

# Wissenschaftliche Begründung zur COVID-19-Impfempfehlung der STIKO für Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und bisher unvollständiger Immunisierung

## 1. Hintergrund

Die Ständige Impfkommission (STIKO) gibt in ihrer Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Impfempfehlung Hinweise zu den empfohlenen **Impfschemata für die Grund- und Auffrischimpfung**, wenn immungesunde Personen vor oder nach Beginn der COVID-19-Impfserie eine **labordiagnostisch bestätigte Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2-(SARS-CoV-2-)Infektion durchgemacht** haben. Zur besseren Übersicht sind diese Empfehlungen seit Mitte November 2021 in einer Tabelle („Empfehlung zur Durchführung der Grundimmunisierung und Auffrischimpfung bei unterschiedlichen Impfanamnesen und nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion bei Immungesunden“) zusammengefasst (18. Aktualisierung). Hier werden sowohl SARS-CoV-2-Infektionen als auch COVID-19-Impfungen als Expositionseignisse aufgeführt. Allgemein ist empfohlen, dass eine Impfung im Abstand von **mindestens 3 Monaten** zur durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion erfolgen soll, wenn die Infektion **durch PCR-Testung gesichert\*** wurde. Kann der Infektionszeitpunkt nicht eindeutig festgestellt werden, weil die durchgemachte **Infektion ausschließlich serologisch gesichert\*** wurde, soll die Impfung in einem Abstand von **mindestens 4 Wochen** zum labordiagnostischen Nachweis gegeben werden.

Die Zirkulation der Omikron-Variante, die in Deutschland im Dezember 2021 einsetzte, hat zu einer deutlichen Zunahme an SARS-CoV-2-Infektio-

nen geführt. Betroffen sind sowohl Ungeimpfte, unvollständig Geimpfte, vollständig Grundimmunisierte sowie Personen, die bereits eine Auffrischimpfung erhalten haben. Außerdem häufen sich auch Reinfektionen bei Personen, die schon eine SARS-CoV-2-Infektion mit einer anderen oder derselben Virusvariante durchgemacht haben. Die Omikron-Variante weist zahlreiche Mutationen im Spikeprotein auf, die das Auftreten von Durchbruchinfektionen und Reinfektionen begünstigen.

Daraus ergeben sich vielfältige Fragen in Bezug auf die **Notwendigkeit der Verabreichung weiterer Impfstoffdosen für die Grundimmunisierung und Auffrischimpfung** sowie hinsichtlich des empfohlenen **zeitlichen Abstands zwischen Infektion und Impfung bei Personen, die bereits eine bzw. mehrere SARS-CoV-2-Infektionen durchgemacht haben**. Die STIKO hat daher ihre diesbezüglichen Empfehlungen überprüft und aktualisiert sowie die dazugehörige [Tabelle](#) angepasst.

## 2. Studienlage zum Schutz nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19-Impfung (Hybride Immunität)

Serologische Untersuchungen von Personen nach durchgemachter Omikron-Infektion, die vor oder nach der Infektion **keine COVID-19-Impfung** erhalten hatten, zeigen, dass die Antikörperantwort gegenüber Omikron niedrig und der anzunehmende Schutz vor einer Reinfektion geringer ist.<sup>1,2</sup> Im Unterschied dazu haben mehrere Studien nachgewiesen, dass der auf Basis der Immunmarker anzunehmende **Schutz von Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten und anschließend eine mRNA-Impfstoffdosis erhalten haben**, deutlich besser ist als der Schutz nach alleiniger SARS-CoV-2-Infektion.<sup>3-5</sup> Die Reaktivität der Antikörper gegenüber der Rezeptorbindungsdomäne

\* Der Nachweis einer gesicherten, durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion kann durch direkten Erregernachweis (PCR) zum Zeitpunkt der Infektion oder durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern erfolgen, die eine durchgemachte Infektion beweisen. Die labordiagnostischen Befunde sollen in einem nach der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) arbeitenden oder nach DIN EN ISO 15189 akkreditierten Labor erhoben worden sein.

(RBD) von SARS-CoV-2, die Neutralisationskapazität sowie die Zahl der RBD-spezifischen B-Gedächtniszellen bleiben zwar im Zeitraum zwischen 6–12 Monaten nach der SARS-CoV-2-Infektion relativ stabil, aber eine zusätzliche COVID-19-Impfung bewirkt ergänzend eine Zunahme aller Komponenten der humoralen Immunabwehr und eine Zunahme der Neutralisationskapazität. Neutralisierende Antikörper bilden eine sehr wichtige Komponente der antiviralen Immunabwehr. Die Höhe der neutralisierenden Antikörperkonzentrationen, die das Immunsystem nach SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19-Impfung generiert, ist trotz eines fehlenden Grenzwertes ein guter Marker für den Schutz vor einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion.<sup>6</sup>

Personen, die nach einer SARS-CoV-2-Infektion geimpft werden, verfügen über einen guten **Schutz gegen die bislang neu auftretenden besorgniserregenden Varianten (Variants of Concern (VoC))** mit *Immune-Escape*-Eigenschaften.<sup>7</sup> Bestätigt wird dies durch Studienergebnisse, die zeigen, dass polyklonale Antikörper im Plasma von Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und anschließender Impfung Pseudotypen mit hochresistenten Spikeproteinen effektiv neutralisieren können.<sup>8</sup> Die Neutralisationskapazität von Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben und anschließend eine mRNA-Impfstoffdosis erhalten hatten, war gegenüber bekannten Virusvarianten sowie gegen neue Varianten und VoC ausgeprägter als die von naiven Personen nach alleiniger Impfung.<sup>7,9–14</sup> Die Verabreichung einer 2. Impfstoffdosis in einem Impfabstand von 3–4 Wochen nach der 1. Impfstoffdosis führte bei Personen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion zu keinem Anstieg der neutralisierenden Antikörperkonzentrationen.<sup>11</sup> Es wird geschlussfolgert, dass die nach SARS-CoV-2-Infektion und der Verabreichung einer 1-maligen Impfstoffdosis erlangte „hybride Immunität“ bei Rekonvaleszenten durch eine 2. Impfstoffdosis in einem kurzen Abstand von wenigen Wochen nicht weiter gesteigert werden kann, wohingegen nach einem längeren Impfabstand von mehreren Monaten die Neutralisationskapazität deutlich zunimmt.<sup>11</sup>

Eine Langzeitstudie aus Deutschland, die rekonvaleszente (n=98) und SARS-CoV-2-naive Personen

(n=73), die eine mRNA-Impfung erhalten hatten, einschloss, hat gezeigt, dass die effektivste Neutralisationskapazität gegenüber VoC (inkl. Omikron) aufgebaut wird, wenn nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion noch 2 weitere Impfstoffdosen verabreicht werden oder wenn bisher 2-mal Geimpfte eine 3. Impfstoffdosis bekommen oder eine SARS-CoV-2-Infektion durchmachen.<sup>15</sup> Vergleichbare Ergebnisse liefert eine Studie an Krankenhausmitarbeitenden in einer Hamburger Klinik, die während der Omikron-Welle vom 17.01.–31.01.2022 durchgeführt wurde.<sup>16</sup> Die Untersuchung zeigte, dass die humorale Immunantwort bei Personen, die nach einer SARS-CoV-2-Infektion noch 2 Impfstoffdosen erhalten hatten bzw. bei denjenigen, die 3 COVID-19-Impfstoffdosen erhalten hatten, die höchsten Antikörperkonzentrationen gegen die RBD des Spikeproteins aufwies. Es wird geschlussfolgert, dass 3 SARS-CoV-2-Antigenexpositionen notwendig sind, um eine möglichst gute Immunantwort zu generieren. Untersuchungen haben gezeigt, dass Omikron-Durchbruchsinfektionen bei 2-mal mit einer mRNA-Impfstoffdosis vorgeimpften Personen zu einer robusten und sehr breiten B-Gedächtniszellantwort führt, die sich nicht nur gegen Omikron richtet sondern auch die Immunität gegen andere bisher zirkulierende VoC verbessert. Die Neutralisationskapazität umfasst nicht nur die Omikron-Variante, sondern schließt auch andere VoC mit ein.<sup>17</sup>

Eine Studie aus dem Vereinigten Königreich untersuchte den Unterschied des Impfschutzes bei Personen mit COVID-19-Auffrischimpfung (3-maliger Impfung) mit und ohne vorangegangener SARS-CoV-2-Infektion.<sup>18</sup> Die Vakzineeffektivität (VE) betrug nach Auffrischimpfung ohne vorangegangener Infektion 62 % (95 % Konfidenzintervall (KI): 41–75) und bei Personen nach Auffrischimpfung und zusätzlich vorangegangener Infektion 71 % (95 % KI: 56–82). Obwohl der Unterschied nicht signifikant ist, lässt sich hieraus ein gewisser Vorteil von zusätzlichen Impfungen ableiten, auch wenn bereits 3 Antigenkontakte (inkl. Infektion) stattgefunden haben.

In einer israelischen Studie wurden die Infektionsraten bei zuvor Infizierten und zuvor Geimpften im Zeitraum von August bis September 2021 vergli-

chen, um die Schutzdauer der natürlich erworbenen Immunität und der hybriden Immunität zu vergleichen.<sup>19</sup> Bei **Ungeimpften mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion** stieg die Infektionsrate von 10,5 pro 100.000 Risikotage 4–6 Monate nach Infektion auf 30,2 nach mehr als 1 Jahr. Bei Personen, die **nach der SARS-CoV-2-Infektion 1-malig geimpft** worden waren, stieg die Rate von 3,7 bei <2 Monate zurückliegender Impfung auf 11,6 bei >6 Monate zurückliegender Impfung an. Bei **ausschließlich Grundimmunisierten** stieg die Rate von 21,1 bei <2 Monate zurückliegender Impfung auf 88,9 bei >6 Monate zurückliegender Impfung an. Weiterhin wurden die adjustierten Raten bestätigter SARS-CoV-2-Infektion in den Subgruppen „genesen nach SARS-CoV-2-Infektion“, „genesen und dann geimpft“ sowie „geimpft und dann genesen“ zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem letzten Ereignis bestimmt. Im Zeitraum von 4–5 Monaten nach dem letzten Ereignis unterschieden sich die Infektionsraten in den 3 Gruppen kaum („Genesene“: 10,5 (95% KI: 8,8–12,4), „genesen und dann geimpft“: 10,3 (95% KI: 9,4–11,4), „geimpft und dann genesen“: 12,8 (95% KI: 9,9–16,6) pro 100.000 Risikotage). Wenn das letzte Ereignis 6–8 Monate zurücklag, stiegen die Raten leicht an und betragen 14,0 (95% KI: 13,3–14,8), 11,6 (95% KI: 10,0–13,5) und 17,2 (95% KI: 15,2–19,2). Diese Raten waren deutlich niedriger als die bei 2-fach-Geimpften ohne zurückliegender Infektion, wenn die 2. Impfstoffdosis 4–5 Monate (69,2; 95% KI: 68,8–69,8) bzw. 6–8 Monate (88,9; 95% KI: 88,3–89,6) zurücklag. Nach einer Auffrischimpfung wurde der Immunschutz wiederaufgebaut und die Rate ging auf 8,2 (95% KI: 8,0–8,5) ab 2 Monate nach Auffrischimpfung zurück. Unabhängig vom Abstand zum letzten Ereignis betrug die Rate schwerer COVID-19-Erkrankungen bei ≥60-Jährigen 0,6 für die Subgruppe „Genesene“, 0,5 für die Subgruppe „genesen und dann geimpft“ und 1,1 für die Subgruppe „geimpft und dann genesen“, 4,6 für die 2-fach Geimpften und 0,4 für die Personen nach Auffrischimpfung.

Die Studienlage zur hybriden Immunität aus Beobachtungsstudien ist in [Tabelle 1](#) zusammengefasst. Hier wird der Schutz vor SARS-CoV-2-Reinfektion (jegliche SARS-CoV-2-Infektion, symptomatische SARS-CoV-2-Infektion und SARS-CoV-2-assoziierte

Hospitalisierung) nach vorangegangener Infektion und die VE nach 2-maliger Impfung sowie nach durchgemachter Infektion und 1, 2 bzw. 3 Impfungen dargestellt.<sup>18,21–24</sup>

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der auf Basis der Immunmarker anzunehmende Schutz von Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion von einer zusätzlichen Impfstoffdosis profitiert und die Immunantwort bei zukünftigen Expositionen gegenüber SARS-CoV-2 im Vergleich zur Immunantwort von ausschließlich Geimpften stärker ist und auch breiter ausfällt. Die Kombination einer natürlich erworbenen Immunität und einer Vakzine-induzierten Immunität wird als hybride Immunität bezeichnet.<sup>20</sup> Die natürliche Immunität und Impfstoff-induzierte Immunität nutzen zwei unterschiedliche Wege des Immunsystems, die sich synergistisch ergänzen.

### 3. Fazit und Empfehlung

Wie auch bei anderen Totimpfstoffen sind zur Erreichung eines guten Impfschutzes bei der Impfung gegen die SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19 in der Regel 3 Impfstoffdosen notwendig. Ein vollständiger Impfschutz wird durch die Verabreichung von 2 Impfstoffdosen in einem Impfabstand von wenigen Wochen und einer anschließenden 3. Impfstoffdosis nach einem verlängerten Impfintervall von mehreren Monaten erreicht.

Personen, die eine laborbetätigte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, entwickeln eine Immunität gegenüber SARS-CoV-2, die sie in der Regel über mehrere Monate vor einer erneuten Infektion schützt. Dieser Schutz ist jedoch nicht dauerhaft und insbesondere nach dem Auftreten der Omikron-Virusvariante häufen sich Reinfektionen bei ehemals SARS-CoV-2-Infizierten. Inzwischen gibt es auch bereits Berichte über Reinfektionen mit derselben Variante nach Erstinfektionen mit der Omikron-Variante. Die STIKO geht davon aus, dass eine durchgemachte symptomatische oder asymptomatische Infektion mit SARS-CoV-2 nicht ausreicht, um spätere COVID-19-Erkrankungen zu verhindern. Vielmehr haben immunologische Untersuchungen und klinische Beobachtungsstudien ergeben, dass ein solider Schutz vor Infektion und

AutorIn	Land	Studien- design	Studienzeit- raum	Altersgruppe (Jahren)	Teilneh- mende	Endpunkt	Impfstoff (GI)	Virus- variante	Schutz vor SARS- CoV-2- Reinfektion nach vorangegan- gener Infektion (95 % KI)	VE nach SARS- CoV-2- Infektion und 2 Impfungen (95 % KI)	VE nach SARS- CoV-2- Infektion und 1 Impfung (95 % KI)	VE nach SARS- CoV-2- Infektion und 2 Impfungen (95 % KI)	VE nach SARS- CoV-2- Infektion und 3 Impfungen (95 % KI)
Grant, 2021 <sup>21</sup>	Frank- reich	Fall- Kontroll- Studie	23.05.2021 – 13.08.2021	Median: 38 Jahre	8.168	Symptomatische SARS-CoV-2- Infektion	mRNA- Impfstoff	Delta	74 (58–84)	85 (78–90)	96 (87–99)		
UK-Health Agency, 2022 <sup>18</sup>	UK	Kohorten- studie (Kranken- haus- personal)	01.12.2021 – 04.01.2022	NA	18.464	jegliche SARS- CoV-2-Infektion (asymptomatisch & symptomatisch)	NA	Omikron	44 (4–67)	60 (36–75)	71 (56–82)		
Andeweg, 2022 <sup>22</sup>	Nieder- lande	Fall- Kontroll- Studie	22.11.2021 – 19.01.2022	≥ 18	387.996	jegliche SARS- CoV-2-Infektion (asymptomatisch & symptomatisch)	Comirnaty > Spikevax > Vaxzevria > Janssen	Delta Omikron	78 (76–80) 25 (21–29)	76 (75–76) 33 (31–35)	95 (94–95) 58 (55–61)	97 (94–98) 76 (72–79)	
Smid, 2022 <sup>23</sup>	Tsche- chien	Kohorten- studie	07.12.2021 – 13.02.2022	≥ 0	8.380.424	jegliche SARS- CoV-2-Infektion (asymptomatisch & symptomatisch) SARS-CoV-2- assoziierte Hospitalisierung	Comirnaty > Spikevax > Vaxzevria > Janssen	Delta Omikron Delta Omikron	93 (91–94) 69 (68–69) 100 (nk) 87 (73–94)	73 (72–74) 43 (42–44) 75 (68–80) 45 (29–57)	97 (94–98) 86 (85–88) 100 (nk) 72 (0–96)	100 (nk) 82 (72–89) 100 (nk) 93 (49–99)	
Altara- wanah, 2022 <sup>24</sup>	Katar	Fall- Kontroll- Studie	23.12.2021 – 21.02.2022	32 (20–42) 28 (9–37) 32 (20–42) 28 (9–37)	50.550 26.300 50.550 26.300	Symptomatische SARS-CoV-2- Infektion SARS-CoV-2- assoziierte Hospitalisierung	Comirnaty Spikevax Comirnaty Spikevax	Omikron	51 (45–56) 52 (47–57) 72 (16–90) 91 (61–98)	0 (–6–5) 2 (–5–8) 74 (61–82) 66 (38–82)	56 (52–59) 52 (46–57) 94 (81–98) 100 (nk)	76 (72–80) 79 (66–88) 100 (nk) 100 (nk)	

**Tab. 1 |** Beobachtungsstudien zum Schutz vor SARS-CoV-2 nach vorangegangener Infektion und zur Vakzineffektivität (VE) nach SARS-CoV-2-Infektion in Kombination mit COVID-19-Impfstoffen. NA = nicht angegeben; nk = nicht kalkulierbar; GI = Grundimmunisierung, KI = Konfidenzintervall

Infektions- bzw. Impfanamnese					Weiteres Vorgehen bei der COVID-19-Immunisierung		
1. Ereignis	2. Ereignis	Abstand zw. 1. u. 2. Ereignis	3. Ereignis	Abstand zw. 2. u. 3. Ereignis	Grundimmunisierung <sup>3</sup>	Auffrischimpfung <sup>3</sup>	
SARS-CoV-2-Infektion	–	–	–	–	Bei <b>PCR-Nachweis</b> <sup>1</sup> 1 Impfstoffdosis in der Regel 3 Monate <sup>2</sup> nach Infektion; Bei <b>serologischem Nachweis</b> <sup>1</sup> 1 Impfstoffdosis im Mindestabstand von 4 Wochen zur Labordiagnose	Auffrischimpfung nach den bestehenden Empfehlungen	
	SARS-CoV-2-Infektion	< 3 Monate	–	–	1 Impfstoffdosis in der Regel 3 Monate <sup>2</sup> nach der 2. mittels PCR nachgewiesenen Infektion		
		≥ 3 Monate	–	–	Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig		
			SARS-CoV-2-Infektion	< 3 Monate			
	SARS-CoV-2-Infektion <sup>5</sup>	≥ 3 Monate					
	1. Impfstoffdosis	< 4 Wochen	–	–	–		Eine weitere Impfstoffdosis in der Regel ≥ 3 Monate nach der 1. Impfstoffdosis <sup>6</sup>
		≥ 4 Wochen	–	–	–		Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig
		< 4 Wochen	–	2. Impfstoffdosis	< 3 Monate		
		≥ 4 Wochen	–	2. Impfstoffdosis	≥ 3 Monate		
		–	–	–	–		
1. Impfstoffdosis	SARS-CoV-2-Infektion	< 4 Wochen	–	–	Bei <b>PCR-Nachweis</b> <sup>1</sup> 1 Impfstoffdosis in der Regel 3 Monate <sup>2</sup> nach Infektion; Bei <b>serologischem Nachweis</b> <sup>1</sup> 1 Impfstoffdosis im Abstand von 4 Wochen zur Labordiagnose	Auffrischimpfung nach den bestehenden Empfehlungen	
		≥ 4 Wochen	–	–	–		
	2. Impfstoffdosis	≥ 3 bzw. ≥ 4 Wochen <sup>4</sup>	–	SARS-CoV-2-Infektion	< 3 Monate	Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig	Auffrischimpfung nur für Personen, die eine Indikation für eine 2. Auffrischimpfung haben <sup>7</sup>
		–	–	–	≥ 3 Monate		

In Tabelle 7 wurde am 29.06.2022 eine Formulierung korrigiert.

**Tab. 2 |** Empfehlungen zum weiteren Vorgehen hinsichtlich der COVID-19-Immunisierung bei verschiedenen Impf- und Infektionsanamnesen von immungesunden Personen (Stand 18.05.2022).

**1** Der Nachweis einer gesicherten, durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion kann durch direkten Erregernachweis (PCR) zum Zeitpunkt der Infektion oder durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern erfolgen, die eine durchgemachte Infektion beweisen. Die labordiagnostischen Befunde sollen in einem nach der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) arbeitenden oder nach DIN EN ISO 15189 akkreditierten Labor erhoben worden sein. **2** Die Gabe der Impfstoffdosis ist bereits ab 4 Wochen nach Ende der COVID-19-Symptome möglich, um rasch einen verbesserten Impfschutz aufzubauen. Ein längerer Impfabstand erscheint dagegen für die Höhe und Dauer des Impfschutzes vorteilhaft. **3** Für die 2. Impfstoffdosis der Grundimmunisierung soll grundsätzlich der Impfstoff verwendet werden, mit dem die Impfserie begonnen wurde. Für die Auffrischimpfung soll ein mRNA-Impfstoff verwendet werden. Wurde die Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff durchgeführt, so soll zur Auffrischimpfung grundsätzlich der mRNA-Impfstoff verwendet werden, der bei der Grundimmunisierung zu Anwendung kam. Wenn dieser nicht verfügbar ist, kann bei ≥ 30-Jährigen der jeweils andere mRNA-Impfstoff verwendet werden. Die STIKO betrachtet in der Altersgruppe ≥ 30 Jahre die beiden mRNA-Impfstoffe als gleichwertig. **4** In Abhängigkeit vom für den jeweiligen Impfstoff zugelassenen Impfintervall für die Grundimmunisierung: ≥ 3 Wochen (Comirnaty und Nuvaxovid) oder ≥ 4 Wochen (andere COVID-19-Impfstoffe). **5** Zum Erreichen einer hybriden Immunität wird auch Personen, die 3 oder mehr SARS-CoV-2-Infektionen durchgemacht haben, die Auffrischimpfung empfohlen. **6** Eine weitere Impfstoffdosis ist in diesem Fall aufgrund der kürzlich durchgemachten Infektion in einem Abstand von ≥ 3 Monate nach der 1. Impfstoffdosis empfohlen. **7** Personen ≥ 70 Jahre, Personen ≥ 5 Jahre mit Immundefizienz, BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe, Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solchen mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt.

schwerer Erkrankung durch SARS-CoV-2-Varianten erst durch eine mehrmalige Auseinandersetzung mit dem Spikeprotein von SARS-CoV-2 zu erlangen ist. Dies kann durch eine 3-malige Impfung oder durch eine Kombination von natürlicher Infektion und Impfung (hybride Immunität) erreicht werden.

Daher sollen auch Personen mit einer oder mehreren zurückliegenden SARS-CoV-2-Infektionen geimpft werden. Die chronologische Abfolge des Auftretens der drei immunologischen Ereignisse (SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Impfung) ist dabei wahrscheinlich unerheblich. **Zwischen den jeweiligen Ereignissen muss jedoch ein zeitlicher Mindestabstand bestehen, damit diese als getrennte, immunologisch wirksame Ereignisse bewertet werden können.** Folgende Grundregeln sollten beachtet werden:

1. Der Mindestabstand **zwischen der 1. und der 2. Impfung** beträgt 3 (Comirnaty, Nuvaxovid) bzw. 4 Wochen (andere COVID-19-Impfstoffe).
2. Zwischen **zwei aufeinanderfolgenden SARS-CoV-2-Infektionen** muss ein Abstand von >3 Monaten liegen.
3. Die STIKO empfiehlt seit Dezember 2021 (16. Aktualisierung), zwischen einer durchgemachten **SARS-CoV-2-Infektion und einer nachfolgenden COVID-19-Impfung** einen Abstand von >3 Monaten einzuhalten. Im Falle einer Unterschreitung dieses Abstands sind Infektion und Impfung nur dann als getrennte immunologische Ereignisse zu werten, wenn mindestens ein Abstand von 4 Wochen bestand. Die gleiche Regel gilt für das Auftreten einer SARS-CoV-2-Infektion nach COVID-19-Impfung.
4. Der Mindestabstand zwischen **2. und 3. Ereignis** beträgt 3 Monate.
5. Wird der Mindestabstand zwischen zwei Ereignissen unterschritten, wird in der Regel nur das spätere Ereignis als immunologisch wirksames Ereignis gewertet.
6. Zum Erreichen einer bestmöglichen Immunität (hybriden Immunität) wird auch ungeimpften Personen, die drei oder mehr SARS-CoV-2-Infektionen durchgemacht haben, eine Auffrischimpfung empfohlen.

Basierend auf diesen **Grundregeln** ist in der folgenden Tabelle 2 für verschiedene Impf- und Infektionsanamnesen (linke Spalten) das weitere Vorgehen mit den jeweils nötigen Immunisierungen (rechte Spalten) zusammengefasst. **Die STIKO weist ausdrücklich darauf hin, dass es sich bei den dargestellten Impf- und Infektionsanamnesen um Fallkonstellationen und nicht etwa um Empfehlungen handelt, wie Infektionen mit Impfungen zu kombinieren sind.**

Bei **Personen mit Immundefizienz (ID)**, die eine gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, muss im Einzelfall entschieden werden, wie viele weitere Impfstoffdosen für einen optimalen Schutz notwendig sind. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der ID ab.

## Literatur

- 1 Rössler A, Riepler L, Bante D, Laer Dv, Kimpel J. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals. Als preprint vom 11.12.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.08.21267491v1> (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). medRxiv.
- 2 Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, Cossmann A, Rocha C, Kempf A, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization – implications for control of the COVID-19 pandemic. Preprint vom 13.12.2021, online verfügbar unter <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.12.472286v1.full.pdf> (zuletzt abgerufen am 17.12.2021). bioRxiv.
- 3 Frieman M, Harris AD, Herati RS, Krammer F, Mantovani A, Rescigno M, et al. SARS-CoV-2 vaccines for all but a single dose for COVID-19 survivors. EBioMedicine. 2021;68.
- 4 Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. N Engl J Med. 2021;384(14):1372-4.
- 5 Saadat S, Tehrani ZR, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in health care workers previously infected with SARS-CoV-2. JAMA. 2021;325(14):1467-9.
- 6 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.
- 7 Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, Finkin S, Viant C, Gaebler C, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. Nature. 2021;595(7867):426-31.
- 8 Schmidt F, Weisblum Y, Rutkowska M, Poston D, DaSilva J, Zhang F, et al. High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape. Nature. 2021;600(7889):512-6.
- 9 Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Nature. 2021.
- 10 Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. Science. 2021.
- 11 Stamatatos L, Czartoski J, Wan Y-H, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Science. 2021;372(6549):1413-8.
- 12 Abbasi J. Study suggests lasting immunity after COVID-19, with a big boost from vaccination. JAMA. 2021;326(5):376-7.
- 13 Ibarondo FJ, Hofmann C, Ali A, Ayoub P, Kohn DB, Yang OO, et al. Previous Infection Combined with Vaccination Produces Neutralizing Antibodies with Potency against SARS-CoV-2 Variants. mBio. 2021;12(6):e02656-21.
- 14 Gazit S, Shlezinger R, Perez G, Lotan R, Peretz A, Ben-Tov A, et al. Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections; preprint vom 25.08.2022 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262415v1>, (zuletzt aufgesucht am 04.02.2022). medRxiv.
- 15 Wratil PR, Stern M, Priller A, Willmann A, Almanzar G, Vogel E, et al. Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. Nat Med. 2022:1-8.
- 16 Brehm TT, Ullrich F, Thompson M, Küchen J, Schwinge D, Spier A, et al. Three separate spike antigen exposures by COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection elicit strong humoral immune responses in healthcare workers. Preprint vom 08.03.2022 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.06.22271718v1> (zuletzt aufgesucht am 21.04.2022). medRxiv.
- 17 Quandt J, Muik A, Salisch N, Lui BG, Lutz S, Krueger K, et al. Omicron breakthrough infection drives cross-variant neutralization and memory B cell formation. Preprint vom 01.04.2022 online verfügbar unter <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.04.01.486695v1.abstract> (zuletzt aufgesucht am 21.04.2022). bioRxiv. 2022.
- 18 UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 34, 14 January 2022; online

verfügbar unter [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1046853/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1046853/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf) (zuletzt aufgesucht am 31.01.2022).

- 19 Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Ash N, et al. Protection and waning of natural and hybrid COVID-19 immunity. Preprint vom 05.12.2021 online verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.04.21267114v1>; (zuletzt aufgesucht am 03.02.2022). medRxiv.
- 20 Crotty S. Hybrid immunity. *Science*. 2021;372(6549):1392-3.
- 21 Grant R, Charmet T, Schaeffer L, Galmiche S, Madec Y, Von Platen C, et al. Impact of SARS-CoV-2 Delta variant on incubation, transmission settings and vaccine effectiveness: Results from a nationwide case-control study in France. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;13:100278.
- 22 Andeweg SP, de Gier B, Eggink D, van den Ende C, van Maarseveen N, Ali L, et al. Protection of COVID-19 vaccination and previous infection against Omicron BA. 1 and Delta SARS-CoV-2 infections, the Netherlands, 22 November 2021-19 January 2022. Preprint vom 08.02.2022 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.06.22270457v2> (zuletzt aufgesucht am 21.04.2022). medRxiv.
- 23 Šmíd M, Berec L, Májek O, Pavlík T, Jarkovský J, Weiner J, et al. Protection by vaccines and previous infection against the Omicron variant of SARS-CoV-2. Preprint vom 25.02.2022 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.24.22271396v1> (zuletzt aufgesucht am 21.04.2022). medRxiv.
- 24 Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, et al. Effect of prior infection, vaccination, and hybrid immunity against symptomatic BA.1 and BA.2 Omicron infections and severe COVID-19 in Qatar. Preprint vom 22.03.2022 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.22.22272745v1> (zuletzt aufgesucht am 21.04.2022). medRxiv.

## Autorinnen und Autoren

<sup>a)</sup> Dr. Judith Koch | <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-Geschaefsstelle@rki.de](mailto:STIKO-Geschaefsstelle@rki.de)

## Vorgeschlagene Zitierweise

Koch J, 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: Wissenschaftliche Begründung zur COVID-19-Impfempfehlung der STIKO für Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und bisher unvollständiger Immunisierung  
*Epid Bull* 2022;21:44-51 | DOI 10.25646/10068.2

(Dieser Artikel ist online vorab am 24. Mai 2022 erschienen.)

## 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.