

# Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Empfehlung der Optimierung der Grundimmunisierung nach einmaliger Gabe von COVID-19 Vaccine Janssen und zur Auffrischung mit einer dritten Impfstoffdosis

## 1. Hintergrund

Die Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen war bisher in der Europäischen Union (EU) ab dem Alter von 18 Jahren mit *einer* Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung zugelassen. Nach Anwendung sind in mehreren Ländern sehr seltene Fälle von Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenien bei Geimpften aufgetreten (sog. Thrombose mit Thrombozytopenie Syndrom [TTS]). Die STIKO empfiehlt daher die Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen nur für Menschen im Alter  $\geq 60$  Jahre, da in dieser Altersgruppe aufgrund der ansteigenden Letalität einer Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Erkrankung die Nutzen-Risiko-Abwägung eindeutig zu Gunsten der Impfung ausfällt.<sup>1</sup>

In Deutschland ist der prozentuale Anteil von COVID-19-Durchbruchserkrankungen nach Impfung bei den Personen am höchsten, die – wie initial empfohlen – mit der COVID-19 Vaccine Janssen einmalig geimpft worden waren.<sup>2</sup> Die betroffenen Personen waren überwiegend jüngere Erwachsene und erkrankten vornehmlich mild. Die beobachtete Häufigkeitsverteilung der Impfdurchbrüche unter Berücksichtigung des Abstands zwischen Impfung und Erkrankung deutete auf einen im Vergleich zu den anderen zur Prävention von COVID-19 zugelassenen Impfstoffen geringeren primären Impfschutz durch die COVID-19 Vaccine Janssen hin, was auch in verschiedenen weiteren Studien nachgewiesen wurde.<sup>3-7</sup> Die STIKO empfahl daher in ihrer [12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung](#), die Grundimmunisierung mit der COVID-19 Vaccine Janssen mit einer zusätzlichen Dosis eines mRNA-Impfstoffes zu optimieren.

Am 15.12.2021 wurde von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) die Zulassung für die homologe Zweitimpfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen erteilt. Aufgrund der vorgelegten Daten schloss der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA, dass eine intramuskulär verabreichte, 2. Dosis von COVID-19 Vaccine Janssen ab 2 Monate nach einer 1. Dosis mit der COVID-19 Vaccine Janssen (**homologes Impfschema**) bei Personen ab 18 Jahren in Betracht gezogen werden kann. Der CHMP kam ferner zu dem Schluss, dass eine Auffrischimpfung mit COVID-19 Vaccine Janssen auch nach 2 Dosen eines der in der EU zugelassenen mRNA-Impfstoffe Comirnaty (von Pfizer/BioNTech) oder Spikevax (von Moderna) verabreicht werden kann (**heterologes Impfschema**).

Im Folgenden wird die aktuelle wissenschaftliche Datenlage zur 2. Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen beschrieben, die für die erneute Bewertung der Empfehlungen der STIKO zur Optimierung der Grundimmunisierung nach einer 1. Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen herangezogen wurde.

Für die vorliegende Bewertung wurden im Rahmen systematischer Literaturrecherchen (zuletzt am 14.12.2021) Publikationen zur Wirksamkeit und Sicherheit der 2-fachen homologen Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen gesucht. Ferner wurden Daten der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) herangezogen. Darüber hinaus wurde orientierend nach Originalarbeiten zur Wirksamkeit und Sicherheit von heterologen Impfschemata im Vergleich zu einer homologen Auffrischimpfung nach der Grundimmunisierung mit der COVID-19 Vaccine Janssen gesucht. In die Bewertung flossen ferner weitere durch Handsuche gefundene Literaturstellen ein.

## 2. Bewertung der Phase 2-Studiendaten zur Immunogenität einer homologen Impfserie mit der COVID-19 Vaccine Janssen

Zur Immunogenität einer 2. Impfstoffdosis nach der Erstimpfung mit COVID-19 Vaccine Janssen für Personen im Alter von  $\geq 65$  Jahren liegen Daten aus Phase 1- und 2-Studien vor.<sup>8,9</sup> Neutralisierende Antikörper gegen den Wildtyp von Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) wurden in drei randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studien (COV1001, COV1002 und COV2001) mit einer begrenzten Anzahl von Studienteilnehmenden bewertet.

In der **Phase 2-Studie COV2001** erhielten Teilnehmende im Alter von 18–55 Jahren und Teilnehmende im Alter von  $\geq 65$  Jahren eine 2. Impfstoffdosis etwa 2 Monate nach der 1. Impfung. Von insgesamt 39 Personen, darunter 15 Teilnehmenden im Alter von  $\geq 65$ , lagen Daten zur Immunogenität vor. Für Personen  $\geq 18$  Jahre wurde 28 Tage nach der 2. Impfung ein 1,8-facher Anstieg (95 % KI: 1,4–2,4) des Geometric Mean Titer (GMT) der neutralisierenden Antikörper im Vergleich zum Titer vor der 2. Impfstoffdosis festgestellt.<sup>8,9</sup>

In der **Phase 1-Studie COV1002** aus Japan erhielten die Teilnehmenden im Alter von  $\geq 65$  Jahren nach 2 Monaten (Tag 57) eine 2. Impfstoffdosis mit dem COVID-19 Vaccine Janssen. Am Tag 28 nach der 2. Impfstoffdosis (Tag 85) konnte ein 1,5-facher Anstieg (95 % KI: 1,1–2,0) der neutralisierenden Antikörper im Vergleich zum GMT des Tages 57 vor der 2. Impfstoffdosis beobachtet werden.<sup>8</sup>

In der **Phase 1-Studie COV1001** erhielten die Teilnehmenden der Gruppe 1 der Kohorte 3 (21 Teilnehmende im Alter von  $\geq 65$  Jahren) eine 2. Impfung im Median nach 87 Tagen (Spanne: 86–107 Tage). Diese relativ breite Zeitspanne ergab sich aufgrund einer Studienpause. Die GMT neutralisierender Antikörper waren 28 Tage nach der 2. Impfung um das 4,3-fache gestiegen (95 % KI: 3,1; 5,8).<sup>8</sup>

4 Monate nach der 2. Impfung wurde eine 2-fache Abnahme der Antikörperspiegel verglichen mit 1 Monat nach der 2. Impfung beobachtet. Die Antikörperkonzentrationen waren allerdings immer

noch höher als die Antikörperkonzentrationen nach einer Einzeldosis zum gleichen Zeitpunkt.<sup>9</sup>

## 3. Bewertung der Phase 3-Studiendaten zur homologen 2-fachen Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen

Zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit eines **2-Dosen-Impfschemas** liegen Daten einer Phase 3-Studie (Phase 3-ENSEMBLE 2-Studie) vor. Eine Publikation zu dieser Studie (*Preprint* oder nach einem *Peer-Review*-Verfahren) ist bisher nicht erschienen. Die folgenden Daten wurden einer von der FDA veröffentlichten Präsentation und Daten von der Website der EMA entnommen.<sup>8,9</sup>

Bei dieser Studie handelt es sich um eine fortlaufende, multizentrische, zunächst doppelblinde und Plazebo-kontrollierte Studie mit Personen  $>18$  Jahre (Altersgruppen 18–59 Jahre und  $\geq 60$  Jahre), die in Ländern Nord- und Südamerikas, Afrikas, Europas und Asiens durchgeführt wird. Ziel der Studie ist die Untersuchung der klinischen Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit einer 2-fachen Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen (je  $5 \times 10^{10}$  vp) im Abstand von 56 Tagen im Vergleich zu einem Plazebo.<sup>8,9</sup> In die Studie wurden 31.300 Personen aufgenommen, die 1:1 auf die zwei Studienarme verteilt wurden. Basierend auf den ersten Ergebnissen der Phase 3-Studie hinsichtlich der Wirksamkeit des Impfstoffes wurden die Teilnehmenden entsprechend der Vorgaben der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA sukzessive entblindet. Nach der Entblindung wurde den Teilnehmenden, die bisher ein Plazebo erhalten hatten, in einem *Open-Label*-Verfahren eine Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen angeboten. Die Teilnehmenden, die eine 1. Dosis mit COVID-19 Vaccine Janssen erhalten hatten, erhielten eine 2. Impfstoffdosis. Ferner wurden weitere Teilnehmende aufgenommen, die randomisiert in einem *Open-Label*-Verfahren den Studienarmen mit jeweils einer oder zwei Impfungen zugeteilt wurden.<sup>8</sup> Für die Auswertung wurden die Teilnehmenden in zwei Altersgruppen unterteilt (18–59 Jahre und  $>60$  Jahre).

Der primäre Endpunkt der Studie war das erste Auftreten einer laborbestätigten moderaten bis schweren COVID-19-Erkrankung ab Tag 14 nach der 2. Imp-

fung bei Teilnehmenden, bei denen am Tag 0 oder Tag 71 kein Anhalt für eine SARS-CoV-2-Infektion bestand. Für die vorliegende Analyse der Daten der Doppelblindphase wurden insgesamt 14.492 Teilnehmende der *Per-Protocol Efficacy* Gruppe untersucht. 7.484 Teilnehmende erhielten die COVID-19 Vaccine Janssen, 7.008 Teilnehmende ein Placebo.<sup>8,9</sup> Bei einem Daten-Cut-Off am 25.06.2021 lag der Untersuchungszeitraum im Wesentlichen vor der Zirkulation der Delta- oder Omikron-Variante.

Die klinische Wirksamkeit einer 2-fachen Impfung im Abstand von 56 Tagen betrug mindestens 14 Tage nach der 2. Impfung gegen eine moderate bis schwere COVID-19-Erkrankung 75,2 % (95 % KI: 54,6–87,3) für alle Altersgruppen bei einer medianen Nachverfolgungszeit von 36 Tagen,<sup>8,9</sup> während sie für den Endpunkt eines schweren Verlaufs bei 100 % mit einem weiten Konfidenzintervall (95 % KI: 32,6–100) lag. Die klinische Wirksamkeit gegen eine COVID-19-Erkrankung, die eine medizinische Intervention erforderte (z. B. eine Hospitalisierung) sowie gegen Todesfälle konnte aufgrund des seltenen Auftretens der Ereignisse nicht berechnet werden.

Für Teilnehmende im Alter von  $\geq 60$  Jahren ergaben die Analysen eine klinische Wirksamkeit gegen eine moderate bis schwere COVID-19-Erkrankung von 66,2 % (95 % KI: –14,0–92,2). Eine valide Aussage zur Wirksamkeit bei älteren Personen gegen eine moderate bis schwere Erkrankung ist bei diesem weiten 95 %-Konfidenzintervall nicht möglich. Für Teilnehmende in der Altersgruppe 18–59 Jahre wurde eine klinische Wirksamkeit gegen eine moderate bis schwere COVID-19-Erkrankung von 77,6 % (95 % KI: 54,4–90,0) berechnet. Die klinische Wirksamkeit gegen die Alpha-Variante B.1.1.7. von SARS-CoV-2 betrug in einer *post-hoc*-Analyse 75,2 % (95 % KI: 54,6–87,3). Die klinische Wirksamkeit gegen die Delta-Variante wurde aufgrund einer geringen Fallzahl nicht berechnet.<sup>8</sup>

Im Folgenden werden diese Ergebnisse mit der berechneten klinischen Wirksamkeit der **1-maligen Gabe** verglichen. Die entsprechende multizentrische Phase 3-Studie (Name: ENSEMBLE) wurde in den USA, Südafrika und sechs Staaten in Südamerika zur Ermittlung der klinischen Wirksamkeit,

Immunogenität und Sicherheit der einmaligen Gabe von COVID-19 Vaccine Janssen bei Erwachsenen über 18 Jahre (Altersgruppen 18–59 Jahre und  $\geq 60$  Jahre) durchgeführt.<sup>8,10</sup> In der finalen Analyse der Daten mit *Cut-Off* am 09.07.2021 wurde eine Wirksamkeit der 1-maligen Impfstoffdosis gegen eine moderate bis schwere COVID-19-Erkrankung nach einer medianen Beobachtungszeit von 4 Monaten von 56,3 % (95 % KI: 51,3–60,8) über alle Altersgruppen ermittelt.<sup>8</sup> Für die Teilnehmenden im Alter von  $\geq 60$  Jahren betrug die Wirksamkeit gegen eine moderate bis schwere Erkrankung 55,0 % (95 % KI: 42,9–64,7). Es ist festzustellen, dass sich die Konfidenzintervalle der berechneten klinischen Wirksamkeit für die moderate bis schwere Erkrankung mindestens 14 Tage nach der Impfung überschneiden: 56,3 % (95 % KI: 51,3–60,8) nach einer 1-maligen Impfung (median follow-up 4 Monate) und 75,2 % (95 % KI: 54,6–87,3) nach einer 2-maligen Impfung (median follow-up 36 Tage). Auch wenn eine höhere klinische Wirksamkeit eines Regimes mit 2 Impfstoffdosen berechnet wurde, so konnte aus epidemiologischer Sicht ein Unterschied der Effektschätzer nicht dargestellt werden.

In der ENSEMBLE 2-Studie ergaben sich insgesamt keine neuen, bisher unbekanntenen **Impfreaktionen** durch eine homologe 2. Impfung im Abstand von 2 Monaten nach der 1. Impfung bei insgesamt 1.974 Teilnehmenden (1.032 in der Verumgruppe und 942 in der Placebogruppe), die innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 7 bzw. maximal 28 Tage weiter beobachtet werden konnten.<sup>8</sup> Innerhalb der **ersten 7 Tage** gaben 43 % der 2-malig Geimpften im Alter von  $\geq 60$  Jahren ein Ereignis bei explizit erfragten Lokalreaktionen an (gegenüber 12,4 % in der Placebogruppe). Hier wurden am häufigsten Schmerzen an der Einstichstelle sowie Rötungen und Schwellungen beschrieben; bei 0,8 % der älteren Teilnehmenden wurden ausgeprägtere Lokalreaktionen beobachtet (versus 0,3 % in der Placebogruppe). Ebenso waren explizit erfragte systemische Zeichen einer normalen Impfreaktion innerhalb der ersten 7 Tage bei den Teilnehmenden im Alter von  $\geq 60$  Jahren häufiger nach der 2. Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen als in der Placebogruppe (41,5 % versus 25,6 %). Hier traten besonders häufig Müdigkeit, Kopf- und Muskelschmerzen sowie Erbrechen auf. Die Reaktionen wurden als transient bezeichnet, bei

1% der älteren Geimpften wurden sie mit einem höheren Schweregrad (Grad 3) bewertet. In der Placebogruppe war dies bei 0,6% der Fall.<sup>8</sup>

4,3% der Teilnehmenden der Verumgruppe im Alter von  $\geq 60$  Jahren berichteten im Zeitraum **bis 28 Tage** nach der 2. Impfung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit der 2. Impfung in Verbindung gebracht wurden. Für die Placebogruppe war dies bei 2,9% der Fall. Auch hier wurden besonders häufig Müdigkeit, Kopfschmerzen und Muskelschmerzen beschrieben. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei 6 Teilnehmenden nach der 2. Impfstoffdosis während der Doppelblind- und *Open Label-Phase* beobachtet, für die eine Kausalität zur Impfung von den Studienleitenden nicht ausgeschlossen werden konnte. Hierzu zählten eine pulmonale Embolie und eine Thrombose bei 2 Teilnehmenden im Alter von  $\geq 60$  Jahre sowie eine Fazialisparese, zwei zerebrovaskuläre Ereignisse und eine Venenthrombose in einer Extremität bei Teilnehmenden im Alter von 18–59 Jahren. Insgesamt wurden während der Doppelblind- und *Open Label-Phase* 8 Todesfälle beschrieben. Keiner der Todesfälle wurde mit der Impfung in Verbindung gebracht.<sup>8</sup>

Für die sichere Bewertung des Risikos von sehr seltenen schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (wie z. B. eines TTS, einer Myo-/Perikarditis oder eines Guillain-Barré-Syndroms) nach einer 2. homologen Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen liegen nach Ansicht der EMA noch keine ausreichenden Daten vor.<sup>9</sup>

#### 4. Daten zu einer homologen im Vergleich zu einer heterologen Zweitimpfung nach primärer Gabe der COVID-19 Vaccine Janssen

Eine **unabhängige, multizentrische, offene, klinische Phase 1/2-Studie** (NCT04889209), die in 10 Zentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde, untersuchte die **Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität verschiedener homologer und heterologer Impfschemata**, auch in Abhängigkeit von der zirkulierenden SARS-CoV-2-Variante.<sup>11</sup> Die publizierten Daten entstammen einer Interimsanalyse, die Studie wird fortgesetzt. Aufgrund des

Designs der Studie und der niedrigen Teilnehmendenzahl wurden Unterschiede zwischen den einzelnen Impfschemata nur deskriptiv dargestellt. Die Studie liegt bisher lediglich als *Preprint* vor.

In die Studie wurden gesunde Erwachsene eingeschlossen, die im Rahmen einer Grundimmunisierung entweder 2 Dosen Spikevax, 2 Dosen Comirnaty oder 1 Dosis der COVID-19 Vaccine Janssen mindestens 12 Wochen vorher erhalten hatten und bei denen bisher keine SARS-CoV-2-Infektion festgestellt worden war. Eine Schwangerschaft galt als weiteres Ausschlusskriterium. Ferner wurden Teilnehmende ausgeschlossen, wenn sie monoklonale Antikörper gegen SARS-CoV-2 erhalten hatten.

Die Teilnehmenden wurden in die Altersgruppen 18–55 Jahre und  $\geq 56$  Jahre unterteilt. Für diese erste Interimsanalyse wurden 458 Teilnehmende untersucht. 156 Teilnehmende hatten eine Grundimmunisierung mit der COVID-19 Vaccine Janssen, 151 Teilnehmende eine Grundimmunisierung mit Spikevax und 151 Teilnehmende eine Grundimmunisierung mit Comirnaty erhalten (Verhältnis 1:1:1). Nach Aufnahme in die Studie wurde den Teilnehmenden entsprechend des Protokolls entweder eine Auffrischimpfung (3. Impfung) mit Spikevax ( $n=154$ ) oder Comirnaty ( $n=154$ ) oder eine 2. Dosis der COVID-19 Vaccine Janssen ( $n=150$ ) verabreicht. Eine Auffrisch- bzw. Zweitimpfung erfolgte in allen Gruppen mit allen drei Impfstoffen. Es wurden somit neun verschiedene Impfreime untersucht.

Innerhalb der ersten 7 Tage nach der Impfung wurden von den Teilnehmenden explizit erfragte lokale und systemische Impfreaktionen dokumentiert. Ebenso wurden weitere spontan gemeldete unerwünschte Ereignisse bis 28 Tage nach der Impfung erhoben (vorliegender Bericht).

Die Immunogenität der Auffrisch- bzw. Zweitimpfungen wurde unmittelbar vor (Tag 0) sowie 14 und 28 Tage nach der jeweiligen Auffrisch- bzw. Zweitimpfung untersucht. Es wurden bindende Antikörper gegen das Spikeprotein sowie neutralisierende Antikörper (Serumverdünnung, die eine 50%ige bzw. 80%ige Neutralisierung der infektiösen Viruspartikel erlaubt [International Units IU<sub>50</sub>/ml, IU<sub>80</sub>/ml]) in den verschiedenen Gruppen, Alters-

gruppen und zu den verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Hierzu bediente man sich lentiviraler Virus pseudotypen, die das Spikeprotein verschiedener SARS-CoV-2-Varianten (D614G, B.1.617.2 (Delta), B.1.351 (Beta)) präsentierten. Die Beschreibung der immunologischen Interimsergebnisse nach der Auffrisch- bzw. Zweitimpfung erfolgte deskriptiv; ein statistischer Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen wurde nicht durchgeführt. Die Studie wird sich insgesamt über einen Zeitraum von 1 Jahr erstrecken.

Im Folgenden sollen primär die Ergebnisse nach Erstimpfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen gefolgt von einer homologen Zweitimpfung oder einer heterologen Zweitimpfung mit einem mRNA-Impfstoff dargestellt werden.

Am Tag 0 ließen sich bei 84,2 % der Teilnehmenden, die mit der COVID-19 Vaccine Janssen vorgeimpft worden waren, im Serum neutralisierende Antikörper gegen den D614G-Stamm nachweisen, während dies nach Grundimmunisierung mit Comirnaty bzw. Spikevax noch bei 96,7 % bzw. 100 % der Teilnehmenden der Fall war. Die Konzentration neutralisierender Antikörper (IU<sub>50</sub>/ml) am Tag 0 vor der Zweit- bzw. Auffrischimpfung war bei Teilnehmenden, die eine 1. Dosis der COVID-19 Vaccine Janssen erhalten hatten oder mit Comirnaty grundimmunisiert worden waren, etwa 10- bzw. 3-fach niedriger als bei Teilnehmenden, die mit Spikevax vorgeimpft worden waren.

Nach einer homologen Zweitimpfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen wurde nur bei 50 % der

Geimpften 14 Tage später ein mindestens 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörper beobachtet (n = 50). Hingegen war dies nach einer heterologen Auffrischimpfung mit Comirnaty oder Spikevax bei 98 % bzw. 100 % der Geimpften der Fall. Die Konzentration neutralisierender Antikörper waren nach Auffrischimpfung mit Spikevax am höchsten, gefolgt von Comirnaty und der COVID-19 Vaccine Janssen (s. Tab. 1).

Alle Impfbereime, bei denen eine Auffrischimpfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen durchgeführt wurde, erwiesen sich als immunogen, unabhängig vom zuvor verimpften mRNA-Impfstoff (Spikevax oder Comirnaty). Die Konzentrationen neutralisierender Antikörper waren jedoch 14 Tage nach einer heterologen Auffrischimpfung mit COVID-19-Impfstoff Janssen (nach vorausgegangener Impfung mit einem mRNA-Impfstoff) niedriger als nach einer homologen Auffrischung mit dem jeweiligen mRNA-Impfstoff (s. Tab. 2).

Lokale Reaktionen (Schmerzen, Druckschmerz) traten bei 71–92 % der Geimpften auf. Die meisten wurden als mild beschrieben; 2 Teilnehmende beschrieben sie als schwer.

Unerwünschte lokale oder systemische spontan gemeldete Impfreaktionen innerhalb der ersten 28 Tage nach der Auffrischimpfung, die mit dem jeweiligen Auffrischimpfstoff in Verbindung gebracht worden waren (unabhängig vom Schweregrad), traten nach Spikevax bei 15,6 % der Teilnehmenden (24/154), nach COVID-19 Vaccine Janssen bei 12 % (18/150) und nach Comirnaty bei 14,4 % (22/153) auf.

	Gruppe 1	Gruppe 4	Gruppe 7
Erstimpfung	1 Dosis Janssen	1 Dosis Janssen	1 Dosis Janssen
Zweitimpfung	1 Dosis Spikevax	1 Dosis Janssen	1 Dosis Comirnaty
Anzahl Teilnehmende	51	50	50
<b>Tag 14</b>			
GMT (IU/50ml) (95 % KI)	676,1 (518–883)	31,4 (22–44)	341,3 (240–486)
GMFR (95 % KI)	75,9 (55–105)	4,2 (3–5,8)	35,1 (23,9–51,6)
Prozent mit 4-fachem Anstieg des GMT (95 % KI)	100 % (93,2–100)	50 % (35,5–64,5)	98 % (89,0–99,9)

**Tab. 1** | Neutralisierende Antikörpertiter nach 1. Gabe der COVID-19 Vaccine Janssen und 2. Dosis mit unterschiedlichen Impfstoffen<sup>1)</sup>

GMT = Geometric Mean Titer; GMFR = Geometric Mean Fold Rise

	Gruppe 5	Gruppe 2	Gruppe 6	Gruppe 9
Grundimmunisierung	2 Dosen Spikevax	2 Dosen Spikevax	2 Dosen Comirnaty	2 Dosen Comirnaty
Auffrischimpfung	1 Dosis Janssen	1 Dosis Spikevax	1 Dosis Janssen	1 Dosis Comirnaty
Anzahl Teilnehmende	49	50	51	50
<b>Tag 14</b>				
GMT (IU/50ml) (95 % KI)	382,1 (291; 503)	901,8 (728; 1118)	216,4 (158; 297)	446,7 (340; 586)
GMFR (95 % KI)	6,2 (4,5; 8,5)	10,2 (8,0; 12,8)	12,5 (8,7; 17,9)	20,0 (14,6; 27,4)
Prozent mit 4-fachem Anstieg des GMT (95 % KI)	61,2% (46,2; 74,8)	86,0% (73,3; 94,2)	82% (68,6; 91,4)	97,9% (88,9; 99,9)

**Tab. 2 |** Neutralisierende Antikörpertiter nach heterologer Auffrischung mit dem COVID-19 Vaccine Janssen und nach homologer Auffrischung<sup>11</sup>

GMT = Geometric Mean Titer; GMFR = Geometric Mean Fold Rise

Nach dem FDA Toxicity Grading Scale (Grad 1–4) gaben die meisten Teilnehmenden höchstens eine Grad 2-Reaktion an. Vier Teilnehmende erlitten ausgeprägtere systemische Impfreaktionen (Grad 3) (nach Spikevax (n=1): Erbrechen; nach COVID-19 Impfstoff Janssen (n=3): jeweils Erbrechen, Müdigkeit und Schlaflosigkeit.

Krankheitsgefühl, Muskelschmerzen und Müdigkeit wurden häufig beobachtet, ausgeprägtere systemische Reaktionen gaben bis 4,5 % aller Geimpften an (Krankheitsgefühl und/oder Müdigkeit (2,0–4,5 %), Muskelschmerzen (0–3,3 %), Kopfschmerzen (0,7–3,3 %), Übelkeit (0–2,7 %), Schüttelfrost (0–3,3 %), Gelenkschmerzen (0,6–2,0 %) und Fieber (0,7–2,7 %)). Die beobachteten Reaktionen traten im Allgemeinen in den ersten 3 Tagen nach Impfung auf. Die Reaktogenität war vergleichbar mit den bisher vorliegenden Daten zu den drei Impfstoffen. Es gab keine differenzierten Signale hinsichtlich der Impfreaktionen für die unterschiedlichen Gruppen oder Altersgruppen. Unterschiede zwischen der homologen und heterologen Impfung wurden nicht beobachtet. Sicherheitsbedenken gegen die heterologe Auffrischung ergaben sich aus den Daten nicht, allerdings waren die Untersuchungsgruppen klein.

Die Ergebnisse von Atmar et al. deuten darauf hin, dass mit allen drei Impfstoffen und Impfschemata grundsätzlich eine sichere Auffrischung durchgeführt und eine robuste Antikörperantwort erzielt werden kann. Die vorläufigen Daten zeigen, dass die heterologe Zweitimpfung nach primärer Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen höhere neutralisierende Antikörperspiegel induziert. Die

klinische Relevanz ist allerdings noch unbekannt. Bisher liegen nur Daten bis 29 Tage nach der Auffrischimpfung vor. Die Einschätzung eines Langzeitschutzes und immunologischen Gedächtnisses sind mit diesen Daten bisher nicht möglich.<sup>9,11</sup>

Eine weitere **1-fach verblindete, multizentrische, randomisierte Studie aus den Niederlanden untersuchte ebenfalls die homologe und heterologe Zweitimpfung nach primärer Gabe des Impfstoffs COVID-19 Vaccine Janssen (SWITCH Trial).**<sup>12</sup> Die Ergebnisse liegen als *Preprint* vor. Untersucht wurde die Immunogenität und Reaktogenität verschiedener Impfschemata bei medizinischem Personal ohne schwere Begleiterkrankungen im Alter von 18–65 Jahren. Das mediane Alter betrug 40 Jahre (IQR: 30–50). Eine vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion galt als Ausschlusskriterium. 434 gesunde erwachsene Teilnehmende wurden in die *Per-Protocol*-Gruppe eingeschlossen und in 4 Subgruppen (keine Zweitimpfung; homologe Zweitimpfung; heterologe Zweitimpfung mit Spikevax [mit wahrscheinlich der 100 µg-Dosierung]; heterologe Zweitimpfung mit Comirnaty) aufgeteilt. Das durchschnittliche Intervall zwischen den Impfungen betrug 84 Tage (Spanne 77–105 Tage). Die Teilnehmenden dokumentierten lokale und systemische Impfreaktionen prospektiv über 7 Tage nach dem FDA Toxicity Grading Scale. Danach wurde die Verblindung aufgehoben. Die Aufnahme von Teilnehmenden begann im Juni 2021. Die Studie wird sich über einen Zeitraum von 1 Jahr erstrecken.<sup>12,13</sup>

Es wurden Spike-spezifische bindende Antikörper am Tag 0 und 28 nach Zweitimpfung mit einem quantitativen *anti-spike* IgG ELISA gemessen. Die

virusneutralisierende Aktivität der Antikörper wurde bei 213 Teilnehmenden eines Studienzentrums mit einem *Plaque Reduction Neutralization Test* (PRNT) bestimmt. Ebenso wurden T-Zellantworten vor und nach den Zweitimpfungen in drei Studienzentren in einer randomisiert zugeteilten Untergruppe ( $n=182$ ) mit Hilfe eines Interferon- $\gamma$ -Freisetzungstest nachgewiesen.

Zu Beginn der Studie wurden keine Unterschiede hinsichtlich der bindenden oder neutralisierenden Antikörper oder T-Zellantworten zwischen den verschiedenen Gruppen festgestellt.

Es wurde eine höhere lokale (Schmerzen, Rötungen, Schwellungen) wie auch systemische Reaktivität (Fieber, Muskelschmerzen) bis 7 Tage nach der Impfung mit Spikevax als heterologe Zweitimpfung im Vergleich zu den anderen Impfschemata beobachtet (für alle  $p < 0,01$ ). Alle beobachteten Reaktionen wurden als mild bis moderat beschrieben. Im Allgemeinen waren sie innerhalb von 48 Stunden nach dem Auftreten wieder abgeklungen. Die AutorInnen schlossen, dass das homologe wie auch die heterologen Impfschemata gut vertragen worden waren. Allerdings reichen die beschriebenen Daten nicht aus, um das Risiko seltener oder sehr seltener unerwünschter Impfnebenwirkungen einschätzen zu können.

Vor der Auffrischimpfung wurde bei 389 von 434 Teilnehmenden 3 Monate nach der primären Impfung noch eine nachweisbare Konzentration bindender Antikörper festgestellt. Die Zweitimpfungen führten in allen Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der Spikeprotein-bindenden Antikörper im Vergleich zur Baseline ( $p < 0,001$ ). Alle Zweitimpfungen führten darüber hinaus zu einem signifikanten Anstieg der Antikörperkonzentrationen (*Geometric Mean Fold Rise*) gegenüber denjenigen nach der 1-maligen Impfung. Heterologe Impfschemata mit Spikevax oder Comirnaty erreichten signifikant höhere bindende Antikörperspiegel ( $p < 0,001$  für Spikevax und  $p = 0,01$  für Comirnaty) als das homologe Impfschema mit einer 2. Gabe der COVID-19 Vaccine Janssen. Die Antikörperkonversionsrate lag für die heterologen Impfgemeinschaften bei 100 % und für das homologe Impfgemeinschaften mit der COVID-19 Vaccine Janssen bei 97 %.

Bei 158 von 213 Teilnehmenden (74 %) konnten am Tag 0 noch neutralisierende Antikörper nachgewiesen werden. Für die Konzentration der neutralisierenden Antikörper konnte ein signifikanter Anstieg im Vergleich zur Baseline für alle Impfschemata nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ). Auch hier führten die heterologen Impfgemeinschaften zu höheren neutralisierenden Antikörperkapazitäten im Vergleich zur homologen Zweitimpfung mit COVID-19 Vaccine Janssen.

Bei 119 der 182 (65,4 %) Teilnehmenden konnten am Tag 0 noch T-Zellantworten nachgewiesen werden. Schnelle erneute signifikante T-Zellantworten im Vergleich zur Baseline wurden in allen Gruppen beobachtet. Alle Zweitimpfungen führten darüber hinaus zu einem signifikanten Anstieg (*Fold Rise*) der T-Zellantworten gegenüber denjenigen nach der 1-maligen Impfung. Auch hier führte allerdings ein heterologes Impfgemeinschaften mit Spikevax (nicht jedoch das mit Comirnaty) zu signifikant höheren T-Zellantworten als das homologe Schema ( $p < 0,001$ ). Die Responderate lag nach Spikevax und Comirnaty bei 91,7 % bzw. 91,5 %, nach Zweitimpfung mit COVID-19 Vaccine Janssen jedoch nur bei 72,7 %. Die spezifischen T-Zellantworten korrelierten signifikant mit den Titern der bindenden Antikörper. Die impfbedingte T-Zell-Immunantwort ist von besonderer Relevanz, da diese auch virusvariantenübergreifend wirksam ist.<sup>12,14–17</sup>

Als Fortführung der ENSEMBLE 2-Studie in Südafrika wurden 227.310 Teilnehmende aus dem medizinischen Gesundheitsdienst in die **Test-Negativ SISONKE 2-Studie** aufgenommen. Insgesamt 69.092 von ihnen, die einer *Managed Care Organisation* angehörten, wurde eine homologe Zweitimpfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen 6–9 Monate nach der 1. Impfung verabreicht und die klinische Wirksamkeit gegen eine Krankenhauseinweisung mit derjenigen Ungeimpfter aus der gleichen Organisation verglichen.<sup>18</sup> Ziel der Studie ist die Untersuchung der klinischen Wirksamkeit gegen eine Hospitalisierung insbesondere während der Omikron-Welle in 9 verschiedenen Provinzen in Südafrika ab Mitte November 2021. Die Teilnehmenden wurden zwischen dem 08.11. und 17.12.2021 in die Studie aufgenommen. Ab Anfang November begann in Südafrika die 4. Welle, ausgelöst durch

die Omikron-Variante. Es wurden *Odds Ratios* mithilfe logistischer Regressionen bestimmt. Dabei wurde zur Berücksichtigung möglicher Confounder nach Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Meldewoche, der Zeitspanne bereits dokumentierter SARS-CoV-2-Infektionen (D614G: März 2020 bis Oktober 2020, Beta: November 2020 bis Mai 2021, Delta: Mai 2021 bis Oktober 2021) und Provinz adjustiert. Vorläufige Ergebnisse liegen bisher nur als Kommentar in *Preprint*-Form vor.

Nach Adjustierung wurde eine klinische Wirksamkeit gegen eine Krankenhauseinweisung von 63 % (95 % KI: 31–81) für den Zeitraum 0–13 Tage ( $n=1.799$ ), von 84 % (95 % KI: 67–92) für den Zeitraum 14–27 Tage ( $n=2.514$ ) und 85 % (95 % KI: 54–95 %) für den Zeitraum 1–2 Monate ( $n=823$ ) jeweils nach homologer Zweitimpfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen berechnet. In der Provinz Gauteng, wo die Omikron-Welle begann, errechnete sich eine klinische Wirksamkeit gegen eine Krankenhauseinweisung von 93 % (95 % KI: 47–99) und 81 % (49–93) für die Zeiträume 0–13 Tage und 14–27 Tage.<sup>18</sup>

## 5. Fazit und Impfpfempfehlung zur COVID-19 Vaccine Janssen

Die COVID-19 Vaccine Janssen ist für Personen ab dem Alter von 18 Jahren zugelassen. Die STIKO empfiehlt seit 12.05.2021 die Anwendung des Vektor-basierten Impfstoffs für Personen im Alter  $\geq 60$  Jahre. Bei Verwendung der COVID-19 Vaccine Janssen war laut Zulassung zur Grundimmunisierung 1 Impfstoffdosis ausreichend. Allerdings empfiehlt die STIKO bereits seit Oktober 2021 allen Personen, die 1-malig mit der COVID-19 Vaccine Janssen geimpft worden waren, zur Optimierung ihrer Grundimmunisierung eine weitere Impfstoffdosis. Hierzu soll eine zusätzliche Impfung mit einem mRNA-Impfstoff (heterologes Impfschema) ab 4 Wochen nach der erstmaligen Janssen-Impfung angeboten werden.

Von der EMA ist nun seit 15.12.2021 eine 2. Impfstoffdosis der COVID-19 Vaccine Janssen in einem Mindestabstand von 2 Monaten zur 1. Impfstoffdosis für Erwachsene zugelassen. Darüber hinaus wurde von der EMA die heterologe Auffrischimp-

fung mit der COVID-19 Vaccine Janssen (nach vorangehender 2-maliger Impfung mit einem mRNA-Impfstoff gegen COVID-19) in der gleichen Dosierung zugelassen. Die STIKO hat die vorliegenden Daten erneut bewertet.

Die zur Verfügung stehenden immunologischen Daten zeigen eine Stimulierbarkeit der humoralen und zellulären Immunität bei einer erneuten Gabe von COVID-19 Vaccine Janssen 2–6 Monate nach der Erstapplikation (homologes Impfschema). Zum heterologen Impfschema (1. Impfung COVID-19 Vaccine Janssen, 2. Impfung mit einem mRNA-Impfstoff) liegen nun ebenfalls publizierte Daten (vornehmlich im *Preprint*) vor. Diese Studien deuten darauf hin, dass die heterologe Zweitimpfung eine höhere Immunogenität aufweist als eine homologe Zweitimpfung.

Aufgrund der vorliegenden immunologischen Daten ist das homologe Impfschema nach Einschätzung der STIKO dem bereits empfohlenen heterologen Impfschema mit einem mRNA-Impfstoff als 2. Impfstoffdosis unterlegen. Daher empfiehlt die STIKO weiterhin zur Optimierung der Grundimmunisierung mit 1 Dosis der COVID-19 Vaccine Janssen eine 2. Impfung unter Verwendung eines mRNA-Impfstoffes.

Darüber hinaus wird auch weiterhin eine 3. Impfung (Auffrischimpfung) im Abstand von mindestens 3 Monaten zur 2. Impfstoffdosis, wiederum mit einem mRNA-Impfstoff, empfohlen.

Bei Vorliegen einer Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe oder bei individuellem Wunsch ist es nach ärztlicher Aufklärung grundsätzlich möglich, bei Erwachsenen unabhängig vom Alter für die Optimierung der Grundimmunisierung (2. Impfung) oder für eine Auffrischimpfung (3. Impfung) auch die COVID-19 Vaccine Janssen zu verwenden.

## Literatur

- 1 Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heining U, Kling K, et al. Beschluss der STIKO zur 5. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2021;19:24-36.
- 2 Koch J, Vygen-Bonnet S, Harder T, Ledig T, Mertens T, Michaelis K, et al. Beschluss der STIKO zur 12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epidemiologisches Bulletin. 2021;43:16-53.
- 3 Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *The New England journal of medicine*. 2021.
- 4 Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, et al. 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(38):1337-43.
- 5 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 Morbidity and mortality weekly report*. 2021;70(37):1291-3.
- 6 Moline HL, Whitaker M, Deng L, Rhodes JC, Milucky J, Pham H, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing Hospitalization Among Adults Aged ≥ 65 Years – COVID-NET, 13 States, February-April 2021. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2021;70(32):1088-93.
- 7 Sharma A, Oda G, Holodniy M. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections in the Veterans Health Administration. *medrxiv*. 2021.
- 8 Food and Drug Administration F. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 14-15, 2021 (Available from: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-october-14-15-2021-meeting-announcement#event-materials>).
- 9 European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Janssen 2021 (Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen#authorisation-details-section>).
- 10 Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against COVID-19. *The New England journal of medicine*. 2021.
- 11 Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, Sahly HME, et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations: Preliminary Report. *medrxiv*. 2021.
- 12 Sablerolles R, Rietdijk W, Goorhuis B, Postma D, Visser L, Geers D, et al. Immunogenicity and reactogenicity of booster vaccinations after Ad26.COV2.S priming. *medrxiv*. 2021.
- 13 Sablerolles RSG, Goorhuis A, GeurtsvanKessel CH, de Vries RD, Huckriede ALW, Koopmans MPG, et al. Heterologous Ad26.COV2.S Prime and mRNA-Based Boost COVID-19 Vaccination Regimens: The SWITCH Trial Protocol. *Frontiers in immunology*. 2021;12:753319.
- 14 Geers D, Shamier MC, Bogers S, den Hartog G, Gommers L, Nieuwkoop NN, et al. SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccinees. *Science immunology*. 2021;6(59).
- 15 GeurtsvanKessel CH, Geers D, Schmitz KS, Mykytyn AZ, Lamers MM, Bogers S, et al. Divergent SARS CoV-2 Omicron-specific T- and B-cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *medrxiv*. 2021.
- 16 Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, Baguma R, Benede N, Suzuki A, et al. SARS-CoV-2 spike T cell responses induced upon vaccination or infection remain robust against Omicron. *medrxiv*. 2021.
- 17 Madelon N, Lauper K, Breville G, Sabater Royo I, Goldstein R, Andrey DO, et al. Robust T cell responses in anti-CD20 treated patients following COVID-19 vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021.
- 18 Gray GE, Collie S, Garret N, Goga A, Champion J, Zylstra M, et al. Vaccine effectiveness against hospital admission in South African health care workers who received a homologous booster of Ad26.COV2 during an Omicron COVID-19 wave: Preliminary Results of the Sisonke 2 Study. *medRxiv*. 2021.

---

### Autorinnen und Autoren

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

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

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

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

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

---

### Vorgeschlagene Zitierweise

Matysiak-Klose D, Vygen-Bonnet S, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heininger U, Hummers E, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: STIKO-Empfehlung zur Optimierung der Grundimmunisierung nach einmaliger Gabe von COVID-19 Vaccine Janssen und zur Auffrischung mit einer dritten Impfstoffdosis und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2022;3:32-41 | DOI 10.25646/9540

---

### Interessenkonflikt

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