

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Aktualisierung der Empfehlung der COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff

1.	Hintergrund	15
2.	Impfziele	16
3.	Epidemiologie von COVID-19 und Impfquoten in Deutschland	16
3.1.	SARS-CoV-2-Fallzahlen, Hospitalisierungen und Todesfälle	16
3.2.	Auslastung der Intensivstationen	17
3.3.	Impfquoten auf Basis des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM)	19
4.	Schutzdauer nach Grundimmunisierung oder SARS-CoV-2-Infektion	19
4.1.	Studien zur Schutzdauer nach COVID-19-Impfung	19
4.2.	COVID-19-Impfdurchbrüche in Deutschland	23
4.3.	Studien zur Schutzdauer nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion	23
5.	Reduktion der Transmission durch COVID-19-Impfstoffe	25
6.	Impact der Auffrischimpfung	27
6.1.	Impact auf Basis von epidemiologischen Studien aus Israel	27
6.2.	Impact der Auffrischimpfung auf Basis von Modellierungsergebnissen	29
7.	Verfügbare Impfstoffe für die Auffrischimpfung	30
7.1.	Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	30
7.2.	Spikevax (Moderna)	31
7.2.1.	Immunogenität (Wildtypstamm Wuhan und VOC Delta)	32
7.2.2.	Sicherheit	33
7.3.	Heterologe Auffrischimpfung mit mRNA-Impfstoffen	34
8.	Akzeptanz der Auffrischimpfung	36
9.	Fazit und Impfempfehlung	36
	Literatur	39

1. Hintergrund

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat im September und Oktober 2021 in der **11. und 12. Aktualisierung** ihrer Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-) Impfempfehlung **erste Empfehlungen zur Auffrischimpfung** gegeben. Mit dem Ziel, schwere Verläufe und Tod durch COVID-19 in der Bevölkerung Deutschlands so weit wie möglich zu reduzieren, wurde zuerst die Auffrischimpfung für **Menschen mit Immundefizienz, Personen ≥ 70 Jahre sowie für BewohnerInnen und Betreute in Einrichtungen der Pflege für alte Menschen** empfohlen. Nach Einschätzung der STIKO ist die Auffrischimpfung in diesen Bevölkerungsgruppen besonders dringlich, da der Schutz durch die Grundimmunisierung – insbesondere im hohen Alter – mit der Zeit nachlässt und für die Prävention schwerer COVID-19-Verläufe durch die dominierende Delta-Variante von SARS-CoV-2 eine effiziente Immunantwort notwendig ist. Des Weiteren empfahl die STIKO eine Auffrischimpfung auch für das **Personal in medizinischen Einrichtungen, für Pflegepersonal und andere Tätige in Einrichtungen der Pflege**, da dort sowohl die Expositionsfähigkeit und auch der Anteil vulnerabler Personen besonders hoch ist, so dass auch eine SARS-CoV-2-Transmission unbedingt vermieden werden muss. Eine Auffrischimpfung soll entsprechend der Zulassung bei immunkompetenten Personen in der Regel sechs Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung erfolgen. Die konkreten Empfehlungen zur Auffrischimpfung für Personen mit Immundefizienz wurden bereits in der [11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO](#) ausführlich dargestellt.

Seit Mitte Oktober 2021 ereignet sich in Deutschland die **4. SARS-CoV-2-Infektionswelle** der Pandemie. Die exponentiell ansteigenden Infektionszahlen führten bereits Anfang November 2021 zu einer hohen Auslastung der Intensivstationen. Betroffen sind neben ungeimpften Erwachsenen insbesonde-

re immunkompromittierte Menschen, bei denen die durchgeführte Grundimmunisierung infolge eines hohen Alters oder einer iatrogenen Immunsuppression an Wirkung verloren hat oder von vornherein unzureichend war. Für eine Kontrolle der SARS-CoV-2-Transmission und der hohen Erkrankungszahlen in der Bevölkerung ist es zwingend notwendig, dass die bisher ca. 15 Millionen ungeimpften Erwachsenen geimpft werden.¹

Die STIKO hat untersucht, ob mit einer Ausweitung der Auffrischimpfung das Ziel, die Transmissionsraten zu senken und das exponentielle Wachstum der SARS-CoV-2-Infektionen zu reduzieren, erreicht werden kann. Zusätzlich evaluiert sie die Notwendigkeit von Auffrischimpfungen bei Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben.

2. Impfziele

Neben den schon bisher geltenden Impfzielen für die COVID-19-Auffrischimpfung (i. e. Verhinderung von schweren Verläufen und Tod durch COVID-19, Schutz von Personen mit besonders hohem arbeits-

bedingtem SARS-CoV-2-Expositionsrisiko, sowie Verhinderung der SARS-CoV-2-Transmission in Umgebungen mit hohem Anteil vulnerabler Personen und in Umgebungen mit hohem Ausbruchspotenzial) soll zusätzlich die SARS-CoV-2-Transmission in der gesamten Bevölkerung reduziert werden. Durch dieses zusätzliche Impfziel sollen die gegen SARS-CoV-2 gerichtete Immunität in der Bevölkerung verbessert werden, die COVID-19-Erkrankungen reduziert werden und die 4. Infektionswelle abgeschwächt werden.

3. Epidemiologie von COVID-19 und Impfquoten in Deutschland

3.1 SARS-CoV-2-Fallzahlen, Hospitalisierungen und Todesfälle

Im Rahmen der COVID-19-Pandemie sind bis Mitte November über 5 Mio. laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektionen an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt worden. Die 4. Infektionswelle begann mit steigenden COVID-19-Fallzahlen bereits Anfang Juli 2021 (Meldewoche (MW) 27). Ab Anfang September

Anzahl übermittelter COVID-19-Fälle

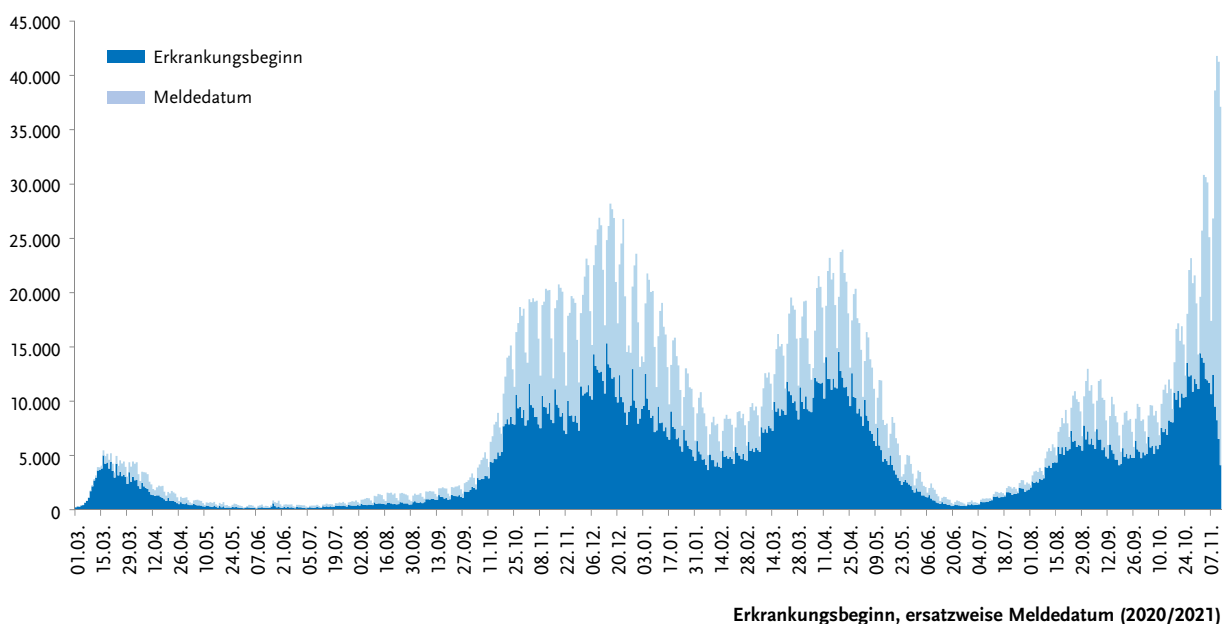


Abb. 1 | Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle nach Tag des Erkrankungsbeginns, ersatzweise nach Tag der Meldung (Fälle mit Erkrankungsbeginn oder Meldewoche seit 1.03.2020 (Datenstand 17.11.2021))

Geschlecht	Altersgruppe (in Jahren)										Gesamt
	0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	≥90	
männlich	6	9	69	216	608	2.516	6.343	12.896	22.092	7.076	51.831
weiblich	12	8	37	105	300	1.029	2.821	7.393	21.163	13.428	46.296
gesamt	18	17	106	321	908	3.545	9.164	20.289	43.255	20.504	98.127
Anteil von Gesamt	0,02%	0,02%	0,1%	0,3%	0,9%	3,7%	9,5%	21%	45%	21%	100%

Tab. 1 | Übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Altersgruppe und Geschlecht (Stand: 17.11.2021)

2021 zeigte sich ein kurzfristiger Rückgang, dem eine kurze Phase stabiler Inzidenzen folgte. Seit Ende September liegt der 7-Tage-R-Wert fortlaufend über 1 und seit Mitte Oktober (38. MW) steigen die Fallzahlen kontinuierlich weiter an. Der Gipfel des rasanten Wachstums der COVID-19-Fallzahlen ist bis Mitte November (46. MW) noch nicht erreicht (s. Abb. 1). Aktuell werden täglich mehr als 50.000 SARS-CoV-2-Fälle an das RKI übermittelt. Die 4. Infektionswelle wird nahezu ausschließlich von der Delta-Virusvariante bestimmt; seit Mitte August (32. MW) beträgt der Anteil von Delta an allen sequenzierten SARS-CoV-2-Virusvarianten > 99 %.

Am 25.11.2021 betrug die bundesweite 7-Tage-Inzidenz 420/100.000 Einwohner. Die 7-Tagesinzidenz in den Bundesländern Sachsen, Thüringen, Bayern und Baden-Württemberg liegt seit mehreren Wochen sehr deutlich über dem bundesweiten Durchschnitt. Die niedrigsten 7-Tagesinzidenzen werden derzeit aus Schleswig-Holstein, Bremen, Niedersachsen und dem Saarland gemeldet. Am 25.11.2021 lag die 7-Tage-Inzidenz in den Bundesländern zwischen 153/100.000 in Schleswig-Holstein und 1.075/100.000 Einwohnern in Sachsen.

Bis zum 17.11.2021 sind $n=98.127$ COVID-19-Todesfälle an das RKI übermittelt worden (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspkte.xlsx?__blob=publicationFile) (s. Tab. 1). Davon betrafen 86 % ($n=84.048$) Personen im Alter ≥ 70 Jahren; darunter war mehr als die Hälfte der Todesfälle ($n=43.255$) 80–89 Jahre alt und knapp ein Viertel ($n=20.504$) ≥ 90 Jahre alt. Bisher sind dem RKI $n=35$ Todesfälle an COVID-19 bei < 20-Jährigen übermittelt worden. Bei $n=21$ lagen Angaben zu relevanten Vorerkrankungen vor. Zum Teil ist die Prüfung der Todesursache in dieser

Altersgruppe noch nicht abgeschlossen, so dass es noch zu Veränderungen der Anzahl der registrierten Todesfälle an COVID-19 kommen kann.

Als Hinweis für eine schwere COVID-19-Erkrankung werden in den Surveillance-Daten die Fälle betrachtet, die im Rahmen der COVID-19-Erkrankung als hospitalisiert gemeldet werden. Die Inzidenz der COVID-19-Hospitalisierungen nimmt seit Anfang Oktober 2021 (39. MW) in allen Altersgruppen zu. Besonders deutlich ist die kontinuierliche Zunahme der schweren COVID-19-Erkrankungen bei den ≥ 70 -Jährigen (s. Abb. 2).

3.2 Auslastung der Intensivstationen

Seit April 2020 erfasst das Register der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) täglich die kurzfristig verfügbaren und belegten Behandlungskapazitäten in der Intensivmedizin für Erwachsene von etwa 1.300 Akutkrankenhäusern in Deutschland. Nach Angaben des DIVI-Intensivregisters wurden mit Stand vom 18.11.2021 $n=3.431$ Personen mit einer COVID-19-Diagnose intensivmedizinisch behandelt. Zu diesem Zeitpunkt waren nahezu zwei Drittel (64,4 %) der PatientInnen ≥ 60 Jahre alt, 29,1 % 40–59 Jahre alt und 6,6 % 18–39 Jahre alt (<https://www.intensivregister.de/#/aktuelle-lage/altersstruktur>).

Eine invasive Beatmung war bei $n=1.733$ (51%) dieser PatientInnen erforderlich. Im Tagesreport vom 18.11.2021 wurde berichtet, dass aktuell $n=376$ Plätze zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) belegt und $n=344$ verfügbar sind. Im DIVI-Register zeichnet sich über die letzten Wochen seit Anfang Oktober ein kontinuierlicher Anstieg der Fälle mit COVID-19-Diagnose auf Intensivstationen ab. Inner-

COVID-19-Hospitalisierungen/100.000

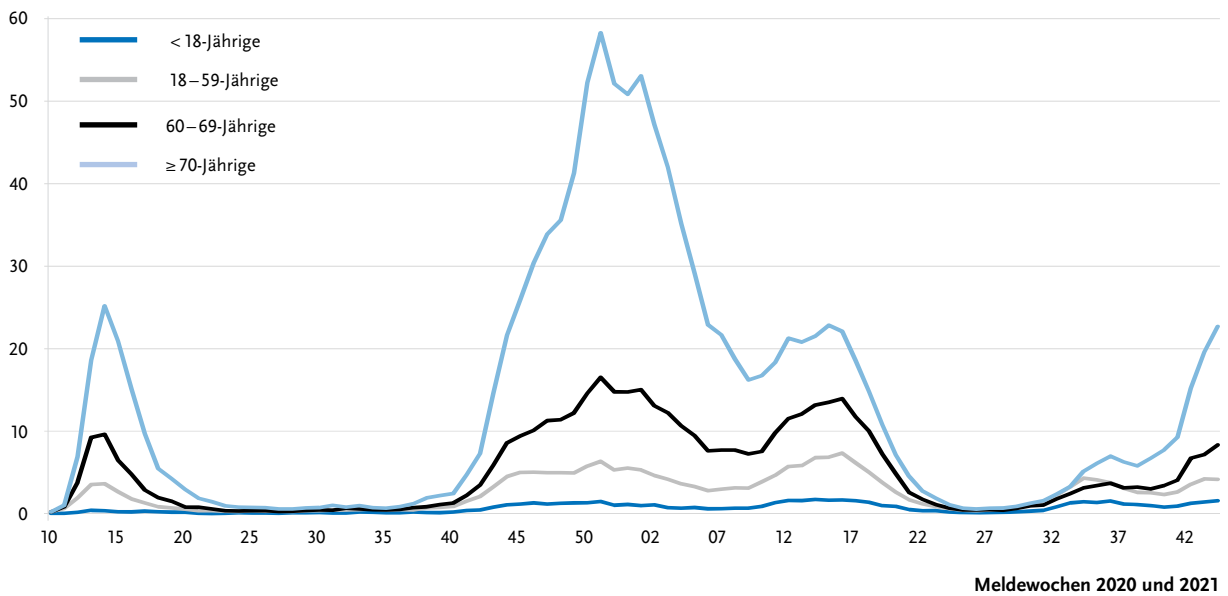


Abb. 2 | Inzidenz der übermittelten COVID-19-Hospitalisierungen nach Meldewoche (MW) und Altersgruppe für den Zeitraum MW 10/2020 bis MW 43/2021 (Stand: 17.11.2021)

ITS-COVID-19-Fälle

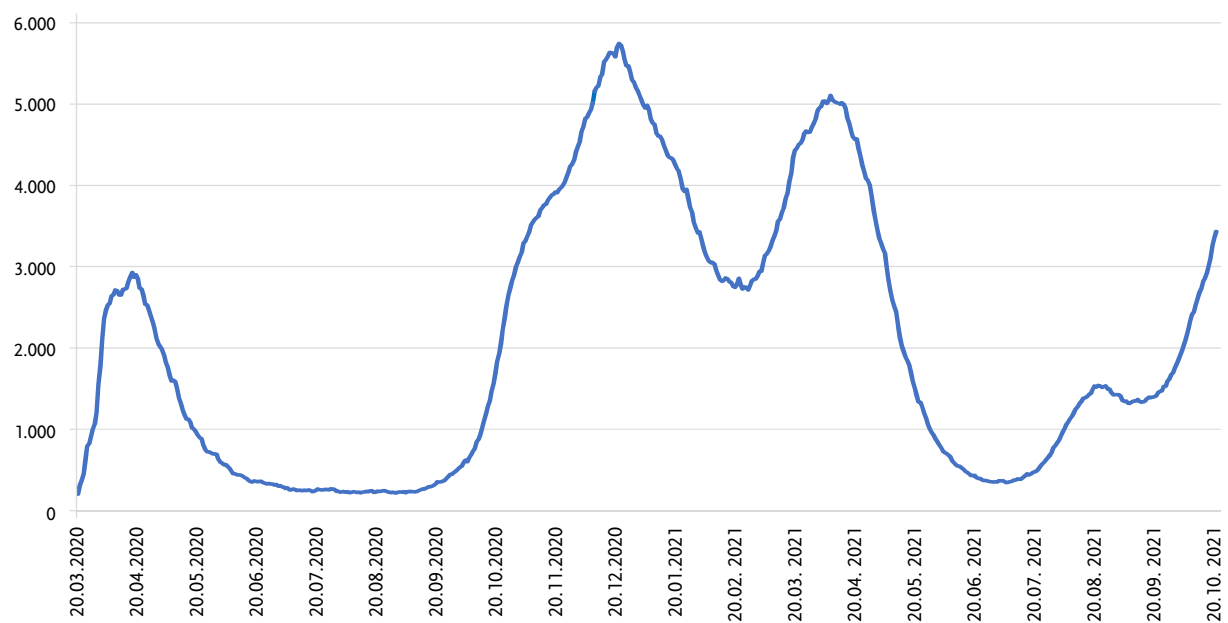


Abb. 3 | Anzahl im Register der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) gemeldeter intensivmedizinisch behandelter COVID-19-Fälle des jeweiligen Beobachtungstages (Stand 18.11.2021, 12:15 Uhr).

halb der Woche vom 12.11.–18.11.2021 gab es eine Zunahme um $n=579$ Personen (s. Abb. 3). Der Anteil der COVID-19-Belegungen an allen betreibbaren Intensivbetten für Erwachsene lag am 18.11.2021 bei 15,3 %.

3.3 Impfquoten auf Basis des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM)

Angaben zu den Impfquoten in Deutschland liefern das Digitale Impfquotenmonitoring (DIM) zur COVID-19-Impfung² und die Ergebnisse von Befragungen spezifischer Bevölkerungsgruppen. 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. Die im DIM berichteten Impfquoten sind als Mindest-Impfquoten zu verstehen.

Von den bis einschließlich 14.11.2021 ausgelieferten Impfstoffdosen waren bis zum 16.11.2021 insgesamt 94% verimpft worden. Für die jeweiligen Impfstoffe lag der Anteil der verabreichten Dosen bei 95% für Comirnaty (BioNTech/Pfizer), 96% für Spikevax (Moderna), 88% für Vaxzevria (AstraZeneca) und bei 71% für die COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen Cilag International).

Auf Basis der übermittelten Daten wurden bis einschließlich 16.11.2021 (Datenstand 17.11.2021) insgesamt 115.656.735 COVID-19-Impfungen in Deutschland verabreicht; 58.366.685 Menschen (70,2% der gesamten Bevölkerung) sind mindestens einmal geimpft und 56.281.229 Menschen (67,7%) sind vollständig grundimmunisiert. Darüber hinaus erhielten bisher 4.368.783 (5,3%) Menschen eine Auffrischimpfung. In der 45. KW wurden insgesamt 1.761.115 verabreichte Impfungen registriert. Bei Personen ≥ 60 Jahre betrug die Impfquote für die 1. Impfstoffdosis 87,0% und für die 2. Impfstoffdosis 85,8%, für die 18–59-Jährigen 73,3% und 74,6% und für die 12–17-Jährigen 49,8% und 44,7%. **Noch ohne Impfung sind rund 51% der 12–17-Jährigen, 27% in der Altersgruppe 18–59 Jahre und 13% in der Altersgruppe ab 60 Jahre; das entspricht einer Anzahl von ca. 17,6 Mio. Menschen ohne Impfung** (Stand: 17.11.2021; <https://impfdashboard.de/>).

4. Schutzdauer nach Grundimmunisierung oder SARS-CoV-2-Infektion

4.1 Studien zur Schutzdauer nach COVID-19-Impfung

Im Folgenden werden Studien zur Schutzdauer der verschiedenen Impfstoffe gegenüber unterschiedlichen Endpunkten (symptomatische COVID-19-Erkrankungen, COVID-19-bedingte Hospitalisierungen und COVID-19-bedingte Todesfälle) aufgeführt, die die Effektivität mindestens zeitweise im Zeitraum der Dominanz der Delta-Variante untersuchten.

Das Centers for Disease Control and Prevention (CDC) untersuchte im Rahmen einer Fall-Kontrollstudie im *test-negative*-Design die Effektivität von COVID-19-Impfstoffen zur Prävention einer **COVID-19-bedingten Hospitalisierung in den USA**.³ Eingeschlossen waren 3.689 (1.682 Fälle; 2.007 Kontrollen) immungesunde Erwachsene im Alter ≥ 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 Vakzineeffektivität (VE) für die einzelnen Impfstoffe wurde nach Adjustierung bzgl. Alter, Geschlecht, Aufnahmedatum, 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 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. 2). 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 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.⁴ 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 Impfschere bestehend aus 2 Impfstoffdosen hatten 2.025.292 Personen (38,7 %) mit Vaxzevria, 1.659.513 (31,7 %) mit Comirnaty und 124.934 (2,4 %) mit 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 % Konfidenzintervall [KI] 66,3–67,0) auf 47,3 % (95 % KI: 45,0–49,6) für Vaxzevria bzw. von 89,2 % (95 % KI: 89,6–90,0) auf 69,7 % (95 % KI: 68,7–70,5) für Comirnaty ab (s. Tab. 2). 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 gegen Hospitalisierungen über 20 Wochen nach der Impfung 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. 2). Die Wirksamkeit zur Verhinderung von COVID-19-bedingten Todesfällen 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). Die Daten zu Spikevax werden aufgrund der geringen Studiengröße und des kurzen Beobachtungszeitraums nicht berichtet.

Zwei weitere in den USA durchgeführte Studien, die die VE gegen den Endpunkt „jegliche Infektion“ zu verschiedenen Zeitpunkten nach Abschluss der Grundimmunisierung untersuchten, zeigten einen über die Zeit abnehmenden Impfschutz.^{5,6} Die **Kohortenstudie von Tartof et al.**⁵ analysierte in der Altersgruppe ≥ 12 Jahren die Wirksamkeit von Comirnaty im Zeitraum von einem Monat bis zu ≥ 5 Monaten nach Abschluss der Grundimmunisierung. In diesem Zeitraum war die VE von 88 % (95 % KI: 86–89) auf 47 % (95 % KI: 43–51) zurückgegangen⁵ (s. Tab. 2). Die Effektivität gegen Delta nahm im Zeitraum von ≥ 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]). Die **Studie von Fowlkes et al.**⁶ untersuchte bei Gesundheitspersonal die Wirksamkeit der drei in den USA zugelassenen Impfstoffe gemeinsam (Comirnaty, Spikevax, COVID-19-Vaccine Janssen) über einen Zeitraum von bis zu 150 Tagen. Hierbei zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Abnahme der VE im Bereich von ca. 10 %.⁶

In einer **retrospektiven Kohortenstudie** wurde die Impfstoffeffektivität gegenüber der Verhinderung von COVID-19 **in Schweden** untersucht.⁷ Anhand von nationalen Registerdaten wurden 1,68 Mio. geimpfte Personen, die 2-mal mit Vaxzevria, Spikevax oder Comirnaty geimpft worden waren, mit der gleichen Zahl Ungeimpfter hinsichtlich des Auftretens von symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen und hospitalisierten PatientInnen mit COVID-19-Erkrankungen im Zeitraum vom 12. Januar bis zum 4. Oktober 2021 verglichen. In einem mittleren Beobachtungszeitraum von 116 Tagen (Spanne 15–280 d) wurden $n = 27.918$ PatientInnen mit laborbestätigten **symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen** registriert. Bei Geimpften traten $n = 6.147$ (Inzidenz: 4,9/100.000) Fälle auf und bei Ungeimpften $n = 21.771$ (Inzidenz: 31,6/100.000). Die Impfstoffeffektivität von Comirnaty gegen symptomatische SARS-CoV-2-Infektion nahm im Zeitraum von 15–30 Tage bis 120–180 Tage nach Abschluss der Grundimmunisierung von 92 % (95 % KI: 92–93)

Autor	Land	Studien-design	Studien-zeitraum	Impfstoff	Endpunkt	Alters-gruppe	VE 1. Unter-suchungszeitpunkt	VE 2. Unter-suchungszeitpunkt	
Tartof ³	USA	Kohorten-studie	Dez. 2020–Aug. 2021	Comirnaty	Jegliche Infektion	≥12 Jahre	<120 Tage 93 % (85–97)	≥120 Tage 53 % (39–65)	
Fowlkes ⁶	USA	Kohorten-studie	Dez. 2020–Aug. 2021	Comirnaty, Spikevax, Janssen	Jegliche Infektion	Krankenhausmitarbeitende	<120 Tage 85 % (68–93)	≥150 Tage 73 % (49–86)	
Self ³	USA	Fall-Kontrollstudie	März–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 ⁴	UK	Fall-Kontrollstudie	Dez. 2020–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)	
Nordström ⁷	Schweden	Kohorten-studie	Jan. 2021–Okt. 2021	Comirnaty	Symptomatische Infektion	≥18 Jahre	15–30 Tage 92 % (91–93)	121–180 Tage 47 % (39–55)	
				Spikevax			96 % (94–97)	71 % (56–81)	
				Vaxzevria			68 % (52–79)	60–120 Tage 41 % (29–51)	
				Vaxzevria/ mRNA- Impfstoff			89 % (79–94)	66 % (41–80)	
				Alle Impfstoffe	Hospitalisierung oder Tod		≥18 Jahre	15–30 Tage 92 % (89–94)	121–180 Tage 83 % (75–88)
				<80 Jahre			92 % (87–95)	87 (75–93)	
≥80 Jahre	92 % (88–95)	78 (65–86)							
Skowronski ⁸	Kanada	Fall-Kontrollstudie	Mai 2021–Okt. 2021	Comirnaty	Jegliche Infektion	≥18 Jahre	14–27 Tage British Columbia (BC) 93 % (93–94) Quebec (QB) 91 % (90–92)	112–139 Tage 86 % (84–88) 88 % (86–89)	
				Spikevax			BC: 95 % (94–96) QB: 92 % (90–94)	82 % (78–85) 87 % (83–97)	
				Vaxzevria/ mRNA- Impfstoff			BC: 93 % (87–96) QB: 91 % (82–96)	84–111 d BC: 88 % (83–88) QB: 84 % (79–87)	
				Vaxzevria			BC: 94 % (88–97) QB: 86 % (62–95)	>84 Tage BC: 69 % (64–72) QB: 71 % (65–75)	

Tab. 2 | Beobachtungsstudien zur Vakzineffektivität (VE) der COVID-19-Impfstoffe nach Zeit

auf 47 % (95 % KI: 39–55) ab. Ab dem Tag 211 nach Impfung konnte keine Wirksamkeit mehr nachgewiesen werden (23 %; 95 % KI: –2–41). Bei Spikevax reduzierte sich die VE im selben Zeitraum von 89 % (95 % KI: 88–90) auf 71 % (95 % KI: 56–81). Für Vaxzevria reduzierte sich die VE von 68 % (95 % KI: 52–79) bis zu 120 Tage nach Impfung auf 41 % (95 % KI: 29–51) (s. Tab. 2). Die Wirksamkeit von Vaxzevria war insgesamt geringer und nahm schneller ab, wobei ab Tag 121 keine Wirksamkeit mehr festgestellt wurde (–19 %; 95 % KI: –97–28). Beim heterologen Impfschema (Vaxzevria/mRNA-Impf-

stoff) reduzierte sich die VE gegenüber der Verhinderung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion im Zeitraum >120 Tage nach Abschluss der Grundimmunisierung von 89 % (95 % KI: 79–94) auf 66 % (95 % KI: 41–80). Unabhängig vom Impfstoff reduzierte sich die Wirksamkeit gegenüber der **Verhinderung von schweren COVID-19-Erkrankungen, die mit einer Hospitalisierung einhergingen**, von 89 % (95 % KI: 82–93) auf 75 % (95 % KI: 43–78) im Zeitraum >180 Tage nach Impfung. Vergleich man Personen <80 Jahren mit Personen >80 Jahren, so betrug die VE gegenüber der Verhinderung

einer Hospitalisierung im Zeitraum >180 Tage nach Grundimmunisierung 83 % (95 % KI: 72–93 %) bzw. 51 % (95 % KI: 2–74 %).

Eine **kanadische Fall-Kontrollstudie** nach dem *test-negative*-Design untersuchte die Schutzdauer der COVID-19-Impfstoffe (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria und Vaxzevria/mRNA-Impfstoff) nach der 2. Impfstoffdosis gegen jegliche Infektion und COVID-19-bedingte Hospitalisierung bei ≥ 18 -jährigen Erwachsenen zwischen dem 30. Mai 2021 und 2. Oktober 2021 in den Bundesstaaten Quebec und British Columbia.⁸ Die Effektivität zur Verhinderung einer COVID-19-bedingten Hospitalisierung blieb über einen Zeitraum von 5–7 Monaten nach Abschluss der Grundimmunisierung relativ stabil bei ca. 95 %. Im Unterschied dazu zeigte der Impfschutz gegenüber der Verhinderung jeglicher SARS-CoV-2-Infektion eine mit der Zeit nachlassende Wirkung (s. Tab. 2). Dies war sowohl für die mRNA-Impfstoffe als auch für Vaxzevria der Fall, wobei für Vaxzevria nur ein Beobachtungszeitraum von 4 Monaten berichtet wurde.

Zwei Studien aus Israel, die den Langzeitschutz anhand des Vergleichs von Inzidenzraten zu verschiedenen Zeitpunkten untersuchten, bestätigen die oben ausgeführten Ergebnisse und zeigen, dass der Impfschutz einer 2-maligen Impfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty mit der Zeit nachlässt. In einer **retrospektiven Kohortenstudie** wurde der Langzeitschutz nach COVID-19-Impfung mit Comirnaty während der Dominanz der Delta-Variante untersucht.⁹ 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 verabreicht 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 Alters-

gruppen (18–39, 40–59, ≥ 60), Geschlecht und sozioökonomischem Status verglichen. Es wurden 329.177 Personen je Gruppe eingeschlossen. Im Beobachtungszeitraum vom 1. Juni bis 27. Juli 2021 traten insgesamt 1.911 SARS-CoV-2-Durchbruchserkrankungen auf: $n=1.151$ bei den Frühgeimpften und $n=760$ bei den Spätgeimpften. Nach Adjustierung auf bestehende Vorerkrankungen wurde ein signifikant erhöhtes Risiko (OR: 1,53 [95 % KI: 1,40–1,68]) für das Auftreten von Durchbruchsinfektionen bei Frühgeimpften im Vergleich zu Spätgeimpften ermittelt. Personen, die im Januar geimpft worden waren, hatten im Unterschied zu den im April geimpften Personen im Untersuchungszeitraum (01.06.–27.07.2021) ein 2,26-fach höheres 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 **nationale Kohortenstudie** aus Israel.¹⁰ 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 ≥ 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.

Fazit: Die aus mehreren Ländern vorliegenden nicht-randomisierten Studien (Beobachtungsstudien), in denen der Verlauf der Impfeffektivität der COVID-19-Impfstoffe über die Zeit unter Zirkulation der Delta-Variante untersucht wurden, zeigen, dass es über einen Zeitraum von 4–6 Monaten nach Abschluss der Grundimmunisierung zu einem nur leichten Rückgang der Wirksamkeit gegen schwere COVID-19-Erkrankungen (Hospitalisierung) kommt. Der Rückgang der Wirksamkeit gegen symptomatische Infektionen jeglicher Schwere ist hingegen in den meisten Studien ausgeprägter und beträgt im selben Untersuchungszeitraum (je nach Impfstoff und Altersgruppe) zwischen 10 und 50 %.

4.2 COVID-19-Impfdurchbrüche in Deutschland

Im Monitoring des RKI werden seit Beginn der COVID-19-Impfkampagne Impfdurchbrüche aus den nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) übermittelten Meldedaten identifiziert. Ein Impfdurchbruch wird definiert als ein Fall einer **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 Grundimmunisierung mindestens 14 Tage vergangen sind. Bis zum 17.11.2021 wurden nach den Angaben des DIM 56.281.229 Personen als vollständig gegen COVID-19 geimpft beurteilt. Im Zeitraum 01.02.–14.11.2021 (5.–45. KW 2021) wurden 214.815 wahrscheinliche Impfdurchbrüche aus den Meldedaten nach IfSG identifiziert, davon wurden 9.170 hospitalisiert und 1.693 sind verstorben (Datenstand 16.11.2021). Der Anteil der übermittelten wahrscheinlichen **Impfdurchbrüche an allen übermittelten symptomatischen COVID-19-Fällen variiert in den drei Altersgruppen**, für die altersgruppenspezifische Impfquoten verfügbar sind, deutlich. Für den Zeitraum der letzten 4 Wochen (KW 42–45/2021), betrug er 5,6% bei den 12–17-Jährigen 43,0% bei den 18–59-Jährigen und 61,6% bei Personen ≥ 60 Jahre (bzw. 4,5%, 23,9% und 44,8% unter den hospitalisierten Fällen der jeweiligen Altersgruppen) (Wochenbericht 18.11.2021).¹¹ Der Anteil der Impfdurchbrüche an allen symptomatischen COVID-19-Fällen ist in den vergangenen Wochen insbesondere in den Altersgruppen ≥ 18 Jahre für alle berichteten Endpunkte (symptomatische Infektion, Hospitalisierung, Intensivbehandlung und Tod) angestiegen. Die mit Hilfe der Anteile der Impfdurchbrüche und der Impfquoten geschätzte Impfeffektivität gegenüber symptomatischer Infektion nach Farrington¹² betrug für den Zeitraum der letzten 4 Wochen (42.–45. KW 2021) in der Altersgruppe 18–59 Jahre ca. 70% und in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre ca. 67%.¹¹ **Der zeitliche Verlauf der wöchentlich geschätzten Impfeffektivität zeigt ab der KW 28/2021, seit eine Dominanz der Delta-Variante besteht, ein langsames Absinken der Werte in beiden dargestellten Altersgruppen.** Dies deutet neben der geringeren Impfeffektivität gegenüber der Verhinderung von SARS-CoV-2-Infektionen durch die Delta-Variante auch auf einen mit der

Zeit nachlassenden Impfschutz (*waning*) hin (s. Abb. 4). Am ausgeprägtesten ist der Abfall hinsichtlich des Schutzes gegenüber einer symptomatischen Infektion, aber auch gegenüber schweren Verläufen deutet sich eine Abnahme der Effektivität an, wobei diese Abnahme geringer ausprägt ist und **weiterhin von einem sehr guten Schutz gegenüber Hospitalisierung, Intensivbehandlung und Tod ausgegangen werden kann.**

Da eine allgemeine Impfempfehlung für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren erst seit dem 19.08.2021 gilt und damit während des größten Teils des Jahres nur niedrige Impfquoten in dieser Altersgruppe beobachtet werden konnten, können für die Altersgruppe 12–17 Jahre erst ab dem Herbst 2021 stabile Schätzungen der Impfeffektivität gemacht werden. Diese liegen für den Schutz gegen symptomatische Infektionen und Hospitalisierung über 90% (für die anderen Endpunkte sind weiterhin aufgrund sehr niedriger Fallzahlen keine stabilen Schätzungen möglich).

4.3. Studien zur Schutzdauer nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion

Die Datenlage zur Schutzdauer von Personen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion unter der Delta-Variante ist begrenzt. Im Rahmen eines *rapid reviews* konnten lediglich vier Studien identifiziert werden, die die Dauer des Schutzes nach SARS-CoV-2-Infektion ohne Impfung im Vergleich zu einer 2-maligen COVID-19-Impfung ohne vorangegangene Infektion anhand klinischer Endpunkte unter Delta-Dominanz untersuchten.^{39–42}

Laut der **Fall-Kontroll-Studie von Grant et al.³⁹ aus Frankreich** ($n=13.728$; Durchschnittsalter 38 Jahre) war der Schutz vor einer symptomatischen Delta-Infektion (Nachweis durch Sequenzierung) für diejenigen am höchsten, bei denen die Erstinfektion 2–6 Monate zurücklag (95%; 95% KI: 90–97). Für eine > 6 Monate zurückliegende Infektion wurde ein Schutz vor Reinfektion von 74% (95% KI: 58–84) angegeben. 2-malig geimpfte Personen wiesen zum gleichen Zeitpunkt je nach Impfstoffkombination einen Schutz von 67% (95% KI: 63–71) (zwei mRNA-Impfstoffdosen) bzw. 61% (95% KI: 45–72) (Vaxzevria + mRNA-Impfstoff) auf.

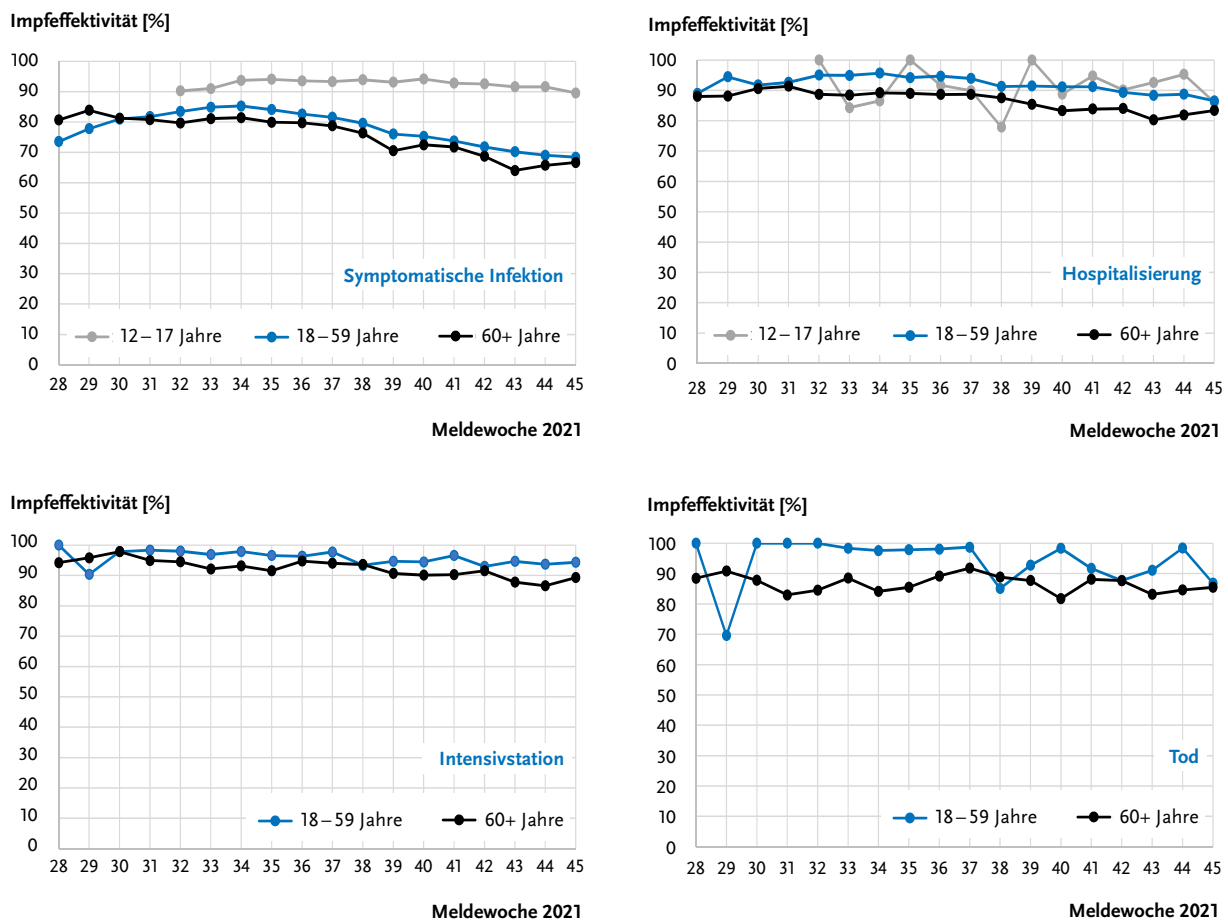


Abb. 4 | Geschätzte Vakzineeffektivität nach Farrington gegenüber symptomatischer SARS-CoV-2-Infektion, COVID-19-assoziiierter Hospitalisierung, intensivmedizinischer Behandlung und Tod, nach Altersgruppe und Meldewoche. Insbesondere die Werte der letzten beiden Wochen müssen aufgrund zu erwartender Nachmeldungen mit Vorsicht interpretiert werden. (Datenquellen: Meldedaten gemäß IfSG und Digitales Impfmonitoring, Datenstand 16.11.2021)

Eine **retrospektive Kohortenstudie aus Israel**⁴⁰ (n=32.430, Durchschnittsalter 36,1 Jahre) ermittelte ebenfalls einen höheren Schutz für Personen nach einer durchgemachten Infektion im Vergleich zu geimpften Personen. Reinfektionen bzw. Erstinfektionen bei Geimpften traten im Zeitraum von 3–8 Monaten nach Erstinfektion bzw. Abschluss der Grundimmunisierung auf. Das Risiko (für Komorbiditäten adjustiertes Odds Ratio; aOR) war für 2-malig geimpfte Personen gegenüber allen untersuchten Endpunkten erhöht: Das Risiko für eine PCR-bestätigte SARS-CoV-2-Infektion war 13,06-fach (95 % KI: 8,08–21,1), für eine symptomatische Infektion 27,02-fach (95 % KI: 12,7–57,5) und für eine COVID-19-bezogene Hospitalisierung 8,06-fach (95 % KI: 1,01–64,55) erhöht im Vergleich zu

ungeimpften Personen, die in der Vergangenheit eine SARS-CoV-2 Infektion durchgemacht hatten.

Die **retrospektive Kohortenstudie von Young-Xu et al.**⁴¹ aus den USA untersuchte ebenfalls den Schutz vor einer laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektion bei Personen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu 2-malig Geimpften. Bei der Studienpopulation handelt es sich um Veteranen (n=43.185, Durchschnittsalter 62,8 Jahre, 91% männlich). In der Altersgruppe der ≥65-jährigen Personen nach durchgemachter Infektion war die Inzidenzrate (pro 100.000 Patiententage) mit 4,8 am höchsten. 2-malig geimpfte Personen in dieser Altersgruppe hatten ein signifikant niedrigeres Risiko für SARS-CoV-2-Infektionen, nach der

Impfung mit Spikevax war das Infektionsrisiko um 66 % (aHR 0,34; 95 % KI: 0,14–0,78) reduziert, im Falle von Comirnaty um 68 % (aHR 0,32; 95 % KI: 0,14–0,70). Für die Endpunkte Hospitalisierung und Tod waren die Inzidenzraten für die ≥ 65 -Jährigen zuvor infizierten Personen ebenfalls höher, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Eine **weitere US-amerikanische Studie**⁴² verglich retrospektiv das Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund einer COVID-19-Erkrankung von 2-malig geimpften Personen mit ungeimpften Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten ($n=7.348$; Alter: ≥ 18 Jahre). Im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie (*test-negative-Design*) hatten Personen nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion (90 bis 179 Tage vor der Hospitalisierung) ein 5,49-fach erhöhtes Risiko (95% KI: 2,75–10,99) im Vergleich zu 2-malig mit einem mRNA-Impfstoff Geimpften. In der Altersgruppe der ≥ 65 -Jährigen war das Risiko 19,57-fach erhöht (95 % KI: 8,34–45,91).

Fazit: Auf Basis der vorliegenden Evidenz gibt es hinsichtlich des Schutzes vor Reinfektion durch die Delta-Variante nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zum Schutz vor Infektion nach 2-maliger Impfung widersprüchliche Ergebnisse. Die Beobachtungszeiträume liegen zwischen 3 und 8 Monaten. Darüber hinaus lassen sich durch die derzeit vorliegenden Studien keine Aussagen treffen. In zwei Studien war der Schutz nach Infektion dem Schutz nach Impfung überlegen.^{39,40} Der Schutz nimmt jedoch im Abstand von > 6 Monaten nach Erstinfektion ab.³⁹ Zwei weitere Studien zeigen, dass der Schutz nach Impfung besser war als nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion.^{41,42} Zudem wurde in beiden Studien ein abnehmender Schutz vor Reinfektion mit zunehmendem Alter beobachtet.

5. Reduktion der Transmission durch COVID-19-Impfstoffe

Zur Frage, in welchem Ausmaß die COVID-19-Impfung die Transmission von SARS-CoV-2 reduziert und Sekundärinfektionen verhindert, liegen einerseits epidemiologische Studien vor, die im Design einer Haushaltskontaktstudie das Auftreten von Sekundärinfektionen bei Kontaktpersonen von

geimpften infizierten Indexpersonen untersuchten, sowie laborgestützte Analysen von Impfdurchbrüchen und deren Kontakten, bei denen die Viruslast untersucht wurde. Für beide Designs sind sowohl Studien unter Alpha- als auch unter Delta-Zirkulation verfügbar.

Epidemiologische Haushaltskontaktstudien: Harris et al.¹³ verglichen das Risiko für Sekundärinfektionen bei ungeimpften Haushaltskontakten von geimpften und ungeimpften Indexpersonen mit SARS-CoV-2-Infektionen in **England**. 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 Indexpersonen registriert und es wurden 96.898 Sekundärinfektionen beobachtet (10,1 %). Im gleichen Zeitraum traten 567 Sekundärinfektionen in Haushalten von 9.363 geimpften Indexpersonen 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 Indexpersonen geimpft waren, um 40–50 % geringer als bei ungeimpften Indexpersonen.

In einer ähnlich angelegten Studie aus **Israel** wurde die Effektivität der Impfung auf die SARS-CoV-2-Infektionsübertragung in Haushalten von Krankenhausmitarbeitenden untersucht.¹⁴ 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 lag 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

sonen 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 ungeimpften Indexfällen.

In einer Studie aus **Schottland** wurde die Impfeffektivität hinsichtlich der Verhinderung einer SARS-CoV-2-Transmission untersucht.¹⁵ 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 eine Impfstoffdosis Comirnaty oder Vaxzevria erhalten und 36.227 (25,1 %) waren zweimal geimpft. Die Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektion (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 Kalenderwoche, 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.

Neben den o. g. Studien, die aus Zeiträumen vor der (dominanten) Zirkulation der Delta-Variante stammen, liegen bislang zwei Studien vor, die unter Delta-Zirkulation durchgeführt wurden. Eyre et al.¹⁶ führten im **Vereinigten Königreich** eine Kohortenstudie durch, in der das Risiko einer Transmission von mit Comirnaty oder Vaxzevria geimpften Indexpersonen auf ungeimpfte Kontaktpersonen mit Hilfe eines multivariaten Regressionsmodells geschätzt wurde. Eingeschlossen wurden 95.716 Indexfälle und 139.164 Kontaktpersonen. Das mediane Alter betrug 38 Jahre. In die Analyse gingen sowohl symptomatische als auch asymptomatische Infektionen ein. Das Risiko, PCR-positiv zu werden (symptomatisch oder asymptomatisch), war bei Kontaktpersonen

von mit Comirnaty geimpften Indexfällen um 65 % reduziert (aOR: 0,35 [95 % KI: 0,26–0,48]). Bei Kontaktpersonen von mit Vaxzevria geimpften Indexpersonen lag die Reduktion bei 36 % (aOR: 0,64 [95 % KI: 0,57–0,72]). Die Reduktion des Übertragungsrisikos von geimpften Indexfällen auf Kontaktpersonen nahm mit dem Abstand zur 2. Impfung ab. Zwölf Wochen nach der 2. Impfung war das Risiko, PCR positiv zu werden, bei Kontaktpersonen von mit Comirnaty geimpften Indexfällen um 24 % reduziert (aOR: 0,76; [95 % KI: 0,72–0,80]). Für Vaxzevria geimpfte Indexfälle fand sich zu diesem Zeitpunkt keine Reduktion des Übertragungsrisikos mehr.

De Gier et al.¹⁷ berichteten eine Haushaltskontaktstudie, die durch das Public-Health-Institut der **Niederlande** (RIVM) durchgeführt wurde und 4.921 Indexfälle mit 7.771 Kontaktpersonen einschloss. Untersucht wurde die Effektivität der Impfung mit einem der vier in der Europäischen Union (EU) zugelassenen Impfstoffe bei der Verhinderung von Sekundärinfektionen (symptomatisch oder asymptomatisch) von Haushaltskontakten. Die Übertragung der Infektion von geimpften Indexfällen auf ungeimpfte Kontaktpersonen wurde mit einer Effektivität von 63 % (95 % KI: 46–75 %) verhindert. Die Autoren berichten, dass dieser Wert unter der Dominanz der Alpha-Variante zuvor noch bei 73 % (95 % KI: 65–79 %) gelegen hatte.

Laborgestützte Analysen von Impfdurchbrüchen:

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.¹⁸ 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 *cycle threshold*-(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 $27,3 \pm 1,2$ vs. $22,2 \pm 1,0$). 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.¹⁹ Ein Großteil der Geimpften hatte zum Untersuchungszeitpunkt erst eine Impfstoffdosis erhalten. Dennoch war die Viruslast in der geimpften Population um das 1,6–20-fache gegenüber der ungeimpften Population reduziert.

Neben den o. g. Studien aus Zeiträumen vor der Dominanz der Delta-Variante existieren eine Reihe von laborgestützten Untersuchungen unter Delta-Zirkulation. Riemersma et al.²⁰ untersuchten in einer in den USA (Bundesstaat Wisconsin) durchgeführten Studie 719 Proben von ungeimpften und geimpften Personen, wobei keine Angaben zum verwendeten Impfstoff gemacht wurden. In den Proben unterschied sich die Viruslast (gemessen als Ct-Wert) nicht zwischen geimpften und ungeimpften Personen. Aus Proben mit hoher Viruslast (Ct-Wert < 25) ließ sich bei Geimpften und Ungeimpften mit gleicher Häufigkeit SARS-CoV-2 kultivieren (37/39 vs. 14/16).

In einer in **Singapur** durchgeführten krankenhausbasierten Studie wurden 71 mit mRNA-Impfstoffen geimpfte PatientInnen (mittleres Alter: 56 Jahre) mit 130 ungeimpften PatientInnen (mittleres Alter: 39,5 Jahre) verglichen.²¹ Alle StudienteilnehmerInnen waren aufgrund einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert. In den Proben gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der initialen Viruslast (Ct-Wert) zwischen geimpften und ungeimpften TeilnehmerInnen. Allerdings war die Geschwindigkeit der Abnahme der Viruslast bei den Geimpften höher als bei Ungeimpften.

Shamier et al.²² untersuchten in den **Niederlanden** SARS-CoV-2-Infektionen bei Geimpften (mit allen vier in der EU zugelassenen Impfstoffen) und ungeimpften MitarbeiterInnen im Gesundheitswesen. Es wurden 161 Impfdurchbrüche unter 24.706 StudienteilnehmerInnen identifiziert. Das mediane Alter der TeilnehmerInnen betrug 25 Jahre; alle er-

fassten Infektionen waren mild und erforderten keine Hospitalisierung. Die initiale Viruslast war bei Geimpften und Ungeimpften gleich (Ct-Wert $24,6$ vs. $24,2$). Die Impfung verringerte allerdings die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer positiven Viruskultur.

Im Rahmen einer im **Vereinigten Königreich** durchgeführten Haushaltskontaktstudie wurden durch Singanayagam et al.²³ 19 Indexfälle und 602 Kontaktpersonen untersucht. Impfungen waren mit Vaxzevria, Comirnaty bzw. Sinovac (n=1) erfolgt. Unter Delta-Dominanz traten unter den geimpften TeilnehmerInnen 7 Indexfälle mit 31 Kontakten auf, während es 8 Indexfälle mit 15 Kontakten unter den Ungeimpften waren. Die sekundären Infektionsraten waren bei Kontakten von geimpften und ungeimpften Indexfällen gleich hoch (25 % vs. 23 %). Auch in dieser Studie war die Geschwindigkeit der Abnahme der Viruslast bei den Geimpften höher als bei Ungeimpften.

Fazit: Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine vollständige Grundimmunisierung mit einem COVID-19-Impfstoff im Falle einer Infektion die Weitergabe des Virus an ungeimpfte Kontaktpersonen reduziert. Die vorliegenden epidemiologischen Studien legen nahe, dass das Ausmaß der Transmissionsreduktion unter der Delta-Variante im Vergleich zu ungeimpften Indexfällen bei etwa 50 % liegt und damit im Vergleich zur Alpha-Variante vermindert ist. Die laborgestützten Studien zeigen, dass geimpfte Personen initial eine gleichhohe Viruslast wie Ungeimpfte haben, wobei es aber im Verlauf bei ersteren zu einer schnelleren Viruselimination kommt. Bei der Bewertung dieser Daten sollte zudem berücksichtigt werden, dass auch die Wirksamkeit bei der Verhinderung von asymptomatischen Infektionen in Höhe von ca. 65 % zum Gesamteffekt der Transmissionsverhinderung beiträgt.

6. Impact der Auffrischimpfung

6.1 Impact auf Basis von epidemiologischen Studien aus Israel

Im Rahmen einer nationalen Auffrischimpfkampagne in **Israel** wurde seit Ende Juli 2021 allen Personen ab 60 Jahren, deren Grundimmunisierung

vor mindestens 5 Monaten abgeschlossen worden war, eine 3. Comirnaty-Impfstoffdosis angeboten. Von Ende August 2021 an wurde die Auffrischimpfkampagne schrittweise nach absteigenden Altersgruppen auf Personen ab dem Alter von 16 Jahren ausgeweitet. Aktuell publizierte Studien zeigen den Impact dieser Auffrischimpfkampagne.^{24–27}

In einer Kohortenstudie,²⁴ die Daten des israelischen Gesundheitsministeriums zu 1,1 Mio. ≥ 60 -jährigen Personen einschloss, wurde gezeigt, dass ab 12 Tagen nach der Auffrischimpfung die Rate der nachgewiesenen **Infektionen** um das 11,3-fache (95 % KI: 10,4–12,3) und die Rate **schwerer Krankheitsverläufe** um das 19,5-fache (95 % KI: 12,9–29,5) gegenüber der Kontrollgruppe mit 2 Impfstoffdosen ohne Auffrischimpfung reduziert war. Basierend auf diesen Ergebnissen schätzen die AutorInnen, dass sich die Vakzineeffektivität (VE) von Comirnaty gegenüber (schweren) SARS-CoV-2-Infektionen durch die Auffrischimpfung bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren wieder auf 95 % erhöht. In einer Follow-up-Studie²⁶ berichten dieselben AutorInnen zum Schutz der Auffrischimpfung 12 Tage nach deren Applikation gegenüber laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektionen, schweren Erkrankungen und Tod durch COVID-19 in allen Altersgruppen im Vergleich zu lediglich grundimmunisierten Personen ($n=4,6$ Mio.). Die Rate laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektionen war etwa 10-fach niedriger in der Auffrischimpfungsgruppe als in der Gruppe ohne Auffrischimpfung (Spanne 8,8–17,6 in fünf Altersgruppen). Die Rate schwerer Erkrankungsfälle war 18,7-fach (95 % KI: 15,7–22,4) niedriger bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren und 22,0-fach (95 % KI: 10,3–47,0) niedriger in der Altersgruppe der 40–59-Jährigen. Bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren war die Rate der COVID-19-assoziierten Todesfälle 14,7-fach (95 % KI: 9,4–23,1) niedriger als bei 2-malig Geimpften.

In einer weiteren israelischen Studie²⁷ wurde, unter Verwendung von zwei unterschiedlichen Studiendesigns (Kohortenstudie im *test-negative*-Design und Fall-Kontroll-Design), retrospektiv die VE der 3. Comirnaty-Impfstoffdosis zur Verhinderung von **Infektionen mit der Delta-Variante** mit der VE des Zwei-Dosen-Schemas von Comirnaty bei Personen ab dem Alter von 40 Jahren ($n=153.753$) verglichen.

Beide Studienteile basieren auf elektronischen Gesundheitsdaten der Maccabi *Healthcare Services*. Von den Teilnehmenden hatten 149.379 eine vollständige 1. Impfsérie mit Comirnaty ohne Auffrischimpfung und 32.697 mit Auffrischimpfung im Abstand von 5 Monaten erhalten. Personen mit einer positiven SARS-CoV-2-PCR wurden als Fälle und Personen mit einem negativen PCR-Befund als Kontrollen definiert. In der Analyse wurde die Reduktion der Wahrscheinlichkeit (Odds) für eine positive PCR zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Erhalt einer Auffrischimpfung (6 Tage, 7–13 Tage und 14–20 Tage) im Vergleich zu mit 2 Impfstoffdosen geimpften Personen geschätzt. Der Prozentanteil der positiv Getesteten war am niedrigsten in der Gruppe, deren Auffrischimpfung >2 Wochen zurück lag (Reduktion der Odds für eine positive PCR: 79 %; 95 % KI: 72–84 %). In den ersten 7 Tagen nach der Auffrischimpfung war dagegen noch kein Effekt zu sehen (Reduktion der Odds für eine positive PCR: 3 %; 95 % KI: –5–10 %). Es wurde eine relative VE der Boosterdosis im Vergleich zum Zwei-Dosen-Schema von 39 % (95 % KI: 34–44 %) 0–6 Tage nach der Auffrischimpfung, 53 % (95 % KI: 48–58 %) 7–13 Tage nach der Auffrischimpfung und 70 % (95 % KI: 62–76 %) 14–20 Tage nach der Auffrischimpfung errechnet.

In einer großen Fall-Kontroll-Studie basierend auf elektronischen Gesundheitsdaten von 1,16 Mio. Personen des größten israelischen Gesundheitsversorgers (Clalit *Healthcare Services*) wurde die VE einer Auffrischimpfung mit Comirnaty zur Prävention von **Hospitalisierungen, schweren Erkrankungen und COVID-19-assoziierten Todesfällen** evaluiert.²⁵ Nach 1:1 Matching (für Alter, Geschlecht, Wohnort, Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf, Kalendermonat der 2. Impfstoffdosis, Anzahl der SARS-CoV-2-PCR-Tests in den vergangenen 9 Monaten) von Personen mit abgeschlossener Grundimmunisierung und entweder einer Auffrischimpfung mindestens 5 Monate nach Grundimmunisierung (Interventionsgruppe) oder keiner Auffrischimpfung (Kontrollgruppe) wurden in die beiden Gruppen jeweils 728.321 Teilnehmende mit einem medianen Alter von 52 Jahren (IQR 37–68) eingeschlossen. Die relative VE ≥ 7 Tage nach der 3. Impfstoffdosis verglichen mit einem Zwei-Dosen-Schema ohne Auf-

frischimpfung, dessen 2. Impfung ≥ 5 Monate zurück lag, betrug 93% für Hospitalisierungen (231 Ereignisse nach 2 Impfstoffdosen vs. 29 nach 3 Impfstoffdosen; 95% KI: 88–97), 92% für schwere Krankheitsverläufe (157 vs. 17; 95% KI: 82–97) und 81% für COVID-19-assoziierten Tod (44 vs. 7; 95% KI: 59–97). Die Risikoreduktion durch die Auffrischimpfung im Vergleich zu einem Zwei-Dosen-Schema für COVID-19-bedingte Hospitalisierung und schweren Krankheitsverlauf war in höherem Alter und bei Personen mit mehreren Vorerkrankungen besonders ausgeprägt. Bei Personen im Alter ≥ 70 Jahre reduziert sich die Inzidenz für Hospitalisierungen bei 3-malig Geimpften um 533,0/100.000 (95% KI: 390,1–675,3) im Vergleich zu 2-malig Geimpften. Bei den 40–69-Jährigen beträgt die Reduktion 96,7/100.000 (95% KI: 60,1–148,7) und bei den 16–39-Jährigen 4,9/100.000 (95% KI: –2,1–12,3). Bei Personen mit 3 und mehr Vorerkrankungen konnte das Risiko für eine Hospitalisierung um 633,4/100.000 (95% KI: 456,4–847,7) bei 3-malig im Vergleich zu 2-malig Geimpften reduziert werden, bei Personen mit 1–2 Vorerkrankungen um 101,9/100.000 (95% KI: 61,9–145,9). Ohne Vorerkrankung betrug die Risikodifferenz dagegen nur 11,9/100.000 (95% KI: 4,3–22,3).

Alle o.g. Studien^{24–27} zeigen deutlich die positiven Effekte der Auffrischimpfungen mit einem deutlich verbesserten Impfschutz gegenüber SARS-CoV-2-Infektionen, schweren COVID-19-Verläufen, Hospitalisierungen und Tod in allen untersuchten Altersgruppen mit Auffrischimpfung im Vergleich zu Personen mit einer ≥ 5 Monate zurückliegenden Grundimmunisierung ohne Auffrischimpfung. Die Studien 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 nicht möglich.

6.2 Impact der Auffrischimpfung auf Basis von Modellierungsergebnissen

Die *London School of Hygiene & Tropical Medicine* (LSHTM) hat ein mathematisches Modell entwickelt, mit dessen Hilfe Mitte Oktober 2021 der Einfluss einer Auffrischimpfung auf den weiteren Verlauf der Pandemie in **England** abgeschätzt wurde.²⁸

Das alterstratifizierte SEIR-Modell (engl. *Susceptible* → *Exposed* → *Infectious* → *Recovered*) berücksichtigt die Effektivitäten der in 2 Dosen verabreichten mRNA-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax, des in 2 Dosen verabreichten Vektor-basierten Adenovirus-Impfstoffs Vaxzevria sowie die jeweils reduzierte Wirksamkeit gegenüber der Delta-Variante. Aufgrund der vergleichbaren Wirksamkeit der Impfstoffe Comirnaty und Spikevax werden diese gemeinsam betrachtet. Die im Modell zugrundeliegende Impfquote für die 1. und 2. Impfstoffdosis und dementsprechend der Zeitpunkt der Auffrischimpfung basiert auf den Impfstofflieferungen und der empfohlenen Priorisierung in England. Im Modell waren die täglich verabreichten Impfstoffdosen für die Auffrischimpfung nicht limitiert.

In der Modellierung wird angenommen, dass seit Beginn der Auffrischimpfkampagne im September 2021 keine neuen Impfserien für die Grundimmunisierung mehr begonnen wurden. Ausgenommen davon sind 12–15-Jährige, die aufgrund der zeitlich versetzten Zulassung und Empfehlung eines Impfstoffes weiterhin eine Grundimmunisierung beginnen können. Entsprechend der Empfehlung im Vereinigten Königreich erhalten in der Modellierung der LSHTM 12–17-Jährige nur 1 Dosis Comirnaty. Eine Impfung von Kindern ≤ 11 Jahren wird aufgrund der aktuell noch ausstehenden Zulassung bzw. der fehlenden Empfehlung in der Modellierung nicht angenommen.

Für die Modellierung der Auffrischimpfung wird eine Reduktion der Wirksamkeit der Grundimmunisierung nach etwa 5 Monaten angenommen. Eine Auffrischimpfung nach 6 Monaten mit einem mRNA-Impfstoff führt dazu, dass der Impfling wieder den vollständigen Schutz erhält. Zusätzlich berücksichtigt das Modell den Verlust der natürlichen Immunität.

Eine vergleichbare Modellierung für Deutschland wurde bisher nicht durchgeführt. Daher wurde die Modellierung der LSHTM zur Einschätzung des Einflusses einer Auffrischimpfung in Deutschland genutzt. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der strukturellen Unterschiede wie beispielsweise der unterschiedlichen Altersverteilung in der Modellpopulation, der verschiedenen Raten an Genesenen

mit nachfolgender Immunität, den differierenden nationalen Impfempfehlungen sowie den abweichenden Empfehlungen zu den nicht-pharmazeutischen Maßnahmen, nicht direkt auf die deutsche Situation übertragbar und sollten dementsprechend mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Modellierung der LSHTM vergleicht den Einfluss einer generellen Empfehlung einer Auffrischimpfung für alle Personen im Alter ≥ 18 Jahre mit einer Empfehlung für eine Auffrischimpfung nur für Personen im Alter ≥ 70 Jahre (unpublizierte Daten; persönliche Kommunikation Rosana Barnard; LSHTM). Dabei werden zwei verschiedene Szenarien für den Zeitraum Oktober 2021 bis September 2022 zur **Impfbereitschaft bzw. Impfquote für eine Auffrischimpfung** betrachtet:

1. 90 % Impfbereitschaft für alle ≥ 70 -Jährigen und 0 % Impfbereitschaft für alle 18–69-Jährigen
2. 90 % Impfbereitschaft für alle ≥ 70 -Jährigen und 50 % Impfbereitschaft für alle 18–69-Jährigen

Die angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf vollständig grundimmunisierte Personen.

Im Modell wird eine generelle Auffrischimpfempfehlung in England für alle Personen im Alter ≥ 18 Jahre modelliert. Es wird angenommen, dass unter den vollständig Geimpften ≥ 70 -Jährigen eine Impfbereitschaft für eine Auffrischimpfung von 90 % und bei den 18–69-Jährigen eine Bereitschaft von 50 % besteht. Nach den Ergebnissen der LSHTM wird geschätzt, dass durch diese Maßnahme zwischen Oktober und Dezember 2021 8,47 % (95 % KI: 6,76–8,51) der SARS-CoV-2-Infektionen, 7,32 % (95 % KI: 7,14–8,57) der COVID-19-bedingten Krankenhauseinweisungen und 7,23 % (95 % KI: 5,88–9,09) der COVID-19-bedingten Todesfälle im Vergleich zu einer ausschließlichen Auffrischimpfempfehlung für ≥ 70 -Jährige verhindert werden könnten.

7. Verfügbare Impfstoffe für die Auffrischimpfung

Für die COVID-19-Auffrischimpfung sind in Europa aktuell die beiden mRNA-Impfstoffe **Comirnaty** (BioNTech/Pfizer)²⁹ und **Spikevax** (Moderna)³⁰ zugelassen.

- ▶ Die Zulassung für Comirnaty durch die European Medical Agency (EMA) erfolgte am 04.10.2021 zur Auffrischung in derselben Dosierung (30 µg) und mit identischer Komposition wie für die Grundimmunisierung. Die Zulassung von Spikevax durch die EMA erfolgte am 25.10.2021 ebenfalls mit identischer Komposition wie für die Grundimmunisierung.
- ▶ Spikevax wird, im Vergleich zur Dosierung des Impfstoffs bei der Grundimmunisierung (100 µg), bei der Auffrischimpfung von immunkompetenten Personen nur mit der halben Dosis (50 µg) eingesetzt.

Beide Impfstoffe sind zur Auffrischimpfung ab dem Alter ≥ 18 Jahren zugelassen. Die STIKO empfiehlt für die Impfung < 30 -Jähriger aufgrund des höheren Myo-/Perikarditisrisikos von Spikevax in dieser Altersgruppe ausschließlich Comirnaty zu verwenden. Die Auffrischimpfung soll im Abstand von 6 Monaten zum Abschluss der vorangegangenen Grundimmunisierung erfolgen.

Für die **Auffrischimpfung von Personen mit Immundefizienz** ist Spikevax in der vollen Dosierung von 100 µg und Comirnaty in der Dosierung von 30 µg seit dem 04.10.2021 zugelassen. Immundefizienten Personen kann zur Optimierung der Impfantwort im Abstand von ≥ 28 Tagen nach der 2. Impfung eine 3. Impfstoffdosis verabreicht werden (für Details siehe „[Empfehlung zur COVID-19-Impfung von Personen mit Immundefizienz](#)“).

7.1 Comirnaty (BioNTech/Pfizer)

Für die Zulassung für Comirnaty zur Auffrischimpfung wurden Daten aus der Weiterführung der initialen Multicenterstudie berücksichtigt.^{29,31} Eingeschlossen für die Evaluation der Auffrischimpfung waren gesunde ProbandInnen sowie ProbandInnen mit bekannter, aber stabiler Vorerkrankung im Alter von 18–55 Jahren, die bereits 2 Impfstoffdosen (30 µg) vor mindestens 6 Monaten erhalten hatten. Eine ausführliche Darstellung der Daten findet sich in der [12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO](#).

Der Nachweis der Wirksamkeit der Auffrischimpfung wurde durch *Immunobridging* unter Einschluss von 210 Teilnehmenden geführt. Der SARS-CoV-2-

Neutralisationsantikörpertiter, der 1 Monat nach der 3. Impfstoffdosis gemessen wurde, war dem Wert, der 1 Monat nach der 2. Impfstoffdosis ermittelt wurde, nicht unterlegen. In einer Untergruppe von 18–55-jährigen ($n=11$) und 65–85-jährigen ($n=12$) Teilnehmenden wurde die Immunogenität der Comirnaty-Auffrischimpfung (im Median 8,3 Monate nach der 2. Impfstoffdosis) gegen die Delta-Variante untersucht.³² Für die Untersuchung der Neutralisationskapazität wurde ein Plaque-Reduktions-Neutralisationstest (PRNT) mit dem Referenzstamm und der Delta-Variante eingesetzt. Diese Daten belegen eine altersunabhängige, sehr gute Immunogenität der Auffrischimpfung gegenüber dem Referenzstamm und der Delta-Variante.

In die Zulassungsstudie zur Sicherheit der Auffrischimpfung mit Comirnaty wurden 306 Teilnehmende eingeschlossen. Frequenz und Ausprägung von Lokal- und systemischen Reaktionen nach der Auffrischimpfung waren mit denen nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis vergleichbar. Den Gebrauch von Antipyretika nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis gaben 46,7 % der Teilnehmenden an. Im Zeitraum von 30 Tagen nach deren Applikation der 3. Impfstoffdosis wurden bei 44/306 Teilnehmenden (14,4 %) unerwünschte Ereignisse festgestellt; 24 wurden als impfstoffbezogen gewertet. Zu den häufigsten impfstoffbezogenen Nebenwirkungen gehörten Lymphadenopathien ($n=16$) sowie Zeichen für ein allgemeines Unwohlsein und andere Nebenwirkungen aufgrund der erhöhten Reaktivität des Impfstoffs ($n=7$). Lymphadenopathien nach Auffrischimpfung wurden somit häufiger (14,4 %) beobachtet als nach der Grundimmunisierung (0,4 %).

Zusätzlich liegen publizierte Surveillancedaten des israelischen Gesundheitsministeriums zur Sicherheit der Auffrischimpfung mit Comirnaty vor.³³ Bis zum 15.11.2021 wurden in Israel etwa 4 Mio. Auffrischimpfungen durchgeführt. Es wurde fast ausschließlich Comirnaty verwendet. Lediglich für Myo-/Perikarditiden wird in Israel eine aktive Surveillance durchgeführt. Andere Impfnebenwirkungen werden mittels passiver Surveillance überwacht. In den 30 Tagen nach Auffrischimpfung wurden 30 Myo-/Perikarditisfälle registriert; es waren überwiegend Männer betroffen. Dies sind 4,7-mal weni-

ger als nach der 2. Impfstoffdosis der Grundimmunisierung. Ergebnisse aus der passiven Surveillance zeigen eine insgesamt gute Verträglichkeit der Auffrischimpfung. Sowohl lokale und systemische Impfreaktionen als auch allergische Reaktionen traten deutlich seltener nach der Auffrischimpfung als nach den ersten beiden Impfstoffdosen der Grundimmunisierung auf. Es wurden 77 schwerwiegende Ereignisse (*serious adverse events*, SAE) im zeitlichen Zusammenhang mit einer Auffrischimpfung beobachtet. Bei 2 Ereignissen wurde ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung als sicher und bei 2 weiteren Fällen als möglich angesehen. Es befinden sich noch 23 schwerwiegende Ereignisse in Abklärung. Limitierend muss gesagt werden, dass passive Surveillancesysteme immer mit einer Untererfassung einhergehen.

7.2 Spikevax (Moderna)

Die dargestellten Daten stammen aus dem Zulassungsdokument (VRBPAC Meeting) der U.S. Food and Drug Administration (FDA) und aus den bisher unveröffentlichten Zulassungsunterlagen der EMA, die der STIKO vertraulich vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zur Verfügung gestellt wurden. Die Sicherheit und Immunogenität einer 3., in der Dosis halbierten 50 µg (0,25 mL) Impfstoffdosis Spikevax als Auffrischimpfung wurde in einer klinischen Phase 2a-Studie untersucht (NCT04405076). Bei dieser Studie handelt es sich um die Fortführung einer Multicenterstudie, die im Mai 2020 in den USA begonnen wurde und in der die Dosierung für die Durchführung der Zulassungsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit bestimmt wurde. In den zweiten Teil dieser Studie wurden gesunde Erwachsene ab einem Alter von 18–87 Jahren eingeschlossen, die zuvor 2 Impfstoffdosen von 50 µg oder 2 Impfstoffdosen von 100 µg im Abstand von jeweils 4 Wochen verabreicht bekommen hatten. Personen wurden ausgeschlossen, wenn sie akut erkrankt oder immunsupprimiert waren, eine allergische Reaktion nach einer früheren Impfung auftrat, 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 verabreicht worden waren. Die Auffrischimpfung erfolgte mit 1 Impfstoffdosis von 50 µg Spikevax (0,25 ml) und wurde in ei-

nem Abstand von 6–8 Monaten zur 2. Impfstoffdosis verabreicht.

Die Immunantwort der Auffrischimpfung wurde vor und 28 Tage nach Verabreichung einer 50 µg Impfstoffdosis untersucht und mit der Immunantwort 28 Tage nach der Grundimmunisierung mit 100 µg in der gleichen Studienpopulation verglichen. Weiterhin wurde der Nachweis der Wirksamkeit der Auffrischimpfung bei Erwachsenen ab 18 Jahren durch Immunobridging bestimmt. Für das Immunobridging wurde die Immunantwort mittels SARS-CoV-2-50 %-Neutralisationsantikörper titer gegen den Wildtyp-Stamm (Wuhan) im Abstand von 28 Tagen nach der 50 µg Auffrischimpfung mit der Immunantwort 28 Tage nach der Grundimmunisierung mit 2 100 µg Impfstoffdosen (Vergleichsgruppe) aus der Zulassungsstudie in Erwachsenen verglichen. Dabei wurde vorausgesetzt, dass weder serologisch noch virologisch ein Hinweis auf eine bereits durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion bestand. Eine Nicht-Unterlegenheit galt als festgestellt, wenn der Punktschätzer für das Verhältnis (*geometric mean ratio*; GMR) der mittleren geometrischen Titer (GMT) $\geq 1,0$ und die untere Grenze des 95 % KI der GMR $> 0,67$ betrug. Zusätzlich wurden die Anteile der Studienteilnehmenden mit signifikantem Antikörperanstieg 4 Wochen nach der letzten Impfung (definiert als ≥ 4 -facher Titeranstieg gegenüber dem Zeitpunkt vor der 1. Impfstoffdosis) zwischen Teilnehmenden, 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 der Unterschied nicht mehr als 10 % betragen sollte und die untere Grenze des 95 % KI für den Unterschied nicht > -10 % sein sollte ([%-Anteil mit positiver Impfantwort 4 Wochen nach Auffrischimpfung] 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 über lokale und systemische Impfreaktionen und Antipyretikagebrauch. Nicht schwerwiegende unerwünschte Reaktionen wurden bis zu

1 Monat nach der 3. Impfstoffdosis berichtet und SAEs bis zu 8 Monate nach Verabreichung der 3. Dosis. Die Ergebnisse zur Sicherheit wurden mit denen nach der Grundimmunisierung in der Phase 2a-Studie sowie einer Untergruppe von ca. 14.500 geimpften Teilnehmenden der Phase 3-Zulassungsstudie verglichen.

Die Auswertung berücksichtigt alle Studiendaten, die bis zum 16.08.2021 erhoben wurden. Insgesamt erhielten 344 Teilnehmende eine 3. Impfung mit einer 50 µg Dosis Spikevax. Bis zu 1 Monat nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis konnten 330 Teilnehmende (95,9 %) nachbeobachtet werden. Aus der Gruppe derer, die eine Auffrischimpfung bekamen, hatten 78,4 % eine Nachbeobachtungszeit von ≥ 4 bis < 6 Monaten nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis und 20,5 % eine Nachbeobachtungszeit von ≥ 6 bis < 8 Monaten nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der 3. Impfstoffdosis betrug 5,7 Monate (Spanne 0,3–6,4 Monate).

Für die **serologischen Untersuchungen** waren Proben von 306 Teilnehmenden vor und nach Auffrischimpfung verfügbar. Für die Auswertung zum **Immunobridging** wurden von den 344 eingeschlossenen Teilnehmenden 173 in der Analyse berücksichtigt, da sie die zugelassene Impfstoffdosis von 100 µg (0,5 mL) für die Grundimmunisierung erhalten hatten, kein Nachweis einer akuten oder durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion vorlag und serologische Daten zum Zeitpunkt vor und nach Auffrischimpfung zur Verfügung standen.

Der häufigste Grund für die Nichtteilnahme oder den Ausschluss ($n=8$, 2,0 %) war die Rücknahme der Einwilligung. Das mediane Alter der Teilnehmenden betrug 56,0 Jahre (Spanne 18–87); 34,9 % waren männlich. Die Demografie der Teilnehmenden, die bei der Immunobridging-Analyse berücksichtigt worden waren, war mit den anderen Subgruppen (Sicherheitsanalyse etc.) vergleichbar.

7.2.1. Immunogenität (Wildtypstamm Wuhan und VOC Delta)

Die mediane Zeitdauer zwischen Verabreichung der 2. Impfstoffdosis und Verabreichung der Auffrischimpfung betrug 7,3 (Spanne 5,9–8,9) Monate.

Auf Basis der neutralisierenden Anti-SARS-CoV-2-Antikörpertiter (NT 50 %), die vor und 28 Tage nach der 3. Impfstoffdosis bei Teilnehmenden (n=149) ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion bestimmt wurden, konnte ein etwa 13-facher Anstieg der mittleren Antikörpertiter (GMT) nach Auffrischimpfung gemessen werden (GMT: 150,2 [95 % KI: 125,7–179,5] vs. 1.951,7 [95 % KI: 1.729,6–2.202,4]). Zudem waren diese GMTs nach einer 50 µg (0,25 mL) Spikevax-Auffrischimpfung um ein 1,5-faches höher als 28 Tage nach der 2. Impfung mit 100 µg (0,5 mL) Spikevax (GMT: 1.951,7 [95 % KI: 1.729,6–2.202,4] vs. 1.268 [95 % KI: 1.087,9–1.477,8]). Die Immunantwort nach Auffrischimpfung war geringfügig niedriger bei älteren Teilnehmenden, jedoch war der Anstieg der mittleren neutralisierenden Antikörpertiter ausgeprägter.

Die Untersuchung der Seren (n=149) in einem Neutralisationstest mit der Delta-Variante zeigte vergleichbare Ergebnisse, jedoch generell mit einer niedrigeren Immunantwort. Es wurde ein etwa 17-facher Anstieg der mittleren neutralisierenden Antikörpertiter 28 Tage nach der 3. Impfstoffdosis im Vergleich zu den mittleren Titern vor der Impfung gemessen (GMT: 47,9 [95 % KI: 39,7–57,8] vs. 827,8 [95 % KI: 738,5–927,9]).

Die Auswertung der Immunantwort zeigte, dass die Immunantwort (Wildtypstamm Wuhan) nach der Auffrischimpfung in der **Studie P201** gegenüber der Immunantwort nach Grundimmunisierung in der **Wirksamkeitsstudie P301** nicht unterlegen war. Das Verhältnis der mittleren neutralisierenden Antikörpertiter (GMR) betrug 1,8 (95 % KI: 1,5–2,1) und lag somit oberhalb des festgelegten Nicht-Unterlegenheits-Kriteriums (GMR > 0,67) und dem Punktschätzer von $\geq 1,0$. Von den Studienteilnehmenden zeigten 87,9 % 28 Tage nach der Auffrischimpfung eine mindestens 4-fach höhere neutralisierende Antikörperantwort gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp, verglichen mit 98,4 % 28 Tage nach der 2. Impfstoffdosis der Grundimmunisierung. Die Differenz der Serokonversionsraten betrug –10,5 % (97,5 % KI: –16,7 bis –6,1 %) und somit wurde das Kriterium der Nicht-Unterlegenheit nicht erfüllt. Ein Grund für die niedrigeren Raten mit einem 4-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter nach Auffrischimpfung ist voraussichtlich die noch hohe Im-

munantwort vor der Impfung. Teilnehmende mit einem mindestens 4-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter hatten einen GMT von 109 vor Auffrischimpfung und diejenigen, die keinen 4-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter zeigten, hatten vor der Auffrischimpfung einen GMT von 492.

7.2.2. Sicherheit

Schmerzen an der Einstichstelle war die häufigste berichtete Lokalreaktion nach Verabreichung der Auffrischimpfung (s. [Tab. 3](#)). Von 330 Teilnehmenden, für die Daten mittels eines elektronischen Tagebuchs erfasst worden waren, gaben 86 % lokale Schmerzen an der Injektionsstelle an, während lokale axilläre Schwellung der Lymphknoten von 21 %, Rötung von 5,5 % und Schwellung von 6,4 % berichtet wurden. Die Lokalreaktionen waren meist mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Schwere Lokalreaktionen (Grad 3) wurden am häufigsten für Schmerzen an der Einstichstelle (4 %) angegeben. Es wurden keine schwerwiegenden 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 (61,1 %), Kopfschmerz (57,4 %), Myalgien (51,1 %), Schüttelfrost (36,8 %), Gelenkschmerzen (38,9 %), Übelkeit und Erbrechen (14,6 %), und Fieber (13,1 %) (s. [Tab. 4](#)). Die Reaktionen waren größtenteils mild bis moderat ausgeprägt. Systemische Reaktionen mit schwerer Ausprägung (Grad 3) traten am häufigsten in Form von Abgeschlagenheit (6,1 %), Myalgie (4,3 %), Gelenkschmerzen (4 %), und Kopfschmerzen (2,4 %) auf. Es wurden keine systemischen schwerwiegenden Reaktionen nach Auffrischimpfung 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 mit einer 50 µg (0,25 mL) Impfstoffdosis Spikevax mit denen nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis Spikevax vergleichbar (s. [Tab. 3](#) und [Tab. 4](#)). Den Gebrauch von Antipyretika

	50 µg Spikevax-Auffrischimpfung nach Grundimmunisierung mit 2 x 50 µg	50 µg Spikevax-Auffrischimpfung nach Grundimmunisierung mit 2 x 100 µg	Spikevax-Auffrischimpfung (50 µg, Studie P201 Teil B) Alle	Grundimmunisierung mit Spikevax (2. Impfstoffdosis 100 µg, Studie P201 Teil A)	Grundimmunisierung mit Spikevax (2. Impfstoffdosis 100 µg, Studie P301)
	N = 163 n (%)	N = 167 n (%)	N = 330 n (%)	N = 198 n (%)	N = 14691 n (%)
Schmerzen an der Einstichstelle	162	167	329	198	14.688
Alle	144 (88,9)	140 (83,8)	284 (86,3)	169 (85,4)	12.964 (88,3)
mild	111 (68,5)	111 (66,5)	222 (67,5)	140 (70,7)	9.508 (64,7)
moderat	26 (16,0)	23 (13,8)	49 (14,9)	28 (14,1)	2.850 (19,4)
schwer	7 (4,3)	6 (3,6)	13 (4,0)	1 (0,5)	606 (4,1)
Rötung	162	167	329	198	14.687
Alle	10 (6,2)	8 (4,8)	18 (5,5)	15 (7,6)	1.274 (8,7)
mild	4 (2,5)	5 (3,0)	9 (2,7)	7 (3,5)	456 (3,1)
moderat	4 (2,5)	2 (1,2)	6 (1,8)	3 (1,5)	531 (3,6)
schwer	2 (1,2)	1 (0,6)	3 (0,9)	5 (2,5)	287 (2,0)
Schwellung	162	167	329	198	14.687
Alle	12 (7,4)	9 (5,4)	21 (6,4)	21 (10,6)	1.807 (12,3)
mild	4 (2,5)	4 (2,4)	8 (2,4)	14 (7,1)	900 (6,1)
moderat	7 (4,3)	4 (2,4)	11 (3,3)	6 (3,0)	652 (4,4)
schwer	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,5)	255 (1,7)
Lymphadenopathie	162	167	329	198	14.687
Alle	35 (21,6)	34 (20,4)	69 (21,0)	20 (10,1)	2.092 (14,2)
mild	22 (13,6)	30 (18,0)	52 (15,8)	17 (8,6)	1.735 (11,8)
moderat	13 (8,0)	3 (1,8)	16 (4,9)	3 (1,5)	289 (2,0)
schwer	0	1 (0,6)	1 (0,3)	0	68 (0,5)

Tab. 3 | Lokale Impfreaktionen nach der 2. Impfstoffdosis Spikevax (100 µg, 0,5 mL) und der Auffrischimpfung mit einer 50 µg Dosis Spikevax (0,25 mL)

nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis gaben 35,8 % der Teilnehmenden an.

Im Zeitraum zwischen der Verabreichung der 3. Impfstoffdosis und 30 Tage nach deren Applikation wurden bei 39/344 Teilnehmenden (11,3 %) unerwünschte Ereignisse (*adverse events*, AEs) festgestellt; 13/344 (3,8 %) wurden als impfstoffbezogen gewertet. Zu den häufigsten impfstoffbezogenen Nebenwirkungen gehörten Kopfschmerz und Abgeschlagenheit. Es wurden keine SAEs berichtet.

Bis 16.08.2021 wurden insgesamt 5 SAEs berichtet, die mehr als 30 Tage nach der Auffrischimpfung auftraten. Diese Ereignisse wurden alle als nicht impfstoffbezogen gewertet. Darunter war ein Fall einer Perikarditis, der 89 Tage nach Auffrischimp-

fung bei einer 87-jährigen Person berichtet wurde. Es trat kein Todesfall auf.

7.3 Heterologe Auffrischimpfung mit mRNA-Impfstoffen

In einer offenen Phase 1/2-Studie wurde an 10 US-amerikanischen Untersuchungszentren die Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit der homologen und heterologen Auffrischimpfung untersucht.³⁴ Die Teilnehmenden erhielten in einem Abstand von mindestens 12 Wochen zur abgeschlossenen Grundimmunisierung einen der drei Impfstoffe Comirnaty, Spikevax oder COVID-19 Vaccine Janssen im heterologen oder homologen Impfschema; es wurden 9 verschiedene Kombinationen untersucht. Von den 458 eingeschlossenen Teilnehmenden erhielten 154 Spikevax, 150 COVID-19 Vac-

	50 µg Spikevax-Auf- frischimpfung nach Grundimmunisie- rung mit 50 µg	50 µg Spikevax-Auf- frischimpfung nach Grundimmunisie- rung mit 100 µg	Spikevax-Auf- frischimpfung (50 µg, Studie P201 Teil B) Alle	Grundimmunisierung mit Spikevax (100 µg, Studie P201 Teil A)	Grundimmunisierung Spikevax (100 µg, Studie P301)
	N = 163 n (%)	N = 167 n (%)	N = 330 n (%)	N = 198 n (%)	N = 1.4691 n (%)
Fieber	162	166	328	198	14.682
Alle	13 (8,0)	11 (6,6)	24 (7,3)	26 (13,1)	2.276 (15,5)
mild	12 (7,4)	6 (3,6)	18 (5,5)	19 (9,6)	1.363 (9,3)
moderat	1 (0,6)	3 (1,8)	4 (1,2)	3 (1,5)	697 (4,7)
schwer	0	2 (1,2)	2 (0,6)	4 (2,0)	203 (1,4)
schwerwiegend	0	0	0	0	13 (<0,1)
Kopfschmerzen	162	167	329	198	14.687
Alle	97 (59,9)	92 (55,1)	189 (57,4)	104 (52,5)	8.637 (58,8)
mild	57 (35,2)	61 (36,5)	118 (35,9)	56 (28,3)	4.815 (32,8)
moderat	34 (21,0)	29 (17,4)	63 (19,1)	39 (19,7)	3.156 (21,5)
schwer	6 (3,7)	2 (1,2)	8 (2,4)	9 (4,5)	666 (4,5)
Abgeschlagenheit	162	167	329	198	14.687
Alle	103 (63,6)	98 (58,7)	201 (61,1)	128 (64,6)	9.607 (65,4)
mild	40 (24,7)	47 (28,1)	87 (26,4)	44 (22,2)	3.431 (23,4)
moderat	50 (30,9)	44 (26,3)	94 (28,6)	66 (33,3)	4.743 (32,3)
schwer	13 (8,0)	7 (4,2)	20 (6,1)	18 (9,1)	1.433 (9,8)
Myalgie	162	167	329	198	14.687
Alle	86 (53,1)	82 (49,1)	168 (51,1)	104 (52,5)	8.529 (58,1)
mild	40 (24,7)	47 (28,1)	87 (26,4)	35 (17,7)	3.242 (22,1)
moderat	37 (22,8)	30 (18,0)	67 (20,4)	54 (27,3)	3.966 (27,0)
schwer	9 (5,6)	5 (3,0)	14 (4,3)	15 (7,6)	1.321 (9,0)
Gelenkschmerzen	162	167	329	198	14.687
Alle	66 (40,7)	69 (41,3)	135 (41,0)	77 (38,9)	6.303 (42,9)
mild	35 (21,6)	43 (25,7)	78 (23,7)	32 (16,2)	2.809 (19,1)
moderat	23 (14,2)	21 (12,6)	44 (13,4)	37 (18,7)	2.719 (18,5)
schwer	8 (4,9)	5 (3,0)	13 (4,0)	8 (4,0)	775 (5,3)
Übelkeit/Erbrechen	162	167	329	198	14.687
Alle	29 (17,9)	19 (11,4)	48 (14,6)	41 (20,7)	2.794 (19,0)
mild	25 (15,4)	16 (9,6)	41 (12,5)	25 (12,6)	2.094 (14,3)
moderat	4 (2,5)	3 (1,8)	7 (2,1)	16 (8,1)	678 (4,6)
schwer	0	0	0	0	21 (0,1)
schwerwiegend	0	0	0	0	1 (<0,1)
Schüttelfrost	162	167	329	198	14.687
Alle	62 (38,3)	59 (35,3)	121 (36,8)	78 (39,4)	6.500 (44,3)
mild	32 (19,8)	36 (21,6)	68 (20,7)	30 (15,2)	2.907 (19,8)
moderat	28 (17,3)	23 (13,8)	51 (15,5)	47 (23,7)	3.402 (23,2)
schwer	2 (1,2)	0	2 (0,6)	1 (0,5)	191 (1,3)

Tab. 4 | Systemische Impfreaktionen nach der 2. Impfstoffdosis Spikevax (100 µg, 0,5 mL) und der Auffrischimpfung mit einer 50 µg Dosis Spikevax (0,25 mL)

cine Janssen und 153 Comirnaty. Die Ausprägungen der systemischen und lokalen Impfreaktionen waren mit denen der Zulassungsstudien vergleichbar. Schmerzen an der Einstichstelle, Unwohlsein, Kopf- und Gliederschmerzen traten bei mehr als der Hälfte der Teilnehmenden auf. Insgesamt erhöhten die Auffrischimpfungen die Neutralisierungsaktivität gegenüber D614G-Pseudovirus um das 4,2–76-fache und die bindenden Antikörpertiter um das 4,6–56-fache. Bei der homologen Impfserie nahmen die neutralisierenden Antikörpertiter um das 4,2–20-fache zu, während bei der heterologen Impfserie ein 6,2–76-facher Anstieg gemessen wurde. Auf Basis dieser Ergebnisse sind beide Impfschemata (homolog und heterolog) sicher und die Immunantwort des heterologen Impfschemas ist mindestens genauso gut wie die des homologen Impfschemas.

8. Akzeptanz der Auffrischimpfung

Der Erfolg der Auffrischimpfempfehlung für Deutschland hängt in erheblichem Maße von deren Akzeptanz in der Bevölkerung ab. Verschiedene Befragungsstudien haben die Bereitschaft vollständig geimpfter Personen erhoben, eine Auffrischimpfung in Anspruch zu nehmen. In der aktuellsten Datenerhebung der **COVIMO-Studie** (Datenerhebung: 15.09.–8.10.2021, n=3.009) gaben 82 % der grundimmunisierten Personen (deutschsprachige Bevölkerung ab 18 Jahren) an, (eher) eine Auffrischimpfung in Anspruch nehmen zu wollen, sollte dies für sie empfohlen sein. In der Subgruppe des medizinischen und Pflegepersonals (n=209) lag der Anteil bei 77%.³⁵

Die **COSMO-Studie** kommt zu ähnlichen Ergebnissen: unter den bereits geimpften Befragten (deutschsprachige Bevölkerung 18–74 Jahre) sind 76 % (eher) bereit ihre Impfung auffrischen zu lassen (Datenerhebung: 02.11.–03.11.2021, n=1.000).³⁶ In einer Erhebung von Anfang August lag der Anteil noch bei etwa 83%. Befragte, die keine Auffrischimpfung in Anspruch nehmen wollen, gaben als Gründe Zweifel an der Sicherheit der Impfung und möglichen „Langzeitfolgen“ an, nannten selbst erlebte Nebenwirkungen nach der Grundimmunisierung oder schätzten die aktuelle Studienlage als noch nicht ausreichend ein. Ein Teil der Befragten

nannte außerdem die noch nicht ausgesprochene Empfehlung für die eigene Altersgruppe oder gab an, die Notwendigkeit für eine Auffrischimpfung nicht zu sehen.

Diese und andere Vorbehalte spielen laut der aktuellsten KROCO-Studie³⁷ auch für Klinikpersonal eine Rolle: Etwa 82 % des ärztlichen und des Pflegepersonals geben an, (eher) eine Auffrischimpfung in Anspruch nehmen zu wollen.

Die bisherigen Studienergebnisse legen nahe, dass aktuell eine Impfquote für die Auffrischimpfung sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch für medizinisches und Pflegepersonal von maximal 80 % der Impfquote der Grundimmunisierung zu erreichen wäre.

9. Fazit und Impfpfehlung

Die derzeitige 4. Infektionswelle der COVID-19-Pandemie geht, wie durch die vom RKI im Juli publizierte Modellierung vorhergesagt, mit sehr hohen Infektionszahlen einher, die über die in den bisherigen Infektionswellen gemeldeten Fallzahlen deutlich hinausgehen.¹ In Deutschland kann die Ausbreitung von SARS-CoV-2 bisher nicht ausreichend kontrolliert werden. Ein rückläufiger Trend ist derzeit nicht erkennbar. Die Zunahme schwerer COVID-19-Erkrankungen führte bereits Anfang November 2021 bundesweit zu einer hohen Auslastung der intensivmedizinischen Behandlungskapazitäten, die aktuell noch weiter zunimmt.

Es gibt mehrere Gründe dafür, dass diese Entwicklung trotz der Verfügbarkeit von sicheren und wirksamen Impfstoffen so eingetreten ist:

1. Die Delta-Variante von SARS-CoV-2, die seit Mitte August für >99 % der SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland verantwortlich ist, hat eine deutlich höhere Transmissionsrate als die bisher zirkulierenden Virusvarianten.
2. Die verfügbaren Impfstoffe schützen nach vollständiger Grundimmunisierung zwar vor schwerer Erkrankung und Tod, sind aber im Vergleich zu vorher zirkulierenden Virusvarianten weniger wirksam bei der Verhinderung von symptomatischen oder asymptomatischen Infektionen durch die Delta-Variante von SARS-CoV-2.

3. Mit der Zeit nimmt der Impfschutz vor SARS-CoV-2-Infektionen und nachfolgend der Schutz vor symptomatischen Erkrankungen ab. Durch den nachlassenden Impfschutz kommt es vermehrt zu Durchbruchinfektionen, mit schweren Erkrankungen vor allem bei alten und vorerkrankten Menschen. Selbst vollständig geimpfte Personen können asymptomatisch oder symptomatisch mit SARS-CoV-2 infiziert werden, Viren ausscheiden und entsprechend an Infektionsketten beteiligt sein. Ebenfalls werden Reinfektionen nach bereits durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion beschrieben.
4. In Deutschland sind immer noch ca. 15 Millionen Erwachsene nicht gegen COVID-19 geimpft, was maßgeblich zur gegenwärtigen Infektionswelle und zur hohen Anzahl an hospitalisierten COVID-19-PatientInnen beiträgt. Da die Impfung nicht sicher vor Infektion und Virusausscheidung schützt, können Ungeimpfte nicht allein durch eine hohe Impfquote in der Bevölkerung geschützt werden.
5. Kontaktbeschränkungen sind seit August 2021 aufgehoben und Hygieneregeln wurden und werden zunehmend vernachlässigt. Beides erleichtert die Übertragung von SARS-CoV-2.
6. Die kalte Jahreszeit begünstigt zusätzlich die Ausbreitung viraler Atemwegsinfektionen.

Die Infektion unzureichend geschützter, vulnerabler Personen führt infolge der hohen Infektionszahlen zu einer hohen Zahl schwerer Erkrankungsverläufe und in deren Folge zu einer Auslastung des Gesundheitssystems und insbesondere der intensivmedizinischen Kapazitäten.

Die STIKO ruft alle bisher Nicht-Geimpften dringend auf, das COVID-19-Impfangebot wahrzunehmen. Die Zahl der COVID-19-Hospitalisierungen ist bei Ungeimpften je nach Alter und Region 5–15-fach höher als bei Geimpften.³⁸ Ebenso befinden sich unter den intensivmedizinisch behandelten COVID-19-PatientInnen sehr viele ungeimpfte Personen sowie Menschen mit einer Immundefizienz und Vorerkrankungen. Die Impfung dient sowohl dem Selbstschutz als auch dem Schutz der Mitmenschen.

Die STIKO empfiehlt die COVID-19-Auffrischimpfung allen Personen im Alter ≥ 18 Jahren.

Ziel der Auffrischimpfung ist die **Aufrechterhaltung des Individualschutzes** sowie die **Reduktion der Transmission von SARS-CoV-2** in der Bevölkerung. Beides trägt zu einer **Verhinderung schwerer Erkrankungs- und Todesfälle** und somit zu einer Entlastung des Gesundheitssystems in Deutschland während der aktuellen und möglicher nachfolgender Infektionswellen bei. Dieser zuletzt genannte epidemiologische Effekt ist nicht kurzfristig zu erreichen.

Die Auffrischimpfung soll mit einem **mRNA-Impfstoff** erfolgen. Für Personen < 30 Jahren wird ausschließlich der Einsatz von Comirnaty empfohlen. Hingegen sind für Personen im Alter ≥ 30 Jahren beide derzeit verfügbaren mRNA-Impfstoffe (Comirnaty und Spikevax) gleichermaßen geeignet. Comirnaty ist für die Auffrischimpfung in derselben Dosierung wie für die Grundimmunisierung ($30 \mu\text{g}$) und Spikevax ist für die Auffrischimpfung von Immungesunden in der halben Dosis ($50 \mu\text{g}$) zugelassen.

Hinsichtlich der Begründung des Impfabstandes und der Durchführung der Auffrischimpfung sind folgende Aspekte zu bedenken:

- ▶ Eine Auffrischimpfung ist immunologisch sinnvoll, wenn die Immunantwort auf die Grundimmunisierung abgeschlossen ist. Ziel ist es, einen längerfristigen robusten Impfschutz zumindest gegenüber den bisher in Deutschland zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten zu erreichen.
- ▶ Auf der Basis aller derzeit verfügbaren Daten ist festzustellen, dass immungesunde Personen durch die COVID-19-Impfstoffe vor schweren Erkrankungsverläufen für mindestens 6 Monate anhaltend gut geschützt sind. Im höheren Alter und bei Personen mit Immundefizienz sieht man etwas frühzeitiger einen deutlich nachlassenden Impfschutz vor schweren Erkrankungsverläufen.
- ▶ Mit zunehmendem Zeitabstand zur Grundimmunisierung können sich auch Geimpfte mit SARS-CoV-2 infizieren und dann das Virus entweder ohne eigene Symptome oder im Rahmen einer milden Erkrankung weitergeben. Eine Auffrischimpfung kann die SARS-CoV-2-Übertragung von infizierten Geimpften auf andere Personen deutlich reduzieren.

- ▶ Aufgrund der gegenwärtig eingeschränkten Impfkapazitäten erscheint eine generelle Verkürzung des Impfabstands auf unter 6 Monate aktuell nicht durchführbar. Zur Maximierung des Effekts der Impfung auf die Krankheitslast sollen zuerst Risikopersonen eine Auffrischimpfung erhalten.

Basierend auf diesen Gegebenheiten empfiehlt die STIKO, die COVID-19-Auffrischimpfungen **in der Regel im Abstand von 6 Monaten** zur letzten Impfstoffdosis der Grundimmunisierung durchzuführen. Eine Verkürzung des Impfabstandes auf 5 Monate kann im Einzelfall bei Vorliegen medizinischer Gründe oder bei ausreichenden Impfkapazitäten erwogen werden.

Wegen des höheren Risikos für einen schweren Verlauf von COVID-19 und des verzögerten Eintritts des gewünschten epidemiologischen Effekts einer reduzierten Transmission sollen **ältere oder vorerkrankte Personen** bei den Auffrischimpfungen **bevorzugt berücksichtigt werden**, um diese Personen möglichst rasch gut zu schützen und eine schnelle Entlastung der medizinischen Versorgungsstrukturen zu erreichen. **Auch bisher Ungeimpfte sollen vordringlich geimpft werden.** Des Weiteren bekräftigt die STIKO ihre bisherige Empfehlung, folgenden Personengruppen prioritär eine Auffrischimpfung anzubieten: Personen mit Immundefizienz, Personen im Alter von ≥ 70 Jahren sowie BewohnerInnen und Betreute in Einrichtungen der Pflege für alte Menschen, Pflegepersonal und andere Tätige in der Pflege sowie Personal in medizinischen Einrichtungen mit direktem PatientInnenkontakt.

Insbesondere für das Erreichen des Zieles der Transmissionshemmung ist das schnelle Erlangen hoher Auffrischimpfquoten entscheidend.

Schwangeren soll unabhängig vom Alter ab dem 2. Trimenon eine Auffrischimpfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty angeboten werden, auch wenn für diese Gruppe bisher keine Daten zu einer Auffrischimpfung vorliegen.

Die Datenlage zur Schutzdauer von Personen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion unter der Delta-Variante ist begrenzt und uneinheitlich. Es

gibt keine ausreichenden Hinweise für einen sicheren Schutz vor symptomatischer Reinfektion nach mehr als 6 Monaten. Für einen möglichst sicheren Schutz sollen **Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht** und danach eine Impfstoffdosis erhalten haben, in der Regel 6 Monate nach der vorangegangenen Impfung eine Auffrischimpfung erhalten. **Personen, die nach COVID-19-Impfung (unabhängig von der Anzahl der Impfstoffdosen) eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben**, sollen im Abstand von 6 Monaten nach Infektion ebenfalls eine Auffrischimpfung erhalten.

Wann und für wen ggf. in Zukunft nach der ersten Auffrischimpfung weitere Auffrischimpfungen empfohlen werden, kann derzeit noch nicht gesagt werden.

Die STIKO rät dringend, Kontakte zu reduzieren und sich weiterhin an **COVID-19-Hygienemaßnahmen (AHA-L-Regeln)** zu halten. Dies **gilt auch für geimpfte Personen**, da auch sie SARS-CoV-2 übertragen können.

Literatur

- 1 Wichmann O, Scholz S, Waize M, Schmid-Kupke N, Hamouda O, Wieler LH, et al. Welche Impfquote ist notwendig, um COVID-19 zu kontrollieren? *Epid Bull* 2021;27:3-13.
- 2 Robert Koch-Institut. Digitales Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung, 2021. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquoten-Tab.html;jsessionid=02140A0E9172807E791092CF987C1E74.internet102.
- 3 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.
- 4 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 abgerufen am 01.10.2021).
- 5 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 <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3909743> (zuletzt abgerufen am 22.11.2021).
- 6 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.
- 7 Nordström P, Ballin M, Nordström A. Effectiveness of Covid-19 Vaccination Against Risk of Symptomatic Infection, Hospitalization, and Death Up to 9 Months: A Swedish Total-Population Cohort Study. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3949410> (zuletzt abgerufen am 23.11.2021).
- 8 Skowronski DM, Setayeshgar S, Febriani Y, Ouakki M, Zou M, Talbot D, et al. Two-dose SARS-CoV-2 vaccine effectiveness with mixed schedules and extended dosing intervals: test-negative design studies from British Columbia and Quebec, Canada. *medRxiv*. 2021.
- 9 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 abgerufen am 01.10.2021).
- 10 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. *N Engl J Med*. 2021.
- 11 Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 30.09.2021. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-09-02.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 05.09.2021).
- 12 Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*. 1993;22(4):742-6.
- 13 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.
- 14 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 abgerufen am 01.10.2021).
- 15 V 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 healthcare workers and their households. *N Engl J Med* 2021; 385: 2021:1718-20.
- 16 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 abgerufen am 04.10.2021).
- 17 de Gier B, Andeweg S, Backer JA, surveillance RC-, team e, Hahné SJ, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission to household contacts during dominance of Delta variant (B.1.617.2), the Netherlands, August to September 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26(44):2100977.

- 18 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.
- 19 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 abgerufen am 28.09.2021).
- 20 Riemersma KK, Grogan BE, Kita-Yarbro A, Halfmann PJ, Segaloff HE, Kocharian A, et al. Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination. *medRxiv.* 2021:2021.07.31.21261387.
- 21 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 abgerufen am 01.10.2021).
- 22 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 abgerufen am 09.09.2021).
- 23 Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, Madon KJ, Croone MA, Koycheva A, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.*
- 24 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.
- 25 Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet.* 2021.
- 26 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Alroy-Preis S, et al. Protection Across Age Groups of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19. Preprint vom 07.10.2021, online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.07.21264626v1> (zuletzt abgerufen am 09.11.2021).
- 27 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 abgerufen am 17.09.2021).
- 28 Barnard R, Davies NG, Jit M, Edmunds JW. Autumn-winter scenarios 2021-2022; London School of Hygiene & Tropical Medicine; 13th October 2021; online verfügbar unter: <https://www.gov.uk/government/publications/lshhtm-autumn-and-winter-scenarios-2021-to-2022-13-october-2021> (zuletzt abgerufen am 11.11.2021).
- 29 European Medical Agency (EMA) CfMPfHUC. European public assessment report (EPAR) Comirnaty; online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty> (zuletzt abgerufen am 21.10.2021).
- 30 European Medical Agency (EMA) CfMPfHUC. European public assessment report (EPAR) Spikevax; online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax> (zuletzt abgerufen am 21.20.2021).
- 31 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 abgerufen am 19.09.2021).
- 32 Falsey AR, Fenck 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.
- 33 Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021 (including). Press release of the Israeli Ministry of Health, June 2021 (<https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>).
- 34 Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. *medRxiv.* 2021:2021.10.10.21264827.
- 35 Schmid-Küpke N, Neufeind J, Siedler A, Wichmann O. COVIMO-Studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland: Robert Koch-Institut; 2021.

Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/covimo_studie_Ergebnisse.html (zuletzt abgerufen am 19.11.2021).

- 36 Betsch C KL FL, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 54/55 [Data set]. PsychArchives. 2021.B. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 54/55 [Data set]. PsychArchives 2021.
- 37 Robert Koch-Institut. KROCO – Krankenhausbasierte Online-Befragung zur COVID-19-Impfung. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/KROCO.html (zuletzt abgerufen am 06.10.2021).
- 38 Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 11.11.2021. Online verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-11-11.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 23.11.2021).
- 39 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. The Lancet Regional Health – Europe. Online first am 25. November 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100278>
- 40 Gazit S, Shlezinger R, Perez G, Lotan R, Peretz A, Ben-Tov A, Cohen D, Muhsen K, Chodick G, Patalon T (2021). Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections. Preprint vom 25.08.2021, online verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262415v1> (zuletzt abgerufen am 25.11.2021)
- 41 Young-Xu Y, Smith J, Korves C (2021). SARS-Cov-2 Infection versus Vaccine-Induced Immunity among Veterans. Preprint vom 29.09.2021, online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.27.21264194v1> (zuletzt abgerufen am 25.11.2021)
- 42 Bozio CH, Grannis SJ, Naleway AL, et al. (2021). Laboratory-Confirmed COVID-19 Among Adults Hospitalized with COVID-19 – Like Illness with Infection-Induced or mRNA Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Immunity – Nine States, January – September 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:1539–1544. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7044e1>.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Judith Koch | ^{a)} Dr. Sabine Vygen-Bonnet |
^{b)} Prof. Dr. Christian Bogdan | ^{b)} Prof. Dr. Gerd Burchard |
^{a)} Annika Falman | ^{b)} Prof. Dr. Edeltraut Garbe |
^{a)} Thomas Harder | ^{b)} Prof. Dr. Ulrich Heininger |
^{b)} Prof. Dr. Eva Hummers | ^{b)} Prof. Dr. Rüdiger von Kries |
^{b)} Dr. Thomas Ledig | ^{b)} Dr. Martina Littmann | ^{b)} Prof. Dr. Joerg Meerpohl | ^{b)} Prof. Dr. Thomas Mertens |
^{c)} Dr. Heidi Meyer | ^{b)} Dr. Marianne Röbl-Mathieu |
^{a)} Julia Neufeind | ^{b)} Prof. Dr. Marianne van der Sande |
^{a)} Nora Schmid-Küpke | ^{a)} Dr. Viktoria Schönfeld |
^{b)} Dr. Martin Terhardt | ^{a)} Dr. Marina Treskova-Schwarzbach | ^{b)} Prof. Dr. Klaus Überla | ^{a)} Maria Waize |
^{a)} PD Dr. Ole Wichmann | ^{b)} Prof. Dr. Sabine Wicker |
^{b)} Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt | ^{b)} Dipl.-Med. Gudrun Widders | ^{b)} Prof. Dr. Fred Zepp

^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention
^{b)} Mitglied der STIKO
^{c)} Paul-Ehrlich-Institut

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C, Burchard G, Falman A, Garbe E, Harder T, Heininger U, Hummers E, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Röbl-Mathieu M, Neufeind J, van der Sande M, Schmid-Küpke N, Schönfeld V, Terhardt M, Treskova-Schwarzbach M, Überla K, Waize M, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für alle Personen ≥ 18 Jahren und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2021;48:15-41 | DOI 10.25646/9312

(Dieser Artikel ist online vorab am 29. November 2021 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.