

# Beschlussentwurf der STIKO zur 3. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

---

## STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Aktualisierung vom 09. März 2021

**Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen COVID-19. Für die Impfung soll einer der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe (Comirnaty von BioNTech/Pfizer, COVID-19-Vaccine von Moderna) oder der zugelassene Vektor-basierte Impfstoff (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) verwendet werden. Eine begonnene Impfserie muss mit demselben Produkt abgeschlossen werden. Die Impfstoffe werden hinsichtlich des Individualschutzes und der Bekämpfung der Pandemie als gleich geeignet beurteilt. Direkte Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Impfstoffen sind nur sehr begrenzt verfügbar. Die Impfstoffe können in allen Altersgruppen eingesetzt werden, für die sie zugelassen sind.**

Aufgrund begrenzter Impfstoffverfügbarkeit soll die Impfung zunächst nur Personengruppen angeboten werden, die entweder ein besonders hohes Risiko für schwere oder tödliche Verläufe einer COVID-19 Erkrankung haben oder die beruflich entweder besonders exponiert sind oder engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben.

Da in Bezug auf die Höhe des Risikos und die angestrebten Impfziele Unterschiede bestehen, empfiehlt die STIKO ein stufenweises Vorgehen (**Priorisierungsempfehlung**). In der **1. Stufe** sollen folgende Personengruppen geimpft werden:

- BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen
- Personen im Alter von  $\geq 80$  Jahren
- Personal mit besonders hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen (z.B. in Notaufnahmen, in der medizinischen Betreuung von COVID-19 PatientInnen)
- Personal in medizinischen Einrichtungen mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen (z.B. in der Onkologie, der Transplantationsmedizin oder bei der Behandlung anderer schwer immunsupprimierter PatientInnen)
- Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege
- Andere Tätige in Senioren- und Altenpflegeheimen mit Kontakt zu den BewohnerInnen

Innerhalb der **Stufe 1** sind die  $\geq 80$ -Jährigen und die BewohnerInnen von Altenpflegeheimen besonders gefährdet und sollten, trotz schwerer Erreichbarkeit, zu Beginn der Impfkationen prioritär geimpft werden.

Bei zunehmender, aber weiterhin limitierter Impfstoffverfügbarkeit sollen Personengruppen der **2. Stufe** geimpft werden, gefolgt von den Menschen in der jeweils nachfolgenden Stufe. Zu welchem Zeitpunkt von einer Stufe zur nächsten gewechselt werden kann, soll lokal entschieden werden. Dies richtet sich nach der Verfügbarkeit der Impfstoffe und danach, ob allen Impfwilligen der jeweiligen Priorisierungsstufe die Impfung angeboten wurde. Neue Erkenntnisse zu den Risiken für schwere Erkrankung werden fortlaufend weiter bewertet und die Risikogruppen ggf. entsprechend angepasst.

Diese STIKO-Empfehlung setzt sich aus der allgemeinen Impfpfempfehlung und einer Empfehlung zur Priorisierung zusammen. Es handelt sich während der Pandemie um eine Indikationsimpfpfempfehlung im Rahmen der epidemischen Lage von nationaler Tragweite. Ob es in Zukunft eine Standardimpfpfempfehlung oder eine anderslautende Indikationsimpfpfempfehlung geben wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden. **Die Priorisierungsempfehlung hat nur solange Gültigkeit, bis genügend Impfstoff verfügbar ist.** Mittelfristig ist es das Ziel, allen Menschen einen gleichberechtigten Zugang zu einer Impfung gegen COVID-19 anbieten zu können.

**Tabelle: Stufenplan und Impfindikationsgruppen zur Priorisierung der COVID-19-Impfung in Deutschland**

Stufe	Personengruppen
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen im Alter von <math>\geq 80</math> Jahren</li> <li>• BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen</li> <li>• Personal mit besonders hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen<sup>o</sup></li> <li>• Personal in medizinischen Einrichtungen mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen<sup>o</sup></li> <li>• Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege</li> <li>• Andere Tätige in Senioren- und Altenpflegeheimen mit Kontakt zu den BewohnerInnen</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen im Alter von <math>\geq 75-79</math> Jahren</li> <li>• Personen mit Down-Syndrom (Trisomie 21)</li> <li>• Personal mit hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen<sup>o</sup></li> <li>• Personen mit einer Demenz oder geistigen Behinderung, die in Institutionen wohnen oder betreut werden</li> <li>• Tätige in der ambulanten oder stationären Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen im Alter von <math>\geq 70-74</math> Jahren</li> <li>• Personen mit Vorerkrankungen mit hohem Risiko (z.B. Zustand nach Organtransplantation; aktive maligne hämatologische Erkrankungen; fortgeschrittene solide Tumorerkrankungen, die nicht in Remission sind, sowie Tumorerkrankungen unter aktueller systemischer Therapie [ausgenommen ausschließlich antihormonelle Monotherapie]; interstitielle Lungenerkrankungen, COPD und andere ähnlich schwere Lungenerkrankungen; psychiatrische Erkrankungen [bipolare Störung, Schizophrenie und schwere Depression], Demenz; Diabetes mellitus mit einem HbA1c <math>\geq 58</math> mmol/mol bzw. <math>\geq 7,5\%</math>; Adipositas (BMI <math>&gt;30</math>kg/m<sup>2</sup>); chronische Lebererkrankungen inkl. Leberzirrhose; chronische Nierenerkrankungen)</li> <li>• BewohnerInnen und Tätige in Gemeinschaftsunterkünften</li> <li>• Enge Kontaktpersonen von Schwangeren</li> <li>• Enge Kontaktpersonen bzw. Pflegende von Personen mit hohem Risiko</li> <li>• Personal mit moderatem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen<sup>o</sup> und in Positionen, die für die Aufrechterhaltung der Krankenhausinfrastruktur besonders relevant sind</li> <li>• Teilbereiche des ÖGD</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen im Alter von <math>\geq 65-69</math> Jahren</li> <li>• Personen mit Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko (z.B. Diabetes mellitus mit HbA1c <math>&lt;58</math> mmol/mol bzw. <math>&lt;7,5\%</math>; Arrhythmie/Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie; HIV-Infektion; Krebserkrankungen in behandlungsfreier Remission; Autoimmunerkrankungen, rheumatologische Erkrankungen, Asthma bronchiale; chronisch entzündliche Darmerkrankungen; zerebrovaskuläre Erkrankungen/Apoplex und andere chronische neurologische Erkrankungen)</li> <li>• Enge Kontaktpersonen bzw. Pflegende von Personen mit erhöhtem Risiko</li> <li>• Personal mit niedrigem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen<sup>o</sup></li> <li>• LehrerInnen</li> <li>• ErzieherInnen</li> <li>• sonstige Personen, bei denen aufgrund ihrer Arbeits- oder Lebensumstände ein deutlich erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 besteht</li> </ul>
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen im Alter von <math>\geq 60-64</math> Jahren</li> <li>• Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen</li> <li>• Beschäftigte im Einzelhandel</li> <li>• Beschäftigte zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit mit erhöhtem Expositionsrisiko</li> <li>• Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur</li> </ul>
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle übrigen Personen im Alter von <math>&lt;60</math> Jahren</li> </ul>

Zur Einteilung des Personals in medizinischen Einrichtungen<sup>o</sup> wird auf die wissenschaftliche Begründung zur 2. Aktualisierung verwiesen (Tabelle 17, Kapitel 10.2.1)

Für die Impfung gegen COVID-19 sind aktuell in der Europäischen Union drei Impfstoffe zugelassen. Es handelt sich dabei um zwei **mRNA-Impfstoffe** (Comirnaty der Firma BioNTech/Pfizer und COVID-19-Vaccine-Moderna der Firma Moderna) und einen **Vektor-basierten Impfstoff** (COVID-19 Vaccine AstraZeneca der Firma AstraZeneca). Für eine vollständige Impfsreihe sind bei diesen Impfstoffen zwei intramuskulär (i.m.) zu applizierende **Impfstoffdosen** notwendig. Unter Berücksichtigung der erfolgten Zulassungen empfiehlt die STIKO für die mRNA-Impfstoffe einen **Abstand** von 3 bis 6 Wochen (Comirnaty) bzw. 4 bis 6 Wochen (COVID-19-Vaccine-Moderna) zwischen den beiden Impfstoffdosen

und für den Vektor-basierten Impfstoff (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) einen Abstand von 12 Wochen. Sobald weitere Impfstoffe zugelassen und verfügbar sind oder neue relevante Erkenntnisse mit Einfluss auf diese Empfehlung bekannt werden, wird die STIKO ihre COVID-19-Impfempfehlung aktualisieren und ggf. Indikationsgruppen anpassen. Die Publikation jeder Aktualisierung erfolgt im Epidemiologischen Bulletin und wird auf der RKI-Webpage bekannt gegeben.

#### Hinweise zur praktischen Umsetzung:

- Für die Umsetzung der Empfehlung sind die Bundesländer bzw. die von ihnen beauftragten Stellen verantwortlich.
- Bei der Priorisierung innerhalb der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO können nicht alle **Krankheitsbilder oder Impfindikationen** explizit genannt werden. Es obliegt daher den für die Priorisierung in den Bundesländern Verantwortlichen, in Einzelfällen Personen, die nicht ausdrücklich im Stufenplan genannt sind, angemessen zu priorisieren. Dies betrifft z.B. Personen mit seltenen, schweren Vorerkrankungen oder auch schweren Behinderungen, für die bisher zwar keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz bzgl. des Verlaufes einer COVID-19-Erkrankung vorliegt, für die aber ein deutlich erhöhtes Risiko angenommen werden muss. Dies trifft auch für Personen zu, die zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr oder nicht mehr gleich wirksam geimpft werden können (z.B. bei unmittelbar bevorstehender Chemotherapie). Darüber hinaus sind Einzelfallentscheidungen möglich, wenn berufliche Tätigkeiten bzw. Lebensumstände mit einem nachvollziehbaren, unvermeidbar sehr hohen Infektionsrisiko einhergehen. Diese **Öffnungsklausel** darf nicht missbraucht werden, um ungerechtfertigterweise eine Impfung durchzuführen und somit stärker gefährdeten Personen die Impfung vorzuenthalten.
- Eine COVID-19 Impfung setzt eine sorgfältige **Aufklärung** der zu impfenden Person bzw. des verantwortlichen Vorsorgebevollmächtigten voraus. Die STIKO verweist hierzu auf Kapitel 4.1 der STIKO-Empfehlungen [STIKO-Impfempfehlungen 2020/2021](#) (Epid. Bull. 34/2020).
- Bei der Impfung sind die Anwendungshinweise in den Fachinformationen des jeweiligen Impfstoffs zu beachten.
- Auch bei sehr alten Menschen oder Menschen mit progredienten Krankheiten, die sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, muss die Impffähigkeit gegeben sein. Bei diesen Gruppen sollte ärztlich geprüft werden, ob ihnen die Impfung empfohlen werden kann.
- Zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe in der **Schwangerschaft und Stillzeit** liegen aktuell keine Daten vor. Die STIKO empfiehlt die generelle Impfung in der Schwangerschaft derzeit nicht. Eine akzidentelle Impfung in der Schwangerschaft ist jedoch keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Schwangeren mit Vorerkrankungen und einem daraus resultierenden hohen Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung kann in Einzelfällen nach Nutzen-Risiko-Abwägung und nach ausführlicher Aufklärung eine Impfung angeboten werden. Die STIKO hält es für sehr unwahrscheinlich, dass eine Impfung der Mutter während der Stillzeit ein Risiko für den Säugling darstellt.
- Zu **anderen** planbaren **Impfungen** soll ein **Mindestabstand** von 14 Tagen vor und nach jeder COVID-19-Impfung eingehalten werden (Notfallimpfungen sind davon ausgenommen).
- Es besteht keine Notwendigkeit, vor Verabreichung einer COVID-19-Impfung das Vorliegen einer akuten asymptomatischen oder (unerkannt) durchgemachten SARS-CoV-2 Infektion labor diagnostisch auszuschließen. Bei **Personen mit durchgemachter COVID-19-Erkrankung**

kann es nach Impfung zu vorübergehenden verstärkten systemischen Reaktionen kommen. Nach den bisher vorliegenden Daten gibt es aber keinen Hinweis darauf, dass die Impfung in diesen Fällen eine relevante Gefährdung darstellt.

Aufgrund der Immunität nach durchgemachter Infektion, zur Vermeidung stärkerer systemischer Impfreaktionen und in Anbetracht des bestehenden Impfstoffmangels sollten zuvor an COVID-19 erkrankte, immungesunde Personen nach Ansicht der STIKO zunächst nicht geimpft werden. Die derzeit verfügbaren klinischen und immunologischen Daten belegen eine Schutzwirkung für mindestens 6 bis 8 Monate nach durchgemachter COVID-19-Erkrankung. Entsprechend sollte frühestens 6 Monate nach Genesung eine COVID-19-Impfung erwogen werden. Hierbei reicht eine Impfstoffdosis aus, da sich dadurch bereits hohe Antikörpertiter erzielen lassen, die durch eine zweite Impfstoffdosis nicht weiter gesteigert werden. Ob und wann später eine zweite COVID-19 Impfung notwendig ist, lässt sich derzeit noch nicht sagen.

- Die **Gabe der 2. Impfstoffdosis** soll innerhalb des durch die Zulassungsstudien abgedeckten Zeitraumes erfolgen (mRNA-Impfstoffe: Comirnaty 3 bis 6 Wochen bzw. COVID-19 Vaccine Moderna 4 bis 6 Wochen; AstraZeneca-Impfstoff: 4 bis 12 Wochen). Für die AstraZeneca Vaccine empfiehlt die STIKO, bis an die obere Grenze dieses Zeitintervalls zu gehen (12 Wochen). Sollte der empfohlene maximale Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis überschritten worden sein, kann die Impfserie dennoch fortgesetzt werden und muss nicht neu begonnen werden. Eine begonnene Impfserie muss mit dem gleichen Produkt abgeschlossen werden.
- Tritt nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis eine labordiagnostisch gesicherte (positive PCR) SARS-CoV-2-Infektion auf, kann nach Ansicht der STIKO die Verabreichung der 2. Impfstoffdosis ebenfalls frühestens 6 Monate nach Genesung bzw. Diagnosestellung erwogen werden.
- Es ist aktuell nicht bekannt, ob man nach SARS-CoV-2-Exposition durch eine **postexpositionelle Impfung** den Verlauf der Infektion günstig beeinflussen oder die Erkrankung noch verhindern kann.
- Die bisher vorliegenden Daten erlauben nicht, die Wirksamkeit der mRNA- und Vektor-basierten COVID-19-Impfstoffe hinsichtlich einer **Verhinderung oder Reduktion der Transmission** abschließend zu bewerten, allerdings kann eine Verminderung der Virusausscheidung bei nach Impfung Infizierten als gesichert angesehen werden. Bis zum Vorliegen von Daten zum Schutz der Impfung vor Transmission müssen deshalb auch nach Impfung die allgemein empfohlenen Schutzmaßnahmen weiterhin eingehalten werden.
- Die Impfung ist **strikt intramuskulär (i.m.)** und keinesfalls intradermal, subkutan oder intravaskulär zu verabreichen. Bei PatientInnen unter Antikoagulation soll die Impfung ebenfalls i.m. mit einer sehr feinen Injektionskanüle und einer anschließenden festen Komprimierung der Einstichstelle über mindestens 2 Minuten erfolgen.
- Im Allgemeinen wird eine **Nachbeobachtungszeit** nach der COVID-19-Impfung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Längere Nachbeobachtungszeiten von bis zu 30 Minuten sollten vorsichtshalber bei bestimmten Risikopersonen eingehalten werden, z. B. bei Personen mit Gerinnungshemmung oder mit stärkeren oder anaphylaktischen Reaktionen auf andere Impfungen in der Anamnese. Maßgeblich für diese Entscheidungen sind die Angaben der Person selbst sowie der ärztliche Eindruck des Gesundheitszustands.
- Nach der Zulassung der COVID-19-Impfstoffe sind einzelne schwerwiegende, allergische **Unverträglichkeitsreaktionen** aufgetreten. Nach der derzeitigen Datenlage ist ein generell erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen für Personen mit vorbekannten

allergischen Erkrankungen bei der COVID-19-Impfung nicht anzunehmen, sofern keine Allergie gegen einen Inhaltsstoff der jeweiligen Vakzine (z.B. PEG) vorliegt. Zur weiteren Information wird auf die „Empfehlung zur Coronaimpfung für Allergikerinnen und Allergiker“ des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) verwiesen: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/201223-stellungnahme-empfehlung-allergiker.pdf?\\_\\_blob=publication-File&v=6](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/201223-stellungnahme-empfehlung-allergiker.pdf?__blob=publication-File&v=6)

- Für die **Meldungen von über das übliche Maß hinausgehenden Impfreaktionen und -komplikationen** soll das etablierte Verfahren verwendet werden (siehe Kapitel 4.9 „Impfkomplikationen und deren Meldung“ in den [STIKO-Impfempfehlungen 2020/2021](#); Meldeformular des PEI: <https://www.pei.de/DE/anzneittelsicherheit/pharmakovigilanz/meldeformulare-online-meldung/meldeformulare-online-meldung-node.html>). Regelmäßige Berichte des PEI zur Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen sind unter folgendem Link zu finden: <https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/anzneittelsicherheit.html>

# Wissenschaftliche Begründung der STIKO für die Empfehlung zur Impfung gegen COVID-19

## 1. Hintergrund

Die vorliegende 3. Aktualisierung der STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung enthält Änderungen zur Empfehlung der AstraZeneca Vaccine hinsichtlich der Altersgrenze und des Impfintervalls sowie zur COVID-19-Impfung von Personen, die bereits eine COVID-19-Erkrankung durchgemacht haben. Für die wissenschaftliche Begründung zu allen anderen Aspekten der Empfehlung, insbesondere zur Priorisierung von bevorzugt zu impfenden Personengruppen, wird auf die Publikation der [2. Aktualisierung](#) verwiesen.

## 2. Aktualisierung der STIKO Empfehlung zur AstraZeneca Vaccine

Die STIKO hat am 29.01.2021 ihre Impfeempfehlung zur AstraZeneca Vaccine publiziert. Aufgrund nicht ausreichender Daten zur Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre wurde die Empfehlung bisher nur für 18-64-Jährige ausgesprochen (1, 2). Zwischenzeitlich wurden neue Daten zur Wirksamkeit in höheren Altersgruppen publiziert, die eine Neubewertung erlauben. Wie von der STIKO angekündigt, wurde die Empfehlung unter Berücksichtigung dieser Daten überprüft. Das Vorgehen und die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

Die Daten zur Wirksamkeit der AstraZeneca Vaccine wurden unter Berücksichtigung des Assessment Reports zur COVID-19 Vaccine AstraZeneca der European Medicines Agency (EMA) (3), einer weiteren Publikation der Zulassungsdaten (4) und entscheidend aufgrund zweier aktuell als Preprint publizierten nicht randomisierten Studien (5, 6), sog. „real life Beobachtungsstudien“, aktualisiert.

Der Bericht der EMA (4), der am 18. Februar 2021 publiziert wurde, enthält Ergebnisse aus der Phase 3-Studie mit einem Datenstand vom 07.12.2020 (3). Bisher waren in der STIKO Empfehlung nur Ergebnisse mit dem Datenstand 05.11.2020 berücksichtigt worden (1).

Zusätzlich wurde eine mathematische Modellierung durchgeführt zur Frage, welchen Effekt das Wegfallen der Altersgrenze hinsichtlich der Verhinderung von schweren COVID-19-Erkrankungen und COVID-19-assoziierten Todesfällen in der Bevölkerung im Vergleich zur Strategie mit Altersgrenze hat.

### *Ergebnisse zur Wirksamkeit der AstraZeneca Vaccine*

Der von der Universität Oxford entwickelte COVID-19 Impfstoff basiert auf dem nicht-replizierenden Adenovirus-Vektor ChAdOx1. Die COVID-19 Vaccine AstraZeneca ist für die Prävention von COVID-19 ab 18 Jahren in einem 2-Dosenimpfschema zugelassen.

Bewertungsgrundlage für die Zulassung war die zusammengefasste (gepoolte) Interimanalyse von vier RCTs (1, 4). Hierbei handelt es sich um die Studien COV001, COV002, COV003 und COV005, die ab 23. April 2020 im Vereinigten Königreich, in Brasilien und Südafrika durchgeführt wurden. Hierzu wurden 23.753 ProbandInnen ab einem Alter von 18 Jahren im Verhältnis 1:1 dem Impfstoff- bzw. Kontroll-Arm randomisiert zugeteilt. Die StudienteilnehmerInnen des Impfstoffarms erhielten zwei Dosen des Astra Zeneca Impfstoffs i.m. In der Kontrollgruppe kam entweder ein MenACWY-Impfstoff (COV001, COV002) oder Kochsalzlösung (COV005) oder beides (COV003) zum Einsatz. Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden nur die Ergebnisse der Studien COV002 und COV003 berücksichtigt. Akzidentiell erhielt ein Teil der TeilnehmerInnen des Impfstoffarms der Studie COV002 bei der ersten Injektion eine verminderte (halbe) Dosis des Impfstoffs. Da der Impfstoff jedoch in der

Standarddosierung (SD) zugelassen ist, werden in der aktualisierten Beurteilung der STIKO zur Wirksamkeit des Impfstoffs nur die Ergebnisse nach Anwendung der Standarddosis berücksichtigt. Weitere Basischarakteristika der Studie sind in [Tabelle 1](#) aufgeführt.

**Tabelle 1: Basischarakteristika der Phase 3-Studie zur AstraZeneca Vaccine**

Impfstoffname	COVID-19 Vaccine AstraZeneca (3, 4)
Impfstofftechnologie	Vektor-basiert, nicht replizierend
Klinische Studienphase und Clinical Trial-Nr.	<a href="#">NCT04324606</a> , <a href="#">NCT04400838</a> , <a href="#">NCT04536051</a> , <a href="#">NCT04444674</a> (gepoolte Analyse von 4 klinischen Studien)
RCT; Ratio; Verblindung	1:1-randomisiert, Beobachter-verblindet und doppelt-blind
Administration, Anzahl der Impfstoffdosen, Impfabstand, Zulassungsalter, Impfstoffdosierung	i. m., 2 Dosen, 4-12 Wochen, ab 18 Jahren Standarddosierung:(SD) 3.5–6.5 x 10 <sup>10</sup> viral particles
Vergleichsvakzine/Placebo	MenACWY/Kochsalzlösung
Studienzeitraum bzw. -beginn	Ab 23.04.2020 - fortlaufend
Anzahl der eingeschlossenen TeilnehmerInnen	12.196
Länder/Regionen	UK, Brasilien, Südafrika
Primärer Wirksamkeitsendpunkt	Symptomatische COVID-19-Erkrankung (laborbestätigt)
Sekundäre und explorative Wirksamkeitsendpunkte	schwere COVID-19 Erkrankung, COVID-19 assoziierte Hospitalisierung, COVID-19-bedingter Tod, asymptomatische SARS-CoV-2 Infektion
Betrachtete Endpunkte zur Sicherheit	Lokalreaktionen, systemische Reaktionen, schwere unerwünschte Ereignisse
Mittleres Alter (Range)	Impfstoffgruppe: 44 (18–88) Kontrollgruppe: 44 (18–88)
Studienpopulation 18-64 Jahre	Impfstoffgruppe: 4.572 (87%) Kontrollgruppe: 4.545 (87%)
Studienpopulation ≥65 Jahre	Impfstoffgruppe: 686 (13%) Kontrollgruppe: 665 (13%)
Geschlechterverteilung m/w	Impfstoffgruppe: 2.360(44,9%)/2.898 (55,1%) Kontrollgruppe: 2.322 (44,6%)/2.888 (44,6%)
Anteil der Patienten mit Grunderkrankungen	Impfstoffgruppe: 37% Kontrollgruppe: 38%
Beobachtungszeitraum (Median) nach der 2. Impfstoffdosis	78 Tage
Datenstand der Auswertung (SD/SD)	7.12.2020 (n=12.196; Impfstoffgruppe: n=6.106 Kontrollgruppe: n=6.090)
Datum der Zulassung durch die EMA	29.01.2021
Einschlusskriterien (Auszug)	gesunde Personen, Personen mit klinisch stabilen Vorerkrankungen
Ausschlusskriterien (Auszug)	COVID-19, Impfunfähigkeit, Anaphylaxie in Anamnese, Immundefizienz, schwere Vorerkrankung, Schwangerschaft oder Stillzeit

In die Effektivitätsanalyse mit Datenstand vom 7. Dezember 2020 gingen Ergebnisse von insgesamt 12.196 TeilnehmerInnen ein; n=6.106 aus der Impfstoff- und n=6.090 aus der Kontrollgruppe. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 78 Tage.

In [Tabelle 2](#) sind die Effektivitätsdaten für die primär seronegativen TeilnehmerInnen (3) aufgeführt. Gegen eine laborbestätigte COVID-19-Erkrankung ab dem 14. Tag nach der zweiten Impfstoff-(SD/SD) bzw. Kontrollimpfstoffdosis bei TeilnehmerInnen aller Altersgruppen ohne vorangegangene Infektion wurde eine Effektivität von 62,6% (95% KI 50,9-71,5) bestimmt (3) ([Tabelle 2](#)). Wird die Auswertung eingeschränkt auf die ProbandInnen, die in einem Intervall von 8-12 Wochen geimpft wurden (Impfstoffgruppe n=1.530/ Kontrollgruppe n= 1.571), beträgt die Wirksamkeit ab dem 14. Tag nach der zweiten Impfstoffdosis 72,1% (95% KI 53,0-83,4). Die Wirksamkeit der 2-maligen Impfung war

unabhängig von bestehenden Vorerkrankungen (mit Vorerkrankungen 58,3% (95%KI 33,6-77,9) vs. 59,1% (95KI 40,5-71,8) ohne Vorerkrankungen).

In der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre wurden weniger als 700 TeilnehmerInnen pro Studienarm ausgewertet: In der Impfstoffgruppe betrug die Häufigkeit von COVID-19 0,6% (4/686) und in der Kontrollgruppe 1,1% (7/665), so dass keine statistisch belastbare Aussage zur Impfeffektivität (44,8 (95%KI - 88,8-83,9) ) möglich ist. Bei einem Impfintervall von 9-11 Wochen beträgt die Effektivität gegen asymptomatische Infektionen ab dem 14. Tag nach der 2. Impfstoffdosis 39,9%; das Ergebnis ist jedoch nicht statistisch belastbar (4) ([Tabelle 2](#)).

Für die Endpunkte schwere COVID-19-Erkrankung und Hospitalisierung wurden insgesamt wenige Fälle beobachtet. Die Wirksamkeit zur Verhinderung der COVID-19-bedingten Hospitalisierung (WHO-Schweregrad  $\geq 4$ ) wird im Update vom 7. Dezember mit 100% (95% KI 42,7-n.k.) angegeben; das Ergebnis ist jedoch ebenfalls nicht statistisch belastbar. Hinsichtlich der Verhinderung von schweren COVID-19-Fällen (WHO-Schweregrad  $\geq 6$ ) wurde kein Fall in der Impfstoffgruppe und ein Fall in der Kontrollgruppe beobachtet. Eine statistisch belastbare Aussage zur Impfeffektivität gegenüber schweren COVID-19 Erkrankungen ist bei den kleinen Fallzahlen und nicht berechenbaren 95%-Konfidenzintervallen nicht möglich ([Tabelle 2](#)).

In den Zulassungsstudien wurde zusätzlich die Wirksamkeit der 1-maligen Impfstoffdosis zur Verhinderung von COVID-19 untersucht. Es wurden die Daten von 12.606 TeilnehmerInnen (Impfstoffgruppe n=6.410, Kontrollgruppe (n=6.392) berücksichtigt (Stichtag 05.11.2020) (3). Eine 1-malige Impfstoffdosis vermittelt demnach ab 22 Tage nach Verabreichung der Impfung und bis zur Verabreichung der 2. Impfstoffdosis einen Schutz von 73,0% (95%KI 48,9-85,8) (3) ([Tabelle 2](#)). Im aktuell publizierten Update (Stichtag 07.12.2020) der Studien zum AstraZeneca-Impfstoff (4) wird ein längerer Zeitraum betrachtet und es werden Daten von 14.379 TeilnehmerInnen (Impfstoffgruppe n=7.201, Kontrollgruppe n=7.178) berücksichtigt (4). Demnach bietet die 1-malige Verabreichung des Impfstoffs in der Standarddosierung im Zeitraum von 61 bis 90 Tage nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis einen Schutz vor COVID-19 von 78% (95% KI 36-93). Nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis bietet der Impfstoff in der Standarddosierung im Zeitraum von 22 bis 90 Tagen einen Schutz vor COVID-19, ohne dass es über den Zeitraum zu einem Nachlassen der Wirksamkeit kommt.

**Tabelle 2: Effektivitätsdaten zur AstraZeneca Vaccine (Datenstand 7. Dezember 2020\* und 5. November 2020\*\*)**

Endpunkt			AstraZeneca Vaccine (SD/SD) (n/N)	Kontrollen (n/N)	Impfeffektivität (%)	95% Konfidenzintervall
<b>COVID-19</b>						
Alle*			72/6.106	189/6.090	62,6	50,9-71,5
Impfintervall 4-8 Wochen*			46/3.728	88/3.639	50,4	29,2-65,3
Impfintervall 8-12 Wochen*			18/1.530	66/1.571	72,1	53,0-83,4
>12 Wochen**			8/807	33/828	75,4	46,7-88,7



18-64 Jahre (Impfinter- vall 4-12 Wochen)*			60/4.572	147/4.545	60,0	46,0-70,4
≥65 Jahre (Impfinter- vall 4-12 Wochen)*			4/686	7/665	44,8	-88,8-83,9
			<b>Asymptomatische Infektion</b>			
Alle**			13/1.956	14/1.978	7,7	-96,3-56,6
Impfintervall 9-11 Wo- chen*			6/599 (4)	11/666	39,9	-62,3-77,8
			<b>Schwere COVID-19-Erkrankung</b>			
Alle*			0/6.845	1/6.794	100	n.k.
			<b>Hospitalisierung</b>			
Alle*			0/6.845	8/6.794	100	n.k.
			<b>COVID-19: nach Dosis 1, vor Dosis 2</b>			
Alle**			55/8.008	96/8.013	42,8	20,3-59,0
			<b>COVID-19: 22 Tage nach Dosis 1, vor Dosis 2</b>			
Alle**			12/6.410	44/6.392	73,0	48,9-85,8

SD Standarddosis; n.k. nicht kalkulierbar

Die Evidenzqualität der Daten der Zulassungsstudie für die Verhinderung von COVID-19 (alle Altersgruppen) wurde aufgrund des Verzerrungsrisikos unverändert als moderat eingestuft. Für weitere Details wird auf die 2. Aktualisierung der wissenschaftlichen Begründung verwiesen.

### *Impfabstand zwischen Impfstoffdosen der AstraZeneca Vaccine*

Studiendaten zeigen, dass der Abstand zwischen den beiden Impfstoffdosen die Effektivität der Impfung nach der 2. Dosis beeinflusst und ein verlängertes Dosisintervall einen positiven Effekt auf die Höhe des 2-Dosis-Impfschutzes hat. Das bedeutet, dass ein verlängertes Dosisintervall mit einer höheren Vakzineeffektivität einhergeht. Die Wirksamkeit einer 2-maligen Impfung (SD/SD), die im Abstand von 4-8 Wochen erfolgte, betrug 50,4% (95% KI 29,2-65,3), während die Effektivität bei einem Abstand von 8-12 Wochen 72,1% (95% KI 53,0-83,4) betrug und bei einem Impfintervall von ≥12 Wochen 75,4% (46,7-88,7) (3). Die bessere Wirksamkeit bei längerem Impfabstand wird durch Immunogenitätsdaten unterstützt, die zeigen, dass eine Verlängerung des Dosisintervalls zu höheren Antikörpertitern (GMT) führt (<6 Wochen: 22.222 (95%KI: 20.360-24.225) vs. 9-11 Wochen: 34.754 (95%KI: 30.287-39.879) (2). Während die Verabreichung der zweiten Impfstoffdosis zum Ende des von der Zulassung gedeckten Zeitintervalls die Wirksamkeit nach der 2. Dosis erhöhen soll, ist die Wirksamkeit der 1. Dosis wie oben gezeigt ausreichend, um das Intervall bis zu 12 Wochen abzudecken. Wie auch bei anderen Impfungen, tritt die Wirkung dieses Impfstoffs in der Regel etwa 10-14 Tage nach der ersten Impfstoffgabe ein. Bereits nach Verabreichung der ersten Impfstoffdosis besteht somit ein

relevanter Schutz, der ohne einen Wirkverlust über mehrere Wochen anhält und somit die Gabe der 2. Dosis zu einem möglichst späten - noch von der Zulassung gedeckten Zeitpunkt - ermöglicht.

### ***Beobachtungsstudien zur Wirksamkeit der AstraZeneca Vaccine aus dem Vereinigten Königreich***

#### ***Kohortenstudie aus Schottland***

Eine Kohortenstudie aus Schottland berichtet Daten zur Effektivität der COVID-19-Impfstoffe Comirnaty und AstraZeneca zur Verhinderung von Hospitalisierungen (5). Der Studie liegt die "Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19 (EAVE II)"-Datenbank zugrunde, die Daten von 5,4 Millionen Personen enthält. Für die Untersuchung der Effektivität der ersten Impfstoffdosis wurden Angaben zum COVID-19-Impfstatus mit Versorgungsdaten, PCR-Testergebnissen und Informationen zu Hospitalisierungen verknüpft. Endpunkt war die Verhinderung von Hospitalisierungen aufgrund laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektion. Für die Analysen wurden geimpfte Personen mit Ungeimpften verglichen und mit Hilfe verschiedener statistischer Verfahren auf mögliche Störgrößen (Konfounder) adjustiert, dabei wurden u.a. 11 Vorerkrankungen sowie sozioökonomische Faktoren berücksichtigt. Es werden sowohl altersunabhängige Schätzer separat für beide Impfstoffe berichtet, als auch altersstratifizierte Ergebnisse, letztere aber nur für beide Impfstoffe gemeinsam. Alle Ergebnisse werden in 7-Tage-Zeitintervallen ab dem siebenten Tag nach der Impfung dargestellt. Die Studie schloss 1.137.775 geimpfte Personen ein. Während bei den jüngeren StudienteilnehmerInnen überwiegend Comirnaty zum Einsatz kam, erhielten die >80-Jährigen überwiegend den AstraZeneca-Impfstoff. Die Ein-Dosis-Vakzineeffektivität zur Verhinderung von Hospitalisierungen erreichte 28-34 Tage nach der Impfung die höchsten Werte, um danach (bis > 42 Tage) wieder leicht abzufallen. Dies galt für beide Impfstoffe und alle Altersgruppen. Die Ein-Dosis-Vakzineeffektivität zur Verhinderung von Hospitalisierungen lag für alle Altersgruppen (Tag 28-34) für Comirnaty bei 85% (95%KI: 76-91), für die AstraZeneca-Vakzine bei 94% (95%KI: 73-99). Für die 18-64-Jährigen wurde eine kombinierte Ein-Dosis-Vakzineeffektivität (beide Impfstoffe) von 85% (95%KI: 68-93), für die 65-79-Jährigen von 79% (95%KI: 17-95) und für die über 80-Jährigen von 81% (95%KI: 65-90) berechnet.

#### ***Fall-Kontroll-Studie im Test-negativen Design aus England***

Eine weitere im Vereinigten Königreich durchgeführte Studie nutzte das sogenannte *test-negative design* (eine Variante der Fall-Kontroll-Studie), um die Effektivität von Comirnaty und der AstraZeneca Vaccine gegen symptomatische COVID-19-Erkrankung und Hospitalisierung bei Senioren zu untersuchen (6). Dieses Studiendesign wurde bereits vielfach für Impfeffektivitätsstudien gegen respiratorische Erkrankungen (v.a. Influenza) verwendet und gilt als hierfür am besten geeigneter nicht-randomisierter Studientyp. Hierzu wurden aus England stammende Daten von 7,5 Mio. Personen im Alter ab 70 Jahren ausgewertet, die im Zeitraum vom 8. Dezember 2020 bis 19. Februar 2021 mit COVID-19 verdächtigen Symptomen auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 getestet wurden. Patienten, die ein positives Testergebnis hatten, wurden als Fälle (test-positive), solche mit negativem Testergebnis als Kontrollen (test-negative) klassifiziert. Die Testdaten wurden mit den Angaben des Impfregisters verknüpft und es wurde die Impfeffektivität nach der ersten Impfstoffdosis Comirnaty bzw. AstraZeneca Vakzine (unter Berücksichtigung von Störgrößen wie Alter, geographische Lage und sozioökonomische Faktoren) berechnet. Für Comirnaty wurden darüber hinaus auch Ergebnisse nach der zweiten Impfstoffdosis berichtet. Die Effektschätzer wurden in zunächst 3-Tage-, dann 7-Tage-Zeitintervallen nach der Impfung angegeben. In die Analyse gingen Daten von 44.590 Personen mit positivem PCR-Test und 112.340 Personen mit negativem Testergebnis ein. Für die Astra Zeneca Vakzine

wird für den Zeitraum 28-34 Tage nach der ersten Impfstoffdosis eine Impfeffektivität von 60% (95%KI: 41-73%) berichtet. Die Effektivität steigt nach Tag 35 auf 73% an, bei allerdings breitem 95% Konfidenzintervall (27-90%) aufgrund geringer Fallzahlen. Darüber hinaus berechneten die Studienautoren eine zusätzliche Verringerung des Hospitalisierungsrisikos um weitere 37% (95%KI: 3-59%). Daraus errechnen die Autoren eine Gesamtvakzineeffektivität gegen COVID-19-bedingte Hospitalisierung von 80%.

### **Bewertung der Qualität der Evidenz der Beobachtungsstudien**

Das Verzerrungsrisiko wurde für die beiden nicht-randomisierten Studien als moderat eingeschätzt. Gründe hierfür waren, dass zum einen residuales (verbleibendes) Confounding trotz Adjustierung nicht ausgeschlossen werden kann. Zum anderen kann es durch die Verwendung von Routinedaten zu Fehlklassifikationen des Impfstatus und des Endpunktes gekommen sein.

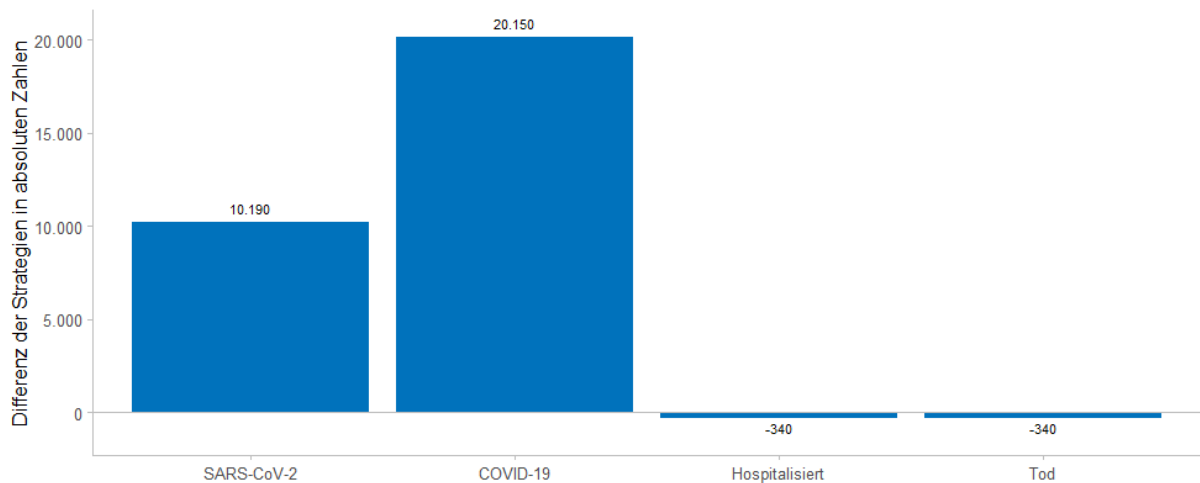
Auf Grundlage der direkten Evidenz zur Wirksamkeit der AstraZeneca Vaccine bei Senioren aus der Studie mit *Test-negative design* (6) wurde die Evidenzqualität nach GRADE für die Endpunkte COVID-19 und Hospitalisierung jeweils als moderat eingestuft. Grund hierfür war für beide Endpunkte das trotz Adjustierung verbleibende Verzerrungsrisiko.

### **Ergebnisse aus der Modellierung**

Das Modell ist ein dynamisches Transmissionsmodell, das den Verlauf des Infektionsgeschehens auf Bevölkerungsebene modelliert. Die grundsätzliche Struktur ist ein SEIR(S) (engl. Susceptible → Exposed → Infectious → Recovered) Modell. Stratifiziert ist das Modell nach dem Alter und nach drei vordefinierten Risikogruppen. Mit Hilfe des Modells können die Anzahl an SARS-CoV-2 Infektionen, COVID-19-Erkrankungen, Hospitalisierungen und Todesfälle abgeschätzt werden und der Effekt verschiedener Szenarien zur Priorisierung der Impfstoffe evaluiert werden. Für jeden Impfstoff werden die alters- und risikostratifizierten Effektivitäten gegen SARS-CoV-2, COVID-19-Erkrankungen, Hospitalisierung und die Reduktion der Transmission sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Impfung, d.h. nach Abschluss des Impfzyklus, berücksichtigt. Dabei werden die Impfstoffe der Hersteller BioNTech und Moderna aufgrund der vergleichbaren Effektivitäten gemeinsam betrachtet. Die **Tabelle 3** liefert einen Überblick über die verwendeten Effektivitäten der Impfstoffe aus den Zulassungs- bzw. „real world“ Studien.

**Tabelle 3: Effektivitätsdaten der Impfstoffe aus den Zulassungs- bzw. „real world“ Studien**

<b>Effektivität gegen</b>	<b>BioNTech/Moderna (1.Dosis / 2. Dosen) (%)</b>	<b>AstraZeneca (1.Dosis / 2. Dosen) (%)</b>
SARS-CoV-2	0 / 40	0 / 40
COVID-19 < 65-Jährige	94 / 93	75 / 82
COVID-19 ≥ 65-Jährige	88 / 83	60 / 58
Hospitalisierung < 65-Jährige	-	95 / 96
Hospitalisierung ≥ 65-Jährige	-	95 / 96
Reduktion der Transmission	25 / 50	25 / 50



**Abbildung 1:** Vergleich von Impfstrategien bezüglich des AstraZeneca Impfstoffes mit und ohne Altersgrenze von 65 Jahren. Dargestellt ist die Differenz zwischen der derzeitigen Strategie (obere Altersgrenze) und einer Strategie ohne Altersgrenze

**Abbildung 2** zeigt die bevölkerungsweiten Effekte einer Empfehlung für den AstraZeneca Impfstoff ohne Altersbegrenzung als Differenz zur bisherigen Empfehlung mit oberer Altersgrenze von 64 Jahren. Dargestellt wird der Unterschied der beiden Strategien für die Infektionen (SARS-CoV-2), symptomatischen Fälle (COVID-19), Hospitalisierungen und Todesfälle zwischen dem 01.01.2021 und dem 31.12.2021. Da ein Wechsel der Strategie in dem verwendeten Modell nicht möglich ist, beziehen sich der Vergleich der Strategie auf den gesamten Zeitraum. D.h. in dem zweiten Szenario wurde angenommen, dass die Altersgrenze von Beginn der Impfkampagne Anfang Februar mit dem AstraZeneca Impfstoff nicht existiert hat.

Die Aufhebung der Altersgrenze würde im Vergleich zur derzeitigen Empfehlung zu einer Zunahme von ca. 10.000 Infektionen und 20.000 COVID-19-Fällen führen. Die Anzahl der zu erwartenden Hospitalisierungen und Todesfälle würde jeweils um 340 sinken.

Die Zahlen lassen sich dadurch erklären, dass nach der derzeitigen Empfehlung jüngere Altersgruppen mit mehr Sozialkontakten schneller Zugang zu einer Impfung bekämen. Bei einer Aufhebung der Altersgrenze wären diese jungen Altersgruppen über einen längeren Zeitraum einem Infektionsrisiko ausgesetzt. Auf der anderen Seite bedeutet eine Aufhebung der Altersgrenze eine schnellere Durchimpfung der älteren Jahrgänge, die zwar ein niedrigeres Infektionsrisiko, dafür aber ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf aufweisen. Die Ergebnisse werden durch die Liefersituation der einzelnen Impfstoffe zu verschiedenen Zeitpunkten beeinflusst.

### 3. Aktualisierung der STIKO Empfehlung zur Impfung von Genesenen

Es stellt sich zunehmend die Frage ob, wann, und wie oft Personen nach einer durchgemachten gesicherten COVID-19-Erkrankung geimpft werden sollen. Die STIKO hat bisher empfohlen, dass Personen nach einer bekannten SARS-CoV-2-Infektion in einem Mindestabstand von etwa 6 Monaten nach Genesung eine vollständige Impfserie bekommen sollen. Die Datenlage zur Schutzwirkung von COVID-19-Impfungen nach zuvor durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion war bisher uneinheitlich. Seit Anfang Februar sind jedoch mehrere Studien im Peer-Review oder als Preprint veröffentlicht worden, die die Immunantwort nach mRNA-Impfung von SARS-CoV-2-Seropositiven und -Seronegativen

vergleichen (7-11). Verglichen wurde die IgG-Antikörperantwort gegenüber dem Spike-Protein (S1, S2) (7-11), der Rezeptor-Bindungs-Domäne (RBD) (7) und dem Nukleokapsid (NP)-Protein (7) zu Beginn und 1 bis 3 Wochen nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis eines mRNA-Impfstoffs. Personen mit vorangegangener SARS-CoV-2-Infektion hatten nach der Impfung signifikant höhere S- und RBD-Antikörperspiegel. Die Ak-Spiegel waren nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis im Vergleich zu naiven Personen 10- bis 20-mal höher. In einer Studie wurde auch die Immunantwort nach einer 2. Impfstoffdosis untersucht und im Vergleich zu seronegativen Personen waren die Antikörper nach vollständiger Impfserie ebenfalls mehr als 10-mal so hoch (10). Im Vergleich zu den Werten nach der 1. Impfstoffdosis nehmen die Antikörperspiegel bei den Seropositiven nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis jedoch nicht weiter zu (10). Auch die SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörperkonzentrationen waren bei seropositiven Personen signifikant höher (7, 9).

Hinsichtlich der Reaktogenität stellt man fest, dass Personen, die zuvor mit SARS-CoV-2 infiziert waren, signifikant häufiger mit systemischen Reaktionen (z.B. Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Myalgien) auf die erste Impfung reagieren als Seronegative (10). Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass die 1. Impfung von seropositiven Personen als Booster-Impfung wirkt.

In der Zwischenzeit liegen auch erste quantitative Daten darüber vor, wie stark eine SARS-CoV-2 Infektion vor COVID-19 schützt. In der Zulassungsstudie von Janssen wurde vor der Impfung überprüft, ob die TeilnehmerInnen Antikörper gegen SARS-CoV-2 haben oder nicht. In der Placebo-Gruppe traten bei den 19.544 seronegativen Probanden 509 COVID-Fälle auf, bei den 2.030 seropositiven Probanden nur 4 (12). In der seropositiven Gruppe wurden 1,3 Infektionen mit mindestens moderatem Krankheitsverlauf pro 100 Personenjahre beobachtet, während dies 16,5 Infektionen in der seronegativen Gruppe waren. Daraus errechnet sich ein Schutz-Wert (analog zur Vakzine-Effektivität) nach durchgemachter SARS-CoV-2 Infektion - vor einer mit moderaten oder schweren COVID-19-Erkrankung von 92.34% (95% KI: 79,79-97,17).

Da Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion einen Schutz vor erneuter moderater oder schwerer COVID-19-Erkrankung aufweisen, der vergleichbar zu Geimpften ist, sollten in Anbetracht des bestehenden Impfstoffmangels und zur Vermeidung stärkerer systemischer Impfreaktionen nach Ansicht der STIKO zuvor an COVID-19 erkrankte, immungesunde Personen zunächst nicht geimpft werden. Die derzeit verfügbaren klinischen und immunologischen Daten belegen eine Schutzwirkung für mindestens 6 bis 8 Monate nach durchgemachter COVID-19-Erkrankung (12-15). Entsprechend sollte frühestens 6 Monate nach Genesung eine COVID-19-Impfung erwogen werden. Hierbei reicht eine Impfstoffdosis aus, da sich dadurch bereits hohe Antikörpertiter erzielen lassen (9-11) die durch eine zweite Impfstoffdosis nicht weiter gesteigert werden (10). Ob und wann später eine zweite COVID-19 Impfung notwendig ist, lässt sich derzeit noch nicht sagen.

Weitere Untersuchungen zur Dauer des Impfschutzes sind notwendig, um zu entscheiden, ob bei Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, eine 1-malige Impfung längerfristig ausreicht oder ob nach einem zu definierenden Intervall die Impfserie komplettiert werden sollte.

Zur AstraZeneca Vaccine liegen keine Daten zur Immunogenität der Impfung bei vormals SARS-CoV-2-Infizierten vor. Die STIKO hält dennoch auch für vektorbasierte Impfstoffe eine 1-malige Impfung für Personen nach durchgemachter Infektion für ausreichend, da sie davon ausgeht, dass dieselben Immunmechanismen wie bei den mRNA-Impfstoffen zum Tragen kommen.

Immungesunde Personen, die eine PCR-gesicherte COVID-19-Infektion durchgemacht haben, sollen eine 1-malige COVID-19-Impfstoffdosis mit einem der zugelassenen COVID-19-Impfstoff bekommen. Bei Personen mit eingeschränkter Immunfunktion muss im Einzelfall entschieden werden, ob eine 1-

malige Impfstoffdosis ausreicht oder eine vollständige Impfserie verabreicht werden sollte. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der Immundefizienz ab.

#### 4. Zusammenfassung und Bewertung

Zum Zeitpunkt der Empfehlung des COVID-19-Impfstoffs AstraZeneca Vaccine (29.01.2021) lagen nur vorläufige Daten aus der Phase 3-Zulassungsstudie vor. Der Impfstoff wurde aufgrund der damals verfügbaren Daten zunächst nur für Personen im Alter von 18 bis 64 Jahren empfohlen; zur Beurteilung der Impfeffektivität ab 65 Jahren lagen nach Einschätzung der STIKO zum damaligen Zeitpunkt noch keine ausreichenden Daten vor. Abgesehen von dieser Einschränkung wurde der Impfstoff von der STIKO als geeignet zum Individualschutz und zur Bekämpfung der Pandemie angesehen.

Nach der sorgfältigen Prüfung neuer Daten empfiehlt die STIKO nun seit dem xx.03.2021 die AstraZeneca Vaccine für Personen ab dem Alter von 18 Jahren ohne obere Altersgrenze.

Die aktualisierten Daten der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie zeigen derzeit bei Personen  $\geq 65$  Jahre eine Impfeffektivität gegen COVID-19 von 44,8% (95%KI: -89–84) und sind damit nach Einschätzung der STIKO aufgrund der Unsicherheit der Schätzung weiterhin nur in begrenztem Umfang aussagekräftig. Die Evidenzgrundlage hat sich allerdings durch die Veröffentlichung von nicht-randomisierten „real world“-Effektivitätsstudien deutlich verbessert. Eine große Fall-Kontroll-Studie im *test-negative design* aus England schätzt bei Personen im Alter  $\geq 70$  Jahre die Impfeffektivität nach einer Dosis der AstraZeneca Vaccine zur Verhinderung von COVID-19-Erkrankung auf mindestens 60% (95%KI: 41-73) (6). In die Studie wurden 156.930 Personen im Alter von  $\geq 70$  Jahren eingeschlossen. Zusätzlich liegt eine neue, große (1,3 Mio. verabreichte Impfstoffdosen; Impfquote 22% über alle Altersgruppen) Kohortenstudie aus Schottland vor (5), die Evidenz für eine 1-Dosis-Vakzineeffektivität gegen Hospitalisierung durch gemeinsame Analyse beider verwendeter Impfstoffe (Comirnaty und AstraZeneca Vaccine) bei  $\geq 80$ -Jährigen von 81% (95% KI: 65-90) liefert.

Die Qualität der Evidenz wurde für die Endpunkte COVID-19-Erkrankung und COVID-19-assoziierte Hospitalisierung als moderat eingestuft. Unter der Annahme einer 60%-igen Impfeffektivität zeigt eine am RKI durchgeführte Modellierung, dass durch die Impfung von  $\geq 65$ -Jährigen mit der AstraZeneca Vaccine bis Ende Dezember 2021 zusätzlich 340 Hospitalisierungen und 340 COVID-19-bedingte Todesfälle verhindert werden können.

Hinsichtlich der Sicherheit ergeben sich aus der Aktualisierung der Zulassungsdaten keine neuen Aspekte. Die Impfung ist vergleichsweise reaktogen. Die lokalen und systemischen Impfreaktionen waren bei älteren Personen eher seltener als bei jüngeren StudienteilnehmerInnen. Die Qualität der Evidenz für die Endpunkte Lokalreaktionen, systemische Reaktionen und schwere unerwünschte Ereignisse wird weiterhin als moderat eingestuft.

Zusammenfassend läßt sich zu Risiko und Nutzen der geänderten Impfeempfehlung sagen, dass die Impfung in der Altersgruppe der  $\geq 65$ -Jährigen eine moderate bis gute Effektivität zur Verhinderung von COVID-19-Erkrankung und COVID-19-assoziiierter Hospitalisierung hat.

Bei jeder Impfeempfehlung betrachtet die STIKO auch die Auswirkung der Empfehlung auf gesundheitsbezogene Ungleichgewichte bzgl. Gesundheit aus Public Health Perspektive. Das höchste Risiko für COVID-19-bedingten Tod besteht aufgrund eines hohen Alters. Durch die Aufhebung des

Alterslimits und die vermehrte Impfung von Personengruppen mit höherem Alter wird somit Ungleichheit adressiert und entgegengewirkt.

Befragungsstudien zeigen, dass in der älteren Bevölkerung generell eine hohe Bereitschaft zur Impfung gegen COVID-19 besteht. Mit der Aufhebung der Altersgrenze wird einem größeren Personenkreis die Möglichkeit gegeben, sich möglichst zeitnah impfen zu lassen. Die AstraZeneca Vaccine ist darüber hinaus bei Kühlschranktemperatur (2-8°C) 6 Monate lang lagerbar und kann somit einfacher in die hausärztliche Versorgung integriert werden als mRNA-Impfstoffe. Ein Impfangebot für Senioren beim Hausarzt kann in vielen Fällen den Zugang zur Impfung vereinfachen.

Die STIKO kommt zusammenfassend zu dem Schluß, dass bei Aufhebung der Altersbegrenzung für die Anwendung der AstraZeneca Vaccine die gewünschten Folgen klar gegenüber den unerwünschten überwiegen.

Da sich gezeigt hat, dass ein verlängertes Dosisintervall einen positiven Effekt auf die Höhe des Impfschutzes hat, empfiehlt die STIKO für die AstraZeneca Vaccine einen Abstand von 12 Wochen zwischen den beiden Impfstoffdosen, gegenüber 9-12 Wochen bisher. Der Impfabstand von 12 Wochen ist durch die Zulassung gedeckt.

Auf Grundlage neuer Daten zur Immunogenität der COVID-19-Impfung bei von einer SARS-CoV-2-Infektion Genesenen empfiehlt die STIKO immungesunde Personen, die eine PCR-gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, frühestens 6 Monate nach Genesung und nur einmal zu impfen. Aufgrund der bestehenden Immunität nach durchgemachter Infektion kommt es durch die 1-malige Boosterung durch die Impfung zu einer sehr guten Immunantwort. Für die Impfung von Genesenen können alle zugelassenen COVID-19-Impfstoff verwendet werden.

## 5. Literatur

1. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021.
2. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Public Assessment Report Authorisation for Temporary Supply; COVID-19 Vaccine AstraZeneca, solution for injection in multidose container COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). 2020. Online verfügbar unter [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/963928/UKPAR\\_COVID\\_19\\_Vaccine\\_AstraZeneca\\_23.02.2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/963928/UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_23.02.2021.pdf) (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021).
3. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report- COVID-19 Vaccine AstraZeneca. 2021. Verfügbar online unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf) (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021).
4. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet*. 2021.
5. Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U, et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. 2021. Verfügbar als Preprint vom 19. Februar 2021. Online verfügbar unter: SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3789264>; (zuletzt aufgesucht am 23.02.2021).

6. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. Preprint vom 02.03.2021. Online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.21252652v1> (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021). medRxiv. 2021:2021.03.01.21252652.
7. Bradley T, Grundberg E, Selvarangan R, team Cs. Antibody responses boosted in seropositive healthcare workers after single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. 2021. Preprint vom 05.02.2021, online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.03.21251078v1.full> (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021).
8. Levi R, Azzolini E, Pozzi C, Ubaldi L, Lagioia M, Mantovani A, et al. A cautionary note on recall vaccination in ex-COVID-19 subjects. 2021. Preprint vom 06.02.2021, online verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.01.21250923v2> (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021). 2021.
9. Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. 2021. Preprint vom 18.02.2021, online verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v5> (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021).
10. Krammer F, Srivastava K, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactivity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. 2021. Preprint vom 01.02.2021, online verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1> (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021). 2021.
11. Jabal KA, Ben-Amram H, Beiruti K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. Eurosurveillance. 2021;26(6):2100096.
12. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COVS.2 Vaccine for the Prevention of COVID-19. 2021. Online verfügbar unter <https://www.fda.gov/media/146217/download> (zuletzt aufgesucht am 05.03.2021).
13. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science. 2021.
14. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. New England Journal of Medicine. 2021;384(6):533-40.
15. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJ, Simmons R, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. 2020. Online vorab am 15. Januar 2021 auf medRxiv. Verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.13.21249642v1> (zuletzt aufgesucht am 09.03.2021).2021.01. 13.21249642.