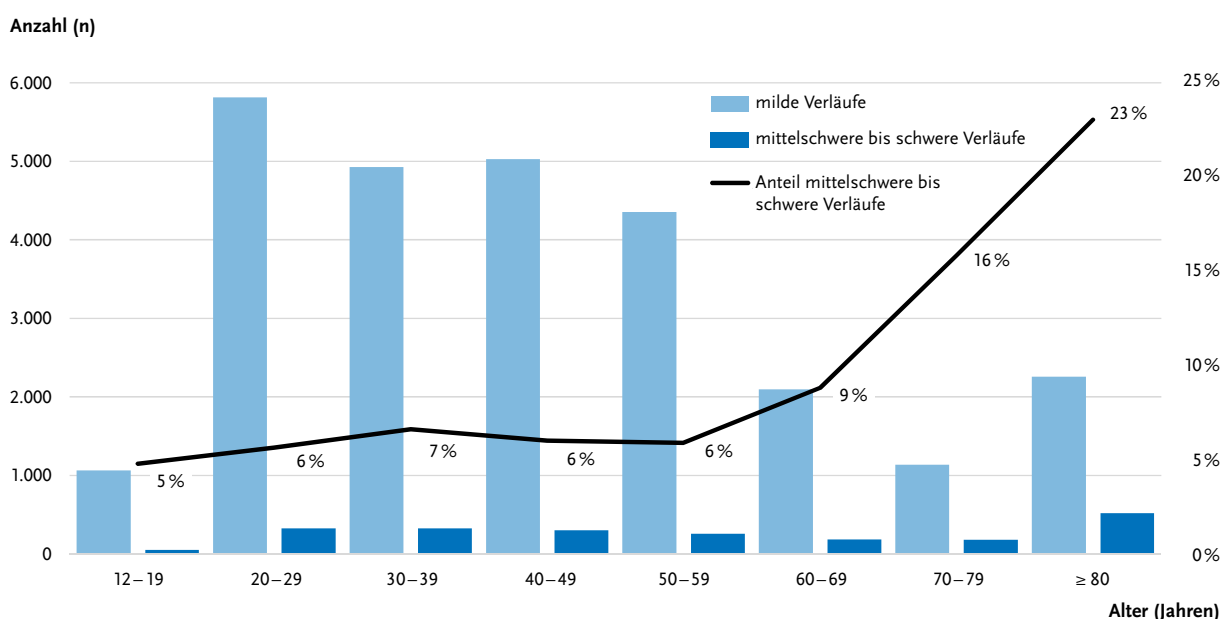


Abb. 2 | Zahl der COVID-19-Impfdurchbrüche nach Altersgruppen und Anteil der mittelschweren bis schweren Erkrankungen für den Zeitraum von Kalenderwoche 5 bis Kalenderwoche 35/2021 (Datenstand: 5. September 2021)



Altersgruppe (Jahren)	Fälle im Gesamtzeitraum (KW5–35)	Fälle im Zeitraum KW 28–35	Populationsgröße (N)	8-Wochen-Inzidenz (KW 28–35) pro 100.000 Einwohner	OR (95 % KI) für milde vs. mittelschwere bis schwere Verläufe (KW 5–35)	OR (95 % KI) für milde vs. mittelschwere bis schwere Verläufe (KW 28–35)
12–19	51	5	6.097.694	0,08	0,72 (0,53–0,98)	0,50 (0,20–1,29)
20–29	328	45	9.483.430	0,47	0,86 (0,74–1,01)	0,92 (0,61–1,40)
30–39	326	54	10.871.964	0,50	Ref.	Ref.
40–49	302	54	10.070.748	0,54	0,91 (0,77–1,07)	0,94 (0,64–1,39)
50–59	257	33	13.304.542	0,25	0,90 (0,76–1,06)	0,67 (0,43–1,05)
60–69	185	21	10.717.241	0,20	<b>1,35 (1,11–1,63)</b>	1,03 (0,61–1,75)
70–79	180	21	7.436.098	0,29	<b>2,41 (1,97–2,96)</b>	<b>1,96 (1,12–3,43)</b>
≥80	520	38	5.936.434	0,64	<b>3,68 (3,01–4,50)</b>	<b>3,37 (1,82–6,25)</b>
Gesamt	2.149	271	73.918.151	0,37	–	–

**Tab. 1 |** Zahl der mittelschwer bis schwer verlaufenden COVID-19-Impfdurchbrüche nach Altersgruppen zusammen mit adjustiertem Risiko (OR) für das Auftreten einer mittelschweren bis schweren Erkrankung

abreichten Impfstoff, den Impfzeitpunkt und den Meldemonat adjustiert. Um das Auftreten und die Dominanz der Delta-Variante und die mit unterschiedlicher Dynamik gestiegenen Impfquoten in den Altersgruppen zu berücksichtigen, wurden die Analysen jeweils für den Gesamtzeitraum (KW 5–35) sowie für die letzten acht KW (KW 28–35) durchgeführt (s. Tab. 1). Für den Gesamtzeitraum zeigte sich im Vergleich zur Referenzgruppe (30–39-Jährige) ein signifikant erhöhtes Risiko (1,4–3,7-fach) für eine mittelschwere bis schwere Durchbruchserkrankung in den Altersgruppen der 60 bis 69-Jährigen, der 70–79-Jährigen und der ≥80-Jährigen. Innerhalb der letzten 8 Wochen (KW 28–35/2021) mit einer vorherrschenden Dominanz der Delta-Variante zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko (2,0–3,4-fach) für mittelschwere bis schwere Verläufe bei den 70–79-Jährigen und den ≥80-Jährigen.

### 3.4 COVID-19-Ausbrüche in Altenpflegeheimen und medizinischen Einrichtungen in Deutschland

Seit Beginn der Pandemie bis Ende September 2021 wurden dem RKI 6.349 Ausbrüche in medizinischen Behandlungseinrichtungen und 6.276 Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen übermittelt.<sup>3</sup> Bei den Ausbrüchen in medizinischen Behandlungseinrichtungen waren 58.712 Personen betroffen (Median  $n=4$ /Ausbruch) und in den Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen waren es  $n=156.608$

(Median  $n=16$ /Ausbruch). Die Anzahl der Todesfälle in diesen Ausbrüchen betrug 5.850 (10 %) in medizinischen Behandlungseinrichtungen und 23.604 (15 %) in Alten- und Pflegeheimen. Im Rahmen der Zunahme der COVID-19-Fallzahlen ab Juli 2021 ist auch die Zahl der Ausbrüche leicht angestiegen.

### 3.5 Fazit zur Vakzineeffektivität der COVID-19-Impfung und Impfquoten in Deutschland

Die Quoten in Deutschland für einen vollständigen Impfschutz liegen für Personen ≥60 Jahre bei 82 % und werden für ≥80-Jährige auf 87 % geschätzt. Die auf Grundlage der Meldedaten für Deutschland geschätzte Impfeffektivität gegenüber symptomatischer Infektion liegt aktuell (35.–38. KW 2021) für die Altersgruppe 18–59 Jahre bei 82 % und für die Altersgruppe ≥60 Jahre bei 80 % und damit etwas niedriger als im Zeitraum 5.–38. KW 2021 insgesamt. Ob für den leichten Abfall der Vakzineeffektivität (VE) gegenüber symptomatischer Infektion ein nachlassender Impfschutz bei länger zurückliegender Impfung oder die seit Juli 2021 vorherrschende Verbreitung der Delta-Variante verantwortlich ist, lässt sich mit Hilfe dieser Daten nicht eindeutig beantworten. Die Impfeffektivität gegenüber einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung ist in beiden o. g. Altersgruppen unverändert hoch (93 % bzw. 89 %). Die Auswertung unterstützt veröffentlichte Daten, die eine sehr gute Wirksamkeit der Impfstoffe gegenüber schweren Verlaufsformen beschrieben haben.

Die Ergebnisse aus deutschen Surveillancedaten deuten darauf hin, dass insbesondere in den höheren Altersgruppen ein größeres Risiko für Impfdurchbrüche mit mittleren bis schweren Krankheitsverläufen vorliegt. Die Hospitalisierungsinzidenz nahm mit zunehmendem Alter zu, auch in den letzten Wochen trotz sehr hoher Impfquote gerade in dieser Altersgruppe. Die Anzahl der Fälle ist jedoch vergleichsweise gering. In Alten- und Pflegeheimen werden jedoch wieder häufiger Ausbrüche mit hohen Fallzahlen (Median  $n=16$ ) beobachtet.

#### 4. Daten zu COVID-19-Impfdurchbrüchen aus anderen Ländern

Nach Informationen des Centers for Disease Control (CDC) wurden in den USA bis zum 30. August 2021 mehr als 173 Mio. Menschen gegen COVID-19 geimpft. Bis Ende August 2021 wurden 12.908 COVID-19-Durchbruchserkrankungen (definiert als Erkrankung 14 Tage nach der vollständigen Impfserie) bei geimpften Personen bekannt, die hospitalisiert wurden ( $n=10.471$ ) oder verstarben ( $n=2.437$ ).<sup>16</sup> Bei der Interpretation der Daten wird von einer deutlichen Untererfassung ausgegangen und es wird konstatiert, dass 21% der Todesfälle und 25% der Hospitalisierungen nicht COVID-19-bedingt erfolgten. Beachtenswert ist jedoch die Altersverteilung, 86% der Verstorbenen und 69% der Hospitalisierten mit Durchbruchinfektion waren  $\geq 65$  Jahre alt.

##### 4.1 COVID-19-Impfdurchbrüche in Alten- und Pflegeheimen

Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) berichtet Daten aus mehreren **europäischen Ländern zu Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen**.<sup>17</sup> Hohe Inzidenzen erhöhen sowohl das Risiko für Ausbrüche unter diesen Bedingungen als auch das Risiko für eine Infektion bei ungeimpften Personen. Bei Ausbrüchen sind jedoch auch vollständig geimpfte BewohnerInnen von Alten- und Pflegeheimen betroffen. Während sich in Ausbrüchen durch andere VOC 26,7% (95% KI: 23,3–30,4%) der vollständig geimpften BewohnerInnen infizierten, war dies bei Ausbrüchen durch die Delta-Variante bei 49,2% (95% KI: 36,4–62,1%) der vollständig geimpften BewohnerInnen der Fall. Obwohl ihr Risiko für schwere Verläufe unter dem

Risiko ungeimpfter BewohnerInnen lag, wurden bei Ausbrüchen durch die Delta-Variante dennoch 16,1% (95% KI: 5,5–33,7) der vollständig geimpften BewohnerInnen hospitalisiert und 12,9% (95% KI: 3,6–29,8) verstarben.

Eine Studie aus den USA untersuchte die Impfeffektivität einer 2-maligen mRNA-Impfung gegen SARS-CoV-2-Infektion bei BewohnerInnen von Alten- und Pflegeheimen im Zeitraum vom 1. März bis 1. August 2021.<sup>18</sup> Die Analysen wurden für einen Zeitraum vor Beginn der Zirkulation der Delta-Variante (März bis Mai 2021) und für den Zeitraum der Delta-Dominanz (Juni bis August 2021;  $\geq 50\%$  der Sequenzierungen ergaben das Vorliegen der Delta-Variante), durchgeführt. In der Prä-Delta-Phase wurde eine adjustierte Effektivität von 74,7% (95% KI: 70,0–78,8) berechnet und in der Delta-Phase eine Effektivität von 53,1% (95% KI: 49,1–56,7). Es bestanden keine Unterschiede in der Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2-Infektion hinsichtlich des verwendeten mRNA-Impfstoffs. Im Zeitraum als die Zirkulation von Delta dominierte, war die VE signifikant reduziert, wobei jedoch nicht zwischen asymptomatischer und symptomatischer Infektion unterschieden wurde.

##### 4.2 COVID-19-Impfdurchbrüche bei medizinischem Personal

Bergwerk et al. untersuchten in einer prospektiven gematchten Fall-Kontrollstudie zwischen Januar und April 2021 in Israel asymptomatische und symptomatische Durchbruchinfektionen bei Krankenhauspersonal.<sup>19</sup> Es wurden 39 SARS-CoV-2-Durchbruchinfektionen bei 1.497 vollständig Geimpften identifiziert. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war die Alpha-Variante (B.1.1.7) für die Mehrzahl der Infektionen (85%) verantwortlich. Verglichen wurden die Konzentrationen von SARS-CoV-2-neutralisierenden, Spikeprotein-spezifischen Antikörpern bei Personen mit Durchbruchinfektion mit geimpften aber nicht-infizierten Kontrollpersonen. Eine Durchbruchinfektion wurde mit vier bis fünf Kontrollen, die nach Alter, Geschlecht und Abstand zur 2. Impfstoffdosis ausgewählt waren, verglichen. Die Antikörperkonzentrationen wurden zu zwei Zeitpunkten verglichen: Während der ersten Phase nach der Impfung und innerhalb einer Woche vor dem PCR-bestätigten SARS-CoV-2-

Nachweis der Durchbruchinfektion. Außerdem wurde die Viruslast bei Personen mit Durchbruchinfektionen im Nasen-Rachenabstrich bestimmt. Das Durchschnittsalter der Krankenhausmitarbeitenden mit Durchbruchinfektion betrug 42 Jahre, 645 waren weiblich und der mediane Abstand zur 2. Impfstoffdosis betrug 39 Tage (Spanne 11–102). Von den 39 Infektionen verliefen 13 (33 %) asymptomatisch und 26 (67 %) mild, 19 % wiesen persistierende Symptome (>6 Wochen) auf. In der Periinfektionsphase waren die neutralisierenden Antikörperkonzentrationen bei den Mitarbeitenden mit Durchbruchinfektion niedriger als bei den entsprechenden nicht-infizierten Kontrollpersonen. Höhere neutralisierende Antikörperkonzentrationen waren mit einer geringeren Viruslast (höhere *cycle threshold* (Ct)-Werten) assoziiert. Insgesamt hatten 29 (74 %) der Mitarbeitenden zu irgendeinem Zeitpunkt während der Infektion eine hohe Viruslast (Ct-Wert, <30); allerdings hatten nur 17 (59 %) dieser Mitarbeitenden gleichzeitig einen positiven Antigennachweis. Trotz umfangreicher Umgebungsuntersuchungen konnten keine Sekundärinfektionen auf Durchbruchinfektionen des Krankenhauspersonals zurückgeführt werden.

Shamier et al. untersuchten 161 PCR-bestätigte Durchbruchinfektionen, die zwischen April und Juli 2021 in den Niederlanden bei vollständig geimpften Krankenhausmitarbeitenden auftraten.<sup>20</sup> Die Mitarbeitenden waren zwischen Januar und Mai 2021 mit verschiedenen mRNA- und Vektor-Impfstoffen geimpft worden; ihr Durchschnittsalter betrug 25,5 Jahre und 91 % waren <50 Jahre alt. Um die Infektiosität der betroffenen Personen einzuschätzen zu können, wurde eine Viruskultur inklusive PCR mit Ct-Bestimmung durchgeführt. Die Durchbruchinfektionen waren alle mild und eine stationäre Behandlung war in keinem Fall erforderlich. Die Delta-Variante war für 90,5 % der Durchbruchinfektionen verantwortlich. Die Ct-Werte waren bei symptomatischen Durchbruchinfektionen (Mittelwert = 23,2) signifikant niedriger als bei asymptomatischen (Mittelwert = 26,7). Symptomatische Durchbruchinfektionen gingen demnach mit einer höheren Viruslast einher. Die Viruslast nahm bei geimpften Mitarbeitenden in den ersten 3 Tagen nach Symptombeginn signifikant ab.

Keehner et al. untersuchten die deutliche Zunahme von SARS-CoV-2-Infektionen bei vollständig geimpften Krankenhausmitarbeitenden an der Universität von San Diego im Sommer 2021.<sup>21</sup> Nachdem von März bis Juni 2021 monatlich <30 SARS-CoV-2-Infektionen im Routine-Screening (eingeleitet nach Exposition oder Vorliegen von Symptomen) identifiziert worden waren, stieg die Zahl der Infektionsnachweise im Juli 2021 deutlich an. Zu diesem Zeitpunkt war die Delta-Variante, deren Zirkulation im April begonnen hatte, dominant geworden und für 95 % der SARS-CoV-2-Infektionen verantwortlich. Im Zeitraum von Anfang März bis Ende Juli 2021 wurde bei 227 Krankenhausmitarbeitenden eine SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen; davon waren 130 (57,3 %) vollständig geimpft. Bei 83,8 % der geimpften Mitarbeitenden verlief die Infektion symptomatisch; eine Person musste aufgrund der SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert werden. Um den Einfluss der Delta-Variante zu berücksichtigen, wurden bei den geimpften Fällen, die im Juli aufgetreten waren, die Infektionsraten nach dem Zeitpunkt der Impfung stratifiziert. Bei Fällen, bei denen die Impfung länger zurücklag und die die Impfserie im Januar oder Februar abgeschlossen hatten, betrug die Rate 6,7/1.000 (95 % KI: 5,9–7,8) Personen, während sie bei Fällen, die die Impfung zwischen März und Mai abgeschlossen hatten, bei 3,7/1.000 (95 % KI: 2,5–5,7) lag. Die VE zur Verhinderung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion betrug im Zeitraum März bis Juni 2021 >90 % und fiel bis Juni auf 65,5 % (95 % KI: 48,9–76,9). Neben der Dominanz der Delta-Variante und einem über die Zeit abnehmenden Impfschutz wird auch das Aufheben der Verpflichtung zum Tragen einer Maske für den Anstieg der Infektionsrate im Laufe des Beobachtungszeitraums verantwortlich gemacht.

## 5. Laborparameter der Immunität und Impfschutz nach Grundimmunisierung

### 5.1 Immunkorrelat für COVID-19-Impfstoffe

SARS-CoV-2-Spikeprotein-neutralisierende Antikörper sind eine wichtige Komponente für den Schutz vor COVID-19-Erkrankungen,<sup>22,23</sup> was durch eine kürzlich vorab publizierte Korrelationsanalyse zwischen der Höhe neutralisierender anti-SARS-

CoV-2-Antikörper und dem Schutz vor Infektion bestätigt wurde.<sup>24</sup> Daneben spielen auch das angeborene Immunsystem sowie das zelluläre adaptive Immunsystem (B-Zellen, langlebige Plasmazellen, CD4+ und CD8+ T-Zellen) eine wesentliche Rolle für die Vermittlung von Schutz vor Infektion und Erkrankung.<sup>25–28</sup> Die o. g. Studie<sup>24</sup> zeigt, dass die Höhe der neutralisierenden Antikörperspiegel 4 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis von Spikevax invers mit dem Risiko von COVID-19 in den ersten 100 Tagen nach der 2. Impfstoffdosis korreliert. Es ist nicht bekannt, ob diese Korrelation auch für andere COVID-19-Impfstoffe, dem Schutz vor anderen Varianten, einem längerfristigen Impfschutz oder für Antikörperspiegel gilt, die zu einem späteren Zeitpunkt nach der Impfung erhoben wurden. Trotzdem erscheinen die Höhe der neutralisierenden oder das Spikeprotein-bindenden Antikörperspiegel für die Beurteilung eines bestehenden Impfschutzes nach COVID-19-Impfung und der Bestimmung der Impfschutzdauer nach erfolgter Grundimmunisierung bzw. Auffrischimpfung hilfreich. Im Folgenden sind daher Studienergebnisse zur humoralen und zellulären Immunantwort nach COVID-19-Impfungen aufgeführt.

Bei der vergleichenden Betrachtung der Antikörperantworten muss bei der Interpretation in Betracht gezogen werden, dass unterschiedliche Testverfahren eingesetzt wurden. Dabei variieren sowohl die Test-Antigene, z. B. S<sub>1</sub>- oder RBD-Teilproteine des Spikeproteins oder das gesamte Spikeprotein. Ebenso variieren die Methoden für die Quantifizierung der IgG- bzw. IgA-Antikörper. Daher sind nicht alle Studien direkt vergleichbar und werden hier weitgehend unabhängig voneinander interpretiert.

## 5.2 Immunantwort gegenüber COVID-19-Impfstoffen nach Alter

Eine in Deutschland durchgeführte prospektive Kohortenstudie verglich die Immunantwort nach der 1. und 2. **Comirnaty-Impfstoffdosis** in zwei Altersgruppen bei <60- und >80-jährigen BewohnerInnen eines Pflegeheims.<sup>29</sup> Ziel war es, altersbedingte Unterschiede der Immunantwort zu untersuchen. Ausgewertet wurden die Daten von n=176 Teilnehmenden; darunter waren n=91 (53 %) <60 Jahre alt (mittleres Alter: 42,2 Jahre [Spanne: 19,5–59,5]) und n=85 (47 %) ≥80 Jahre alt (mittleres Alter: 87,9 Jah-

re [Spanne: 80,1–100,5]). Etwa 2/3 der Teilnehmenden in beiden Altersgruppen waren weiblich (68 % und 73 %). Die Blutabnahmen zur Bestimmung der Antikörper wurden am Tag 17–19 nach der 1. Impfstoffdosis und am Tag 17 nach der 2. Impfstoffdosis durchgeführt. Bestimmt wurden IgG-Antikörper gegen das Spike- (S<sub>1</sub>) und das Nukleokapsidprotein von SARS-CoV-2. ProbandInnen, bei denen aufgrund des Nachweises von Nukleokapsid-Antikörper der Verdacht auf eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion bestand, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurde die SARS-CoV-2-Neutralisationskapazität des Serums nach der 1. und 2. Impfstoffdosis bestimmt. Die höchste Serumverdünnung, die im Neutralisationstest keinen zytopathischen Effekt mehr zuließ, wurde als Neutralisationstiter gewertet.

Die Konzentrationen der Spike-spezifischen Antikörper unterschieden sich signifikant zwischen der jüngeren und älteren Kohorte sowohl nach der 1. als auch nach der 2. Impfstoffdosis. Nach der 1. Impfstoffdosis wurde bei den <60-jährigen eine mittlere Antikörperkonzentration von 313,3 Binding Antibody Units (BAU)/mL bestimmt; bei 4,4 % lagen die Werte unterhalb des im Rahmen der Studie festgelegten Grenzwertes und bei 2,3 % wurde kein eindeutiges Ergebnis erzielt. Bei den >80-jährigen wurde eine mittlere Antikörperkonzentration von 41,2 BAU/mL bestimmt; bei 65,9 % lagen die Werte unterhalb des Grenzwertes und bei 9,4 % wurde kein eindeutiges Ergebnis erzielt. Nach der 2. Impfstoffdosis ist die mittlere Antikörperkonzentration bei den <60-jährigen um das 10-fache auf 3702,0 BAU/mL angestiegen und kein Wert lag unterhalb des Grenzwertes. Bei den ≥80-jährigen zeigte sich ein deutlicher Anstieg auf 1332,0 BAU/mL, aber bei 10,6 % der Teilnehmenden lagen die Werte weiterhin unterhalb des Grenzwertes.

Hinsichtlich der Neutralisationskapazität zeigte sich, dass bei einem Großteil der PflegeheimbewohnerInnen unabhängig vom Alter nach der 1. Impfstoffdosis keine neutralisierenden Antikörpertiter nachweisbar waren; nur bei 16,1 % in der jüngeren und 1,2 % in der älteren Kohorte gelang ein Nachweis. Nach der 2. Impfstoffdosis gelang der Nachweis bei 97,8 % in der jüngeren Altersgruppe und bei 68,7 % in der älteren. Demnach verfügen 31,3 %

der >80-Jährigen über keine ausreichende Bildung von neutralisierenden Antikörpern.

Eine Studie von Wall et al. aus dem Vereinigten Königreich untersuchte die Konzentrationen neutralisierender Antikörper bei 250 Teilnehmenden nach 2-maliger **Comirnaty-Impfung** mit einem medianen Alter von 42 Jahren [Inter Quartil Range (IQR) 33–52].<sup>30</sup> Die Konzentrationen wurden gegen die folgenden fünf SARS-CoV-2-Virusvarianten bestimmt: den Wildtyp von SARS-CoV-2, die im Vereinigten Königreich während der ersten Infektionswelle zirkulierende Mutation D614G und die VOC B.1.617.2 (Delta), B.1.351 (Beta) und B.1.1.7 (Alpha). Es zeigte sich, dass höheres Alter und die zunehmende Zeit nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis signifikant mit dem Rückgang der Konzentrationen neutralisierender Antikörper gegenüber der Delta- und Beta-Variante korrelieren. Diese Korrelation war unabhängig von anderen Komorbiditäten oder einer bestehenden ID.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde die Immunantwort nach **Comirnaty-Impfung** von SeniorInnen einer Einrichtung für Betreutes Wohnen mit der von jüngeren Krankenhausmitarbeitenden verglichen.<sup>31</sup> Als Marker für die Immunantwort wurden SARS-CoV-2-spezifische Antikörper gegen die Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD) im Surrogat-Neutralisationstest (sVNT) bestimmt. Zusätzlich wurde die Avidität der IgG-Antikörper und die Interferon- $\gamma$ -Freisetzung von SARS-CoV-2-spezifischen T-Zellen gemessen. In die Studie wurden ältere BewohnerInnen (n=71) mit einem medianen Alter von 81 Jahren (IQR 70–96) und Krankenhausangestellte (n=123) mit einem medianen Alter von 34 Jahren (IQR 20–64) eingeschlossen. Die Blutabnahmen für die serologischen Untersuchungen wurden vor Beginn der Impfsérie, vor Verabreichung der 2. Impfstoffdosis und 4 Wochen nach Vervollständigung der Impfsérie durchgeführt. ProbandInnen, bei denen aufgrund des Nachweises von Nukleokapsid-Antikörper der Verdacht auf eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion bestand, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen (n=10 Krankenhausmitarbeitende und n=1 SeniorInnen). Eine serologische Immunantwort auf die erste Comirnaty-Impfung konnte vor Verabreichung der 2. Impfstoffdosis bei 86,9% (95% KI:

79,2–92,0) der Krankenhausmitarbeitenden und 30,8% der SeniorInnen nachgewiesen werden. Vier Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung war sie bei 99,1% (95% KI: 95,2–100,0) der Krankenhausmitarbeitenden und bei 91,4% (95% KI: 82,5–96,0) der SeniorInnen nachweisbar. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten unterschieden sich die SARS-CoV-2-RBD-Antikörperkonzentrationen signifikant zwischen den beiden Gruppen und deuteten eine verzögerte und abgeschwächte Immunantwort bei SeniorInnen an. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch bei den Antikörperspiegeln gegen die S1-Domäne und das gesamte Spikeprotein. Bestätigt wurde die verzögerte und abgeschwächte Immunantwort in der älteren Kohorte durch die Ergebnisse einer gleichfalls erniedrigten Neutralisationskapazität. Obwohl die Immunantwort sVNT in der älteren Population nach der 2. Impfung deutlich zunahm, war der mediane sVNT-Titer bei den Älteren (89,6%; 95% KI: 80,8–95,1) 4 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung weiterhin signifikant niedriger als bei den Jüngeren (96,7%; 95% KI: 95,6–97,2). Ebenso war die SARS-CoV-2-Spike-spezifische T-Zell-Antwort bei den SeniorInnen signifikant niedriger (51,2%; 95% KI: 36,8–65,4 vs. 84,5%; 95% KI: 74,4–91,1). Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse auf eine verlangsamte und reduzierte humorale und zelluläre Immunität bei älteren Menschen  $\geq 80$  Jahre hin.

Ergebnisse aus der Fortführung der Studie sind in der Publikation von Tober-Lau et al. zusammengefasst.<sup>32</sup> Hier wurde die Immunantwort der vollständigen Comirnaty-Grundimmunisierung 6 Monate nach Verabreichung der 1. Comirnaty-Impfstoffdosis untersucht. In die Follow-up-Untersuchung wurden 82 SeniorInnen mit einem medianen Alter von 82,5 Jahren (IQR 78–87) und n=107 Krankenhausmitarbeitenden mit einem medianen Alter von 35 Jahren (IQR 30–48) eingeschlossen. Die Anti-SARS-CoV-2-S1-IgG-Seropositivitätsraten waren 6 Monate nach Beginn der Impfsérie in der älteren Untersuchungsgruppe (60,0%; 95% KI: 49,0–70,0) signifikant niedriger als in der jüngeren Gruppe (97,9%; 95% KI: 92,8–99,6). Die anti-RBD-Antikörperkonzentrationen und die Antikörperkonzentrationen gegen das gesamte Spikeprotein waren ebenso in der Gruppe der SeniorInnen reduziert. Auch die Neutralisationskapazität, die anhand der

sVNT-Titer bestimmt wurde, war in der älteren Untersuchungsgruppe (56,6 %; IQR: 730,1–69,6) signifikant niedriger als in der jüngeren Gruppe (88,1 %; IQR: 79,3–93,1). Eine Serumneutralisationsaktivität gegenüber der Delta-Variante konnte bei 60,6 % (95 % KI: 48,9–71,1) der Älteren und 95,2 % (95 % KI: 88,3–89,1) der jüngeren Krankenhausmitarbeitenden nachgewiesen werden, gegenüber der Alpha-Variante bei 69,0 % (95 % KI: 57,5–78,6) der Älteren und 95,2 % (95 % KI: 88,3–89,1) der Jüngeren. Auch die SARS-CoV-2-Spike-spezifische T-Zell-Reaktivität war im Alter signifikant niedriger (261,6 mIU/ml; IQR 141,5–826,6 vs. 1.198,0 mIU/ml; IQR 593,9–2.533,6). Die Studie liefert Hinweise auf eine primär reduzierte und sekundär schneller abnehmende Immunantwort gegen die COVID-19-Impfung bei älteren Menschen, wobei 39,4 % der älteren ProbandInnen sechs Monate nach der ersten Impfung mit BNT162b2 keine nachweisbare neutralisierende Aktivität im Serum gegen die Delta-Variante aufwies.

Collier et al. untersuchten ebenfalls die altersabhängige Immunantwort nach einer 1- und 2-maligen Comirnaty-Impfung bei älteren Personen aus der Allgemeinbevölkerung und bei jüngeren Krankenhausmitarbeitenden.<sup>33</sup> Insgesamt wurden 140 Personen mit einem medianen Alter von 72 Jahren (IQR 44–83) eingeschlossen. Die Fähigkeit zur Virusneutralisierung in Abhängigkeit vom Alter wurde nach der 1. und 2. Impfstoffdosis untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Fähigkeit zur Virusneutralisierung ab dem Alter von 80 Jahren deutlich zurückgeht. Die mittleren geometrischen Neutralisationstiter (GMT) gegenüber dem Wildtyp sowie gegenüber der Alpha-, Beta- und Gamma-Variante waren nach der 1. Impfstoffdosis bei  $\geq 80$ -Jährigen (48,2; 95 % KI: 34,6–67,19) signifikant niedriger als bei jüngeren Personen (104,1; 95 % KI: 69,7–155,2). Nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis stiegen jedoch die GMTs in allen Altersgruppen an und lagen unabhängig vom Alter und der untersuchten Virusvariante auf einem vergleichbar hohen Niveau. Wie bei den NT-GMT waren die Konzentrationen der IgG-SARS-CoV-2-Spike-Antikörper nach der 1. Impfstoffdosis bei den  $\geq 80$ -Jährigen signifikant niedriger als in der jüngeren Altersgruppe. Es zeigten sich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den Altersgruppen bei der Interferon- $\gamma$ - und Inter-

leukin-2-Freisetzung durch SARS-CoV-2-spezifische T-Zellen. Zusammenfassend zeigt die Studie, dass etwa die Hälfte der eingeschlossenen  $\geq 80$ -Jährigen nach der 1. Comirnaty-Impfstoffdosis eine suboptimale neutralisierende Antikörperantwort aufbauen. Zusätzlich zeigt sich, dass die T-Zell-Antwort im Vergleich zu jüngeren Studienteilnehmenden schwächer ausfällt. Die AutorInnen stellen fest, dass ältere Menschen eine Hochrisikopopulation darstellen und dass in dieser Gruppe Auffrischimpfungen zur Steigerung der Immunität gerechtfertigt sind, insbesondere wenn VOC zirkulieren.

Die reduzierte Immunogenität und klinische Wirksamkeit der COVID-19-Impfung im Alter ist auf die **Immunseneszenz** zurückzuführen. Darunter versteht man eine verminderte Funktionsfähigkeit des Immunsystems im Alter. Die altersabhängige reduzierte Impfantwort ist auch bei anderen Impfungen (z. B. Pneumokokken- und Influenza-Impfung) beobachtet worden.<sup>34</sup> Mehrere Faktoren werden für die reduzierte Immunantwort im Alter verantwortlich gemacht. Dazu gehören eine verminderte Fähigkeit, auf neue Antigene mit dem angeborenen und erworbenen Immunsystem zu reagieren, Veränderungen in der Zytokinproduktion, -reaktivität und -balance sowie Verschiebungen im NK-Zell-, B-Zell- und T-Zell-Kompartiment (z. B. Abnahme von naiven B- und T-Lymphozyten, Expansion von CD4+ zytotoxischen T-Zellen, Expansion von CD8+ Effektor-Gedächtnis-T-Lymphozyten mit eingeschränktem Repertoire, Vermehrung von regulatorischen T-Lymphozyten, verringerte Expansion von Gedächtnis-B-Zellen). Die Immunseneszenz führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionskrankheiten und zu einer verminderten Immunantwort auf Impfungen.<sup>35</sup> Möglichkeiten, die mangelhafte Immunantwort gegenüber einem Impfstoff zu stimulieren, sind die Verabreichung zusätzlicher Impfstoffdosen, die Erhöhung der Impfstoffdosis oder auch die Benutzung von adjuvantierten Impfstoffen.

### 5.3 Nachlassen (*Waning*) der Immunprotektion nach COVID-19-Impfung

In einer Querschnittsanalyse, die in England und Wales durchgeführt wurde, untersuchten Shrotri et al. die Dauer des Impfschutzes anhand der Anti-SARS-CoV-2-Spike-Antikörperkonzentrationen nach einer 2-maligen Comirnaty- oder Vaxzevria-Imp-

fung.<sup>36</sup> Eingeschlossen wurden vollständig geimpfte ProbandInnen  $\geq 18$  Jahre, die im Rahmen einer Langzeitbeobachtung eine Blutprobe am 14. bzw. 15. Juni 2021 eingesandt hatten. Es nahmen  $n=605$  Personen an der Studie teil, der Anteil an Frauen betrug 53%. Die Blutabnahme erfolgte in einem Abstand von 14–154 Tagen nach der 2. Impfstoffdosis (Median 42 Tage [IQR 30–53]). Der Impfabstand zwischen den Impfstoffdosen betrug im Median 77 Tage (IQR 70–78). 33% der ProbandInnen hatten Comirnaty und 67% Vaxzevria erhalten. Teilnehmende, bei denen aufgrund eines positiven Nukleokapsid-Antikörpernachweises der Verdacht auf eine bereits durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion bestand, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Bei den ProbandInnen ohne Nukleokapsid-Antikörper ( $n=552$ ) betrugen die Anti-Spikeprotein-Antikörperkonzentrationen nach der 2-maligen Impfung im Median 1.257 U/mL (616–3.526); sie waren nach Vaxzevria-Impfung (Median 864 [IQR 481–1.395]) 6-fach niedriger als nach Comirnaty-Impfung (Median 5.311 [IQR 3.133–8.829]). Die Höhe der Anti-Spikeprotein-Antikörperkonzentrationen, die zu verschiedenen Zeitpunkten (21–41, 42–55, 56–69,  $\geq 70$  Tage) nach der 2. Impfung bestimmt wurden, nahm für beide Impfstoffe mit der Zeit signifikant ab. Im Zeitraum zwischen 21–41 d und  $\geq 70$  d nach abgeschlossener Grundimmunisierung sind die Anti-Spikeprotein-Antikörperkonzentrationen nach Comirnaty-Impfung von 7.506 U/mL (Median; IQR 4.925–11.950) auf 3.320 U/mL (IQR 1.566–4.433) und für Vaxzevria von 1.201 U/mL (Median; IQR 609–1.865) auf 190 U/mL (IQR 67–644) zurückgegangen. Dieser Abfall innerhalb von 10 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung war unabhängig von Alter, Geschlecht oder klinischer Vulnerabilität und ist ein immunologisch völlig normaler und erwarteter Prozess (*waning*). Da der Rückgang der Antikörper nicht mit einem Verlust von langlebigen Plasmazellen, Gedächtnis-B-Lymphozyten und Effektor- und Gedächtnis-T-Lymphozyten einhergeht, ist es nicht ohne weiteres möglich, einen Antikörper-Grenzwert zu definieren, der für einen Schutz vor einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung *a priori* vorliegen muss.

#### 5.4 Fazit zur Immunantwort

Die immunologische Impfantwort auf die 1. und 2. COVID-19-Impfstoffdosis zeigt eine deutliche Al-

tersabhängigkeit. Serokonversionsraten und Spikeprotein-spezifische Antikörperkonzentrationen sind bei SeniorInnen, insbesondere bei  $\geq 80$ -Jährigen, signifikant niedriger als bei jüngeren Erwachsenen. Zusätzlich zeigt sich, dass die T-Zell-Antwort im Vergleich zu jüngeren Geimpften bei älteren Personen niedriger ausfällt. Die Anti-SARS-CoV-2-S1-IgG-Seropositivitätsraten waren 6 Monate nach Beginn der Impfsérie bei SeniorInnen signifikant niedriger als bei jüngeren Studienteilnehmenden.

Es liegen auch Untersuchungen hinsichtlich der Delta-Variante vor. Eine Serumneutralisation der Delta-Variante konnte bei 61% der älteren und 95% der jüngeren Studienteilnehmenden nachgewiesen werden. Hier zeigte sich, dass höheres Alter und die zunehmende Zeit nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis signifikant mit dem Rückgang der Konzentrationen neutralisierender Antikörper gegenüber der Delta-Variante korrelieren. Diese Korrelation war unabhängig von anderen Komorbiditäten oder einer bestehenden ID.

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse auf eine reduzierte und weniger langanhaltende humorale und zelluläre Immunität nach COVID-19-Impfung bei älteren Menschen  $\geq 80$  Jahre hin. Die altersabhängige Abnahme der Immunantwort nach Impfungen und Infektionen ist Ausdruck der Immunesenz.

## 6. Daten zur Vakzineeffektivität nach Grundimmunisierung mit COVID-19-Impfstoffen nach Alter und Zeit

### 6.1 5- bzw. 6-Monats-Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der Weiterführung der Zulassungsstudien zu Comirnaty und Spikevax

Inzwischen wurden die 6-Monats-Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der weitergeführten multinationalen Phase 1/2/3-Studie (NCT04368728) zu Comirnaty publiziert.<sup>37</sup> In der primären Zulassungsstudie wurde eine VE zur Verhinderung von COVID-19 von 95,0% (95% KI: 90,3–97,6) bestimmt.<sup>38</sup> In die open-label Fortführung der randomisierten Placebo-kontrollierten, Beobachter-geblindeten Studie waren 44.165 Personen im Alter  $\geq 16$ -Jahre eingeschlossen. 59,3% waren 16–55 Jahre alt

und 40,7 % älter als 55 Jahre. Im verblindeten Zeitraum sind 51 % der Studienteilnehmenden aus der Impfstoff- und der Placebogruppe über 4 bis <6 Monate nach der 2. Impfstoffdosis beobachtet worden und im kombinierten Zeitraum (verblindet und offen) sind 55 % der Comirnaty-Gruppe  $\geq 6$  Monate beobachtet worden. Studienendpunkt war die VE zur Verhinderung einer laborbestätigten COVID-19-Erkrankung. Die Impfungen erfolgten im Zeitraum vom 27.07.2020 bis zum 29.10.2020; 92 % der ProbandInnen der Verum-Gruppe wurden vollständig grundimmunisiert. Mit Datenstand vom 31.03.2021 wurden  $n=77$  COVID-19-Fälle in der Impfstoffgruppe und  $n=850$  Fälle in der Placebogruppe beobachtet. Daraus resultiert eine VE gegen COVID-19 von 91,3 % (95 % KI: 89,0–93,2) über den gesamten Untersuchungszeitraum. Die VE gegen eine **schwere COVID-19-Erkrankung** wurde mit 95,7 % (73,9–99,9) bestimmt. Schließt man diejenigen Personen aus, die bereits eine SARS-CoV-2-Infektion in der Vorgeschichte durchgemacht hatten, ergibt sich eine VE gegen COVID-19 von 91,1 % (95 % KI: 88,8–93,0). Die VE der 2-maligen Comirnaty-Grundimmunisierung zur Verhinderung von **COVID-19 jeglichen Schweregrades** ist ab dem nach Abschluss der Impfserie (<2 Monate nach 2. Dosis) bestimmten Maximum von 96,2 % (95 % KI: 93,3–98,1) kontinuierlich zurückgegangen. Die VE betrug im Zeitraum von 2 bis <4 Monate nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis 90,1 % (95 % KI: 86,6–92,9) und im Zeitraum  $\geq 4$  Monate 83,7 % (95 % KI: 74,7–89,9). Die Impfstoffeffektivität zur Verhinderung von COVID-19 reduziert sich auf Basis dieser Ergebnisse alle 2 Monate um etwa 6 %. Die Effektivität wurde unabhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten bestimmt und die Wirksamkeit wurde in verschiedenen geografischen Regionen nachgewiesen. Da der Studienzeitraum nur bis März reichte, liefert die Untersuchung keine Ergebnisse zur Effektivität gegen die aktuell dominierende Delta-Variante. Nach dem Cut-off-Datum der ersten Studienphase, deren Ergebnisse im Rahmen der Zulassung berücksichtigt wurden, sind keine neuen Sicherheitssignale berichtet worden.

Es wurden inzwischen auch die Langzeitdaten zur Effektivität und Sicherheit der klinischen randomisierten, Beobachter-geblindeten, Placebo-kontrollierten Phase 3-Studie (NCT04470427)<sup>39</sup> zu **Spike-**

**vax** (mRNA-1273) publiziert.<sup>40</sup> In der primären Zulassungsstudie wurde eine VE zur Verhinderung von COVID-19 von 94,1 % (95 % KI: 89,3–96,8) bestimmt.<sup>39</sup> Die Studie wurde nach Zulassung als zweiteilige Phase 3-Studie fortgeführt; im Teil A wurden die Teilnehmenden entblindet und die ProbandInnen der Placebogruppe erhielten Spikevax und werden im offenen Teil B der Studie für 2 Jahre weiterverfolgt. Datengrundlage der Langzeitbeobachtung sind die Daten aus Teil A der Studie, die bis zum 26. März 2021 erhoben wurden, als 95 % der Studienteilnehmenden entblindet worden waren.

Im Zeitraum vom 27. Juli bis 23. Oktober 2020 waren 30.415 ProbandInnen randomisiert worden (Placebogruppe:  $N=15.209$ ; Impfstoffgruppe:  $n=15.209$ ). 96 % erhielten zwei Injektionen. Nach der Entblindung sind  $N=28.964$  Teilnehmende in den offenen Studienabschnitt eingetreten. Die mediane Beobachtungsdauer nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis betrug 5,3 Monate. Im gesamten Beobachtungszeitraum traten  $n=799$  COVID-19-Erkrankungen auf; davon  $n=744$  (5,3 %) in der Placebogruppe und  $n=55$  (0,4 %) in der Impfstoffgruppe. Die VE von Spikevax zur Verhinderung von COVID-19 beträgt demnach 93,2 % (95 % KI: 91,0–94,8); bei den 18–64-Jährigen betrug die VE 93,4 % (95 % KI: 91,1–95,1), bei den  $\geq 65$ -Jährigen 91,5 % (95 % KI: 83,2–95,7) und bei den 65–74-Jährigen 89,7 % (95 % KI: 79,6–94,9). Es wurden zwei schwere COVID-19-Fälle in der Impfstoffgruppe und  $n=106$  in der Placebogruppe beobachtet. Daraus resultiert eine VE von 98,2 % (95 % KI: 92,8–99,6) zur Verhinderung von schweren COVID-19-Erkrankungen. Für die Verhinderung asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen wurde eine VE von 63 % (95 % KI: 56,6–68,5) bestimmt. Bei der Interpretation der Daten muss berücksichtigt werden, dass bis Ende März die Delta-Variante in den USA noch nicht zu den zirkulierenden VOC gehörte (<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>). Betrachtet man die Impfstoffeffektivität von Spikevax über die Zeit, stellt man fest, dass die VE der 2-maligen Spikevax-Grundimmunisierung ab dem Abschluss der Impfserie (<2 Monate nach 2. Dosis) 91,8 % (95 % KI: 86,9–95,1), im Zeitraum von 2 bis <4 Monate nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis 94,0 % (95 % KI: 91,2–96,1) und im Zeitraum  $\geq 4$  Monate 92,4 % (95 % KI: 84,3–



96,8) beträgt. Nach dem Cut-off-Datum der ersten Studienphase, deren Ergebnisse im Rahmen der Zulassung berücksichtigt wurden, sind keine zusätzlichen Sicherheitssignale berichtet worden.

**Fazit:** Langzeitbeobachtungen (bis zu 6 Monate nach vollständiger Impfserie) der Zulassungsstudien zu den beiden mRNA-Impfstoffen zeigen, dass die VE gegenüber schweren Erkrankungen weitestgehend unverändert hoch ist. Bei der Interpretation muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Studiendaten vor der Dominanz der Delta-Variante erhoben wurden. Im Unterschied zu Spikevax, dessen Wirksamkeit über 6 Monate stabil blieb, zeigte sich bei Comirnaty alle 2 Monate eine Abnahme der VE zur Verhinderung von COVID-19 um etwa 6 %.

## 6.2 Vakzineeffektivität der Impfung gegen SARS-CoV-2-Infektionen mit der Delta-Variante

Zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit der Impfung gegen COVID-19 wird seit dem 1. Januar 2021 durch die Geschäftsstelle der STIKO ein *living systematic review* durchgeführt, in dem die Evidenz fortlaufend systematisch recherchiert, aufgearbeitet und aktualisiert wird<sup>41,67</sup> (zur Methodik siehe <sup>42</sup>). Vor diesem Hintergrund werden nachfolgend die aktualisierten Ergebnisse des *living systematic reviews* berichtet und sämtliche Studien dargestellt, die bis zum 25. August 2021 zur Effektivität der Impfung gegen Infektionen verschiedener Schweregrade mit der Delta-Variante identifiziert und publiziert wurden.<sup>67</sup>

Mit o. g. Datenstand wurden mit der im *Epidemiologischen Bulletin* 19/2021 erläuterten Suchstrategie 7.117 Einträge in der Datenbank des RKI identifiziert und nachfolgend auf das Zutreffen der Einschlusskriterien untersucht.<sup>42</sup> Ergänzend wurde die Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die ebenfalls Effektivitätsstudien zu COVID-19-Impfstoffen umfasst, auf weitere Studien hin überprüft (<https://view-hub.org/resources>). Nach Abschluss des Volltext-Screenings wurden 17 Studien als relevant identifiziert und eingeschlossen<sup>5,9,18,43–56</sup>. Die extrahierten Studiendaten wurden in Tabellen zusammengefasst. Zusätzlich wurden die Studienschätzer für jeden Endpunkt mittels Meta-Analyse (*Random Effects-Modell*) statistisch zusammengefasst.<sup>67</sup>

Von den 17 eingeschlossenen Studien berichteten drei die Impfeffektivität gegen SARS-CoV-2-Infektionen mit der Delta-Variante (entweder als Ergebnis von Sequenzierungsuntersuchungen mit direkter Identifikation der Delta-Variante oder bei dominanter geografisch-zeitlich definierter Zirkulation der Delta-Variante), ohne dass ein Vergleich mit der Effektivität gegen eine andere Variante des Erregers erfolgte. Die drei Studien wurden im Vereinigten Königreich, Indien und Katar durchgeführt und schlossen zwischen <1.000 und >1 Mio. Teilnehmende ein. Zwei Studien waren Fall-Kontrollstudien (*test-negative design*) und eine Studie basierte auf seriellen Querschnitten. Die **Impfeffektivität gegen jegliche Infektion** (d. h. unabhängig vom Vorliegen einer klinischen Symptomatik) lag zwischen 49 und 90%.<sup>67</sup>

Sieben Studien verglichen die Effektivität der COVID-19-Impfstoffe zur Verhinderung von SARS-CoV-2-Infektionen mit der Delta-Variante mit der Effektivität gegenüber der Alpha-Variante. In zwei dieser Studien erfolgte der direkte Nachweis der Alpha- bzw. Delta-Variante mittels Sequenzierung. In den fünf übrigen Studien wurde jeweils in einer Population die Wirksamkeit der Impfung in dem Zeitabschnitt, in dem die Alpha-Variante dominierte, mit der Wirksamkeit in dem nachfolgenden Zeitabschnitt, in dem die Delta-Variante dominierte, verglichen. Die sieben Studien wurden im Vereinigten Königreich und den USA durchgeführt und schlossen zwischen >4.000 und >13 Mio. Teilnehmende ein. Fünf Studien hatten ein Kohortenstudien-Design, eine Studie war eine Fall-Kontrollstudie (*test-negative design*) und eine Studie analysierte serielle Querschnitte. In einer Studie wurde die Effektivität von Comirnaty untersucht, zwei Studien machten keine detaillierten Angaben zu den verwendeten Impfstoffen, die übrigen Studien analysierten je zwei Impfstoffe (Comirnaty und Vaxzevria oder Comirnaty und Spikevax). Die Effektivität zur Verhinderung von **Infektionen mit der Delta-Variante** lag in diesen Studien zwischen 42 und 92%.<sup>67</sup> Damit waren in den meisten Studien, die Effektivitätsschätzer gegen jegliche Infektion erhoben, die Schätzer gegen die Delta-Variante 10–20 % kleiner als jene gegen die Alpha-Variante aus denselben Studien. In der Studie von Pouwels et al.<sup>56</sup> wurde zusätzlich die Effektivität gegen die Delta-Variante in den Altersgruppen 18–34 Jahre und

35–64 Jahre verglichen (s. Tab. 2). Hier zeigte sich, dass die Effektivität gegenüber jeglicher SARS-CoV-2-Infektion mit zunehmendem Alter geringer ist.

Die Zusammenfassung der Einzelschätzer aller Studien für den Endpunkt „**jegliche Infektion**“ mittels Meta-Analyse ergab eine gepoolte Impfeffektivität von 66,9 % (95 % KI: 58,4–73,6 %).<sup>67</sup>

Zwei der eingangs genannten Studien untersuchten zusätzlich die Effektivität gegen **asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen**. Hier lagen die Studienschätzer zwischen 35,9 und 80,2 %. Für diesen Endpunkt wurde in keiner Studie ein Vergleichswert zur Effektivität gegen die Alpha-Variante berichtet. In der Metaanalyse wurde ein gepoolter Studienschätzer zur Verhinderung von asymptomatischen Infektionen von 63 % (95 % KI: 41–77 %) ermittelt.<sup>67</sup>

Neun Studien untersuchten die Effektivität zur Verhinderung von **symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen** mit der Delta-Variante. Diese Studien wurden in fünf Ländern durchgeführt und schlossen < 500 bis 1,4 Mio. Teilnehmende ein. Fünf Studien hatten ein *test-negative design*, zwei Studien nutzen die Screening-Methode und je eine Studie hatte ein Kohortendesign bzw. basierte auf seriellen Querschnitten. Die Einzelstudienschätzer der Impfeffektivität variierten zwischen 56 % und 87,9 %. Mittels Metaanalyse wurde ein gepoolter Studienschätzer von 76 % (95 % KI: 69–81 %) errechnet.<sup>67</sup>

Die Impfeffektivität gegen **Hospitalisierung** wurde in insgesamt vier Studien untersucht, von denen zwei Kohortenstudien waren sowie je eine ein *test-negative design* hatte bzw. auf seriellen Querschnitten beruhte. Die Studien schlossen zwischen > 14.000 und > 13 Mio. Teilnehmende ein. Die Studien wurden in den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Die Schätzer der Einzelstudien reichten von 75%–96%. Der gepoolte Schätzer über alle Studien betrug 91% (95% KI: 84–95%).<sup>67</sup>

Zwei Studien, die die VE gegen den Endpunkt „jegliche Infektion“ zu verschiedenen Zeitpunkten nach Abschluss der Grundimmunisierung untersuchten, zeigten einen über die Zeit abnehmenden Impfschutz. Eine Studie in den USA stellte fest, dass die

Wirksamkeit von Comirnaty im Zeitraum von einem Monat bis zu  $\geq 5$  Monaten nach Abschluss der Grundimmunisierung von 88 % (95 % KI: 86–89) auf 47 % (95 % KI: 43–51) zurückgegangen war (s. Tab. 3).<sup>44</sup> Die Effektivität gegen Delta nahm im Zeitraum von  $\geq 4$  Monaten (von 93 %; 95 % KI: 85–97 auf 53 %; 95 % KI: 39–65) deutlicher ab als die Effektivität gegenüber anderen Varianten (von 97 %; 95 % KI: 95–99 auf 67 %; 95 % KI: 45–80). Eine weitere Studie bei Krankenhausmitarbeitenden zeigte unabhängig vom Impfstoff und der zirkulierenden Virusvariante ebenfalls einen mit der Zeit nachlassenden Impfschutz (s. Tab. 3).<sup>43</sup>

### 6.3 Vergleich der Vakzineeffektivität von mRNA-Impfstoffen und Vektor-Impfstoffen (Vaxzevria und der COVID-19 Vaccine Janssen) nach Probandenalter und Zeit nach Impfung

Das CDC untersuchte im Rahmen einer Fall-Kontrollstudie im *test-negative* Design die Effektivität von COVID-19-Impfstoffen zur Prävention einer **COVID-19-bedingten Hospitalisierung**.<sup>57</sup> Eingeschlossen waren 3.689 (1.682 Fälle; 2.007 Kontrollen) immungesunde Erwachsene im Alter  $\geq 18$  Jahren (Altersmedian: 58 Jahre; 48 % weiblich), die zwischen dem 11. März 2021 und dem 15. August 2021 in 21 Krankenhäusern in 18 US-Bundesstaaten stationär behandelt worden waren. Es waren 2.362 (64 %) ungeimpft; 476 (12,9 %) waren vollständig mit Spikevax, 738 (20 %) vollständig mit Comirnaty und 113 (3,1 %) vollständig mit dem Janssen-Impfstoff geimpft. Als Fälle zählten PatientInnen, die aufgrund einer PCR-bestätigten COVID-19-Erkrankung stationär aufgenommen worden waren. Die Kontrollpersonen waren ebenfalls stationär aufgenommen, aber eine SARS-CoV-2-Infektion war mittels RT-PCR ausgeschlossen worden. Die VE für die einzelnen Impfstoffe wurde nach Adjustierung bzgl. Alter, Geschlecht, Aufnahmezeitpunkt, geografischer Region und Ethnie berechnet. Für die mRNA-Impfstoffe wurde die VE über den gesamten Beobachtungszeitraum von März bis August sowie für die Zeiträume von 14–120 Tagen bzw.  $> 120$  Tagen nach Gabe der 2. Impfstoffdosis untersucht. Die VE gegenüber einer COVID-19-bedingten Hospitalisierung über den gesamten Beobachtungszeitraum war für Spikevax (93 %; 95 % KI: 91–95) signifikant höher als für Comirnaty (88 %; 95 % KI: 85–91) ( $p = 0,011$ ). Die VE für beide mRNA-Impfstoffe war

Korrektur des  
Konfidenzintervalls  
am 11.11.2021

signifikant höher als die VE der COVID-19 Vaccine Janssen (71 %; 95 % KI: 56–81) ( $p=0,001$ ). Die VE für Spikevax blieb mit 93 % im Zeitraum von 14–120 Tagen (Median 66 Tage) und mit 92 % nach >120 Tagen (Median: 141 Tage) konstant hoch (s. Tab. 3). Im Unterschied dazu reduzierte sich die VE für Comirnaty von 91 % im Zeitraum von 14–120 Tagen (Median 69 Tage) auf 77 % im Zeitraum von >120 Tagen (Median: 143 Tage) signifikant ( $p<0,001$ ). Für den Janssen-Impfstoff gab es dazu keine Daten.

In einer weiteren *test-negative*-Design-Studie in den USA, die das CDC durchgeführt hat, wurde die VE zur Verhinderung von **COVID-19-assoziierten Hospitalisierungen** und ambulanten Vorstellungen in einer Rettungsstelle von Erwachsenen im Zeitraum der Delta-Dominanz von Juni bis August 2021 abgeschätzt.<sup>58</sup> Dazu wurden die Daten von 187 Krankenhäusern und 221 Rettungsstellen in 9 Staaten ausgewertet. Eingeschlossen wurden vollständig geimpfte und ungeimpfte Erwachsene im Alter  $\geq 18$  Jahre, die eine PCR-bestätigte COVID-19-Erkrankung als Entlassungsdiagnose aufwiesen. Nach Adjustierung auf Alter, geografische Region, Zeitpunkt ab dem 1. Januar 2021 und Virusvarianten-Zirkulation wurden die Effektivitäten in einem logistischen Regressionsmodell berechnet. Von den geimpften Studienteilnehmenden hatten 55,3 % der Hospitalisierten und 38,8 % der geimpften Notfall-PatientInnen Comirnaty erhalten; für Spikevax waren es 38,8 % und 36,1 % und für die COVID-19 Vaccine Janssen 6,0 % und 10,3 %. Das mediane Intervall zwischen Impfung und Krankenhausaufnahme oder ambulanter Vorstellung betrug 100 und 93 Tage (Comirnaty), 106 und 96 Tage (Spikevax) sowie 94 und 94 Tage (Janssen). Das mediane Alter der 14.636 PatientInnen mit COVID-19-Diagnose betrug 65 Jahre (IR 48–77 Jahre). SARS-CoV-2 wurde bei 18,9 % der Ungeimpften (1.316/6.969) und 3,1 % der Geimpften (235/7.676) diagnostiziert. Die VE gegen COVID-19-assoziierte Hospitalisierung betrug 86 % (95 % KI: 82–89). Sie war bei  $\geq 75$ -Jährigen signifikant niedriger (76 %; 95 % KI: 64–84) als bei <75-Jährigen (89 %; 95 % KI: 85–92); diese Effektivitäts-Unterschiede zeigten sich bei beiden mRNA-Impfstoffen (s. Tab. 2). Die Effektivität von Spikevax war über alle Altersgruppen signifikant besser (95 %; 95 % KI: 92–97) als die von Comirnaty (80 %, 95 % KI: 73–85) und von Janssen (60 %; 95 % KI: 31–77). Bei

PatientInnen, die sich in den Notfall-Abteilungen vorgestellt hatten ( $n=18.231$ ; medianes Alter 43 Jahre (IQR 29–62) wurden bei 28,9 % (3.145/10.872) der Ungeimpften und 7,0 % (512/7.359) der Geimpften laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektionen nachgewiesen. Die VE gegen COVID-19 betrug 82 % (95 % KI: 81–84); für Spikevax war sie am höchsten (92 %; 95 % KI: 89–93), gefolgt von Comirnaty (77 %; 95 % KI: 74–80) und Janssen (65 %, 95 % 56–72).

In einer Fall-Kontrollstudie nach dem *test-negative*-Design wurde die Effektivität der COVID-19-Impfstoffe (Comirnaty, Vaxzevria und Spikevax) gegen PCR-bestätigte **symptomatische COVID-19-Erkrankungen, COVID-19-bedingte-Hospitalisierungen und COVID-19-bedingte Todesfälle** bei Erwachsenen im Vereinigten Königreich nach Alter und im zeitlichen Verlauf nach der 2. Impfstoffdosis untersucht.<sup>59</sup> Die Effektivität wurde für die Zeiträume mit dominanter Alpha- (04.01.2021–02.05.2021) und dominanter Delta-Zirkulation (ab 24.05.2021) getrennt analysiert. In der Auswertung wurden 1.475.391 Personen mit symptomatischer PCR-bestätigter SARS-CoV-2-Infektion ( $n=543.630$  Alpha;  $n=894.965$  Delta;  $n=36.796$  andere) und 3.299.344 Personen mit negativem Test berücksichtigt. Eine vollständige Impfserie mit 2 Impfstoffdosen hatten 2.025.292 (38,7 %) von Vaxzevria, 1.659.513 (31,7 %) von Comirnaty und 124.934 (2,4 %) von Spikevax erhalten. Personen mit gemischtem Impfschema und kurzem Impfintervall wurden ausgeschlossen. Von den Personen mit positivem Testnachweis waren 20.754 (1,4 %) hospitalisiert und 4.540 (0,3 %) verstorben. Die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe gegen **symptomatische Erkrankungen durch die Delta-Variante** erreichte für Vaxzevria und Comirnaty in den ersten Wochen nach der 2. Impfstoffdosis ein Maximum und fiel dann bis zu einem Zeitraum >20 Wochen von 66,7 % (95 % KI: 66,3–67,0) auf 47,3 % (95 % KI: 45,0–49,6) bzw. von 89,2 % (95 % KI: 89,6–90,0) auf 69,7 % (95 % KI: 68,7–70,5) ab (s. Tab. 3). Die Reduktion der Wirksamkeit war bei den >65-Jährigen grösser als bei den 40–64-Jährigen. Unabhängig vom Alter verringerte sich die Wirksamkeit des Impfstoffes über 20 Wochen nach der Impfung gegen Hospitalisierungen für Vaxzevria von 95,2 % (95 % KI: 94,6–95,6) auf 77,0 % (95 % KI: 70,3–82,3) und für Comirnaty von 98,4 % (95 % KI: 97,9–98,8) auf 92,7 % (95 % KI: 90,3–94,6) (s.

Tab. 3). Die Wirksamkeit zur Verhinderung von Tod verringerte sich für Vaxzevria von 94,1 % (95 % KI: 91,8–95,8) auf 78,7 % (95 % KI: 52,7–90,4) und für Comirnaty von 98,2 % (95 % KI: 95,9–99,2) auf 90,4 % (95 % KI: 85,1–93,8). Im Vergleich zu gesunden Erwachsenen wurde bei den über 65-Jährigen in einer klinisch extrem gefährdeten Gruppe und bei den 40–64-Jährigen mit Grunderkrankungen ein stärkerer Rückgang beobachtet. Sowohl zur Verhinderung der symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion als auch zur Verhinderung der Hospitalisierung sieht man einen deutlichen Rückgang der VE bei >80-Jährigen (s. Tab. 2).

Der Langzeitschutz nach COVID-19-Impfung mit Comirnaty wurde in einer retrospektiven Kohortenstudie in Israel während der Dominanz der Delta-Variante untersucht.<sup>60</sup> Dabei wurden die Inzidenzraten der SARS-CoV-2-Durchbruchsinfektionen im Zeitraum vom 1. Juni bis 27. Juli 2021 zwischen Personen, die früh geimpft worden waren mit denen von spät Geimpften verglichen. Für die Analysen wurden Daten einer großen Versicherung (Maccabi Healthcare Services (MHS)) verwendet, bei der 25 % der israelischen Bevölkerung versichert sind. Eingeschlossen wurden ≥18-Jährige, die 2 Impfstoffdosen Comirnaty zwischen Januar und April 2021 verab-

Autor	Land	Studien-design	Studienzeitraum	Impfstoff	VOC-Dominanz	Endpunkt	VE bei jüngeren	VE bei Älteren
Pouwels <sup>56</sup>	UK	Kohortenstudie		Comirnaty		Jegliche Infektion	18–34 Jahre 90 % (85–93)	35–64 Jahre 77 % (65–85)
				Vaxzevria			73 % (65–80)	54 % (50–65)
Grannis <sup>58</sup>	USA	Fall-Kontrollstudie	Juni bis Aug. 2021	Comirnaty, Spikevax, Janssen	Delta	Hospitalisierung	18–74 Jahre 89 % (85–92)	≥75 Jahre 76 % (64–84)
Andrews <sup>59</sup>	UK	Fall-Kontrollstudie	Jan. bis Sept. 2021	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria	Delta	Symptomatische Infektion	40–64 Jahre 66,2 % (65,5–66,8)	≥65 Jahre 57,1 % (53,4–60,5) ≥80 Jahre 42,9 % (7,9–64,7)
						Hospitalisierung	40–64 Jahre 95,5 % (95,0–95,9)	≥65 Jahre 91,3 % (89,5–92,9) ≥80 Jahre 73,4 % (53,2–84,8)

Tab. 2 | Beobachtungsstudien zur Vakzineeffektivität (VE) der COVID-19-Impfstoffe nach Alter

Autor	Land	Studien-design	Studienzeitraum	Impfstoff	Endpunkt	Altersgruppe	VE 1. Untersuchungszeitpunkt	VE 2. Untersuchungszeitpunkt
Tartof <sup>44</sup>	USA	Kohortenstudie	Dez. 2020 bis Aug. 2021	Comirnaty	Jegliche Infektion	≥12 Jahre	<120 Tage 93 % (85–97)	≥120 Tage 53 % (39–65)
Fowlkes <sup>43</sup>	USA	Kohortenstudie	Dez. 2020 bis Aug. 2021	Comirnaty, Spikevax, Janssen	Jegliche Infektion	Krankenhausmitarbeitende	<120 Tage 85 % (68–93)	≥150 Tage 73 % (49–86)
Self <sup>57</sup>	USA	Fall-Kontrollstudie	März bis Aug. 2021	Comirnaty	Hospitalisierung	≥18 Jahre	14–120 Tage 91 % (88–93)	>120 Tage 77 % (67–84)
				Spikevax			93 % (90–95)	92 % (87–96)
Andrews <sup>59</sup>	UK	Fall-Kontrollstudie	Dez. 2020 bis Sept. 2021	Comirnaty	Symptomatische Infektion	≥18 Jahre	2–9 Wochen 89,8 % (89,6–90,0)	>20 Wochen 69,7 % (68,7–70,5)
				Vaxzevria			66,7 % (66,3–67,0)	47,3 % (45,0–49,6)
				Comirnaty	Hospitalisierung		98,4 % (97,9–98,8)	92,7 % (90,3–94,6)
				Vaxzevria			95,2 % (94,6–95,6)	77,0 % (70,3–82,3)

Tab. 3 | Beobachtungsstudien zur Vakzineeffektivität (VE) der COVID-19-Impfstoffe nach Zeit

reicht bekommen hatten. Personen bei denen vor Beginn der Studie eine PCR-bestätigte SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen worden war, wurden ausgeschlossen. Es wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt, die früh Geimpfte (Januar–Februar) mit spät Geimpften (April–Mai) nach Altersgruppen (18–39, 40–59,  $\geq 60$ ), Geschlecht und sozioökonomischem Status verglichen. Es wurden 329.177 je Gruppe eingeschlossen. Im Beobachtungszeitraum traten insgesamt 1.911 SARS-CoV-2-Durchbruchserkrankungen auf:  $n=1.151$  bei den Früh-Geimpften und  $n=760$  bei den Spät-Geimpften. Nach Adjustierung auf bestehende Vorerkrankungen wurde ein signifikant erhöhtes Risiko von 53 % (95 % KI: 40–68 %) für das Auftreten von Durchbruchsinfektionen bei Frühgeimpften ermittelt. Personen, die früh geimpft worden waren, hatten im Unterschied zu spät geimpften Personen ein 2,26-fach erhöhtes Risiko (95 % KI: 1,80–3,01) für eine Durchbruchsinfektion. Die Schwere der Durchbruchsinfektion wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Zu ähnlichen Ergebnissen, die ein deutliches Nachlassen des Impfschutzes innerhalb der ersten 6 Monate nach Impfung zeigen, kommt eine weitere Studie aus Israel.<sup>61</sup> Die Zahl der beobachteten SARS-CoV-2-Infektionen und der schweren COVID-19-Erkrankungen waren signifikant höher, wenn die Impfung länger zurücklag. Personen im Alter  $\geq 60$  Jahre, die ihre 2. Impfstoffdosis Comirnaty im März 2021 verabreicht bekommen hatten, waren 1,6-fach (95 % KI: 1,3–2,0) besser vor einer SARS-CoV-2-Infektion und 1,7-fach (95 % KI: 1,0–2,7) besser vor einer schweren COVID-19-Erkrankung geschützt als Personen, die Ihre Impfungen im Januar bekommen hatten. Ähnliche Ergebnisse zeigten die Untersuchungen in anderen Altersgruppen.

#### 6.4 Verhinderung der Transmission oder Reduktion der Infektiosität von SARS-CoV-2-Infektionen durch COVID-19-Impfstoffe

Inwieweit die COVID-19-Impfung die Transmission von SARS-CoV-2 reduziert und Sekundärinfektionen verhindert, wurde im Vereinigten Königreich von Harris et al. untersucht.<sup>62</sup> Das Risiko für Sekundärinfektionen bei ungeimpften Haushaltskontakten wurde zwischen geimpften und ungeimpften IndexpatientInnen mit SARS-CoV-2-Infektionen verglichen. Indexpersonen galten als geimpft, wenn

sie mindestens eine Vaxzevria- oder Comirnaty-Impfstoffdosis im Zeitraum von 21 Tagen vor dem Infektionsnachweis erhalten hatten. Zwischen dem 4. Januar und 28. Februar 2021 wurden 960.765 Haushaltskontakte von nicht geimpften IndexpatientInnen registriert und es wurden 96.898 Sekundärinfektionen beobachtet (10,1%). Im gleichen Zeitraum traten 567 Sekundärinfektionen in Haushalten von 9.363 geimpften IndexpatientInnen auf (6,1%). Das Risiko wurde mittels logistischer Regression nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, geografischer Region, KW des Infektionsnachweises, sozioökonomischem Status und Haushaltsgröße ermittelt. Unabhängig vom Impfstoff war die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übertragung in Haushalten, in denen die IndexpatientInnen geimpft waren, 40–50 % niedriger.

In einer ähnlich angelegten Studie aus Israel wurde die Effektivität der Impfung auf die SARS-CoV-2-Infektionsübertragung in Haushalten von Krankenhausmitarbeitenden untersucht.<sup>63</sup> Zwischen dem 31. Dezember 2020 und dem 26. April 2021 wurden 276 PCR-bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen bei Mitarbeitenden oder ihren Haushaltsangehörigen diagnostiziert. Eingeschlossen in die Analyse wurden 210 Haushalte mit 215 Indexfällen und 687 Haushaltskontakten. Die mediane Haushaltsgröße betrug 4 Personen; das Durchschnittsalter der Indexfälle betrug 32 Jahre und das der Haushaltskontakte bei 27 Jahren. Bei Haushaltskontakten, deren Indexfall nicht geimpft war, betrug die sekundäre Infektionsrate 41 %, während die Rate bei Haushaltskontakten von geimpften Indexfällen bei 19 % lag. In der multivariaten Analyse wurde geschätzt, dass das Infektionsrisiko für geimpfte Kontaktpersonen im Vergleich zu ungeimpften Kontaktpersonen um 88 % (0,19 (95 % KI: 0,07–0,40) niedriger ist. Außerdem war das Übertragungsrisiko (Infektiosität) von geimpften Indexfällen durchschnittlich 78 % (95 % KI: 30–94) niedriger als das von nicht-geimpften Indexfällen.

In einer Studie aus Schottland wurde der Impfschutz zur Verhinderung der SARS-CoV-2-Transmission untersucht.<sup>64</sup> Es wurden in der Studie 194.362 Haushaltsmitglieder (aus 92.470 Haushalten) von 144.525 Krankenhausmitarbeitenden eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Mitarbeitenden

betrug 31 Jahre und das der Haushaltsmitglieder 44 Jahre. Es hatten 113.253 Krankenhausmitarbeitende (78,4 %) mindestens 1 Impfstoffdosis Comirnaty oder Vaxzevria erhalten und 36.227 (25,1 %) waren 2-mal geimpft. Die Inzidenz der COVID-19-Erkrankungen (Fallzahl/100 Personenjahre [PJ]) war bei Haushaltsmitgliedern von geimpften Krankenhausbeschäftigten geringer (5,93/100 PJ) als bei Haushaltskontakten von Ungeimpften (9,4/100 PJ). Nach der 2. Impfstoffdosis ging die Rate weiter auf 2,98/100 PJ zurück. Diese Ergebnisse hatten auch nach Adjustierung auf KW, geografische Region, Alter, Geschlecht und sozioökonomischen Status Bestand. Das Hazard-Ratio [HR] für Haushaltsmitglieder sich zu infizieren betrug 0,70 (95 % KI: 0,63–0,78) ab 14 Tage nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis und 0,46 (95 % KI: 0,30–0,70) nach der 2. Impfstoffdosis im Vergleich zu Haushaltskontakten von ungeimpften Beschäftigten.

Eine Kohortenstudie in Israel untersuchte die Effektivität von Comirnaty zur Verhinderung von asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen und zur Verhinderung des Virus-*sheddings* bei SARS-CoV-2-Infektion bei Beschäftigten eines großen medizinischen Zentrums in Israel.<sup>65</sup> In den Umgebungsuntersuchungen nach Exposition wurde die Wirksamkeit von Comirnaty zur Verhinderung der Virus-*transmission* bestimmt. Dazu wurde die Effektivität von Comirnaty zur Reduktion der Suszeptibilität für eine Infektion und die Reduktion der Viruslast bei Infizierten untersucht. Als Grenzwert zwischen hoher und niedriger Viruslast wurde ein Ct-Wert von 30 benutzt. Eine vollständige Impfung reduziert die Suszeptibilität für eine SARS-CoV-2-Infektion um 65,0 % (95 % KI: 45,79). Die durchschnittliche Viruslast war bei Geimpften signifikant niedriger als bei Ungeimpften (Ct 27,3 ± 1,2 vs. 22,2 ± 1,0). Eine reduzierte Infektiosität korrelierte mit hohen IgG-Konzentrationen.

In einer weiteren israelischen Studie wurden die Ct-Werte von 16.297 SARS-CoV-2-PCR-Untersuchungen zwischen einer geimpften und ungeimpften Population verglichen.<sup>66</sup> Ein Großteil der Geimpften hatte zum Untersuchungszeitpunkt erst 1 Impfstoffdosis erhalten. Dennoch war die Viruslast in der geimpften Population um das 1,6–20-fache gegenüber der ungeimpften Population reduziert.

Die Beobachtungszeiträume der oben genannten Studien lagen vor dem Zeitpunkt des Auftretens der Dominanz der Delta-Variante. Für die Delta-Variante wurde beobachtet, dass die Virusbelastungen gemessen an Hand der Ct-Werte in den ersten Tagen nach Diagnose sich nicht zwischen Geimpften und Ungeimpften unterscheiden.<sup>45</sup> Allerdings fiel die Virusbelastung bei Geimpften rascher ab als bei den Ungeimpften.

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie von Testdaten von Kontaktpersonen Geimpfter und Nichtgeimpfter COVID-19-Fällen in England zeigte sich auch für die Delta-Variante ein reduziertes Infektionsrisiko der Kontaktpersonen Geimpfter.<sup>68</sup> Dies zeigt, dass die Impfung auch das Übertragungsrisiko bei Personen reduziert, die sich trotz Impfung mit der Delta-Variante infizierten. Allerdings wurde auch eine Abnahme der Reduktion des Übertragungsrisikos innerhalb der ersten 14 Wochen nach der 2. Impfung beobachtet.

**Fazit:** Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine abgeschlossene Grundimmunisierung mit einem der beiden mRNA-Impfstoffe oder mit dem Vektorbasierten Impfstoff Vaxzevria einen sehr guten Schutz vor einer schweren COVID-19-Erkrankung vermittelt. Die Effektivität der mRNA-Impfstoffe ist insgesamt etwas höher als die von Vaxzevria. Sowohl nach mRNA-Impfung als auch nach Impfung mit Vaxzevria ist der Schutz vor schwerer Erkrankung höher als vor jeglicher symptomatischen Infektion, der Schutz vor der Alpha-Variante besser als vor der Delta-Variante und der Schutz im jüngeren Alter ausgeprägter als im höheren Alter. Ebenso gibt es eindeutige Hinweise für einen mit der Zeit nachlassenden Impfschutz. Der mRNA-Impfstoff Spikevax zeigt im Unterschied zu den beiden anderen Impfstoffen nach bisheriger Studienlage keinen eindeutigen Rückgang des Impfschutzes über die Zeit.

Zusätzlich zeigt sich, dass die durchschnittliche Viruslast bei SARS-CoV-2-Infektionen von Geimpften signifikant niedriger ist als bei Ungeimpften. Daher ist das Übertragungsrisiko von geimpften Indexfällen auf Kontaktpersonen im Vergleich zu ungeimpften Indexfällen deutlich reduziert. Die Reduktion des Transmissionsrisikos besteht bereits

nach der 1. Impfstoffdosis und nimmt nach der 2. Impfstoffdosis noch zu.

## 7. COVID-19-Auffrischimpfung mit mRNA-Impfstoffen (Zulassungsstudien)

Am 4. Oktober 2021 hat die EMA bekannt gegeben, dass PatientInnen mit schwerer Immunsuppression, die 2-mal mit Comirnaty oder Spikevax geimpft worden sind, frühestens 28 Tage nach der 2. Impfung eine 3. Impfstoffdosis zur Optimierung der Impfantwort erhalten können. Gleichzeitig hat sich die EMA zur Auffrischimpfung von immunkompetenten Personen mit Comirnaty geäußert, die 2-mal mit Comirnaty oder Spikevax grundimmunisiert worden sind. Hier kann in Erwägung gezogen werden, frühestens 6 Monate nach der 2. Impfung eine 3. Impfstoffdosis zu applizieren. Die Zulassung für **Comirnaty** zur Auffrischimpfung in der EU ist Anfang Oktober 2021 erfolgt. Die Zulassung erfolgte für die gleiche Dosierung (30 µg) und mit identischer Komposition wie für die Grundimmunisierung. Die Zulassung von Spikevax (Moderna) zur Auffrischimpfung soll im Oktober 2021 erfolgen. Im Vergleich zur Dosierung des Impfstoffs für die Grundimmunisierung (100 µg) hat Moderna die Zulassung des Impfstoffs für die Auffrischimpfung mit der halben Dosis (50 µg) beantragt. Die STIKO wird hierzu zu einem späteren Zeitraum Stellung nehmen, wenn die Zulassung absehbar ist oder diese erfolgt ist.

### 7.1 Comirnaty (BioNTech/Pfizer)

Die im Folgenden dargestellten Daten stammen aus dem U.S. Food and Drug Administration (FDA) Zulassungsdokument<sup>69</sup> und aus den bisher unveröffentlichten Zulassungsunterlagen der EMA, die der STIKO vertraulich vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zur Verfügung gestellt wurden. In einer klinischen Phase 3-Studie wurde die Sicherheit und Immunogenität einer 3. Comirnaty Impfstoffdosis als Auffrischimpfung untersucht (NCT04955626). Bei dieser Studie handelt es sich um die Fortführung einer Multicenterstudie, die im April 2020 begonnen wurde und die die Daten für die bestehende Zulassung für die ≥16-Jährigen lieferte.<sup>38</sup> In der Phase 3-Studie war bei Teilnehmenden ohne Hinweis auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion eine Effektivität von 91,1% (95% KI: 88,8–

93,1) gegen COVID-19 nachgewiesen worden. Teilnehmende der Impfstoffgruppe der Phase 3-Zulassungsstudie wurden für diese Studie in den USA ausgewählt. Eingeschlossen wurden gesunde ProbandInnen sowie ProbandInnen mit bekannter aber stabiler Vorerkrankung im Alter von 18–55 Jahren, die bereits 2 Impfstoffdosen verabreicht bekommen hatten. Personen wurden ausgeschlossen, wenn sie akut erkrankt oder immunsupprimiert waren, eine Allergie gegen eine der Impfstoffkomponenten bekannt war, Medikamente zum Schutz vor COVID-19 eingenommen wurden, eine SARS-CoV-2-Infektion vorangegangen war, eine Schwangerschaft oder Stillzeit bestand oder innerhalb der vorangegangenen 60 Tage Blutprodukte erhalten hatten. Die 30 µg Comirnaty-Impfstoffdosis wurde in einem Mindestabstand von 6 Monaten zur 2. Impfstoffdosis verabreicht.

Der Nachweis der Wirksamkeit der Auffrischimpfung bei den 18–55-Jährigen wurde durch **Immunobridging** bestimmt, obwohl bisher noch kein serologisches Korrelat identifiziert wurde, mit dem ein sicherer Schutz gegen COVID-19 angenommen werden kann. Für das Immunobridging wurde die Immunantwort mittels SARS-CoV-2-50%-Neutralisationsantikörpertiter gegen den Wildtyp-Stamm (Wuhan) im Abstand von 1 Monat nach der 3. Impfstoffdosis mit der Immunantwort 1 Monat nach der 2. Impfstoffdosis (Vergleichsgruppe) aus der Zulassungsstudie verglichen.<sup>38</sup> Dabei wurde vorausgesetzt, dass weder serologisch noch virologisch ein Hinweis auf eine bereits durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion bis 1 Monat nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis bestand. Eine Nicht-Unterlegenheit galt als festgestellt, wenn die untere Grenze des 97,5% KI für das Verhältnis (geometric mean ratio; GMR) der mittleren geometrischen Titer (GMT)  $> 0,67$  und der Punktschätzer der GMR  $\geq 0,8$  betrug. Zusätzlich wurden die Anteile der Studienteilnehmenden mit serologischer Impfantwort 4 Wochen nach der letzten Impfung (definiert als  $\geq 4$ -facher Titeranstieg gegenüber dem Zeitpunkt vor der 1. Impfstoffdosis) zwischen ProbandInnen, die entweder nur eine Grundimmunisierung oder eine Grundimmunisierung plus eine Auffrischimpfung erhalten hatten, verglichen. Als Nachweisgrenze für eine Nicht-Unterlegenheit der Auffrischimpfung wurde festgelegt, dass die untere Grenze des

97,5 % Konfidenzintervalls um den Unterschied  $> -10$  % sein sollte ([%-Anteil mit positiver Impfantwort 4 Wochen nach Booster] minus [%-Anteil mit positiver Impfantwort 4 Wochen nach Grundimmunisierung]  $> -10$  %).

Für die **Sicherheitsevaluation** berichteten alle Studienteilnehmenden über einen Zeitraum von 7 Tagen nach der Impfstoffdosis mittels eines elektronischen Tagebuchs zu lokalen und systemischen Impfreaktionen und Antipyretikagebrauch. Nicht schwerwiegende unerwünschte Reaktionen wurden bis zu 1 Monat nach der 3. Impfstoffdosis berichtet und schwere unerwünschte Impfreaktionen (SAEs) bis zu fünf oder sechs Monate nach Verabreichung der 3. Dosis. Die Ergebnisse zur Sicherheit wurden mit denen einer Untergruppe von 2.700 geimpften Teilnehmenden der Phase 3-Zulassungsstudie verglichen.

Die Auswertung berücksichtigt alle Studiendaten, die bis zum 17. Juni 2021 erhoben wurden. Es wurden zum Studienbeginn am 31. März 2021  $n=312$  Teilnehmende randomisiert, um eine 3. Comirnaty-Impfstoffdosis verabreicht zu bekommen. Bis zu einem Monat nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis konnten  $n=309$  Teilnehmende nachbeobachtet werden. Aus der Gruppe derer, die eine Auffrischimpfung bekamen, hatten 99,7 % eine Nachbeobachtungszeit von  $\geq 2$  bis  $< 4$  Monaten nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis und 81 % eine Nachbeobachtungszeit von  $\geq 8$  bis  $< 10$  Monaten nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der 3. Impfstoffdosis betrug 2,6 Monate (Spanne 1,1–2,8 Monate). Die mediane Nachbeobachtungszeit seit Abschluss der Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen betrug 9,5 Monate (Spanne 7,5–10,8 Monate).

In der **Sicherheitsevaluation** wurden Daten von  $n=306$  Teilnehmenden berücksichtigt; 6 Personen mussten aufgrund von Medikationsfehlern ausgeschlossen werden. Es machten 289 (94,4 %) Teilnehmende Angaben im elektronischen Tagebuch. Für die Auswertung zum **Immunobridging** konnten von den  $n=312$  randomisierten Teilnehmenden  $n=268$  in der Analyse berücksichtigt werden. Nach Ausschluss der ProbandInnen mit Anzeichen auf eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion bis

1 Monat nach Verabreichung der 3. Dosis verblieben  $n=234$  Teilnehmende in der Analyse.

Der häufigste Ausschlussgrund ( $n=30$ , 9,6 %) waren Protokollverletzungen; dabei war bei  $n=16$  (53,3 %) die Auffrischimpfung außerhalb des vorgeschriebenen Zeitfensters verabreicht worden. Das mediane Alter der Teilnehmenden betrug 42,0 Jahre (Spanne 19–55); 45,8 % waren männlich; 39,9 % hatten eine Adipositas. Die Demographie der Teilnehmenden, die bei der Immunobridging-Analyse berücksichtigt worden waren, war mit den anderen Subgruppen (Sicherheitsanalyse etc.) vergleichbar.

### 7.1.1 Immunogenität

Die mediane Zeitdauer zwischen Verabreichung der 2. Impfstoffdosis und Verabreichung der 3. Impfstoffdosis betrug 6,8 (Spanne 4,8–8,0) Monate. Auf Basis der neutralisierenden Anti-SARS-CoV-2-Antikörpertiter (NT 50 %), die 1 Monat nach der 3. Impfstoffdosis bei ProbandInnen ( $n=210$ ) ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion bestimmt wurden, war die Immunantwort nach Comirnaty-Auffrischimpfung der Antwort, die nach der 2. Comirnaty-Impfung bestimmt worden war, nicht unterlegen sondern sogar überlegen (GMT: 2.476,4; (95 % KI: 2.210,1–2.774,9) vs. 753,7; (95 % KI: 658,2–863,1)). Das Verhältnis der GMT (GMR) betrug 3,29 (97,5 % KI: 2,76–3,91) und lag somit 1,5-fach oberhalb des festgelegten **Nicht-Unterlegenheits-Kriteriums** (GMR  $> 0,67$ ) und dem Punktschätzer von  $\geq 0,8$ . Damit ergibt sich ein signifikant besseres Ansprechen auf die 3. Impfstoffdosis als auf die 2. Impfstoffdosis der Grundimmunisierung.

Von den Studienteilnehmenden, bei denen bis zu 1 Monat nach der Auffrischimpfung keine Anzeichen für eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion vorlagen, zeigten 99,5 % einen Monat nach der Auffrischimpfung eine mindestens 4-fach höhere **serologische Immunantwort** gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp, verglichen mit 98,0 % einen Monat nach der 2. Impfstoffdosis der Grundimmunisierung. Die Differenz der Serokonversionsraten betrug somit 1,5 % (97,5 % KI: -0,7–3,7 %) und dies entspricht der 10 %-Grenze der Nicht-Unterlegenheit.



### 7.1.2 Sicherheit

Schmerzen an der Einstichstelle war die häufigste berichtete Lokalreaktion nach Verabreichung der Auffrischimpfung (s. Tab. 4). Von n=289 (94,4 %) Teilnehmenden, für die Daten mittels eines elektronischen Tagebuchs erfasst worden waren, gaben 83 % lokale Schmerzen an der Injektionsstelle an, während Rötung von 5,9 % und Schwellung von 8,0 % berichtet wurden. Die Lokalreaktionen waren meist mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Zwei Teilnehmende gaben schwere Lokalreaktionen (Grad 3) an; dabei handelte es sich einmal um Schmerzen an der Einstichstelle und einmal um eine Schwellung an der Einstichstelle. Es wurden keine Grad 4-Reaktionen berichtet. Lokalreaktionen traten größtenteils zwischen dem 1. und 2. Tag nach Impfung auf und hielten im Median 1–2 Tage an.

Zu den **systemischen Impfreaktionen** nach der Auffrischimpfung zählten Abgeschlagenheit (63,7 %), Kopfschmerz (48,4 %), Myalgien (39,1 %), Schüttelfrost (29,1 %), Gelenkschmerzen (25,3 %), Fieber (8,73 %), Durchfall (8,7 %) und Erbrechen (1,7 %) (s. Tab. 5). Die Reaktionen waren größtenteils mild bis moderat ausgeprägt. Schwere Lokalreaktionen und schwere systemische Reaktionen traten mit Ausnahme schwerer Abgeschlagenheit (4,5 %) in einer Häufigkeit < 2,0 % auf. Eine schwere Myalgie wurde von 4 Teilnehmenden (1,4 %) berichtet, schwere Kopfschmerzen oder Schüttelfrost von jeweils n=3 (1,0 %) und Gelenkschmerzen von n=1 (0,3 %). Über Fieber > 38,9–40 °C berichtete eine Person an den Tagen 2 und 3 nach Verabreichung der Auffrischimpfung. Es wurden keine Grad 4-Reaktionen berichtet. Die systemischen Reaktionen traten im Median zwischen dem 2. und 4. Tag nach Auffrischimpfung auf und hielten im Median 1–2 Tage an.

Insgesamt waren Frequenz und Ausprägung der Lokalreaktionen und der systemischen Reaktionen nach der Auffrischimpfung durch eine 3. Impfstoffdosis mit denen nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis Comirnaty vergleichbar (s. Tab. 4 und Tab. 5). Den Gebrauch von Antipyretika nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis gaben 46,7 % der Teilnehmenden an.

Im Zeitraum zwischen der Verabreichung der 3. Impfstoffdosis und 30 Tage nach deren Applikati-

	16–55 Jahre Comirnaty 2. Dosis N = 2682 n (%)	18–55 Jahre Comirnaty 3. Dosis (Auffrischimpfung) N = 289 n (%)
<b>Schmerzen an der Einstichstelle (alle)</b>	2101 (78,3)	240 (83,0)
mild	1274 (47,5)	174 (60,2)
moderat	788 (29,4)	65 (22,5)
schwer	39 (1,5)	1 (0,3)
<b>Rötung (alle)</b>	151 (5,6)	17 (5,9)
mild	90 (3,4)	10 (3,5)
moderat	50 (1,9)	7 (2,4)
schwer	11 (0,4)	0 (0,0)
<b>Schwellung (alle)</b>	183 (6,8)	23 (8,0)
mild	110 (4,1)	13 (4,5)
moderat	66 (2,5)	9 (3,1)
schwer	7 (0,3)	1 (0,3)

Tab. 4 | Lokale Impfreaktionen nach der 2. Impfstoffdosis Comirnaty (16–55-Jährige) und der Auffrischimpfung durch eine 3. Impfstoffdosis Comirnaty (18–55-Jährige)

	16–55 Jahre Comirnaty 2. Dosis N = 2682 n (%)	18–55 Jahre Comirnaty 3. Dosis (Auffrischimpfung) N = 289 n (%)
<b>Fieber: ≥ 38,0 °C</b>	440 (16,4)	25 (8,7)
≥ 38,0 °C – 38,4 °C	254 (9,5)	12 (4,2)
> 38,4 °C – 38,9 °C	146 (5,4)	12 (4,2)
> 38,9 °C – 40,0 °C	39 (1,5)	1 (0,3)
≥ 40,0 °C	1 (0,0)	0 (0,0)
<b>Abgeschlagenheit (alle)</b>	1649 (61,5)	185 (63,8)
mild	558 (20,8)	69 (23,8)
moderat	949 (35,4)	103 (35,5)
schwer	142 (5,3)	13 (4,5)
<b>Kopfschmerz (alle)</b>	1448 (54,0)	140 (48,4)
mild	699 (26,1)	83 (28,7)
moderat	469 (17,5)	54 (18,7)
schwer	91 (3,4)	3 (1,0)
<b>Schüttelfrost (alle)</b>	1015 (37,8)	84 (29,1)
mild	477 (17,8)	37 (12,8)
moderat	469 (17,5)	44 (15,2)
schwer	69 (2,6)	3 (1,0)
Antipyretikagebrauch	1213 (45,2)	135 (46,7)

Tab. 5 | Systemische Impfreaktionen nach der 2. Impfstoffdosis Comirnaty (16–55-Jährige) und der Auffrischimpfung durch eine 3. Impfstoffdosis Comirnaty (18–55-Jährige)

on wurden bei 44/306 Teilnehmenden (14,4 %) unerwünschte Ereignisse (AEs) festgestellt; 24/306 (7,8 %) wurden als impfstoffbezogen gewertet. Zu den häufigsten impfstoffbezogenen Nebenwirkungen gehörten Lymphadenopathien (16/306; 5,2 %) sowie Zeichen für ein allgemeines Unwohlsein und andere Nebenwirkungen aufgrund der erhöhten Reaktogenität des Impfstoffs (7/306; 2,3 %). Die Lymphadenopathien nach der Auffrischimpfung wurden somit häufiger beobachtet als nach den Impfungen der Grundimmunisierung (0,4 %); sie waren jedoch meist mild bis moderat ausgeprägt und hielten nur zwischen 2 bis 8 Tagen an. Zusätzlich trat eine Geschmacksstörung (Grad 1) 2 Tage nach Verabreichung der 3. Dosis auf. Diese klang nach 72 Tagen ab. Ein AE wurde als ernst eingestuft; dabei handelte es sich um eine Lymphadenopathie, die am Tag 2 nach Impfung aufgetreten war und über 5 Tage anhielt. Grundsätzlich wird die Lymphadenopathie nach Impfung als impfstoffbezogen eingestuft und ihr erhöhtes Auftreten nach der 3. Dosis wird als Zeichen für eine potente Immunantwort gewertet. Bis auf einen Myokardinfarkt, der am 62. Tag nach Impfung auftrat und als nicht-impfstoffbezogen gewertet wurde, sind keine SAEs und Todesfälle beobachtet worden. Es wurden auch keine Myo- oder Perikarditiden beobachtet.

### 7.1.3 Virus-Neutralisation nach 3. Comirnaty-Dosis von SARS-CoV-2 (Wildtyp Wuhan) und von VOC Delta

In einer Untergruppe von Teilnehmenden der Phase 1-Studie wurde die Immunität gegen die Delta-Variante untersucht.<sup>70</sup> Dazu wurden serologische Untersuchungsergebnisse von 18–55-jährigen (n=11) und 65–85-jährigen (n=12) Teilnehmenden aus der Phase 1-Studie berücksichtigt, die etwa im Median 8,3 Monate (Spanne: 7,9–8,5) nach ihrer 2. Impfstoffdosis eine Comirnaty-Auffrischimpfung (30 µg) erhalten hatten. Der Zeitraum der Nachbeobachtung nach der Auffrischimpfung durch eine 3. Impfstoffdosis betrug im Median 2,6 Monate (Spanne: 2,1–2,9). In dieser Zusatzstudie wurde die Sicherheit der Auffrischimpfung sowie die Neutralisationsfähigkeit von SARS-CoV-2 (Wildtyp Wuhan und VOC Delta) untersucht. Die Häufigkeit und der Schweregrad der Impfreaktionen nach der Auffrischimpfung waren bei den n=12 65–85-jährigen Studienteilnehmenden im Vergleich zu den n=306

Phase-3-Teilnehmenden geringer ausgeprägt. Trotz der geringen Teilnehmendenzahl bestätigt dies die bisherigen Erfahrungen, dass die Impfreaktionen mit zunehmendem Alter weniger häufig auftreten und weniger stark ausgeprägt sind. Für die Untersuchung der Neutralisationskapazität wurde ein Plaque-Reduktion-Neutralisations-Assay mit dem Referenzstamm und der Delta-Variante eingesetzt. Die GMT im SARS-CoV-2-Neutralisationsassay (Wuhan-Stamm) sind bei den 18–55-Jährigen zwischen dem Zeitpunkt ab 1 Monat nach der 2. Impfung bis 1 Monat nach der Auffrischimpfung von 310,1 (95% KI: 203,3–473,0) auf 1.546,4 (95% KI: 896,9–2.666,0) angestiegen und bei den 65–80-Jährigen von 195,8 (95% KI: 114,7–334,4) auf 1.612,7 (95% KI: 875,5–2.970,8). Die GMTs im SARS-CoV-2-Neutralisationsassay (Delta-Variante) sind bei den 18–55-Jährigen zwischen dem Zeitpunkt ab 1 Monat nach der 2. Impfung bis 1 Monat nach der Auffrischimpfung von 241,0 (95% KI: 180,1–322,4) auf 1.321,0 (95% KI: 698,5–2.498,3) angestiegen und bei den 65–80-Jährigen von 123,4 (95% KI: 70,2–216,9) auf 1.478,9 (95% KI: 734,9–2.975,8). Diese Daten belegen eine altersunabhängige sehr gute Immunogenität der Auffrischimpfung.

## 8. Impact der Auffrischimpfung

Im Rahmen einer nationalen Booster-Impfkampagne in Israel wurde seit August 2021 allen Personen ab 60 Jahren, deren Grundimmunisierung vor mindestens 5 Monaten abgeschlossen worden war, eine 3. Comirnaty-Impfstoffdosis angeboten. In einer Kohortenstudie,<sup>71</sup> die Daten des israelischen Gesundheitsministeriums zu 1,1 Mio. Personen der genannten Altersgruppe einschloss, wurde der Impact dieser Auffrischimpfung hinsichtlich nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektionen und schwerer Krankheitsverläufe untersucht. Schwere Erkrankungen wurden über klinische Parameter definiert (z. B. Ruhe-Atemfrequenz >30/Min., Sauerstoffsättigung bei Raumluft <94%). Ab 12 Tage nach der Auffrischimpfung war die Rate der nachgewiesenen Infektionen um den Faktor 11,3 (95% KI: 10,4–12,3) gegenüber der Kontrollgruppe ohne Auffrischimpfung reduziert. Schwere Krankheitsverläufe wurden um das 19,5-fache reduziert (95% KI: 12,9–29,5). Basierend auf diesen Ergebnissen schätzen die AutorInnen, dass die Auffrischimpfung die VE von Comir-

naty gegenüber (schweren) SARS-CoV-2-Infektionen bei Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren wieder auf 95% erhöht.

Ende August 2021 wurde in Israel die Booster-Impfkampagne auf Personen ab dem Alter von 30 Jahren und auf Hochrisiko-Populationen ausgeweitet. In einer zweiten israelischen Studie<sup>72</sup> wurde retrospektiv die VE der 3. Comirnaty-Impfstoffdosis zur Verhinderung von Infektionen mit der Delta-Variante mit der VE des Zwei-Dosen-Schemas von Comirnaty verglichen. Es wurden zwei unterschiedliche Studiendesigns verwendet: 1.) eine Kohortenstudie mit Test-negativem Design und 2.) ein Fall-Kontroll-Design. Beide Studienteile basieren auf elektronischen Gesundheitsdaten des Maccabi Healthcare Services von Personen ab dem Alter von 40 Jahren, die eine vollständige erste Impfsérie mit Comirnaty oder eine vollständige erste Impfsérie plus eine Auffrischimpfung im Abstand von 5 Monaten erhalten haben.

Im ersten Studienteil wurden Fälle als Personen mit einer positiven SARS-CoV-2-PCR und Kontrollen als Personen mit einem negativen PCR-Befund definiert. In der Analyse wurde die Reduktion der Wahrscheinlichkeit (Odds) für eine positive PCR zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Erhalt einer Booster-Dosis (6 Tage, 7–13 Tage und 14–20 Tage) im Vergleich zu mit 2 Dosen geimpften Personen geschätzt. Zwischen dem 1. August (frühester Zeitpunkt der breiten Verfügbarkeit von Auffrischimpfungen) und dem 21. August 2021 wurden 182.076 PCRs durchgeführt. 8.285 von 149.379 (5,5 %) PCRs waren positiv der mit 2 Dosen geimpften Gruppe und 1.188 von 32.697 (3,6 %) in der mit 3 Dosen geimpften Gruppe. Der Prozentanteil der positiv Getesteten war am niedrigsten in der Gruppe, deren Booster  $> 2$  Wochen zurück lag (Reduktion der Odds für eine positive PCR: 79 %; 95 % KI: 72–84 %). In den ersten 7 Tagen nach dem Booster war dagegen noch kein Effekt zu sehen (Reduktion der Odds für eine positive PCR: 3 %; 95 % KI: –5–10 %). In der gematchten Fall-Kontrollstudie hingegen wurde eine relative VE der Booster-Impfstoffdosis im Vergleich zum Zwei-Impfstoffdosen-Schema von 39 % (95 % KI: 34–44 %) 0–6 Tage nach dem Booster, 53 % (95 % KI: 48–58 %) 7–13 Tage nach dem Booster und 70 % (95 % KI: 62–76 %) 14–20 Tage nach dem Booster errechnet.

Beide Studien<sup>71,72</sup> analysierten die Auswirkungen bzw. die relative VE der Auffrischimpfung nur für einen kurzen Zeitraum nach der 3. Impfstoffdosis. Aussagen über einen Langzeiteffekt sind auf Grundlage dieser Studien noch nicht möglich.

## 9. Optimierung der Grundimmunisierung mit der COVID-19 Vaccine Janssen

In der COVID-19-Impfdurchbruchs-Surveillance des RKI wurde beobachtet, dass Impfdurchbrüche bei der COVID-19 Vaccine Janssen deutlich häufiger auftreten als bei anderen COVID-19-Impfstoffen. Die COVID-19 Vaccine Janssen ist derzeit als 1-malige Impfung zugelassen und wird seit dem 8. April 2021 in Deutschland empfohlen. Bisher (Stand: 24.09.2021) wurden 3.122.914 Impfstoffdosen verabreicht. Ein Großteil ( $> 80\%$ ) der COVID-19 Vaccine Janssen-Impfstoffdosen wurde in der Altersgruppe der 18–59-Jährigen verwendet. In dieser Altersgruppe wurde auch der Großteil der Impfdurchbrüche beobachtet.

### 9.1 Berechnungen zur Vakzineeffektivität der COVID-19 Vaccine Janssen auf Grundlage von deutschen Surveillancedaten

Um die in der COVID-19-Impfdurchbruchs-Surveillance gewonnenen Beobachtungen besser einordnen zu können, wurde basierend auf der Screening-Methode nach Farrington<sup>15</sup> eine Abschätzung der Impfeffektivität für die COVID-19-Impfstoffe vorgenommen. Bei dieser Methode wird der Anteil vollständig Geimpfter unter den COVID-19-Fällen mit dem Anteil vollständig Geimpfter in der Bevölkerung verglichen. Für die vorliegende Schätzung wurden alle nach IfSG gemeldeten und an das RKI übermittelten symptomatischen COVID-19-Fälle, für die eine Angabe zum Impfstatus vorlag, berücksichtigt. Der Anteil vollständig Geimpfter in der Bevölkerung entstammt dem DIM des RKI. Die Erhebung der DIM-Daten zur COVID-19-Impfung erfolgt in Impfzentren, Krankenhäusern und durch die mobilen Impfteams, BetriebsmedizinerInnen und Betriebsmedizinische Dienste. Es fließen außerdem aggregierte Impfdaten der niedergelassenen ÄrztInnen und PrivatärztInnen ein. Letztere erlauben allerdings keine Differenzierung nach Alter und Impfstoff. Daher ist auch für einen Teil der

Janssen-Impfstoffdosen nicht bekannt, an welche Altersgruppe sie verabreicht wurden.

Die Impfeffektivität wurde für den Zeitraum der 33.–38. KW 2021, in dem ausschließlich die Delta-Variante zirkulierte, berechnet und bezieht sich auf die Altersgruppe  $\geq 18$  Jahren. Die zunächst wochenweise berechnete Impfeffektivität wird als Mittelwert der wochenweisen Einzelwerte berichtet. Gemäß der Definition müssen für einen Impfdurchbruch mindestens zwei Wochen nach Abschluss der Impfserie vergangen sein; in die Berechnung der wochenweisen Impfeffektivität ging daher jeweils die bevölkerungsbezogene Impfquote der vorherigen Woche ein.

Mit der Screening-Methode lassen sich nur grobe Schätzungen der Impfeffektivität erzielen. Sie ist insbesondere anfällig für Verzerrungen bei niedriger Impfquote. Tabelle 6 zeigt für den Beobachtungszeitraum die geschätzten Impfeffektivitäten zur Verhinderung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion und zur Verhinderung einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung in Abhängigkeit vom Impfstoff.

Bis zum 24.09.2021 waren 70 % der ausgelieferten Janssen-Impfstoffdosen über das DIM als verimpft gemeldet. Es ist wahrscheinlich, dass die DIM-Daten

eine gewisse Untererfassung darstellen. Da die COVID-19 Vaccine Janssen-spezifische Impfquote sehr gering ist, wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse eine maximale Impfeffektivität errechnet, die auf einer maximal möglichen Impfquote beruht unter der Annahme, dass alle bis zu dem Zeitpunkt der Berechnung ausgelieferten Janssen-Impfstoffdosen verimpft wurden. Die maximale Impfeffektivität gegen die symptomatische Infektion lag dementsprechend bei 36 % und gegen Hospitalisierung bei 59 % (s. Tab. 6).

Die beobachtete Häufigkeitsverteilung der Impfdurchbrüche nach Abstand zwischen COVID-19 Vaccine Janssen-Impfung und Erkrankung deutet nicht auf eine mit der Zeit abnehmende Immunität nach Impfung (sog. *waning immunity*) hin, sondern vielmehr auf einen primär mangelhaften Impfschutz.

Ein Großteil der 5.890 Impfdurchbrüche nach Janssen-Impfung (93 %) ereigneten sich in der Altersgruppe 18–59 Jahre. Es traten überwiegend milde Erkrankungen auf. Etwa 2,8 % (18–59 Jahre) bzw. 16,5 % ( $\geq 60$  Jahre) der Personen mit Impfdurchbrüchen wurden hospitalisiert, 8 % (18–59 Jahre) bzw. 17 % ( $\geq 60$  Jahre) der hospitalisierten Fälle mussten intensivmedizinisch versorgt werden.

	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	COVID-19 Vaccine Janssen
COVID-19-Fälle (symptomatisch, mit Angabe Impfstatus)	151.416			
Wahrscheinliche Impfdurchbrüche <sup>a)</sup>	24.876	1.844	2.921	5.890
Anteil wahrscheinliche Impfdurchbrüche unter symptomatischen COVID-19-Fällen	16,4	1,2	1,9	3,9
Anteil vollständig Geimpfte in der $\geq 18$ -jährigen Bevölkerung (Impfquote) [%]	56,3	7,3	5,0	4,3 <sup>b)</sup> –6,1 <sup>c)</sup>
<b>Effektivität der Impfung gegenüber symptomatischen Infektionen</b>	<b>83</b>	<b>83</b>	<b>61</b>	<b>2–36<sup>d)</sup></b>
Hospitalisierte COVID-19-Fälle (symptomatisch, mit Angabe Impfstatus)	8.926			
Wahrscheinliche Impfdurchbrüche mit Hospitalisierung	1124	50	127	221
Anteil wahrscheinliche Impfdurchbrüche an hospitalisierten COVID-19-Fällen	12,6	0,6	1,4	2,5
<b>Effektivität der Impfung gegenüber Hospitalisierung</b>	<b>87</b>	<b>92</b>	<b>68</b>	<b>38–59<sup>d)</sup></b>

Tab. 6 | Effektivität der COVID-19-Impfung in Abhängigkeit vom Impfstoff für die Kalenderwochen 33–38 (nach Farrington)

<sup>a)</sup> Impfdurchbrüche nach heterologem Schema werden nicht berücksichtigt. <sup>b)</sup> Impfquote, berechnet basierend auf den ans RKI übermittelten Impfdaten im Rahmen des Digitalen Impfquotenmonitoring. Bei der Berechnung der zugrundeliegenden Impfquote wird jeweils auf den Impfstoff bei Zweitimpfung fokussiert (Ausnahme COVID-19 Vaccine Janssen); die Impfdaten lassen keine Analysen individueller Impfschemata zu (aus den Praxen erhalten wir nur aggregierte Daten). <sup>c)</sup> Maximal mögliche Impfquote unter der Annahme, dass alle ausgelieferten Janssen-Impfstoffdosen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums für die Berechnung der Impfquote verimpft wurden. <sup>d)</sup> Schätzung der maximalen Impfeffektivität basierend auf der maximal möglichen Impfquote.

## 9.2 Internationale Beobachtungen zur Vakzineffektivität der COVID-19 Vaccine Janssen

Das CDC führte eine Fall-Kontrollstudie im *test-negative* Design zur Bestimmung der VE von COVID-19-Impfstoffen gegenüber COVID-19-bedingten Hospitalisierungen durch.<sup>57</sup> Die Studienpopulation bestand aus 3.689 immungesunden Erwachsenen (1.682 Fälle; 2.007 Kontrollen), die zwischen März und August 2021 in 21 Krankenhäusern in 18 US-Bundesstaaten stationär behandelt worden waren. Es waren 2.362 (64%) ungeimpft; 476 (12,9%) waren vollständig mit Spikevax, 738 (20%) vollständig mit Comirnaty und 113 (3,1%) mit dem Janssen-Impfstoff geimpft. Als Fälle zählten PatientInnen, die aufgrund einer PCR-bestätigten COVID-19-Erkrankung stationär aufgenommen worden waren. Die Kontrollpersonen waren ebenfalls stationär aufgenommen, aber eine SARS-CoV-2-Infektion war mittels RT-PCR ausgeschlossen worden. Die VE für die einzelnen Impfstoffe wurde nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Aufnahme-datum, geografische Region und Ethnie berechnet und war für beide mRNA-Impfstoffe (Spikevax: 93%; 95% KI: 91–95 und Comirnaty: 88%; 95% KI: 85–91) signifikant höher als für die COVID-19 Vaccine Janssen (71%; 95% KI: 56–81) ( $p=0,001$ ).

In einer weiteren *test-negative*-Design-Studie in den USA, die das CDC durchgeführt hat, wurde die VE zur Verhinderung von COVID-19-assoziierten Hospitalisierungen und ambulanten Vorstellungen in einer Rettungsstelle im Zeitraum der Delta-Dominanz von Juni bis August 2021 abgeschätzt.<sup>58</sup> Dazu wurden die Daten von 187 Krankenhäusern und 221 Rettungsstellen in 9 Staaten ausgewertet. Eingeschlossen wurden vollständig geimpfte und ungeimpfte Erwachsene, für die eine PCR-bestätigte COVID-19-Erkrankung als Entlassungsdiagnose kodiert war. Nach Adjustierung für die Parameter Alter, geografische Region, Zeitpunkt ab dem 1. Januar 2021 und Virusvarianten-Zirkulation wurde die VE in einem logistischen Regressionsmodell berechnet. Von den geimpften Studienteilnehmenden hatten 55,3% der Hospitalisierten und 38,8% der ambulanten PatientInnen Comirnaty erhalten; für Spikevax waren es 38,8% und 36,1% und für die COVID-19 Vaccine Janssen 6,0% und 10,3%. SARS-CoV-2 wurde bei 18,9% der Ungeimpften (1,316/6.969) und 3,1% der Geimpften (235/7.676) diag-

nostiziert. Die VE gegenüber COVID-19 bedingten Hospitalisierungen der mRNA-Impfstoffe war über alle Altersgruppen signifikant besser als von Janssen (Spikevax: 95%; 95% KI: 92–97; Comirnaty: 80%, 95% KI: 73–85; Janssen: 60%; 95% KI: 31–77). Bei PatientInnen, die sich in den Rettungsstellen vorgestellt hatten ( $n=18.231$ ; medianes Alter 43 Jahre; IQR 29–62) wurden bei 28,9% (3.145/10.872) der Ungeimpften und 7,0% (512/7.359) der Geimpften laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektionen nachgewiesen. Die VE gegen COVID-19 war für die mRNA-Impfstoffe signifikant höher als für die COVID-19 Vaccine Janssen (Spikevax: 92%; 95% KI: 89–93; Comirnaty: 77%; 95% KI: 74–80; Janssen: 65%, 95% KI: 56–72).

## 9.3 Fazit und Impfempfehlung zur COVID-19 Vaccine Janssen

In Deutschland ist der prozentuale Anteil von COVID-19-Durchbruchserkrankungen nach Impfung bei den Personen am höchsten, die mit der COVID-19 Vaccine Janssen geimpft wurden (bisheriges Impfschema: 1 Impfstoffdosis). Die betroffenen Personen waren überwiegend jüngere Erwachsene und erkrankten überwiegend mild. Die beobachtete Häufigkeitsverteilung der Impfdurchbrüche nach Abstand zwischen Impfung und Erkrankung deutet auf einen mangelhaften primären Impfschutz durch die COVID-19 Vaccine Janssen hin. Die STIKO sieht es daher als notwendig an, die Grundimmunisierung mit der COVID-19 Vaccine Janssen mit einer weiteren Impfstoffdosis zu optimieren.

Die COVID-19 Vaccine Janssen ist ein Vektor-basierter Impfstoff, der derzeit als 1-malige Impfung zugelassen ist. Aktuell läuft eine Studie des Herstellers zur Wirksamkeit eines 2-Dosen-Impfschemas. Zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Zweidosis-Regimes (Phase 3-ENSEMBLE 2-Studie) gibt es bisher nur eine Pressemitteilung des Herstellers vom 21. September 2021 (<https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-real-world-evidence-and-phase-3-data-confirming-strong-and-long-lasting-protection-of-single-shot-covid-19-vaccine-in-the-u-s>). Die STIKO wird diese Daten sofort nach Verfügbarkeit bewerten und ihre Empfehlung ggf. anpassen.

Aufgrund der beobachteten thromboembolischen Ereignisse<sup>73,74</sup> empfiehlt die STIKO jedoch seit dem

12. Mai 2021 die COVID-19 Vaccine Janssen nur noch für Personen im Alter  $\geq 60$  Jahren.<sup>75</sup> Für Personen im Alter  $< 60$  Jahre sind Vektor-basierte Impfstoffe (COVID-19 Vaccine Janssen und Vaxzevria) nicht mehr empfohlen. Die STIKO empfiehlt seit dem 8. Juli für alle Personen, die bereits 1 Impfstoffdosis von Vaxzevria erhalten haben, ein heterologes Impfschema (d. h. 1. Impfung mit einem Vektor-basierten Impfstoff gefolgt von einem mRNA-Impfstoff).<sup>76</sup> Hintergrund für diese Empfehlung ist die in mehreren unabhängigen Studien gemachte Beobachtung, dass die Antikörper-basierte und – sofern untersucht – auch die T-Zell-basierte Immunantwort nach diesem heterologen Impfschema signifikant höher war als nach 2-maliger Vaxzevria-Impfung.<sup>77–83</sup> Auch wenn in diesen Studien nicht untersucht wurde, ob eine heterologe Impfung einer homologen Vaxzevria-Impfung hinsichtlich des Schutzes vor COVID-19 überlegen ist, lässt die erhöhte Immunogenität nach Einschätzung der STIKO eine verbesserte Schutzwirkung erwarten.

Zum heterologen Impfschema der COVID-19 Vaccine Janssen mit einem mRNA-Impfstoff liegen bisher keine publizierten Daten vor. Entsprechende klinische Studien wurden begonnen (NCT04889209). Die STIKO hält es jedoch für immunologisch plausibel, dass auch mit diesem Vektor-basierten Impfstoff in einem heterologen Impfschema mit einem mRNA-Impfstoff ein sehr guter Impfschutz erzielt werden kann. **In Analogie zur heterologen Impfung mit Vaxzevria und einem mRNA-Impfstoff empfiehlt die STIKO COVID-19 Vaccine Janssen-vorgeimpften Personen nach der abgeschlossenen Grundimmunisierung zur Optimierung ihres Impfschutzes 1 zusätzliche mRNA-Impfstoffdosis im Abstand von mindestens 4 Wochen nach der Janssen-Impfstoffdosis. Diese Empfehlung gilt unabhängig vom Alter.** Ausgenommen sind jedoch Personen, die nach der COVID-19 Vaccine Janssen-Impfstoffdosis eine labor diagnostisch gesicherte Infektion durchgemacht haben. Für sie wird derzeit keine weitere Impfung mit einem mRNA-Impfstoff empfohlen.

## 10. Impfstrategie und Implementierung

Für das 4. Quartal 2021 sowie für das Jahr 2022 sind nach Informationen des BMG ausreichend mRNA-

Impfstoffe verfügbar. Die Impfstoffe für die Auffrischimpfung werden ebenfalls in Mehrdosenbehältnissen angeboten werden. Die Auffrischimpfungen können wie aktuell üblich durch die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden ÄrztInnen in den Praxen erfolgen. Außerdem können die Impfungen über die zentral organisierten Impfzentren oder die mobilen Impfteams verteilt werden. Die beruflich indizierten Auffrischimpfungen für das medizinische Personal können zumindest teilweise durch die BetriebsärztInnen in den Krankenhäusern durchgeführt werden. Das Personal in den Altenpflegeheimen kann im Rahmen des aufsuchenden Impfens durch die mobilen Impfteams erreicht werden.

Die STIKO hat ihre Empfehlung zur Koadministration von COVID-19-Impfstoffen und anderen Totimpfstoffen in der 11. Aktualisierung angepasst. Zwischen COVID-19-Impfungen und andere Totimpfstoffen (inkl. Influenza) muss kein bestimmter Abstand eingehalten werden. Sie können simultan gegeben werden. Aufgrund der vorliegenden Empfehlung soll  $\geq 70$ -Jährigen in diesem Herbst neben der Influenza-Impfung auch eine COVID-19-Auffrischimpfung angeboten werden. Wo es organisatorisch möglich ist, können die beiden Impfungen zeitgleich verabreicht werden, wobei die Injektion in der Regel an unterschiedlichen Gliedmaßen erfolgen soll.

## 11. Akzeptanz einer Auffrischimpfung

Es gibt bisher nur wenige Daten zur Akzeptanz einer COVID-19-Auffrischimpfung in Deutschland. Dies liegt einerseits darin begründet, dass einem Großteil der Bevölkerung erst Mitte des Jahres 2021 ein Impfangebot gemacht werden konnte, eine Auffrischimpfung für die Mehrheit also noch gar nicht relevant ist. Andererseits gab es bisher keine systematische Aufarbeitung der Evidenz zu weiteren Impfstoffdosen nach Abschluss der Grundimmunisierung, sodass eine Abfrage der Impfbereitschaft auf hypothetischen Szenarien basieren müsste.

In der COSMO-Studie, einem Gemeinschaftsprojekt unter Leitung der Universität Erfurt, werden seit März 2020 wiederholt querschnittliche Onlinebefragungen zu Wissen, Risikowahrnehmung,

Schutzverhalten und Vertrauen während der COVID-19-Pandemie durchgeführt. In einer Erhebung von Anfang August 2021 wurden alle mindestens einmal geimpften Teilnehmenden nach ihrer Bereitschaft gefragt, sich erneut gegen COVID-19 impfen zu lassen, sollte das für sie empfohlen sein. Unter den bereits geimpften Befragten (n=756) gaben 83,2 % an, dass sie sich im Herbst (eher) für eine Auffrischungsimpfung entscheiden würden, sollte diese für sie empfohlen sein. Weitere 6,9 % der geimpften Befragten gaben an, noch unentschieden zu sein.<sup>84</sup> Zu berücksichtigen bleibt, dass diese Angaben unter der Annahme einer generellen Auffrischungsimpfempfehlung für die gesamte Bevölkerung gemacht wurden, sich also weder auf einzelne Berufsgruppen (z. B. medizinisches Personal) übertragen lassen, noch für besonders gefährdete Bevölkerungsgruppen (z. B. Betreute in Alten- und Pflegeheimen) gelten müssen.

Eine weitere Onlinestudie, die Ende August 2021 in 13 verschiedenen Ländern durchgeführt wurde, kommt zu einer etwas niedrigeren Impfbereitschaft für die Auffrischungsimpfung. In Deutschland gaben 70 % der befragten Personen an, eine Booster-Impfung (eher) in Anspruch zu nehmen, wenn sie ihnen heute angeboten würde. Die Angaben der weiteren beteiligten Länder lagen zwischen 62 % (Russland) und 96 % (Brasilien <https://www.ipsos.com/en/global-attitudes-covid-19-vaccine-booster-shots>). Im Vergleich zur COSMO-Studie geben diese Werte jedoch die Impfbereitschaft der Befragten ohne Information über eine generelle Impfempfehlung zur Booster-Impfung wieder.

## 12. Fazit und Impfempfehlung

Anlässlich der Entscheidung über eine mögliche Auffrischungsimpfung hat die STIKO ihre Impfziele überprüft. Zentrales Ziel der Empfehlung einer Auffrischungsimpfung ist es weiterhin, schwere Verläufe (Hospitalisierung und Tod) durch COVID-19 zu verhindern. Ferner soll die SARS-CoV-2-Transmission in Umgebungen verhindert werden, wo der Anteil vulnerabler Personen, die durch SARS-CoV-2-Infektionsausbrüche besonders gefährdet sind, hoch ist.

BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen haben aufgrund des hohen Alters, der häufig

bestehenden Vorerkrankungen und des Wohnumfeldes mit erhöhtem SARS-CoV-2-Transmissionsrisiko ein erhöhtes Risiko an COVID-19 zu erkranken und zu versterben.

Generell schützen die COVID-19-Impfstoffe effektiv und anhaltend vor schweren COVID-19-Erkrankungen und Tod durch COVID-19. Es zeigt sich jedoch, dass sich die Immunantwort im Alter verzögert einsetzt und insgesamt niedriger ausfällt. Durch einen mit der Zeit nachlassenden Impfschutz (*waning*) sind SeniorInnen im Vergleich zu jungen Menschen zu einem früheren Zeitpunkt nach Abschluss der Grundimmunisierung nicht mehr ausreichend geschützt, so dass vermehrt Durchbruchsinfektionen auftreten. Wie bei Nicht-Geimpften, bestimmt auch bei Geimpften das Alter den Schweregrad von COVID-19-Erkrankungen. Durchbruchserkrankungen verlaufen insbesondere bei  $\geq 70$ -Jährigen demnach häufiger schwer als bei jüngeren Personen.

Neben dem Schutz vor Infektion, reduziert die Impfung zusätzlich das Übertragungsrisiko von geimpften Indexfällen auf Kontaktpersonen im Vergleich zu ungeimpften Indexfällen. Daher ist es wichtig, dass Personal und andere Tätige in medizinischen Einrichtungen und in Senioren- und Altenpflegeheimen einen möglichst guten Impfschutz haben.

Aktuell wird das Infektionsgeschehen von COVID-19 in Deutschland durch die Delta-Variante von SARS-CoV-2 dominiert. Im Unterschied zum Wildtyp und zu der zuvor dominierenden Alpha-Variante ist die Delta-Variante durch eine höhere Transmissionsrate, eine höhere Virulenz und durch *immune escape*-Mutationen gekennzeichnet. Das bedeutet, dass die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe gegenüber SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19 (aber *nicht* gegenüber schweren Krankheitsverläufen) durch die Delta-Variante reduziert ist. Daten aus den klinischen Zulassungsstudien zu den Auffrischungsimpfungen und den bisher publizierten Impactstudien nach Einführung der Auffrischungsimpfung zeigen, dass die Immunantwort nach Verabreichung einer 3. Impfstoffdosis im Vergleich zu der Immunantwort nach der 2. Impfstoffdosis deutlich ausgeprägter ist und die Wirksamkeit gegenüber der Delta-Variante dadurch positiv beeinflusst wird.

Seit Anfang Oktober 2021 ist Comirnaty in Europa auch explizit für die Durchführung von Auffrischimpfungen für immungesunde Personen  $\geq 18$  Jahre mindestens 6 Monate nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis zugelassen. Für Personen  $\geq 12$  Jahre mit starker ID ist Comirnaty als 3. Impfstoffdosis mindestens 28 Tage nach der 2. Dosis zugelassen. Die Dosierung (30  $\mu\text{g}$ ) für die Auffrischimpfung ist dieselbe wie für die Grundimmunisierung. Für Spikevax ist seit Anfang Oktober die Verabreichung einer 3. Impfstoffdosis für Immunsupprimierte mit dem bisher zugelassenen Impfstoff in einer Dosierung von 100  $\mu\text{g}$  ebenfalls in die Produktinformationen aufgenommen worden. Die Zulassung der Auffrischimpfung mit Spikevax für Immungesunde ist bei der EMA beantragt. Mit einer Entscheidung wird im Oktober 2021 gerechnet. Im Vergleich zur Dosierung des Impfstoffs für die Grundimmunisierung (100  $\mu\text{g}$ ) hat Moderna die Ergänzung der Zulassung des Impfstoffs für eine Auffrischimpfung für Immungesunde mit der halben Dosis (50  $\mu\text{g}$ ) beantragt.

Nach Prüfung der Daten zur Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit der Auffrischimpfung mit den mRNA-Impfstoffen empfiehlt die STIKO nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung Personen im **Alter  $\geq 70$  Jahren sowie BewohnerInnen und Betreute in Einrichtungen der Pflege für alte Menschen eine Auffrischimpfung**. Außerdem empfiehlt die STIKO **Personal in medizinischen Einrichtungen mit direktem PatientInnenkontakt sowie dem Pflegepersonal und andere Tätige mit direktem Kontakt mit mehreren zu Pflegenden in Einrichtungen der Pflege für (i) alte Menschen oder (ii) für andere Menschen mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe eine Auffrischimpfung**. Unabhängig davon, welcher Impfstoff zur homologen (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria oder Janssen) oder heterologen Grundimmunisierung (Vaxzevria/Comirnaty oder Vaxzevria/Spikevax) verwendet wurde, soll die Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff erfolgen. Die Auffrischimpfung soll frühestens 6 Monate nach der aus 2 Impfstoffdosen bestehenden abgeschlossenen Grundimmunisierung verabreicht werden. Besteht gleichzeitig eine Indikation zur Influenza-Impfung, können die Impfstoffe simultan an unterschiedlichen Gliedmaßen verabreicht werden.

Bereits mit der 11. Aktualisierung der COVID-19-Empfehlung empfahl die STIKO für Personen mit ID eine Auffrischimpfung im Abstand von in der Regel 6 Monaten zur Grundimmunisierung. Für enge Haushaltskontaktpersonen von schwer immundefizienten Personen ohne Ansprechen auf eine COVID-19-Impfung wird ebenfalls eine Auffrischimpfung empfohlen.

Darüber hinaus empfiehlt die STIKO nun für Personen, die eine abgeschlossene Grundimmunisierung mit der **COVID-19 Vaccine Janssen** durch eine 1-malige Impfung erhalten haben, zur **Optimierung ihres Impfschutzes** eine weitere Impfung. Unabhängig vom Alter soll diesen Personen 1 zusätzliche Impfstoffdosis eines mRNA-Impfstoffs im Abstand von mindestens 4 Wochen zur vorangegangenen Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen angeboten werden.

**Personen oder Personengruppen, die hier nicht genannt sind, empfiehlt die STIKO zum jetzigen Zeitpunkt keine Auffrischimpfung**, da die aktuell vorliegenden Daten keine eindeutigen Hinweise auf ein relevantes Nachlassen des Impfschutzes vor schweren COVID-19-Erkrankungen bei  $< 70$ -Jährigen geben. Die STIKO arbeitet die Evidenz weiter auf und wird ihre Empfehlung ggf. aktualisieren. Ob zusätzliche 3. Impfstoffdosen auch für jüngere Altersgruppen notwendig sein könnten bzw. einen relevanten Effekt auf die COVID-19-Krankheitslast in der Bevölkerung haben, muss in Modellierungen abgeschätzt werden. Studien mit längerer Beobachtungsdauer zur Bewertung eines möglicherweise nachlassenden Schutzes in den verschiedenen Altersgruppen werden für das Modell benötigt. Nach Abschluss dieser Modellierungen wird sich die STIKO erneut äußern.

Die STIKO rät allen bisher **nicht geimpften Personen**, das COVID-19-Impfangebot wahrzunehmen, um sich und andere zu schützen. Zur Vermeidung von schweren COVID-19-Erkrankungen ist es wichtig, dass im Umfeld von gefährdeten Personen alle geimpft sind. Zusätzlich möchte die STIKO darauf hinweisen, dass die AHA+L-Regeln (Abstand halten, Hygieneregeln beachten, im Alltag Maske tragen und Lüften) im Umfeld von gefährdeten Personen auch von Geimpften weiterhin beachtet werden sollen.



## Literatur

- 1 Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heining U, Kling K, et al. Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 2021;2:3-63.
- 2 Mlcochova P, Kemp S, Dhar MS, Papa G, Meng B, Ferreira I, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. 2021; online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34488225> (zuletzt aufgesucht am 11. Oktober 2021).
- 3 Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 09.09.2021 2021 [Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Sept\\_2021/2021-09-10-de.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Sept_2021/2021-09-10-de.pdf?__blob=publicationFile)].
- 4 Dhar MS, Marwal R, Radhakrishnan V, Ponnusamy K, Jolly B, Bhojar RC, et al. Genomic characterization and Epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, India. Preprint vom 03.06.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.02.21258076v1> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 5 Lopez Bernal J, 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 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1> (zuletzt aufgesucht am 30.06.2021).
- 6 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; Preprint vom 28.06.2021 online verfügbar unter: <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2021/06/28/2021.06.28.449914.full.pdf> (zuletzt aufgesucht am 11.10.2021).
- 7 Pegu A, O'Connell SE, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science*. 2021;373(6561):1372-7.
- 8 Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*; Preprint vom 27082021 online verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00475-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8) (zuletzt aufgesucht am 10102021).
- 9 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.
- 10 Robert Koch-Institut. Digitales Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung, 2021 [Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Daten/Impfquoten-Tab.html;jsessionid=02140A0E9172807E791092CF987C1E74.internet102](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquoten-Tab.html;jsessionid=02140A0E9172807E791092CF987C1E74.internet102)].
- 11 Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 31.03.2021 [25.08.2021].
- 12 Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 02.06.2021 [25.08.2021]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Jun\\_2021/2021-06-02-de.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jun_2021/2021-06-02-de.pdf?__blob=publicationFile).
- 13 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](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/KROCO.html) (zuletzt aufgesucht am 06.10.2021).
- 14 Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 30.09.2021 2021 [zuletzt aufgesucht am 05.09.2021]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2021-09-02.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-09-02.pdf?__blob=publicationFile).
- 15 Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*. 1993;22(4):742-6.
- 16 Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccine Breakthrough Case Investigation and Reporting. Online verfügbar unter <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/health-departments/breakthrough-cases.html> (zuletzt aufgesucht am 06.10.2021).
- 17 European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 outbreaks in long-term care facilities in the EU/EEA in the context of current vaccination coverage, 26 July 2021. ECDC: Stock-

- holm; 2021. Online verfügbar unter <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-in-LTCFs-in-the-EU-EEA-in-the-context-of-current-vaccination-coverage.pdf> (zuletzt aufgesucht am 06.10.2021).
- 18 Nanduri S, Pilishvili T, Derado G, Soe M, Dollard P, Wu H, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among nursing home residents before and during widespread circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant – National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021. *MMWR*. 2021;70, August 18, 2021.
- 19 Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2021.
- 20 Shamier MC, Tostmann A, Bogers S, de Wilde J, IJpelaar J, van der Kleij WA, et al. Virological characteristics of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections in health care workers; Preprint vom 21.08.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/08/21/2021.08.20.21262158> (zuletzt aufgesucht am 09.09.2021).
- 21 Keehner J, Horton LE, Binkin NJ, Laurent LC, Pride D, Longhurst CA, et al. Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce. *N Engl J Med*. 2021.
- 22 Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021;39(32):4423-8.
- 23 Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(7):1205-11.
- 24 Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott A, Fong Y, Benkeser D, Deng W, et al. Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial; Preprint vom 15.08.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/08/15/2021.08.09.21261290.full.pdf> (zuletzt aufgesucht am 12.10.2021).
- 25 Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Preprint vom 24.06.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.21.21258528v1> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 26 Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(10):581-2.
- 27 Sui Y, Bekele Y, Berzofsky JA. Potential SARS-CoV-2 immune correlates of protection in infection and vaccine immunization. *Pathogens*. 2021;10(2):138.
- 28 Loske J, Röhm J, Lukassen S, Stricker S, Magalhães VG, Liebig J, et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol*. 2021:1-6.
- 29 Müller L, Andrée M, Moskorz W, Drexler I, Walotka L, Grothmann R, et al. Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. *Clin Infect Dis*. 2021.
- 30 Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *The Lancet*. 2021;397(10292):2331-3.
- 31 Schwarz T, Tober-Lau P, Hillus D, Helbig ET, Lippert LJ, Thibeault C, et al. Delayed Antibody and T-Cell Response to BNT162b2 Vaccination in the Elderly, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(8):2174-8.
- 32 Tober-Lau P, Schwarz T, Vanshylla K, Hillus D, Gruell H, Group ECS, et al. Long-term immunogenicity of BNT162b2 vaccination in the elderly and in younger health care workers. Preprint vom 26.08.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.26.21262468v1> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 33 Collier DA, Ferreira IATM, Kotagiri P, Datir RP, Lim EY, Touizer E, et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature*. 2021;596(7872):417-22.
- 34 Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019;16:25.
- 35 Gustafson CE, Kim C, Weyand CM, Goronzy JJ. Influence of immune aging on vaccine responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(5):1309-21.
- 36 Shrotri M, Navaratnam AMD, Nguyen V, Byrne T, Geismar C, Fragaszy E, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *The Lancet*. 2021;398(10298):385-7.
- 37 Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of

- the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med.* 2021.
- 38 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.
- 39 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):403-16.
- 40 El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med.* 2021.
- 41 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).
- 42 Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S, Scholz S, Pilic A, Reda S, et al. Wie gut schützt die COVID-19-Impfung vor SARS-CoV-2-Infektionen und SARS-CoV-2-Transmission? – Systematischer Review und Evidenzsynthese. *Epid Bull* 2021. 2021;19:13-23.
- 43 Fowlkes A, Gaglani M, Groover K, Thiese MS, Tyner H, Ellingson K, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance – Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2021;70(34):1167-9.
- 44 Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Six-Month Effectiveness of BNT162B2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Large US Integrated Health System: A Retrospective Cohort Study, Preprint vom 28.07.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261159v1> (zuletzt aufgesucht am 05.09.2021).
- 45 Chia PY, Xiang Ong SW, Chiew CJ, Ang LW, Chavatte J-M, Mak T-M, et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study. Preprint vom 31.07.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261295v1.full?origin=app> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 46 Elliott P, Haw D, Wang H, Eales O, Walters C, Ainslie K, et al. REACT-1 round 13 final report: exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2 and vaccine effectiveness associated with Delta variant in England during May to July 2021, Preprint vom 04.08.2021 online verfügbar unter <https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/90800> (zuletzt aufgesucht am 05.09.2021).
- 47 Herlihy R, Bamberg W, Burakoff A, Alden N, Severson R, Bush E, et al. Rapid Increase in Circulation of the SARS-CoV-2 B. 1.617. 2 (Delta) Variant – Mesa County, Colorado, April–June 2021. *MMWR.* 2021;70(32):1084.
- 48 Keegan L, Truelove SA, Lessler J. Progress of the Delta variant and erosion of vaccine effectiveness, a warning from Utah, Preprint vom 10.08.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.09.21261554v1> (zuletzt aufgesucht am 05.09.2021).
- 49 Nasreen S, He S, Chung H, Brown KA, Gubbay JB, Buchan SA, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern, Canada, Preprint vom 16.07.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259420v2> (zuletzt aufgesucht am 05.09.2021).
- 50 Pramod S, Govindan D, Ramasubramani P, Kar SS, Aggarwal R, group Jves. Effectiveness of Covishield vaccine in preventing Covid-19-A test-negative case-control study, Preprint vom 22.07.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.19.21260693v1> (zuletzt aufgesucht am 05.09.2021).
- 51 Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, Niesen MJ, Corchado-Garcia J, O-Horo JC, et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence, Preprint vom 21.08.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.06.21261707v3> (zuletzt aufgesucht am 05.09.2021).
- 52 Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, Conroy M, Greene D, Lutterloh E, et al. New COVID-19 cases and hospitalizations among adults, by vaccination status – New York, May 3–July 25, 2021. *MMWR.* 2021;70:1150-5.
- 53 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.

- 54 Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane F, Al Khatib HA, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta (B. 1.617.2) variant in Qatar, Preprint vom 11.08.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.11.21261885v1> (zuletzt aufgesucht am 05.09.2021).
- 55 Thiruvengadam R, Awasthi A, Medigeshi G, Bhattacharya S, Mani S, Sivasubbu S, et al. Cellular Immune Responses Are Preserved and May Contribute to Chadox1 ChAdOx1 NCoV-19 Vaccine Effectiveness Against Infection Due to SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta Variant Despite Reduced Virus Neutralisation, Preprint vom 16.07.2021 online verfügbar unter [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3884946](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3884946) (zuletzt aufgesucht am 05.09.2021).
- 56 Pouwels KB, Pritchard E, Matthews P, Stoesser NB, Eyre DW, Vihta K-D, et al. Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK, Preprint vom 24.08.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.18.21262237v1> (zuletzt aufgesucht am 05.09.2021).
- 57 Self WH. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions – United States, March–August 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021;70.
- 58 Grannis SJ, Rowley EA, Ong TC, Stenehjem E, Klein NP, DeSilva MB, et al. Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance – Nine States, June-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(37):1291-3.
- 59 Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. Preprint vom 21.09.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.15.21263583v1> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 60 Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, Peretz A, Perez G, Ben-Tov A, et al. Correlation of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections to Time-from-vaccine; Preliminary Study. Preprint vom 31.07.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.29.21261317v1> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 61 Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman LS, Haas E, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. Preprint vom 30.08.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262423v1> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 62 Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Dunbar JK, Dabrera G. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England. *N Engl J Med*. 2021;385(8):759-60.
- 63 Layan M, Gilboa M, Gonen T, Goldenfeld M, Meltzer L, Andronico A, et al. Impact of BNT162b2 vaccination and isolation on SARS-CoV-2 transmission in Israeli households: an observational study. Preprint vom 16.07.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.12.21260377v1> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 64 Shah AS, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in health-care workers and their households. Preprint vom 21.03.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.21253275v1> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 65 Regev-Yochay G, Amit S, Bergwerk M, Lipsitch M, Leshem E, Kahn R, et al. Decreased infectivity following BNT162b2 vaccination: A prospective cohort study in Israel. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;7:100150.
- 66 Petter E, Mor O, Zuckerman N, Oz-Levi D, Younger A, Aran D, et al. Initial real world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2. Preprint vom 08.02.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251329v1> (zuletzt aufgesucht am 28.09.2021).
- 67 Harder T, Külper-Schiek W, Reda S, Treskova-Schwarzbach M, Koch J, Vygen-Bonnet S, Wichmann O. 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. *Euro Surveill*. 2021;26(41):pii=2100920. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.41.2100920>

- 68 Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission. Preprint vom 29.09.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.28.21264260v1> (zuletzt aufgesucht am 04.10.2021).
- 69 U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Briefing Document – Application for licensure of a booster dose for COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA); 17 September 2021 online verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/152176/download> (zuletzt aufgesucht am 19.09.2021).
- 70 Falsey AR, Frenck RW, Walsh EE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *N Engl J Med.* 2021.
- 71 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel; online verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2114255>. *N Engl J Med.* 2021.
- 72 Patalon T, Gazit S, Pitzer VE, Prunas O, Warren JL, Weinberger DM. Short Term Reduction in the Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2; a Comparison Between Two Doses and Three doses of the BNT162b2 Vaccine. Preprint vom 31.08.2021 online unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.29.21262792v1> (zuletzt aufgesucht am 17.09.2021).
- 73 Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-101.
- 74 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. Preprint vom 04.05.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.21256383v1> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 75 Vygen-Bonnet S KJ, Bogdan C, Harder T, Heining U, Kling K, Littmann M, Meerpohl J, Meyer H, Mertens T, Michaelis K, Schmid-Küpke N, Scholz S, Terhardt M, Treskova-Schwarzbach M, Überla K, van der Sande M, Waize M, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann U, Wild V, von Kries R. Beschluss der STIKO zur 5. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull* 2021;19:24-36.
- 76 Vygen-Bonnet S KJ, Bogdan C, Heining 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.
- 77 Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Nguyen Van-Tam JS, Snape MD, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet.* 2021;397(10289):2043-6.
- 78 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. Preprint vom 02.06.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257334v2> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 79 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); online verfügbar unter [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3854768](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3854768); (zuletzt aufgesucht am 11.10.2021).
- 80 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. Preprint vom 15.06.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.13.21258859v1> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 81 Groß R, Zaroni 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. Preprint vom 01.06.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.30.21257971v1> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).
- 82 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. Preprint vom 03.06.2021 online verfügbar unter <https://>

[www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21258172v1](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21258172v1) (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).

83 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. Preprint vom 06.07.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.03.21258887v1> (zuletzt aufgesucht am 01.10.2021).

84 Betsch C KL, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 49 [Data set]. PsychArchives. 2021.

---

### Autorinnen und Autoren

<sup>a)</sup> Dr. Judith Koch | <sup>a)</sup> Dr. Sabine Vygen-Bonnet |

<sup>a)</sup> Dr. Thomas Harder | <sup>b)</sup> Dr. Thomas Ledig |

<sup>b)</sup> Prof. Dr. Thomas Mertens | <sup>a)</sup> Dr. Kai Michaelis |

<sup>a)</sup> Dr. Viktoria Schönfeld | <sup>a)</sup> Nora Schmid-Küpke |

<sup>a)</sup> Dr. Annika Steffen | <sup>a)</sup> PD Dr. Ole Wichmann |

<sup>b)</sup> Prof. Dr. Sabine Wicker | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Klaus Überla

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

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

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

---

### Vorgeschlagene Zitierweise

Koch J, Vygen-Bonnet S, Harder T, Ledig T, Mertens T, Michaelis K, Schönfeld V, Schmid-Küpke N, Steffen A, Wichmann O, Wicker S, Überla K: STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für Personen  $\geq 70$  Jahre und bestimmte Indikationsgruppen sowie Empfehlung zur Optimierung der Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff nach vorausgegangener Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2021;43:16-53 | DOI 10.25646/9150.2

(Dieser Artikel ist online vorab am 18. Oktober 2021 erschienen.)

---

### Interessenkonflikt

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