

Beschluss der STIKO zur 2. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Aktualisierung am 26. Januar 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 Vektor-basierte Impfstoff COVID-19 Vaccine AstraZeneca verwendet werden. Eine begonnene Impfserie soll mit demselben Produkt abgeschlossen werden. Die beiden mRNA-Impfstoffe werden hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit als gleichwertig beurteilt. Der COVID-19 Vaccine AstraZeneca wird aktuell aufgrund der derzeit verfügbaren Daten nur für Personen im Alter von 18 bis 64 Jahren empfohlen. Zur Beurteilung der Impfeffektivität ab 65 Jahren liegen aktuell keine ausreichenden Daten vor. Abgesehen von dieser Einschränkung wird dieser Impfstoff ebenfalls als gleichermaßen geeignet angesehen.

Aufgrund begrenzter Impfstoffverfügbarkeit soll die Impfung zunächst nur Personengruppen angeboten werden, die 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**). Der AstraZeneca-Impfstoff soll im Gegensatz zu den mRNA-Impfstoffen in den einzelnen Stufen jeweils nur den Personen angeboten werden, die 18-64 Jahre alt sind.

In der **1. Stufe** sollen folgende Personengruppen geimpft werden:

- BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen
- Personen im Alter von ≥ 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 oder Transplantationsmedizin)
- Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege
- Andere Tätige in Senioren- und Altenpflegeheimen mit Kontakt zu den BewohnerInnen

Innerhalb der **Stufe 1** sind die ≥ 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. Es

richtet sich nach der Verfügbarkeit der Impfstoffe und danach ob alle Impfwilligen der jeweiligen Priorisierungsstufe die Impfung erhalten haben. 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 Impfempfehlung und einer Empfehlung zur Priorisierung zusammen. 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"> • BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen • Personen im Alter von ≥ 80 Jahren • Personal mit besonders hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen^o • Personal in medizinischen Einrichtungen mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen^o • Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege • Andere Tätige in Senioren- und Altenpflegeheimen mit Kontakt zu den BewohnerInnen
2	<ul style="list-style-type: none"> • Personen im Alter von $\geq 75-79$ Jahren • Personen mit Down-Syndrom (Trisomie 21) • Personal mit hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen^o • Personen in Institutionen mit einer Demenz oder geistigen Behinderung • Tätige in der ambulanten oder stationären Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung
3	<ul style="list-style-type: none"> • Personen im Alter von $\geq 70-74$ Jahren • Personen mit Vorerkrankungen mit hohem Risiko (Zustand nach Organtransplantation, Tumorerkrankungen und maligne hämatologische Erkrankungen in chemotherapeutischer und/oder strahlenmedizinischer Behandlung, interstitielle Lungenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen (bipolare Störung, Schizophrenie und schwere Depression), Demenz, Diabetes mellitus mit einem HbA1c ≥ 58 mmol/mol bzw. $\geq 7,5\%$, COPD und andere ähnlich schwere Lungenerkrankungen, Adipositas (BMI > 30 kg/m²), chronische Lebererkrankungen inkl. Leberzirrhose, chronische Nierenerkrankungen) • BewohnerInnen und Tätige in Gemeinschaftsunterkünften • Enge Kontaktpersonen von Schwangeren • Enge Kontaktpersonen bzw. Pflegenden von Personen mit hohem Risiko • Personal mit moderatem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen^o und in Positionen, die für die Aufrechterhaltung der Krankenhausinfrastruktur besonders relevant sind • Teilbereiche des ÖGD
4	<ul style="list-style-type: none"> • Personen im Alter von $\geq 65-69$ Jahren • Personen mit Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko (Diabetes mellitus mit HbA1c < 58 mmol/mol bzw. $< 7,5\%$, Arrhythmie/Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, HIV-Infektion, Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen in behandlungsfreier Remission, arterielle Hypertonie, rheumatologische Erkrankungen, Asthma bronchiale, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen/Apoplex und andere chronische neurologische Erkrankungen) und deren engste Kontaktpersonen • Personal mit niedrigem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen^o • LehrerInnen • ErzieherInnen • Personen mit prekären Arbeits- und/oder Lebensbedingungen
5	<ul style="list-style-type: none"> • Personen im Alter von $\geq 60-64$ Jahren • Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen • Beschäftigte im Einzelhandel • Beschäftigte zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit mit erhöhtem Expositionsrisiko • Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur
6	<ul style="list-style-type: none"> • Alle übrigen Personen im Alter von < 60 Jahren

Zur Einteilung des Personals in medizinischen Einrichtungen^o wird auf die wissenschaftliche Begründung 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 Impfserie sind bei diesen Impfstoffen zwei intramuskulär (i.m.) zu applizierende Impfstoffdosen notwendig. Unter Berücksichtigung der erfolgten Zulassungen empfiehlt die STIKO für die mRNA-Impfstoffe (Comirnaty und COVID-19-Vaccine-Moderna) einen Abstand von 4-6 Wochen zwischen den beiden Impfstoffdosen und für den Vektor-basierten Impfstoff (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) einen Abstand von 9-12 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 Indikationsstellung Verantwortlichen, in Einzelfällen Personen, die nicht explizit 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 hohes bzw. erhöhtes Risiko angenommen werden kann. 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 Sorgebevollmächtigten 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 sorgfältig geprüft werden, ob ihnen die Impfung mit möglichen Impfreaktionen 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 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 Beginn und nach Ende der Impfserie eingehalten werden (Notfallimpfungen sind davon ausgenommen).
- 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.

- 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. Nach den bisher vorliegenden Daten gibt es keinen Hinweis darauf, dass die Impfung in diesen Fällen eine Gefährdung darstellt.
- Personen, die an COVID-19 erkrankt waren, sollten unter Berücksichtigung der Priorisierung etwa 6 Monate nach Genesung geimpft werden (ExpertInnenmeinung).
- Die Gabe der 2. Impfstoffdosis soll innerhalb des durch die Zulassungsstudien abgedeckten Zeitraumes (mRNA-Impfstoffe: 4-6 Wochen; AstraZeneca-Impfstoff: 9-12 Wochen) erfolgen. 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 labor diagnostisch gesicherte (positive PCR) SARS-CoV-2-Infektion auf, soll die Verabreichung der 2. Impfstoffdosis etwa 6 Monate nach Genesung bzw. Diagnosestellung erfolgen (ExpertInnenmeinung).
- 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, stärkeren oder anaphylaktischen Reaktionen auf Impfungen in der Anamnese. Maßgeblich für diese Entscheidungen sind die Angaben der Person selbst sowie der ärztliche Eindruck des Gesundheitszustands.
- 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. Bis zum Vorliegen von Daten zum Schutz der Impfung vor Transmission müssen deshalb auch nach Impfung die allgemein empfohlenen Schutzmaßnahmen weiterhin eingehalten werden.
- Nach der Zulassung von Comirnaty 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 Impfung mit mRNA-Impfstoffen 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
- 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/arzneimittelsicherheit/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/anzneimittelsicherheit.html>

Vertraulich

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

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	8
Vorbemerkung.....	11
1. Hintergrund	11
2. Öffentliches Interesse	12
3. SARS-CoV-2-Erreger und Übertragung	12
4. COVID-19 Krankheitsbild	13
5. Immunität.....	14
6. COVID-19 Epidemiologie in Deutschland	15
6.1. IfSG-Meldedaten	15
6.2. Epidemiologische Daten aus anderen Datenquellen	20
6.3. Seroprävalenzdaten.....	20
7. COVID-19-Impfstoffe	21
7.1. Messenger-RNA (mRNA)-Impfstoffe	21
7.2. Vektorbasierte Impfstoffe	26
8. Systematischer Review zur Sicherheit und Wirksamkeit	28
8.1. Methodik des systematischen Reviews.....	28
8.2. Ergebnisse des systematischen Reviews.....	30
9. Impfziele	42
10. Risiko- und Indikationsgruppen für die Impfeempfehlung	42
10.1. Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf	42
10.2. Personen mit einem erhöhten arbeitsbedingten Infektionsrisiko	51
10.3. Öffentlicher Gesundheitsdienst und weitere Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur	55
10.4. Personengruppen, die aufgrund ihrer Wohn-, Lebens- und/oder Arbeitsverhältnisse besonders gefährdet sind.....	56
11. Ethik.....	60
12. Mathematische Modellierung.....	60
12.1. Hintergrund zur Modellierung.....	60
12.2. Methodik	60
12.3. Ergebnisse der Modellierung.....	63
13. Impfstrategie und Priorisierung der zu impfenden Bevölkerungsgruppen.....	66

14.	Implementierung.....	70
14.1.	Alternative Maßnahmen für das Erreichen des Impfziels im Vergleich zur Impfung sowie deren Effektivität und Umsetzbarkeit.....	70
15.	Impfakzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft.....	71
16.	Monitoring-Systeme zur Evaluation der Impfung bzw. der Impfempfehlung	72
16.1.	Impfquoten-Monitoring	72
16.2.	Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit der Impfstoffe	73
17.	Literatur.....	75

Vertraulich

Zusammenfassung

SARS-CoV-2 wurde Anfang 2020 erstmals nachgewiesen und hat sich seither pandemisch ausgebreitet. Die leichte Übertragbarkeit und die Infektiosität in der prä- und asymptomatischen Phase begünstigen dessen Ausbreitung. In Deutschland sind bis Anfang Januar über 1,7 Millionen Menschen an COVID-19 erkrankt und mehr als 47.000 Menschen daran gestorben.

Die **übergeordneten Ziele**, die mit einer COVID-19-Impfung erreicht werden sollen, wurden frühzeitig definiert und in einer gemeinsamen Stellungnahme der STIKO, des deutschen Ethikrates und der Leopoldina wie folgt veröffentlicht (1).

- Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe (Hospitalisierung) und Todesfälle
- Schutz von Personen mit besonders hohem arbeitsbedingtem SARS-CoV-2-Expositionsrisiko (berufliche Indikation)
- Verhinderung der Transmission von SARS-CoV-2 sowie Gewährleistung von Schutz in Umgebungen mit hohem Anteil vulnerabler Personen und in solchen mit hohem Ausbruchspotential
- Aufrechterhaltung staatlicher Funktionen und des öffentlichen Lebens

Das erste oben angegebene Ziel einer COVID-19-Impfempfehlung folgt grundsätzlichen ethischen Überlegungen, ergibt sich aber zudem aus der Notwendigkeit, mit den verfügbaren Impfstoffdosen möglichst viel gesundheitlichen Schaden durch die COVID-19-Pandemie abzuwenden. Dieses Ziel ist aufgrund der Datenlage zu den zur Zulassung anstehenden Impfstoffen erreichbar. Das zweite Ziel ist im Hinblick auf die Vermeidung von Erkrankungen entsprechend auch erreichbar. Die Unterbrechung oder Verminderung der Transmission im Ziel drei ist auf der Basis der verfügbaren Daten zur Wirkung der Impfstoffe derzeit nicht sicher beurteilbar. Ergebnisse aus Tiermodellen (sog. Challenge-Studien) und Beobachtungen in einer ersten Phase 3-Studie mit einem COVID-19-Vektorimpfstoff lassen vermuten, dass die Impfstoffe auch die Transmission reduzieren werden (2, 3). Für die bisher zugelassenen COVID-19-Impfstoffe liegen jedoch bislang keine ausreichenden Daten dazu beim Menschen vor. Die Wirksamkeit anderer Impfstoffe auf die Verhinderung der Virustransmission durch Geimpfte lässt mit Berechtigung vermuten, dass auch durch die COVID-19 Impfstoffe die Transmission von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung reduziert wird.

Um die Dynamik der Ausbreitung von SARS-CoV-2 deutlich abzuschwächen, muss ein Großteil der Bevölkerung eine Immunität gegen das Virus entwickeln. **Effektive und sichere Impfstoffe** können einen entscheidenden Beitrag bei der Bekämpfung der Pandemie leisten und werden es ermöglichen, Kontaktbeschränkungen mittelfristig zu lockern.

Aktuell sind in der Europäischen Union drei COVID-19-Impfstoffe zugelassen: **zwei mRNA-Impfstoffe (Comirnaty von BioNTech/Pfizer; COVID-19-Vaccine-Moderna von Moderna)** und ein Vektor-basierter **(COVID-19-Vaccine AstraZeneca von AstraZeneca)**. In den Zulassungsstudien der mRNA-Impfstoffe (4, 5) wurde für diese eine Wirksamkeit gegen laborbestätigte COVID-19 Erkrankung von etwa 95% ermittelt. Für beide Impfstoffe sind zwei i.m. Dosen erforderlich, die in einem Mindestabstand von 21 (BNT162b2) bzw. 28 (mRNA-1273) Tagen verabreicht werden sollen. Die Gabe der 2. Impfstoffdosis soll nach STIKO-Empfehlung innerhalb des durch die Zulassungsstudien abgedeckten Zeitraumes **(4-6 Wochen)** erfolgen. Die häufigste lokale Reaktion waren Schmerzen an der Einstichstelle (Impfung: 83 bzw. 88%; Placebo: 14 bzw. 17%). Unter den systemischen Reaktionen waren Abgeschlagenheit

(Impfung: 47 bzw. 65%; Placebo: 23 bzw. 33%) sowie Kopfschmerzen (42 bzw. 59% vs. 23 bzw. 34%) die häufigsten Ereignisse. In den Zulassungsstudien beider mRNA-Impfstoffe wurden wenige transiente Fazialispareesen beobachtet, deren Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung nicht ausgeschlossen werden konnte.

In den Zulassungsstudien des Vektor-basierten Impfstoffs AZD1222 wurde in der Altersgruppe der 18-64-Jährigen eine Wirksamkeit von 71% gegen eine laborbestätigte COVID-19-Erkrankung ermittelt. Aufgrund der geringen Anzahl von StudienteilnehmerInnen in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre, kann keine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Älteren getroffen werden. Dieser Impfstoff wird daher von der STIKO derzeit nur für Personen im Alter von 18-64 Jahren empfohlen. Für die Impfung sind zwei i.m. Dosen erforderlich, die nach STIKO-Empfehlung im Abstand von 9 bis 12 Wochen verabreicht werden sollen. Die häufigsten lokalen Reaktionen waren Schmerzen an der Einstichstelle (Impfung: 54%; Vergleichsgruppe: 38%), wobei zu berücksichtigen ist, dass ein ACWY-Impfstoff als Vergleichsintervention eingesetzt worden war. Unter den systemischen Reaktionen waren Abgeschlagenheit (Impfung: 53%; Placebo: 38%) sowie Kopfschmerzen (Impfung: 52 %, Vergleichsgruppe: 39%) die häufigsten Ereignisse.

Die STIKO empfiehlt für die Impfung gegen COVID-19 einen der beiden mRNA-Impfstoffe Comirnaty bzw. COVID-19-Vaccine Moderna oder den Impfstoff COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Die beiden mRNA-Impfstoffe werden hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit als gleichwertig beurteilt. Der COVID-19 Vaccine AstraZeneca wird aufgrund der verfügbaren Daten derzeit nur für Personen im Alter 18-64 Jahren empfohlen. Abgesehen von dieser Alterseinschränkung wird dieser Impfstoff als gleichermaßen geeignet angesehen.

Mittelfristig ist es das Ziel, allen Menschen einen gleichberechtigten Zugang zu einer Impfung gegen COVID-19 anbieten zu können. Da initial der COVID-19-Impfstoff nur in sehr begrenzten Mengen zur Verfügung stehen wird, sollte dieser dafür genutzt werden, möglichst schnell die Anzahl an Sterbefällen und schweren Krankheitsverläufen zu senken.

Gemäß den gesetzten Zielen, der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz und den Ergebnissen aus einer mathematischen Modellierung empfiehlt die STIKO zunächst die **stufenweise Impfung von Personengruppen**, um bei begrenzten Impfstoffressourcen diese mit dem besten Effekt und gerecht zu verteilen. Innerhalb einer Stufe sind die dort aufgeführten Personengruppen gleich priorisiert, so dass empfohlen ist, unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten mit den Impfungen parallel zu beginnen. Dabei ist es wichtig, dass unbedingt die Personen erreicht werden, die das höchste Risiko haben, an COVID-19 schwer zu erkranken oder zu versterben. Während die mRNA-Impfstoffe in allen Altersgruppen angewandt werden können, soll der AstraZeneca-Impfstoff in den einzelnen Stufen jeweils den Personen angeboten werden, die 18-64 Jahre alt sind.

Der alles entscheidende Risikofaktor für eine schwere COVID-19-Erkrankung ist das zunehmende Alter >60 Jahre. Modellierungsergebnisse belegen, dass die größtmögliche Verhinderung von schweren Erkrankungsfällen und Tod erzielt werden kann, wenn die Impfung zuerst Menschen im Alter ≥ 80 Jahren angeboten wird. Zudem trat ein großer Anteil an Todesfällen und Ausbrüchen unter BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen auf. Durch eine zielgerichtete Impfung dieser beiden Personengruppen werden auch die meisten Hospitalisierungen verhindert und es wird die größte Anzahl an Lebensjahren gewonnen. Personen mit bestimmten Vorerkrankungen haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, schwer an COVID-19 zu erkranken. Die Risikoerhöhung ist allerdings je nach

Vorerkrankung sehr unterschiedlich und meist deutlich geringer als die altersbedingte Risikoerhöhung. Personen mit Vorerkrankungen sind aufgrund ihres Risikos unterschiedlichen Priorisierungsstufen zugeordnet (Stufe 2, 3 und 4). Die Auswertung der Literatur zu Vorerkrankungen wird fortlaufend aktualisiert und die Empfehlung bzw. die Zugehörigkeit zu bestimmten Stufen ggf. angepasst.

Gleichzeitig empfiehlt die STIKO die Impfung dem **Personal in medizinischen Einrichtungen und in der Altenpflege, die ein besonders hohes Expositionsrisiko** haben. Ein indirekter Schutz von besonders gefährdeten Menschen wird erwartet, wenn die Transmission auf diese vulnerablen Gruppen verhütet wird und Personal in der ambulanten und stationären Altenpflege und z.B. in der Onkologie einen Impfschutz hat. In Abhängigkeit von der Impfstoffverfügbarkeit soll die Impfung auf weitere Stufen mit Personengruppen mit geringerem Risiko und systemrelevante Personen ausgeweitet werden.

Unter der Berücksichtigung der Impfquoten, der Erhebungen zur Impfabzeptanz sowie der Studien zur Impfeffektivität und -sicherheit wird die STIKO die Empfehlung regelmäßig evaluieren. Sie wird die wissenschaftliche Evidenz zum Infektions- und Erkrankungsrisiko und den Impfstoffen – sowohl den bereits zur Anwendung kommenden, aber auch den kurz vor Zulassung stehenden – fortlaufend prüfen und ihre Empfehlung gegebenenfalls anpassen.

Vorbemerkung

Die „*coronavirus disease 2019*“ (COVID-19)-Pandemie stellt die Gesellschaft vor besondere Herausforderungen. Um die Übertragung von „*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*“ (SARS-CoV-2) zu reduzieren und die Pandemie einzugrenzen bzw. zu beenden, muss ein Großteil der Bevölkerung eine Immunität gegen das Virus erwerben. Bisher hat nur ein geringer Anteil der Bevölkerung eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht. Im November 2020 lag die Seroprävalenz von spezifischen SARS-CoV-2 Antikörpern in einer Bevölkerungsstichprobe (30.000 BlutspenderInnen) in Deutschland bei 1,35% (6). Bisher ist nicht geklärt, wie lange ein Schutz nach Infektion besteht. Durch den Einsatz sicherer und effektiver Impfstoffe sollen Einzelne und die Bevölkerung vor einer SARS-CoV-2-Infektion und/oder einer COVID-19-Erkrankung („*coronavirus disease 2019*“) geschützt werden. Durch Impfung soll eine relevante Bevölkerungsimmunität ausgebildet und somit die weitere Ausbreitung des Virus verhindert oder zumindest begrenzt werden. Die Zulassung des ersten COVID-19-Impfstoffs (*BNT162b2, Comirnaty*; BioNTech/Pfizer) erfolgte am 21. Dezember 2020, die Zulassung eines weiteren mRNA-Impfstoffs am 6. Januar 2021 (*mRNA-1273*; COVID-19-Impfstoff Moderna/Moderna) und die Zulassung des ersten Vektor-basierten Impfstoffs am 29. Januar 2021.

Trotz aller Bemühungen, die Impfstoffproduktion voranzutreiben, sind nach wie vor nicht ausreichend Impfstoffdosen verfügbar sein, um allen impfbereiten Menschen eine Impfung anzubieten. In Deutschland hat die STIKO auch während einer Pandemie die Aufgabe, Impfeempfehlungen für die Bevölkerung zu geben, sofern mindestens ein Impfstoff zugelassen ist. Bei Impfstoffknappheit muss entschieden werden, welchen Personen oder Personengruppen vorrangig die Impfung angeboten werden soll. Unter Berücksichtigung der medizinisch-epidemiologischen Erkenntnisse zur COVID-19-Pandemie und ethischer Grundsätze hat die STIKO Impfziele aufgestellt (siehe Kapitel 9 und das Positionspapier des Deutschen Ethikrates, der Leopoldina und der STIKO (1)). Bezogen auf die einzelnen Impfziele wurden unter Berücksichtigung des Erkrankungs-, Sterblichkeits- und Infektionsrisikos Personengruppen identifiziert, die prioritär durch Impfung geschützt werden sollten. Die Personengruppen sind unter Berücksichtigung dieser Ziele in einer Matrix (*Tabelle 19*) aufgelistet.

Diverse COVID-19-Impfstoffe befinden sich aktuell noch in der Entwicklung, von denen einige im Laufe des kommenden Jahres möglicherweise zugelassen werden. Daten aus Zulassungsstudien sowie aus der Impfstoffüberwachung nach der Zulassung werden sukzessive veröffentlicht werden und die Evidenzbasis verbreitern. Falls Impfstoffe mit unterschiedlichem Profil zur Verfügung stehen, wird die STIKO gegebenenfalls differentielle Empfehlungen zu den einzelnen Produkten geben. Daher wird die vorliegende Empfehlung im Sinne einer *living guideline* fortlaufend aktualisiert werden. Aktualisierungen von STIKO-Empfehlungen werden entsprechend der STIKO-Geschäftsordnung in ein Stellungnahmeverfahren gegeben.

1. Hintergrund

Im Dezember 2019 wurde erstmals über die Häufung von Pneumonien unklarer Genese in Wuhan in der Provinz Hubei in China berichtet (7). Am 7. Januar 2020 konnte das verantwortliche Virus, ein neues Beta-Coronavirus, erstmals aus dem Rachenabstrich eines Patienten isoliert werden (8). Das Virus erhielt den Namen „Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus 2“ (*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2, SARS-CoV-2*) und die Erkrankung den Namen *coronavirus disease 2019* (COVID-19) (9). Bis Ende Januar 2020 waren in China fast 8.000 COVID-19-Erkrankungen labor diagnostisch bestätigt worden und aus 18 weiteren Ländern wurde über das Auftreten von SARS-CoV-2-Infektionen berichtet. Daraufhin erklärte die WHO COVID-19 am 30. Januar 2020 zu einer

Gesundheitlichen Notlage Internationaler Tragweite (*Public Health Emergency of International Concern, PHEIC*) (10). Am 11. März 2020 erklärte die WHO COVID-19 zur Pandemie. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich SARS-CoV-2 bereits auf über 114 Länder ausgebreitet, mit über 118.000 bestätigten COVID-19-Fällen und mehr als 4.291 Todesfällen (11). Bis zum 22. Januar 2021 wurden weltweit 96 Mio. COVID-19-Fälle und 2,1 Mio. Todesfälle an die WHO gemeldet (<https://covid19.who.int/>). Mit Stand 19. Januar 2021 2020 wird an mehr als 230 Impfstoffkandidaten geforscht; 64 Kandidaten befinden sich in der klinischen und 173 in der präklinischen Evaluation (12).

2. Öffentliches Interesse

Die bisher ergriffenen Infektionsschutzmaßnahmen zur Bekämpfung der Pandemie wirken sich in fast allen Lebensbereichen einschneidend auf die Bevölkerung aus, v. a. in den Bereichen des Gesundheitswesens, des sozialen Lebens und der Wirtschaft. Im Mittelpunkt der Bemühungen steht der Schutz von Personengruppen mit einem besonders hohen Risiko für einen schweren und ggf. tödlichen Verlauf von COVID-19. Effektive und sichere Impfungen stellen einen wichtigen Baustein zum Schutz der Bevölkerung und zur Eindämmung der Pandemie dar und können dazu beitragen, die Notwendigkeit von Kontaktbeschränkungen mittelfristig zu reduzieren. Das öffentliche Interesse an einer COVID-19-Impfempfehlung wird daher als sehr hoch eingeschätzt.

3. SARS-CoV-2-Erreger und Übertragung

Coronaviren sind 60 bis 160 nm große, behüllte einzelsträngige RNA-Viren, die beim Menschen und anderen Säugetieren (z. B. Hunde, Katzen, Dromedaren, Fledertiere) sowie bei Vögeln vorkommen (13, 14). SARS-CoV-2 ist neben SARS-CoV und MERS (Middle East Respiratory Syndrome)-CoV das dritte zoonotische Coronavirus, bei dem im 21. Jahrhundert erstmalig eine Übertragung vom Tier auf den Menschen nachgewiesen wurde mit der Folge lebensbedrohlicher Erkrankungen. Im Gegensatz zu SARS-CoV und MERS-CoV kam es bei SARS-CoV-2 zu einer sehr raschen und globalen Ausbreitung (9, 15). Die Massenverbreitung erfolgt durch die Übertragung von Mensch zu Mensch via Tröpfcheninfektion und über Aerosole. Die Infektion mit SARS-CoV-2 erfolgt über die Aufnahme virushaltiger Partikel, die beim Atmen, Husten, Sprechen, Singen und Niesen einer infizierten Person entstehen. Menschen geben v.a. beim Husten und Niesen Speicheltröpfchen ab (16), die sich in einem Abstand von etwa 1 bis 2 m von der Infektionsquelle ausbreiten (17). Gleichzeitig werden virushaltige Partikel in Form von Bioaerosolen ausgeschieden, die z. B. auch bereits beim Atmen, Sprechen, Schreien, Singen entstehen (18-23). Bioaerosole verbleiben länger in der Luft, während sich größere Partikel auf Oberflächen ablagern. Nach experimentellen Studien bleibt das Virus in Aerosolen bis zu 3 Stunden infektiös (24, 25). In Stuhlproben von COVID-19-PatientInnen wurde mittels PCR die wochenlange Persistenz von Virus-RNA nachgewiesen. Ob hierbei tatsächlich infektiöse Viruspartikel vorliegen und es zu fäkalen Infektionsübertragungen kommen kann, ist bisher nicht abschließend geklärt (26-31). Bei jedem Einzelfall einer infizierten Person gibt es zahlreiche Faktoren, die auf die Transmission Einfluss haben, z. B. Höhe der Infektionsdosis und Viruslast, Größe der Partikel, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Umgebung, Raumluftwechselrate und das Tragen einer Mund-Nase-Bedeckung (32). Übertragungen im Außenbereich kommen insgesamt selten vor (33). Bei Wahrung des Mindestabstandes sorgt die Luftbewegung im Freien für eine sehr geringe Übertragungswahrscheinlichkeit. Im Vergleich zu einer Transmission in geschlossenen Räumen schätzt eine im Preprint erschienene japanische Studie das Risiko für eine Übertragung im Freien 19-mal niedriger ein (34).

Eine Übertragung durch kontaminierte Oberflächen ist theoretisch vorstellbar (35), da SARS-CoV-2-Viren unter Laborbedingungen auf Flächen eine gewisse Zeit lang infektiös bleiben können (25, 36). Im Vergleich zur aerogenen SARS-CoV-2-Übertragung wird die Bedeutung der Verbreitung des Virus durch kontaminierte Flächen aktuell gering eingeschätzt (37, 38). Die Inkubationszeit beträgt 2-14 Tage (im Durchschnitt 5-6 Tage) (39, 40). Als Haupteintrittspforten für SARS-CoV-2 gelten die Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raums; eine Aufnahme via Konjunktiven und Tränennasengang wird diskutiert, konnte allerdings bislang nicht eindeutig belegt werden (41-43).

Zielzellen von SARS-CoV-2 sind unter anderem nasale und bronchioalveoläre Epithelzellen, an die das Spike-(S)-Glykoprotein des Virus über den *Angiotensin-Converting-Enzym* (ACE)-2-Rezeptor bindet, um in die Wirtszelle einzudringen (44, 45). Für etliche Impfstoffkandidaten ist das Glykoprotein S eine zentrale Zielstruktur. Eine hohe ACE-2-Rezeptor-Dichte besteht z. B. im Atemwegstrakt, aber auch im Darm, an Gefäßzellen, in der Niere und im Herzmuskel.

Für die Basisreproduktionszahl (R_0) von SARS-CoV-2 wurde in mehreren systematischen Reviews ein mittlerer Wert (Median) von 3,3 bis 3,8 ermittelt (46-48). Durch infektionspräventive Maßnahmen, wie z.B. Abstand halten, das Tragen von Mund-Nase-Bedeckungen, regelmäßigem Lüften geschlossener Räume, Isolation Infizierter und Quarantäne von Kontaktpersonen, kann die natürliche Übertragungsrates deutlich gesenkt werden (46, 47). Im Gegensatz zum SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*)-Virus kann SARS-CoV-2 bereits durch infizierte, aber (noch) asymptomatische Personen übertragen werden (39, 49, 50). Dies erschwert die Eindämmung einer Pandemie wesentlich. Umso bedeutender ist bei COVID-19 der Schutz der Bevölkerung durch eine präventive Impfung.

4. COVID-19 Krankheitsbild

COVID-19 ist primär eine Erkrankung des Respirationstraktes, die nach der Infektion mit dem SARS-CoV-2-Erreger auftreten kann. Das klinische Bild von COVID-19 ist zwar individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt, aber kennzeichnend sind Fieber, Schnupfen, trockener anhaltender Husten, Atemnot, Müdigkeit sowie eine Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns bis hin zur vorübergehenden Anosmie. Es können eine Vielzahl weiterer Symptome und klinischer Zeichen vorkommen, wie z.B. Hals- und Kopfschmerzen, Glieder- und Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhöe, Konjunktivitis oder Angina pectoris (51-53).

Der Krankheitsverlauf variiert hinsichtlich Symptomatik und Schwere: Es können asymptomatische, symptomarme oder schwere Infektionen mit Pneumonie und weiteren Organbeteiligungen auftreten, die zum Lungen- und Multiorganversagen bis zum Tod führen können (54). Auch andere Organmanifestationen sind möglich – am Herzen (55) und am Gefäßsystem (56), an der Niere (57), am ZNS (58), an Leber und Gastrointestinaltrakt (59). Prä- und asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen sind epidemiologisch bedeutsam, da sie unbemerkt zur Weiterverbreitung von SARS-CoV-2 beitragen. In jüngeren Altersgruppen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, sind schwere Verläufe seltener (60) und asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen häufiger. Insgesamt gibt es unterschiedliche Angaben über den Anteil an asymptomatischen Infektionen. Basierend auf Daten des COVID-19-Ausbruchs auf dem Kreuzfahrtschiff Diamond Princess mit überwiegend älteren Menschen liegt der Anteil asymptomatischer Infektionen bei 18% (61). Mittels serologischer Untersuchungen, die im Anschluss an den COVID-19-Ausbruch in Heinsberg durchgeführt wurden, wurde ein Anteil von 22% asymptomatischer Infektionen bestimmt (62). Ein systematischer Review ergab eine Rate von

asymptomatischen Infektionen von bis zu 45% (63). Die Analyse von 44.415 COVID-19-PatientInnen in Wuhan/China ergab bei 81% der PatientInnen einen milden, bei 14% einen schweren und bei 5% der PatientInnen einen intensivpflichtigen Verlauf (64). Nehmen die respiratorischen Symptome an Schwere zu, führt die Hypoxie, einhergehend mit einer ausgeprägten Luftnot, zur stationären Aufnahme. Besonders betroffen sind ältere Personen > 60 Jahre und Personen mit Vorerkrankungen (65). Das durchschnittliche Alter der diagnostizierten COVID-19-PatientInnen wird durch die Testhäufigkeit in unterschiedlichen Gruppen beeinflusst. Zu Beginn der Pandemie war das Durchschnittsalter der erkrankten PatientInnen höher, da vor allem symptomatische PatientInnen getestet wurden. Im Zeitraum von März/April 2020 bis Juni/Juli 2020 hat sich das mediane Alter der diagnostizierten SARS-CoV-2-Infizierten signifikant reduziert und ist von 40,8 Jahren (IQR: 29,0–54,1) auf 35,8 Jahre (IQR:24,0–50,2) in den USA zurückgegangen (66). In einer Metaanalyse, in die Daten aus 34 geografischen Regionen einfließen, wurde die altersspezifische Fallsterblichkeitsrate berechnet. Der Zusammenhang zwischen Alter und Fallsterblichkeitsrate war exponentiell: 0,002% im Alter von 10 Jahren; 0,01% im Alter von 25 Jahren; 0,4% im Alter von 55 Jahren; 1,4% im Alter von 65 Jahren; 4,6% im Alter von 75 Jahren; 15% im Alter von 85 Jahren (67). In einer weiteren Metanalyse wurde das geschlechtsspezifische COVID-19-Sterberisiko in Europa ermittelt. Daten von 23 Ländern, die die Zahl von COVID-19-Fällen und -Todesfällen nach Geschlecht berichteten, wurden gepoolt. Die Stichprobe schloss 484.919 Männer und 605.229 Frauen mit COVID-19 ein. Das Risiko an COVID-19 zu sterben war bei Männern signifikant erhöht (RR = 1,6; 95%KI 1,53-1,68) (68, 69).

Ein Teil der COVID-19-PatientInnen hat sich auch Wochen oder Monate nach Beginn der Erkrankung noch nicht wieder erholt und leidet weiterhin unter schweren Allgemeinsymptomen. Daten aus England deuten darauf hin, dass etwa 40% der hospitalisierten Erkrankten längerfristige Unterstützung benötigen und bei etwa 10% der nicht hospitalisierten, mild Erkrankten Symptome länger als 4 Wochen andauern (70).

Besonders häufig wird über Luftnot, Muskelschmerzen, Gedächtnisstörungen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, eine ausgeprägte Erschöpfung und Müdigkeit berichtet (71-73). Unter diesen PatientInnen sind nicht nur diejenigen, die sich von einer schweren stationär behandelten oder intensivpflichtigen Erkrankung erholen, sondern auch solche mit einem eher milden Krankheitsverlauf. In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden zwischen April und Juni 2020 100 Rekonvaleszenten unabhängig von der Ausprägung der Symptomatik im Durchschnittsalter von 49 Jahren nach einer durchgemachten COVID-19-Erkrankung untersucht und mit gesunden Altersgepaarten Kontrollen verglichen. In der kardiovaskulären Magnetresonanztomografie (CMR), die zwei bis drei Monate (im Mittel 71 Tage (Spanne: 64-92)) nach der COVID-19-Diagnose erfolgte, zeigten 78% eine Herzbeteiligung und 60% eine fortbestehende myokardiale Entzündung, unabhängig von vor der COVID-19-Erkrankung bestehenden Symptomen (74). Ein systematischer Review, der die Folgen von COVID-19 auf die psychische Gesundheit untersuchte, stellte fest, dass ein hoher Anteil der Rekonvaleszenten an posttraumatischen Belastungsstörungen, Angststörungen oder Depressionen leidet. PatientInnen, die schon vor der COVID-19-Erkrankung eine psychiatrische Erkrankung hatten, berichteten über eine Symptomverschlechterung (75). Die Ursachen der Langzeitfolgen von COVID-19 sind unklar und hinsichtlich der Prognose und möglicher Therapieoptionen besteht dringender Forschungsbedarf (71).

5. Immunität

Eine SARS-CoV-2-Infektion induziert innerhalb von zwei Wochen nach Symptombeginn die Bildung von Antikörpern (76). Neutralisierende Antikörper sind im Median in der zweiten Woche nach

Symptombeginn nachweisbar (77-79). Bei der Mehrzahl der untersuchten Personen bleiben die Antikörperkonzentrationen über einen Zeitraum von mindestens fünf Monaten relativ stabil. Niedrigere Antikörperkonzentrationen und ein schnellerer Rückgang wurden bei Personen beobachtet, die einen asymptomatischen oder sehr milden Verlauf hatten, im Vergleich zu moderat oder schwer Erkrankten (80). Zur Persistenz von Antikörpern über diesen Zeitraum hinaus lassen sich im Moment noch keine Aussagen treffen. Zusätzlich wurde bei Erkrankten eine T-Zell-Reaktivität gegen unterschiedliche SARS-CoV-2-Proteine festgestellt, die sowohl an der Schutzvermittlung als auch an der pulmonalen Immunpathologie sowie der Zytokin-Ausschüttung beteiligt sein kann (81-86). SARS-CoV-2-spezifische-T-Zellen konnten auch bei Infizierten nachgewiesen werden, die keine Antikörpertiter aufwiesen und asymptomatisch waren (87). Ob spezifische T-Zellen auch bei fehlendem Antikörpernachweis Schutz bieten, ist noch unklar.

Seltene Fälle von Reinfektionen und Zweiterkrankungen sind beschrieben, bei denen mittels Genomsequenzierung nachgewiesen werden konnte, dass die Viren, die während der Krankheitsepisoden nachgewiesen wurden, unterschiedlich waren, es sich also nicht um eine protrahierte Virusausscheidung derselben Infektion handelte (88-92). Reinfektionen bei endemischen Coronaviren (HCoV) kommen vor und die HCoV-Immunität nimmt mit der Zeit ab (93, 94). Es ist nicht bekannt, ob eine Reinfektion mit einer Transmission einhergehen kann. Zweiterkrankungen sind nach bisherigem Kenntnisstand selten und wurden vor allem im Zusammenhang mit einer Immundefizienz beobachtet.

In-vitro-Untersuchungen lassen die Vermutung zu, dass es nach vorangegangenen Infektionen mit HCoV zu einer kreuzreaktiven Immunantwort auf SARS-CoV-2 kommen kann (95). Zur Frage, ob es nach HCoV-Infektionen zur Bildung neutralisierender Antikörper gegen SARS-CoV-2 kommt, liegen kontroverse Daten vor (95, 96). Klinische Daten zu einem (partiellen) Schutz vor COVID-19 durch früher durchgemachte HCoV-Infektionen wurden bislang nicht erhoben. Präexistente SARS-CoV-2-reaktive CD4⁺ Gedächtnis-T-Zellen bei Menschen ohne bisherige SARS-CoV-2 Exposition, die möglicherweise auf vorangegangene HCoV-Infektionen zurückzuführen sind, können sowohl an der Kontrolle als auch an der Pathologie von COVID-19 beteiligt sein (97-99).

6. COVID-19 Epidemiologie in Deutschland (Datenstand 19.01.2021)

6.1. IfSG-Meldedaten

Die Daten zur COVID-19-Epidemiologie beruhen auf den Meldedaten, die nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) erhoben und an das RKI übermittelt werden. Alle labordiagnostischen PCR-Nachweise von SARS-CoV-2 werden unabhängig vom Vorhandensein oder der Ausprägung einer klinischen Symptomatik als COVID-19-Fälle gewertet. Die Infektionsausbreitung hat in Deutschland und auch weltweit eine wechselhafte Dynamik und daher gibt die Darstellung der Epidemiologie vielfach nur eine Momentaufnahme wieder. Die ersten COVID-19-Fälle traten in Deutschland im Januar 2020 auf. Mit Datenstand 19.01.2021 wurden 1.716.200 labordiagnostisch bestätigte COVID-19-Fälle an das RKI übermittelt, knapp 141.000 Fälle (8,2%) wurden hospitalisiert, 47.622 Personen (2,8%) sind verstorben. Dies entspricht einer kumulativen Inzidenz von 2.467 COVID-19 Fällen/100.000 Einwohnern. Im März haben die täglich übermittelten Fallzahlen in Deutschland deutlich zugenommen und die erste Infektionswelle erreichte ihr Maximum Mitte März mit knapp 6.000 täglich übermittelten Fällen. Um die Pandemie einzudämmen, wurde Mitte März 2020 auf Basis eines Bund-Länder-Beschlusses entschieden, eine weitgehende Einschränkung des öffentlichen Lebens umzusetzen. Der erste

„Lockdown“ führte zu einem deutlichen Rückgang der Infektionsfallzahlen, die sich zwischen Mitte Mai und Mitte Juli auf einem niedrigen Niveau stabilisierten. Seit Anfang September nehmen die Fallzahlen wieder deutlich zu. Aktuell ereignet sich eine zweite, weit intensivere Infektionswelle. Ab Anfang November galt bundesweit ein zweiter „Teil-Lockdown“, der ab Mitte Dezember ausgeweitet und kürzlich bis Mitte Februar 2021 verlängert wurde. Das bisherige Maximum der zweiten Infektionswelle wurde Mitte Dezember mit mehr als 28.600 Erkrankungsfällen täglich erreicht (*Abbildung 1*).

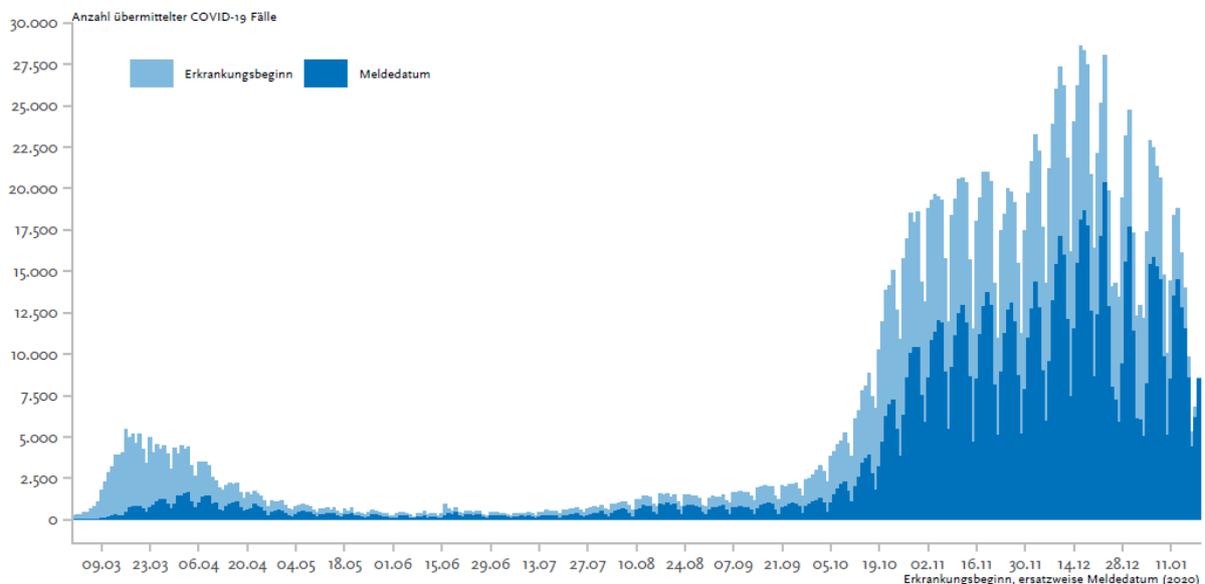


Abbildung 1: Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle nach Erkrankungsbeginn, ersatzweise nach Meldedatum seit dem 01.03.2020 (Stand 19.01.2021)

Bezüglich der regionalen Verteilung kann man aktuell feststellen, dass sich SARS-CoV-2 flächendeckend im Bundesgebiet ausgebreitet hat. Mitte Januar (Stand: 19.01.2021) wurden aus allen 412 Kreisen COVID-19-Fälle gemeldet. Die 7-Tage-Inzidenz liegt in 277 Kreisen (67%) bei >100 Fällen/100.000 Einw. und davon in 32 Kreisen bei >250 Fällen/100.000. Aktuelle Inzidenzwerte der Landkreise können dem RKI-Dashboard entnommen werden (<https://corona.rki.de/>).

Im Rahmen der ersten SARS-CoV-2-Infektionswelle wurden die höchsten wöchentlichen Inzidenzen bei den >80-Jährigen mit 81 Fällen/100.000 Einw. gemessen. Bei den 15-69-Jährigen lag das wöchentliche Maximum niedriger und betrug 44-53 Fälle/100.000 Einw. Bei Kindern und Jugendlichen lagen die wöchentlichen Inzidenzen zwischen 7-10/100.000 und waren damit am niedrigsten von allen Altersgruppen. Im Mai und Juni gingen die Infektionszahlen in allen Altersgruppen zurück. Ab Anfang Juli nahmen die Fallzahlen leicht zu; blieben aber, bis auf die erhöhten Werte bei den 15- bis 34-Jährigen bis Mitte September, auf einem stabilen Niveau mit wöchentlich weniger als 20 Fällen/100.000 Einw. Danach setzte eine exponentielle Zunahme in allen Altersgruppen ein. Zum Ende des Jahres 2020 (51. Meldewoche) erreichten die wöchentlichen Inzidenzen das bisherige Maximum mit Werten zwischen 80/100.000 bei den 0- bis 4-Jährigen und 370/100.000 bei den ≥80-Jährigen (*Abbildung 2*). Seitdem gehen die Fallzahlen in allen Altersgruppen kontinuierlich zurück.

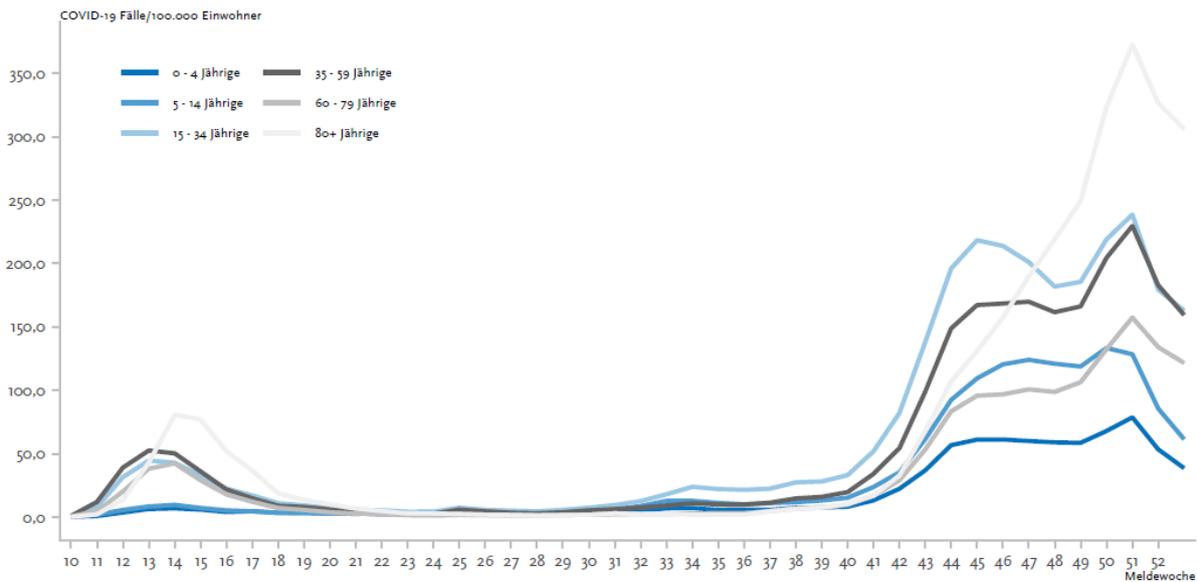


Abbildung 2: Übermittelte COVID-19-Fälle/ 100.000 Einwohner in Deutschland nach Altersgruppen und Meldewoche (KW10/2020-02/2021; Stand 19.01.2021).

COVID-19 tritt in allen Altersgruppen auf. In Deutschland sind Frauen (53%) etwas häufiger als Männer (47%) betroffen. Die höchsten altersspezifischen Inzidenzen werden bei den 20-29-Jährigen und den >80-Jährigen gemessen und die niedrigsten Inzidenzen bei Kindern im Alter von <10 Jahren (Abbildung 3). Die niedrigen Inzidenzen bei den 60-79-Jährigen lassen vermuten, dass Personen in dieser Altersgruppe sich beständiger an die empfohlenen Kontaktbeschränkungen halten und so Infektionen verhindern können. In den höheren Altersgruppen steigt der Anteil an Menschen, die in Pflegeheimen leben, und hier ist das Risiko für COVID-19-Ausbrüche und damit das Infektionsrisiko besonders hoch.

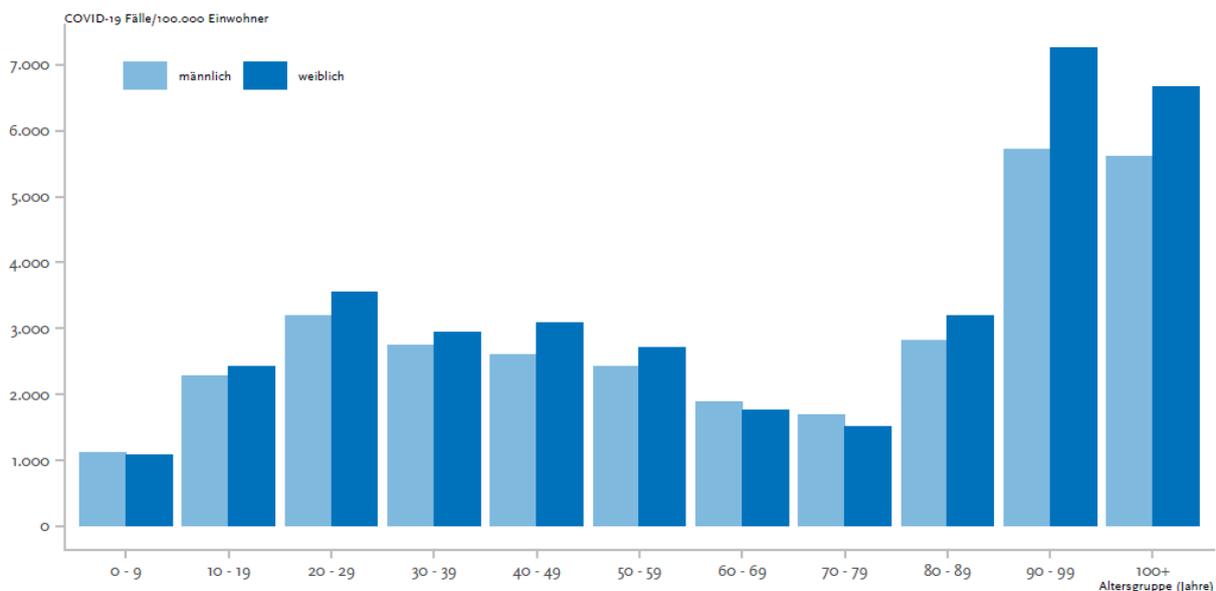


Abbildung 3: Übermittelte COVID-19-Fälle/ 100.000 Einwohner (kumulative Inzidenz) in Deutschland nach Altersgruppen und Geschlecht (Stand 19.01.2021).

Für 1.291.801 (63%) der übermittelten Fälle liegen klinische Informationen vor. In *Tabelle 1* werden die Anzahl und Anteile der bei COVID-19 häufig genannten Symptome, bzw. klinischen Zeichen dargestellt. Seit der 17. Kalenderwoche kann für COVID-19-Fälle auch Geruchs- und Geschmacksverlust als Symptom in einer eigenen Übermittlungskategorie angegeben werden. Von 1.146.965 Fällen, die neu in dieser Kategorie erfasst wurden und Angaben zur Klinik enthalten, haben 246.578 (21%) mindestens eines dieser beiden Symptome angegeben.

Tabelle 1: COVID-19 relevante oder häufig genannte Symptome, bzw. klinische Zeichen (Stand 19.01.2021)

Klinisches Merkmal	Grundgesamtheit	Anzahl (%)
Husten	1.291.801	513.110 (40)
Fieber	1.291.801	349.804 (27)
Schnupfen	1.291.801	358.414 (28)
Halsschmerzen	1.291.801	271.108 (21)
Pneumonie [#]	1.291.801	17.945 (1)
Geruchs- oder Geschmacksverlust [*]	1.146.965	246.578 (21)

[#]aufgrund mangelnder Diagnostik und ggf. unterlassener Meldungen wird von einer deutlichen zahlenmäßigen Untererfassung ausgegangen; ^{*}Geruchs und Geschmacksverlust werden erst seit der 17. Kalenderwoche erfasst.

Der Anteil stationär versorgter Fälle steigt mit dem Alter kontinuierlich an; er beträgt bei den 50-59-Jährigen 5% und bei den 80-89-Jährigen 26%. Mit weiter steigendem Alter geht der Anteil stationär versorgter COVID-19-Fälle wieder zurück, er beträgt bei den ≥90-Jährigen 18% (*Abbildung 4*). Männer (7,6%) werden etwas häufiger hospitalisiert als Frauen (6,3%). Der Rückgang des Anteils stationär behandelter PatientInnen bei den Hochbetagten ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass man aufgrund des hohen Alters eine Krankenhauseinweisung vermeiden möchte.

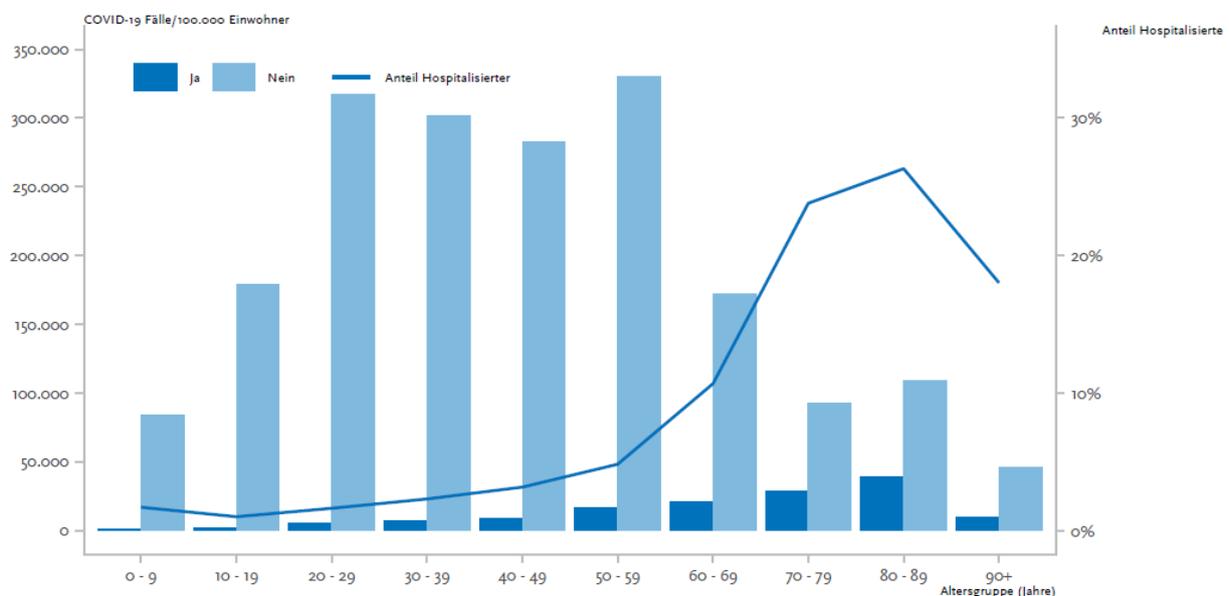


Abbildung 4: Relativer Anteil der hospitalisierten COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppen (Stand 19.01.2021).

Insgesamt wurden bis zum 19.01.2021 47.622 COVID-19-Todesfälle an das RKI übermittelt. Es handelt sich dabei um Menschen, die an oder mit COVID-19 gestorben sind. Von den Todesfällen sind

42.287 (89%) Personen 70 Jahre und älter; das mediane Alter der Verstorbenen beträgt 84 Jahre (*Tabelle 2*). Der extrem hohe Anteil an Todesfällen bei den ≥ 70 -Jährigen wird deutlich, wenn man im Vergleich dazu ihren Anteil von 15% an der Gesamtzahl der übermittelten COVID-19-Fälle betrachtet.

Tabelle 2: Übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Altersgruppe und Geschlecht (Angaben verfügbar für 47.494 Todesfälle; 19.01.2021).

Geschlecht	Altersgruppe (in Jahren)									
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90 +
männlich	4	3	25	55	178	883	2.502	5.962	11.292	3.692
weiblich	6	-	14	29	90	349	1.069	3.237	10.922	7.182
gesamt	10*	3*	39	84	268	1.232	3.571	9.199	22.214	10.874

*Vier Fälle der <20-Jährigen werden derzeit noch validiert.

Der Anteil verstorbenen Personen an allen übermittelten COVID-19-Fällen liegt bei den ≤ 59 -Jährigen unter 0,3%. Die Zahl der Verstorbenen nimmt mit zunehmendem Alter kontinuierlich zu und steigt von 1,5% bei den 60- bis 69-Jährigen, auf 6,4% bei den 70- bis 79-Jährigen, auf 12,5% bei den 80- bis 89-Jährigen und 15,8% bei den ≥ 90 -Jährigen an (*Abbildung 5*). Männer versterben etwas häufiger als Frauen (2,5% versus 2,1%). Der Anteil Verstorbenen an allen Fällen ist im Verlauf der Pandemie zurückgegangen. Zu Beginn war der Anteil an Personen, die ohne COVID-19-spezifische Symptome oder milde Symptome getestet wurden, aufgrund der eingeschränkten Testmöglichkeiten gering. Das hat sich inzwischen geändert, so dass durch das große Testangebot auch Fälle entdeckt werden, die zu Beginn der Pandemie nicht diagnostiziert worden wären. In der deskriptiven Analyse der deutschen COVID-19-Meldedaten zeigen sich hinsichtlich der Krankheitsschwere geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei den hospitalisierten COVID-19-Fällen überwog der Anteil der Männer mit 55%. Noch deutlicher war der Unterschied in Bezug auf PatientInnen, die intensivmedizinisch behandelt wurden; hier betrug der Anteil der Männer 70% (100).

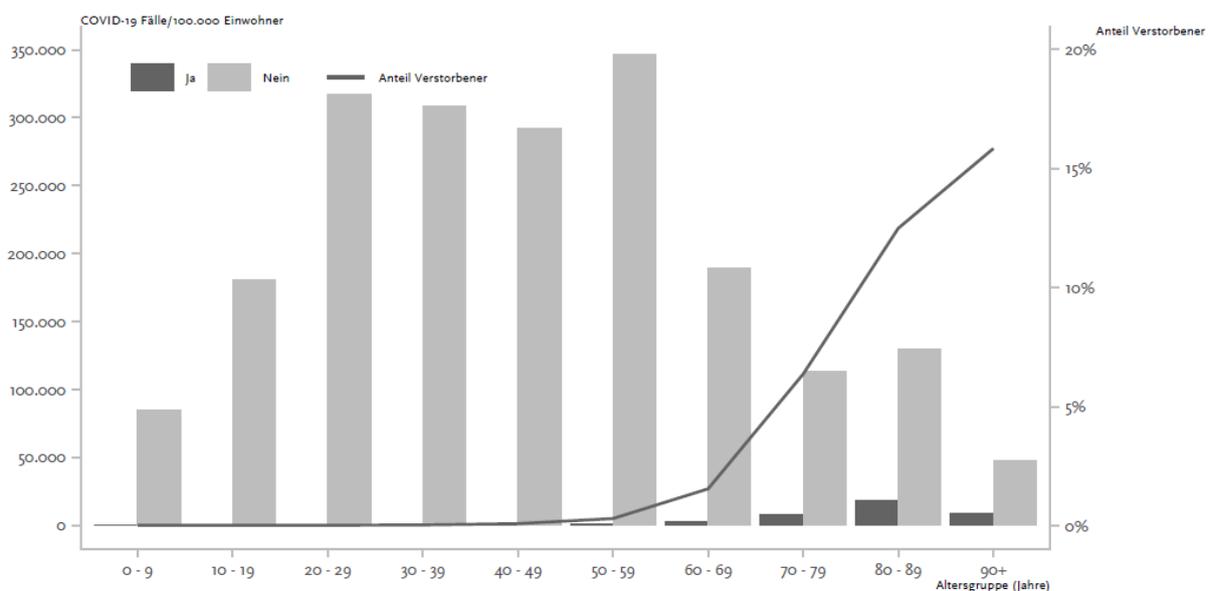


Abbildung 5: Relativer Anteil der verstorbenen COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppen (Stand 19.01.2021).

Ausbruchsgeschehen

Die Epidemiologie von COVID-19 wird aufgrund der hohen Infektiosität von Ausbrüchen in verschiedenen Situationen bzw. Umfeldern bestimmt. Etwa ein Viertel der insgesamt gemeldeten COVID-19 Fälle lässt sich Ausbrüchen zuordnen, wobei die Angaben zum Umfeld häufig unvollständig waren. Bei ca. 33% der Ausbrüche handelt es sich um kleinere Ausbrüche mit 2-4 Fällen. In der ersten Infektionswelle konnten viele COVID-19-Fälle Ausbrüchen in Senioren- und Pflegeheimen, Krankenhäusern und Flüchtlingsunterkünften zugeordnet werden. In den KW 23-32, zwischen den Infektionswellen, wurde häufiger der Arbeitsplatz oder der private Haushalt als wahrscheinliches Infektionsumfeld angegeben. Zu den Ausbrüchen am Arbeitsplatz gehören auch Ausbrüche in fleischverarbeitenden Betrieben, die einen großen Anteil an den Fällen zu Beginn des Sommers ausmachten. Ab Mitte August war der größte Anteil der Fälle durch Ausbrüche in privaten Haushalten verursacht. Seit Anfang September ist der Anteil an Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen kontinuierlich und deutlich gestiegen. Seitdem wurden über 76.500 Fälle aus diesen Einrichtungen gemeldet. Bei Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen sind meist mehrere BewohnerInnen bzw. MitarbeiterInnen betroffen; 98% der Ausbrüche haben 5 und mehr Fälle.

Für weitere detaillierte Informationen und aktuelle Daten wie z.B. die regionale Verteilung von COVID-19 und Angaben zu den intensivmedizinisch behandelten COVID-19-PatientInnen wird auf die täglichen [Situationsberichte des RKI zu COVID-19](#) verwiesen.

6.2. Epidemiologische Daten aus anderen Datenquellen

Die *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI)* sammelt seit Mitte März 2020 die Daten hospitalisierter Kinder- und Jugendlicher mit COVID-19 in Deutschland in einem Register mit dem Ziel, die Epidemiologie und klinischen Charakteristika dieser Fälle zu untersuchen (101, 102). In der Mehrzahl der Fälle blieb der Verlauf ohne wesentliche Komplikationen.

Die *Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin* erforscht mit der am 03.04.2020 gestarteten CRO-NOS Register-Studie Auswirkungen einer Infektion mit SARS-CoV-2 auf die Gesundheit von Müttern und ihren Neugeborenen mit den Zielen, eine Grundlage für die Beratung infizierter Schwangerer und die Betreuung der Neugeborenen zu schaffen, die auf in Deutschland erhobenen Daten beruht und durch regelmäßige Aktualisierungen auf die Dynamik der Entwicklung einzugehen (103). Mit Stand vom 16. Januar 2021 waren 1.008 Patientinnen registriert, von denen 742 bereits entbunden waren; 658 waren zwischenzeitlich von COVID-19 genesen. 43 (5,8 %) Frauen wurden wegen COVID-19 intensivmedizinisch behandelt. Eine Zwischenauswertung der Daten vom 01.10.2020 zeigte, dass bei der Mehrzahl der intensivmedizinisch behandelten Patientinnen keine speziellen Risikofaktoren vorlagen. In 9 der damals 14 registrierten Fälle hatte die SARS-CoV-2-Infektion die Entscheidung zur Beendigung der Schwangerschaft oder den Geburtsmodus beeinflusst (104). Die Raten von Frühgeburten und Kaiserschnittentbindungen lagen im Vergleich zum bundesdeutschen Durchschnitt vergangener Jahre leicht höher, jedoch geringer im Vergleich zu international publizierten Daten (105).

6.3. Seroprävalenzdaten

Ergebnisse (Datenstand vom 05.11.2020) einer vom RKI überregional durchgeführten Seroprävalenzstudie, in der Seren von 50.000 erwachsenen BlutspenderInnen untersucht wurden, zeigten einen Positivenanteil mit spezifischen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 von 1,35% (6). Die Seroprävalenz war bei Männern signifikant höher als bei Frauen (1,66 bzw. 0,96%). Eine Seroprävalenzstudie mit Blutentnahmen zwischen Ende Mai und Ende Juni 2020 unter 1.538 SchülerInnen der Klassenstufen 8 bis 11 von 13 Schulen in Sachsen ermittelte einen Positivenanteil von 0,7% (106). In Bayern wurden

zwischen Januar und Juli 2020 über 11.000 Blutproben von Kindern und Jugendlichen auf SARS-CoV-2 Antikörper untersucht. Es zeigten sich erhebliche regionale Unterschiede, jedoch keine signifikanten Unterschiede bzgl. Alter oder Geschlecht. Der Anteil seropositiver Kinder und Jugendlicher lag für den Zeitraum von April bis Juli im Durchschnitt bei 0,87%. Die Autoren postulierten, dass die Zahl seropositiver Kinder und Jugendlicher in Bayern sechsmal höher läge als die Zahl der gemeldeten SARS-CoV-2 Infektionen mit PCR-Nachweis für diese Altersgruppe im selben Zeitraum (107). Allerdings muss bedacht werden, dass zum angegebenen Zeitraum Tests nur eingeschränkt verfügbar waren und dementsprechend Untersuchungen mit hoher Wahrscheinlichkeit prioritär bei Personen mit schweren Symptomen durchgeführt wurden. Kinder und Jugendliche mit leichteren Beschwerden hatten möglicherweise nur eingeschränkten Zugang zu PCR-Testungen.

7. COVID-19-Impfstoffe

Überblick über die im Zulassungsverfahren befindlichen Impfstoffe

In diesem Kapitel werden Impfstoffe beschrieben, für die Hersteller Zulassungsdaten bei der EMA eingereicht haben (Tabelle 3). Eine Einreichung von Zulassungsdaten lässt keine Aussage über den Zeitpunkt der Zulassung des Impfstoffs und dessen Verfügbarkeit für die Durchführung der Impfung in Deutschland zu. Das Kapitel wird jeweils um neue Erkenntnisse zu den bereits beschriebenen Impfstoffen und ggf. um Informationen zu weiteren Impfstoffen ergänzt.

Tabelle 3: COVID-19-Impfstoffe, für die ein rolling review bei der EMA eröffnet wurde

Firma	Impfstoffname	Impfstofftyp	Anzahl Dosen	Impfabstand nach FI	Impfabstand nach STIKOempfehlung	Applikation	Stand EU Zulassungsverfahren
BioNTech/ Pfizer	Comirnaty (BNT162b2)	mRNA +LNP	2	21 Tage	4-6 Wochen	i.m.	Zulassung am 21. Dez. 2020
Moderna	COVID-19-Vaccine Moderna (mRNA-1273)	mRNA + LNP	2	28 Tage	4-6 Wochen	i.m.	Zulassung am 06. Jan. 2021
Astra-Zeneca/ Oxford University	COVID-19 Vaccine AstraZeneca (AZD1222)	Vektor-basiert ChAdOx1, nicht replizierend	2	4-12 Wochen	9-12 Wochen	i.m.	Zulassung am 29. Jan. 2021
Janssen-Cilag International N.V.	Ad26.COV2.S	Adenovirus-26-Vektor-basiert, nicht replizierend	1	-		i.m.	rolling review seit 02. Dez. 2020

7.1. Messenger-RNA (mRNA)-Impfstoffe

Bei den mRNA Impfstoffen ist das virale Antigen, gegen welches die Immunantwort induziert werden soll, selbst gar nicht im Impfstoff enthalten. Die mRNA kodiert jedoch für dieses Antigen. Nach Injektion von mRNA-Impfstoff wird die mRNA von Zellen des Geimpften aufgenommen. Nach Eintritt der mRNA in das Zytoplasma der Zellen erfolgt die Synthese des spezifischen viralen Antigens durch Translation der mRNA an den Ribosomen. In der Folge kommt es zu einer adaptiven Immunantwort

gegen das virale Antigen. Die mRNA Impfstoffe stimulieren auch Mustererkennungsrezeptoren und lösen dadurch eine Reaktion des angeborenen Immunsystems aus. Durch diese intrinsische Adjuvanz-eigenschaft können mRNA-Impfstoffe die Immunantwort gegen das Ziel-Protein zusätzlich stimulieren. Die in den Impfstoffen enthaltene mRNA wird innerhalb kurzer Zeit abgebaut. Auf Grund biochemischer Unterschiede zwischen mRNA und DNA kann die mRNA des Impfstoffes nicht ohne weiteres in die DNA des humanen Genoms integrieren. Auch die Umschreibung der nach der Impfung aufgenommenen RNA in eine doppelsträngige DNA ist nicht zu erwarten. Bisher wurden weltweit noch keine mRNA-Impfstoffe zur Infektionsprävention zugelassen.

Vorteile der mRNA-Impfstoffe sind, dass sie kurzfristig entwickelt sowie schnell und in großen Mengen produziert werden können.

7.1.1. Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer)

Bei dem von BioNTech produzierten Impfstoff Comirnaty (BNT162b2) handelt es sich um einen *messenger RNA* (mRNA)-Impfstoff, der für ein optimiertes SARS-CoV-2-Spike-Protein (S) in voller Länge kodiert. Die mRNA-Moleküle sind in eine Lipid-Nanopartikel-Formulierung (LNP) integriert, um diese vor Eintritt in das Zytoplasma der Zielzelle vor extrazellulären Nukleasen zu schützen und die Aufnahme der mRNA zu steigern (108). Nach Eintritt der mRNA in das Zytoplasma der Zielzellen erfolgt die Synthese des Spike-Proteins durch Translation der mRNA an den Ribosomen (109, 110). Die Zellen präsentieren das Spike-Protein den Immunzellen und induzieren so die gewünschte Immunantwort gegen das Spike-Protein.

Comirnaty ist für die Prävention von COVID-19 ab 16 Jahren zugelassen. Die Impfung ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder seine sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Zur Koadministration mit anderen Impfstoffen sind bislang keine Daten verfügbar.

Zur Anwendung der mRNA-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 unwahrscheinlich, dass eine Impfung der Mutter während der Stillzeit ein Risiko für den Säugling darstellt. Die Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs bei Immunsupprimierten wurden bislang nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs bei immunsupprimierten Personen in Abhängigkeit von Art und Ausmaß der Immundefizienz geringer ist. Hingegen ist in Analogie zu Totimpfstoffen nicht von einer reduzierten Sicherheit des Impfstoffs bei immunsupprimierten Patienten auszugehen (111).

Challenge-Studien in Non Human Primates (NHP) zu BNT162b2

Mit dem BNT162b2-Impfstoff wurden sog. Challenge-Studien an Rhesusaffen durchgeführt (112). Drei Gruppen von jeweils sechs männlichen Rhesusaffen (2-4 Jahre alt) wurden mit BNT162b2 in einer Dosierung von 30µg oder 100µg oder mit Kochsalzlösung (Kontrollen) in einem zwei-Dosen-Schema geimpft. Die mit BNT162b2 geimpften Rhesusaffen zeigten spezifische Antikörper mit geometrischem Mittelwerttiter (GMT)-Werten, die weit über denen aus menschlichen Rekonvaleszenten lagen. Ebenso wurde eine spezifische T-Zellantwort nachgewiesen (112). Fünfundfünfzig Tage nach der 2. Dosis wurden die Rhesusaffen gegenüber SARS-CoV-2 intranasal und intratracheal exponiert. Am ersten Tag nach Exposition wurde aus Nasenabstrichen auch bei geimpften Tieren

SARS-CoV-2 mittels PCR nachgewiesen, nicht jedoch an den folgenden Tagen. Die Kontrolltiere dagegen hatten zu allen Untersuchungszeitpunkten positive Abstriche. Virale RNA wurde aus bronchoalveolärer Flüssigkeit bei zwei der drei Kontroll-Tiere am dritten Tag nach Exposition nachgewiesen, nicht jedoch bei den mit BNT162b2 geimpften Tieren. In beiden Gruppen (BNT162b2 und Kontrollen) zeigte keines der Tiere klinische Symptome. Die beschriebene Studie ist daher eher als SARS-CoV-2-Infektionsmodell denn als COVID-19-Erkrankungsmodell zu werten.

Daten aus Phase 1/2 Studien zu BNT162b2

Der Impfstoff wurde in randomisierten, klinischen Phase 1- und Phase 2-Studien untersucht (113-115). Im Frühjahr 2020 wurde in einer Placebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie (NCT04368728) die Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffkandidaten BNT162b2 in drei verschiedenen Dosierungen bei jeweils 45 18-55- und 65-85-jährigen gesunden Erwachsenen nach 2-maliger i.m.-Gabe im Abstand von 21 Tagen untersucht (115). Lokale und systemische unerwünschte Nebenwirkungen wurden über einen Zeitraum von 7 Tagen nach der jeweiligen Injektion untersucht.

StudienteilnehmerInnen im Alter von 18-55 Jahren, die 10 oder 20µg BNT162b2 erhalten hatten, berichteten zu 67% über einen milden (Grad 1) bis moderaten (Grad 2) Schmerz an der Einstichstelle nach der ersten Dosis. Nach erstmaliger Applikation von 30µg berichteten 92% der Probanden von mildem bis schwerem Schmerz (Grad 3) an der Einstichstelle. Andere Lokalreaktionen (Rötung und Schwellung) waren in allen drei Dosierungen nach der ersten Dosis nicht oder nur mild ausgeprägt und wurden nach der zweiten Dosis nicht mehr beobachtet. Unter den älteren Probanden (65-85 Jahre) war nach der ersten und zweiten Dosis in allen drei Dosierungsgruppen milder bis moderater Schmerz seltener beobachtet worden als unter den jüngeren Probanden. Andere lokale Nebenwirkungen traten in dieser Gruppe nicht auf.

Systemische unerwünschte Wirkungen (Fieber, Abgeschlagenheit, Schüttelfrost u.a.) wurden deutlich häufiger in der jüngeren als in der älteren Gruppe beobachtet: Fieber war nach der 2. Dosis bei 17% der Jüngeren und 8% der Älteren in der 30µg Gruppe aufgetreten. Abgeschlagenheit und Schüttelfrost traten in allen Dosierungsgruppen bei den Jüngeren häufiger nach der ersten und zweiten Dosis auf als bei den Älteren (in der 30µg Gruppe trat Abgeschlagenheit bei 75% der Jüngeren und 42% der Älteren und Schüttelfrost bei 58% der Jüngeren und 17% der Älteren auf). Lokale oder systemische Grad 4 Ereignisse (d.h. mit Notfall-Arztbesuch oder Hospitalisierung) traten nicht auf. Der Verbrauch von antipyretischer und Schmerzmedikation nahm dosisabhängig zu und war nach der zweiten Impfstoffdosis höher als nach der ersten.

Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten nicht auf; die Studie musste zu keinem Zeitpunkt aufgrund eines Auftretens unerwünschter Wirkungen unterbrochen werden (115).

Sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Erwachsenen provozierte BNT162b2 dosisabhängige, SARS-CoV-2-GMT neutralisierender Antikörper, die mit den GMT eines Panels von SARS-CoV-2-Rekonvalensenzseren vergleichbar oder höher waren. Da insbesondere bei älteren Erwachsenen BNT162b2 im Vergleich zu anderen Kandidaten der Firma BioNTech/Pfizer mit einer deutlich geringeren systemischen Reaktogenität assoziiert war, wurde BNT162b2 nur in einer 30µg-Dosierung für die anschließende Phase 3-Studie verwendet.

Daten aus Phase 3 Studien zu BNT162b2

Siehe hierzu Kapitel 8.2.1.

7.1.2. COVID-19-Impfstoff Moderna (mRNA-1273;Moderna)

Der mRNA-Impfstoff von Moderna kodiert ebenfalls für das SARS-CoV-2-Spikeglykoprotein (S-2P) in voller Länge. Das Protein wurde in seiner Präfusionskonformation durch die Einführung von zwei Prolin-Substitutionen stabilisiert. Die mRNA ist in Lipidnanopartikel verpackt.

Der Covid-19-Impfstoff Moderna ist für die Prävention von COVID-19 ab 18 Jahren zugelassen. Die Impfung ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder seine sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Zur Koadministration mit anderen Impfstoffen sind bislang keine Daten verfügbar. Zur Anwendung der mRNA-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 unwahrscheinlich, dass eine Impfung der Mutter während der Stillzeit ein Risiko für den Säugling darstellt. Die Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs bei Immunsupprimierten wurden bislang nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs bei immunsupprimierten Personen in Abhängigkeit von Art und Ausmaß der Immundefizienz geringer ist. Hingegen ist in Analogie zu Totimpfstoffen nicht von einer reduzierten Sicherheit des Impfstoffs bei immunsupprimierten Patienten auszugehen.

Challenge-Studien in Mäusen zu mRNA-1273

Mit dem mRNA-1273-Impfstoff wurden Challenge-Studien an Mäusen durchgeführt (116). Es konnte nachgewiesen werden, dass BALB/cj Mäuse, die eine zweimalige i.m. Impfung im Abstand von 3 Wochen mit 1 µg mRNA-1273 erhalten hatten, nach einem Challenge-Versuch mit SARS-CoV-2, der 5 oder 13 Wochen nach der zweiten Impfstoffdosis durchgeführt worden war, vollständig geschützt waren und eine Virusreplikation in der Lunge nicht nachweisbar war. Bei 6 von 7 Mäusen führte die mRNA-1273-induzierte Immunität dazu, dass nach der Exposition mit SARS-CoV-2 auch keine Virusreplikation in der Nase nachweisbar war. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der erzielte Schutz dosisabhängig war. Eine 2-malige Impfung mit 0,1µg mRNA-1273 reduzierte die Viruslast in der Lunge um das 100-fache, während eine Impfstoffdosierung von 0,01µg die Viruslast nur um das 3-fache reduzierte. Mäuse, die 1-malig mit 1 oder 10 µg mRNA-1273 immunisiert worden sind, erwiesen sich bei einer Challenge-Infektion 7 Wochen nach der Impfung als komplett geschützt, während Tiere, die nur 0.1 µg mRNA-1273 erhalten hatten, eine unveränderte Virusreplikation zuließen (116)

Challenge-Studien in Non Human Primates (NHP) zu mRNA-1273

Mit dem mRNA-1273-Impfstoff wurden Challenge-Studien an Rhesusaffen durchgeführt (117). Drei Gruppen mit jeweils 8 Rhesus-Affen (50% weiblich) im Alter von 3 bis 6 Jahren wurden mit mRNA-1273 in einer Dosierung von 10µg oder 100 µg oder mit Kochsalzlösung (Kontrollen) in einem Zwei-Dosenschema im Abstand von 4 Wochen geimpft und vier Wochen nach der 2. Impfung mit SARS-CoV-2 intranasal und intratracheal infiziert. Die Antikörper- und T-Zellantwort wurde vor und nach der SARS-CoV-2-Exposition im oberen und unteren Atemwegstrakt bestimmt. Der Nachweis einer aktiven Virusreplikation von SARS-CoV-2 und viralem Genmaterial erfolgte in der bronchoalveolären Lavage (BAL), im Nasenabstrich und im Lungengewebe mittels quantitativer PCR und Immunhistologie bzw. In situ-Hybridisierung. Die mit mRNA-1273 geimpften Primaten entwickelten unabhängig von der eingesetzten Impfstoffdosierung Antikörpertiter, die höher waren als die in humanen

Rekonvaleszentenseren; die GMT-Werte betragen 501 in der 10µg-Dosierung und 3481 in der 100µg-Dosierung. Gleichzeitig wurde eine TH1-basierte CD4-T-Zellantwort ausgelöst, aber nur eine niedrige oder nicht nachweisbare CD8-T-Zellantwort. In den mit mRNA-1273 geimpften Tieren war in 7 von 8 Tieren in beiden Dosisgruppen im Challengeversuch 2 Tage nach der Exposition keine Virusreplikation in der BAL nachweisbar. Ebenso war im Nasenabstrich von allen 8 Tieren in der 100µg-Dosis-Gruppe eine Virusreplikation nicht detektierbar. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit traten in den Lungen der geimpften Tiere nur geringe Entzündungszeichen auf und es ließ sich nur wenig Virus-RNA bzw. Virusantigen nachweisen. Die zweimalige Impfung von Rhesusaffen mit mRNA-1273 induziert eine robuste neutralisierende Antikörperantwort und vermittelt einen wirksamen Schutz vor SARS-CoV-2-Infektion in den oberen und unteren Atemwegen.

Daten aus Phase 1 Studien zu mRNA-1273

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität des Impfstoffs mRNA-1273 wurden in einer offenen Phase 1-Dosisfindungsstudie (NCT04283461) im Frühjahr 2020 untersucht, die 45 gesunde Erwachsene aus Atlanta und Seattle im Alter von 18 bis 55 Jahren einschloss (118). Vor Studieneinschluss wurde kein SARS-CoV-2-Screening zum Ausschluss einer vorausgegangenen Infektion durchgeführt. Zwei Impfstoffdosen in den Dosierungen 25 µg, 100 µg, oder 250 µg wurden im Abstand von 28 Tagen i.m. verabreicht. In jeder Gruppe waren 15 StudienteilnehmerInnen.

Es wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse beobachtet; ein Teilnehmer wurde ausgeschlossen, da er nach der 1. Impfstoffdosis eine vorübergehende Urtikaria entwickelt hatte, die als Impfstoff-bedingt eingestuft worden war. Systemische Reaktionen wurden nach der 1. Impfstoffdosis bei 33% der TeilnehmerInnen in der 25µg Gruppe, 67% der 100µg-Gruppe und 53% der TeilnehmerInnen der 250µg-Gruppen beobachtet. Nach der 2. Impfstoffdosis waren systemische Reaktionen häufiger und traten bei 54% der TeilnehmerInnen in der 25µg Gruppe und allen TeilnehmerInnen der 100µg- und 250µg-Gruppe auf. Dazu gehörten Abgeschlagenheit, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Myalgien. Fieber trat nach Gabe der 1. Impfstoffdosis bei keinem Teilnehmer auf, aber bei 40% der TeilnehmerInnen in der 100µg- Gruppe und 57% der 250µg-Gruppe nach der 2. Impfstoffdosis. Lokale Reaktionen waren in der Regel mild oder moderat ausgeprägt. Schmerzen an der Einstichstelle waren die Regel.

Die Titerhöhe der Antikörperantwort nahm mit der Dosierung zu und die Titer waren 7 Tage nach der 2. Impfstoffdosis ca. 10-fach höher als 15 Tage nach der ersten. Die Titer der neutralisierenden Antikörper nach der 2. Impfstoffdosis bewegten sich in der oberen Hälfte der Titer, die in Rekonvaleszentenseren bestimmt wurden. Auf Basis der Studienergebnisse der untersuchten Impfstoffdosierungen sollen zusätzliche Gruppen im weiteren Verlauf eingeschlossen werden. Dazu wurden in der Fortführung der Dosisfindungsstudie im selben Setting 40 ältere TeilnehmerInnen in den Altersgruppen 56-70 Jahre (n=20) und ≥71 Jahre (n=20) eingeschlossen (NCT04283461) (119). Jeweils die Hälfte der ProbandInnen erhielt eine 2-malige Impfung im Abstand von 28 Tagen mit der 25µg- oder der 100µg-Dosis. Es wurden in diesen Altersgruppen keine schweren unerwünschten Ereignisse beobachtet. Das Spektrum systemischer Impfstoffreaktionen war mit denen der Vorgängerstudie vergleichbar. Die Ausprägung der lokalen und systemischen Reaktionen war dosisabhängig und nach der 2. Impfstoffdosis stärker ausgeprägt. Nach der zweiten Impfstoffdosis wurden bei allen TeilnehmerInnen neutralisierende Antikörper bestimmt. Die Ergebnisse sind mit denen der jüngeren Altersgruppen vergleichbar und lagen oberhalb des Mittelwerts der Rekonvaleszentenseren, die als Kontrollen dienten. Darüber hinaus löste die Impfung in allen Altersgruppen eine Th1-dominierte CD4-T-Zellantwort aus.

Daten aus Phase 3 Studien zu mRNA-1273

Siehe hierzu Kapitel 8.2.1.

7.2. Vektorbasierte Impfstoffe

Bei den Vektor-basierten Impfstoffen werden entweder abgeschwächte/attenuierte replizierende oder nicht replizierende Viren als Vektoren benutzt, um die genetische Information für Antigene des SARS-CoV-2 in einige Körperzellen einzuschleusen. Bei COVID-19-Impfstoffen wird in der Regel das Gen für das Spike-Protein verwendet. Für die Klasse der Vektorimpfstoffe gibt es grundsätzlich bereits zugelassene oder in Zulassung befindliche Vertreter, die sich als verträglich und wirksam erwiesen haben (z.B. Ebolaimpfstoffe auf Vektorbasis des vesikulären Stomatitis- oder Adenovirus-26).

7.2.1. ChAdOx1-S (AZD1222; Astra Zeneca)

Der von der Universität Oxford entwickelte COVID-19 Impfstoff basiert auf dem Adenovirus-Vektor ChAdOx1. Das zugrundeliegende Adenovirus 63 wurde aus Schimpansen isoliert. Der Vektor wurde gentechnisch verändert und ist im Menschen nicht vermehrfähig. Der Impfstoff enthält die genetische Information des SARS-CoV-2-Spikeproteins in voller Länge (2).

Die COVID-19 Vaccine AstraZeneca ist für die Prävention von COVID-19 ab 18 Jahren zugelassen. Die Impfung ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder seine sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Zur Koadministration mit anderen Impfstoffen sind bislang keine Daten verfügbar.

Zur Anwendung von COVID-19 Vaccine AstraZeneca 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 unwahrscheinlich, dass eine Impfung der Mutter während der Stillzeit ein Risiko für den Säugling darstellt. Die Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs bei Immunsupprimierten wurden bislang nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs bei immunsupprimierten Personen in Abhängigkeit von Art und Ausmaß der Immundefizienz geringer ist. Hingegen ist in Analogie zu Totimpfstoffen nicht von einer reduzierten Sicherheit des Impfstoffs bei immunsupprimierten Patienten auszugehen.

Challenge-Studien in NHP zu ChAdOx1 (AZD1222)

In einer sogenannten Challenge-Studie wurde die Effektivität von ChAdOx1 28 Tage nach Impfung von sechs Rhesusaffen untersucht (2). Drei weitere Tiere wurden mit einer Kontrollvakzine geimpft (ChAdOx1 green fluorescent protein (GFP)). Die ChAdOx1-Versuchstiere erhielten die Hälfte der in menschlichen ProbandInnen verwendeten Dosierung.

Spike-spezifische Antikörper wurden 14 Tage nach der Impfung detektiert. Vor dem Challenge zeigten alle mit ChAdOx1 geimpften Tiere eine Spike-spezifische Immunantwort mit neutralisierenden Antikörpern und entsprechenden T-Zellen. Wenige Tage nach Inokulation von SARS-CoV-2 in den oberen und unteren Respirationstrakt zeigten alle Kontrolltiere und drei von den sechs ChAdOx1 geimpften Tieren eine deutliche Tachypnoe (beschleunigte Atemfrequenz), die bei den Kontrolltieren etwas länger anhielt. In der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit und im Gewebe der tiefen Atemwege war die Viruslast signifikant geringer bei den ChAdOx1 geimpften Tieren. Pneumonien ließen sich bei den Geimpften nicht nachweisen. Allerdings hatten alle Tiere von Tag 1 bis Tag 7 nach

Inokulation positive PCR Abstriche aus der Nase, und es konnten keine Unterschiede in der nasalen Viruslast zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (2).

Daten aus Phase 1/2 Studien zu AZD1222

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität des ChAdOx1-Impfstoffs wurde im Frühjahr 2020 in einer kombinierten randomisierten, kontrollierten, einfach-verblindeten Phase 1/2-Multicenter-Studie an fünf Orten im Vereinigten Königreich untersucht (NCT04324606) (120). Eingeschlossen in die Studie waren 1.077 gesunde Erwachsene im Alter zwischen 18–55 Jahren ohne vorausgegangene laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese. Die ProbandInnen erhielten in einem Verhältnis von 1:1 eine einmalige intramuskuläre Applikation des COVID-19-Impfstoffs in einer Dosierung von 5×10^{10} Viruspartikel (n=543) oder eines quadrivalenten Meningokokkenkonjugatimpfstoffs (MenACWY) (n=534) als Vergleichsintervention. Zehn von den 1.077 ProbandInnen aus der ChAdOx1-Gruppe erhielten (nicht randomisiert, unverblindet) ein Zweidosenschema (Tage 0 und 28). An zwei Studienorten erhielten ProbandInnen aus beiden Gruppen in der ChAdOx1-Gruppe (n= 56) und in der MenACWY-Gruppe (n= 57) prophylaktisch 1g Paracetamol vor der Impfung und alle 6 Stunden während 24 Stunden nach der Impfung.

Lokale und systemische Reaktionen waren häufiger in der ChAdOx1-Gruppe als in der Men- ACWY-Gruppe. Durch die prophylaktische Paracetamol-Gabe konnten Nebenwirkungen wie Schmerzen an der Einstichstelle, Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit insgesamt signifikant reduziert werden (alle $p < 0,05$). Die häufigsten unerwünschten systemischen Reaktionen waren Müdigkeit und Kopfschmerzen. Müdigkeit wurde in der ChAdOx1-Gruppe von 70% (n=340) der ProbandInnen ohne Paracetamol und von 71% (n=40) mit Paracetamol berichtet, dagegen nur von 48% (n=227) ohne und 46% (n=26) mit Paracetamol in der Kontrollgruppe. Kopfschmerzen wurden in der ChAdOx1-Gruppe von 68% (n=331) der ProbandInnen ohne Paracetamol und von 61% (n=34) mit Paracetamol berichtet, dagegen nur von 41% (n=195) ohne und 37% (n=21) mit Paracetamol in der Kontrollgruppe. Weitere häufige systemische Reaktionen in der ChAdOx1-Gruppe waren Muskelschmerzen (60% ohne Paracetamol, 48% mit Paracetamol), Abgeschlagenheit (61% bzw. 48%), Schüttelfrost (56% bzw. 27%), Fieber bis mind. 38°C (18% und 16%) und Fieber bis mind. 39°C (2% und 0). Im Vergleich dazu hatten in der MenACWY-Gruppe <1% Fieber bis 38°C (keiner dieser Probanden hatte Paracetamol erhalten). Die Intensität der lokalen und systemischen Reaktionen war während der ersten drei Tage nach Impfung am stärksten ausgeprägt.

Es wurden keine schweren unerwünschten Wirkungen in Assoziation mit der ChAdOx1-Impfung beobachtet.

In der ChAdOx1-Gruppe erreichte sowohl die spezifische T-Zellantwort am 14. Tag als auch die Antikörperantwort am 28. Tag nach erster Impfung ihr erstes Maximum, die beide durch die zweite Impfstoffdosis gesteigert wurden. Neutralisierende Antikörper wurden nach der ersten Dosis bei 91% der ProbandInnen und nach der zweiten Dosis bei 100% der ProbandInnen nachgewiesen (119).

In der anschließenden Phase 2/3 Studie (NCT04400838) wurden zwischen Mai und August 2020 (Phase 2-Abschnitt der Studie) 560 TeilnehmerInnen eingeschlossen: 160 im Alter von 18–55 Jahren (100 erhielten ChAdOx1; 60 erhielten MenACWY), 160 im Alter von 56–69 Jahren (120 ChAdOx1-19; 40 MenACWY) und 240 im Alter von 70 Jahren und älter (200 ChAdOx1; 40 MenACWY) (121). Es wurde ein Ein- und ein Zweidosenschema untersucht.

Lokale und systemische Reaktionen wurden häufiger in der ChAdOx1-Gruppe als in der MenACWY-Gruppe registriert und waren insgesamt den in der Phase 1-Studie gemachten Beobachtungen ähnlich. ChAdOx1 wurde von älteren Probanden (im Alter von ≥ 56 Jahren) besser vertragen als von jüngeren Personen und hatte über alle Altersgruppen hinweg eine ähnliche Immunogenität nach der 2. Dosis. Unter den ProbandInnen, die nach dem Zweidosenschema ChAdOx1 erhalten hatten, wurden nach der ersten Dosis lokale Reaktionen bei 88% der 18-55-Jährigen, 73% der 56–69-Jährigen und 61% der ≥ 70 -Jährigen beobachtet. Systemische Reaktionen wurden bei 86%, 77% und 65% der mit ChAdOx1 Geimpften in den o.g. Altersgruppen berichtet. Bis zum 26. Oktober 2020 wurden 13 schwere unerwünschte Reaktionen über alle Altersgruppen und in beiden Impfstoffgruppen gemeldet. Diese wurden jedoch nicht als vakzineassoziiert gewertet. Sie traten in Häufigkeiten auf, die den erwarteten Häufigkeiten in der Allgemeinbevölkerung entsprachen (121).

Daten aus Phase 3 Studien zu AZD1222

Siehe hierzu Kapitel 8.2.1.

8. Systematischer Review zur Sicherheit und Wirksamkeit

8.1. Methodik des systematischen Reviews

Zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit der Impfung gegen COVID-19 wurde durch die Geschäftsstelle (GS) der STIKO ein sogenannter *Living Systematic Review* initiiert. Hierbei wird über einen definierten Zeitraum (bis 30.06.2022) die Evidenz kontinuierlich systematisch aufgearbeitet und in zuvor definierten Schritten aktualisiert, um zeitnah mögliche Veränderungen der Evidenzlage erfassen und bewerten zu können und dadurch ggf. notwendige Anpassungen der STIKO-Empfehlung zu ermöglichen. Das Protokoll des Reviews wurde mit der verantwortlichen STIKO-AG sowie mit einer international besetzten Arbeitsgruppe, die durch das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) koordiniert wird, abgestimmt und im International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) veröffentlicht (Reg.-Nr. CRD42020208935).

Durch die STIKO-AG und ihre GS wurden im Vorfeld PICO-Fragen für den systematischen Review entwickelt und mit der STIKO abgestimmt ([Tabelle 4](#)) und die Wichtigkeit der zu betrachtenden Endpunkte für die Entscheidungsfindung gemäß der Methodik der GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) Working Group bewertet ([Tabelle 5](#)).

Tabelle 4: PICO Fragen für den systematischen Review zur Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe

Population	<ul style="list-style-type: none"> - Gesamte Bevölkerung - Spezielle Sub- und Altersgruppen nach Priorisierung (medizinisches Personal, Risikopersonen, ggf. vorbestehende Immunität, etc.) - Erwachsene ≥ 18 Jahre - Kinder und Jugendliche
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19-Impfung - Verschiedene Impfstoffkandidaten, die in Deutschland voraussichtlich zugelassen werden
Comparator (Vergleichsintervention)	<ul style="list-style-type: none"> - keine Impfung - Placebo oder Impfung gegen einen anderen Erreger (z.B. Meningokokken) - anderer COVID-19-Impfstoff (head to head-Vergleich)

Outcome	Wirksamkeit	Sicherheit
	<ul style="list-style-type: none"> - SARS-CoV-2*-Infektion - SARS-CoV-2-Infektion +Transmission - COVID-19* - COVID-19*-Hospitalisierung - COVID-19*, ITS-pflichtig - COVID-19*, beatmungspflichtig - COVID-19*-bedingter Tod - Schutzdauer - Wirksamkeit bei unvollständigen Impfserien <p>*labordiagnostisch gesichert (PCR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lokalreaktionen - Systemische Reaktionen - Schwere unerwünschte Impfstoffwirkungen - Verstärkung einer nachfolgenden SARS-CoV-2-Infektion bzw. Verschlimmerung des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung („Enhanced COVID-19“)

Tabelle 5: Endpunkte die im systematischen Review betrachtet werden (*labordiagnostisch gesichert (PCR))

Wirksamkeit	Bewertung
SARS-CoV-2*-Infektion +Transmission	wichtig
COVID-19*	wichtig
COVID-19*-Hospitalisierung	kritisch
COVID-19*-Hospitalisierung (ITS-pflichtig)	kritisch
COVID-19*-Hospitalisierung (beatmungspflichtig)	kritisch
COVID-19*-bedingter Tod	kritisch
Sicherheit	
Lokalreaktionen (Schmerz, Schwellung, Rötung, etc.)	wichtig
Systemische Reaktionen (Myalgien, Übelkeit, Fatigue, etc.)	wichtig
Schwere Impfstoffwirkungen	kritisch
Adverse Events of Special Interest (AESI) nach CEPI Kriterien, z.B. enhanced COVID-19, Guillain-Barré Syndrom, etc.	kritisch

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche erfolgt kontinuierlich eine Suche in der COVID-19 Literaturdatenbank der Bibliothek des RKI. Diese erfasst sämtliche COVID-19-relevanten Einträge in den Datenbanken *Pubmed* und *Embase* (incl. *Medline*) sowie auf den *Pre-Print Servern ArRxiv, BioRxiv, ChemRxiv, MedRxiv, Preprints.org, ResearchSquare* und *SSRN*. Im Rahmen des *living systematic review* wird diese Recherche zukünftig in monatlichen Abständen wiederholt werden.

Im ersten Schritt werden zunächst die Titel und Abstracts der identifizierten Publikationen von zwei unabhängigen Untersuchern auf das Erfüllen der durch die PICO-Fragen definierten Einschlusskriterien überprüft. Anschließend wird dieser Schritt für die verbliebenen Volltexte der Publikationen wiederholt. Für die so identifizierten Studien werden folgende Daten/Angaben extrahiert: bibliographische Daten, Studienort, Studienzeitraum, Studiendesign, Impfstoff, Hersteller, Anzahl Dosen, Vergleichsgruppe, Studiensponsoring, Interessenkonflikt, Ein- und Ausschlusskriterien für StudienteilnehmerInnen, Alter bei Impfung, Nachbeobachtungszeitraum, initiale und finale Anzahl an StudienteilnehmerInnen, Anzahl (%) seropositive StudienteilnehmerInnen (bei Studienbeginn), Anzahl (%) mit Endpunkt in Interventions- und Kontrollgruppe, unadjustierter und adjustierter Effektschätzer (mit 95% Konfidenzintervall), berücksichtigte Störgrößen (bei nicht-randomisierten Studien).

Das Verzerrungsrisiko (*risk of bias*) wird für RCTs mittels des Cochrane *risk of bias tool-2* (RoB-2) bewertet. Für nicht-randomisierte Studien wird ROBINS-I verwendet. Für den *living systematic review*

wurde vorab festgelegt, dass im Rahmen der regelmäßigen Aktualisierung identifizierte Studien unverzüglich bewertet werden.

Im Protokoll des *living systematic review* ist definiert, dass bei Vorliegen von Effektschätzern aus mehreren Studien ggf. Meta-Analysen mittels *fixed-effects* und/oder *random-effects* Modellen durchgeführt werden, wobei I^2 zur Untersuchung von Heterogenität verwendet wird. Liegen mindestens 10 Studien pro Endpunkt vor, erfolgt eine Untersuchung von möglichem Publikationsbias mittels *funnel plot*, Begg's Test und Egger's Test. Im Rahmen des *living systematic review* werden neu identifizierte Studienschätzer der Auswertung und, wenn zutreffend, den Meta-Analysen im Rahmen der nächsten Aktualisierung hinzugefügt. Zusätzlich wird im Protokoll festgelegt, dass für folgende Studiencharakteristika Subgruppen-Analysen durchgeführt werden, falls die Daten dies erlauben: Impfstofftyp, Altersgruppe, Studienort, Anzahl (%) seropositive StudienteilnehmerInnen, Risikogruppen.

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für jeden Endpunkt gemäß der GRADE-Methodik bestimmt.

8.2. Ergebnisse des systematischen Reviews

Mit Stand 19.01.2021 lagen drei Publikationen zu Phase 2/3-Studien mit COVID-19-Impfstoffen vor (3-5). Hierbei handelt es sich um die Interim-Analyse der Studie mit dem Impfstoff AZD1222 (vormals ChAdOx1; Astra Zeneca/University of Oxford) (3), die Ergebnisse der Zulassungsstudie der Hersteller BioNTech/Pfizer für den Impfstoff BNT162b2 (4) sowie die Zulassungsstudie des Herstellers Moderna für den Impfstoff mRNA-1273 (5). Die nachfolgenden Angaben beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf die zitierten Publikationen zu BNT162b2, mRNA-1273 bzw. AZD1222. Für die Analyse von mRNA-1273 wurden ergänzend Daten aus dem öffentlich zugänglichen Zulassungsdokument der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) verwendet (122). Für die Analyse von AZD1222 wurden zusätzlich Daten aus dem öffentlich zugänglichen Dokument der britischen Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) ausgewertet (123).

8.2.1. Deskriptive Angaben (Studiendesign, Studienablauf und StudienteilnehmerInnen)

BNT162b2: Es wurde eine multizentrische randomisierte Beobachter-verblindete Placebo-kontrollierte Studie (RCT) durchgeführt; [NCT04368728](#) (4). Hierzu wurden, beginnend am 27.07.2020, Probanden ab einem Alter von 16 Jahren an insgesamt 152 Studienzentren in den USA, Brasilien, Argentinien, Südafrika, Deutschland und der Türkei im Verhältnis 1:1 entweder in den Impfstoff-Arm oder den Placebo-Arm randomisiert. Die StudienteilnehmerInnen erhielten im Abstand von 21 Tagen entweder je zwei Dosen (je 30 µg) des Impfstoffes BNT162b2 oder des Placebos (Kochsalzlösung) i.m. injiziert. Eingeschlossen wurden gesunde Personen oder solche mit klinisch stabilen Vorerkrankungen. Als Ausschlusskriterien wurden vorangegangene COVID-19-Erkrankung oder eine bekannte immunsuppressive Vorerkrankung bzw. Therapie in der Anamnese definiert.

Es wurden 44.820 Personen zur Teilnahme eingeladen und auf das Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Hiervon wurden 43.548 ProbandInnen in einen der beiden Studienarme randomisiert, von denen 43.448 Personen mindestens eine Injektion erhielten (21.720 Impfung, 21.728 Placebo). Mit Stand 09.10.2020 (Datenschluss der vorliegenden Analyse) hatten hiervon 37.706 TeilnehmerInnen (18.860 Impfung, 18.846 Placebo) eine mediane Nachbeobachtungsdauer von zwei Monaten. Diese Population wurde für die Analyse der Sicherheitsdaten (*main safety population*) herangezogen und wird nachfolgend beschrieben.

Die Basischarakteristika der TeilnehmerInnen sind in [Tabelle 6](#) auszugsweise dargestellt. Beide Studien-
gruppen zeigten keine deutlichen Unterschiede in diesen Parametern.

Tabelle 6: Basischarakteristika der TeilnehmerInnen der Studie zu BNT162b2

Charakteristikum	BNT162b2 (N=18.860)	Placebo (N=18.846)
Geschlecht: m/w	9.639 (51,1%)/9.221 (48,9%)	9.436 (50,1%)/9.410 (49,9%)
Alter: 16-55 Jahre/>55 Jahre	10.889 (57,7%)/7.971 (42,3%)	10.896 (57,8%)/7.950 (42,2%)
Alter bei Impfung (Jahre); me- dian (Spannweite)	52,0 (16–89)	52,0 (16–91)
Body mass index ≥ 30 kg/m ²	6.556 (34,8%)	6.662 (35,3%)

mRNA-1273: Es wurde eine multizentrische stratifizierte randomisierte Beobachter-verblindete Pla-
cebo-kontrollierte Studie (RCT) durchgeführt; NCT04470427 (5). Hierzu wurden zwischen 27.07.2020
und 23.10.2020 ProbandInnen ab einem Alter von 18 Jahren an 99 Studienzentren in den USA im
Verhältnis 1:1 entweder in den Impfstoff-Arm oder den Placebo-Arm randomisiert. Die Stratifizierung
erfolgte in drei Gruppen: Personen im Alter <65 Jahre ohne Risikofaktoren für einen schweren CO-
VID-19-Verlauf, Personen im Alter <65 Jahre mit Risikofaktoren sowie Personen im Alter ≥ 65 Jahre.
Den StudienteilnehmerInnen wurden im Abstand von 28 Tagen entweder je zwei Dosen (je 100 μ g)
des Impfstoffes mRNA-1273 oder des Placebos (Kochsalzlösung) i.m. injiziert. Eingeschlossen wurden
gesunde Erwachsene und solche mit stabilen Vorerkrankungen. Ausgeschlossen wurden Personen
mit vorangegangener COVID-19-Erkrankung und PatientInnen unter Immunsuppression.

Es wurden 30.420 ProbandInnen in einen der beiden Studienarme randomisiert (15.210 Impfung;
15.210 Placebo). Von diesen erhielten 30.351 Personen mindestens eine Injektion (15.181 Impfung;
15.170 Placebo). Mehr als 96% der TeilnehmerInnen erhielten die 2. Impfstoffdosis. In der Effektiv-
itätsanalyse wurden 14.073 aus der Placebogruppe und 14.134 aus der mRNA-1273-Gruppe berück-
sichtigt. Mit Stand 25. 11. 2020 (Datenschluss der vorliegenden Analyse) hatten diese eine mediane
Nachbeobachtungsdauer von 64 Tagen (Spanne: 0-97 Tage). Es wurden 525 Teilnehmer aus der Pla-
cebogruppe und 416 Teilnehmer aus der Impfstoffgruppe in der per-Protokoll-Analyse aufgrund ver-
schiedener Gründe (positiver oder unbekannter SARS-CoV-2-Status bei Studienbeginn, Verabrei-
chung des falschen Impfstoffs oder Verabreichung im falschen Impfabstand, Abbruch der Teilnahme
vor Verabreichung der 2. Impfstoffdosis) ausgeschlossen.

Die o.g. Population der TeilnehmerInnen mit mindestens einer Injektion wird nachfolgend hinsicht-
lich ihrer Basischarakteristika auszugsweise beschrieben (s. [Tabelle 7](#)). Zwischen beiden Studiengrup-
pen bestanden keine wesentlichen Unterschiede in den analysierten Parametern.

Tabelle 7: Basischarakteristika der TeilnehmerInnen der Studie zu mRNA-1273

Charakteristikum	mRNA-1273 (N=15.181)	Placebo (N=15.170)
Geschlecht: m/w	7.923 (52,2%)/ 7.258 (47,8%)	8.062 (53,1%)/7.108 (46,9%)
Alter: 18-64 Jahre/ ≥ 65 Jahre	11.418 (75,2%)/3.763 (24,8%)	11.421 (75,3%)/3.749 (24,7%)
Stratifizierung: <65 Jahre ohne RF/<65 Jahre mit RF/ ≥ 65 Jahre ¹	8.888 (58,5%)/2.530 (16,7%)/ 3.763 (24,8%)	8.886 (58,6%)/2.535 (16,7%)/ 3.749 (24,7%)
Alter bei Impfung (Jahre); me- dian (Spannweite)	51,4 (18-95)	51,3 (18-95)

SARS-CoV-2-Status bei Studienbeginn: negativ/positiv/unbekannt ²	14.550 (95,8%)/343 (2,3%)/288 (1,9%)	14.598 (96,2%)/337 (2,2%)/235 (1,5%)
Body mass index (Mittelwert ± SD; kg/m ²)	29,3 ± 6,9	29,3 ± 6,7

¹ RF, Risikofaktoren; ² definiert als: definiert als: positiv = immunologische oder virologische Evidenz für vorangegangene Infektion (positiver RT-PCR Test oder positiver Nachweis von bindenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2 Nucleocapsid >LOD (Limit of detection) oder LLOQ (Lower limit of quantification) am Tag 1; negativ = negativer RT-PCR Test und fehlender Nachweis von bindenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2-Nucleocapsid am Tag 1.

AZD1222: Bewertungsgrundlage ist die zusammengefasste (gepoolte) Interimanalyse von vier RCTs (3). 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 Impfstoffs AZD1222 i.m. In der Kontrollgruppe kam entweder ein MenACWY-Impfstoff (COV001, COV002) oder Kochsalzlösung (COV005) oder beides (COV003) zum Einsatz. Akzidentiell erhielt ein Teil der TeilnehmerInnen des Impfstoffarms der Studien COV001, COV002 und COV005 bei der ersten Injektion eine verminderte (halbe) Dosis des Impfstoffs. Dieser Teil der Studienpopulation wird nachfolgend als LD/SD (*low dose/standard dose*) bezeichnet, alle anderen als SD/SD (*standard dose/standard dose*). Zugelassen ist der Impfstoff in der Standarddosierung.

Eingeschlossen wurden (in allen 4 Studien) gesunde Erwachsene ohne vorangegangene bestätigte COVID-19-Erkrankung. Ausgeschlossen wurden Personen mit Impfunfähigkeit bzw. Anaphylaxie in der Anamnese, PatientInnen mit Immunsuppression oder schwerer/unkontrollierter Vorerkrankung sowie Schwangere und Stillende.

Von den eingeschlossenen ProbandInnen wurden 12.018 in den Impfstoff- und 11.735 in den Kontrollarm randomisiert. Hiervon erhielten 23.745 mindestens eine Injektion (12.021 Impfung, 11.724 Kontrolle). Mit Datenstand 04. November 2020 hatten 16.315 TeilnehmerInnen die 2. Injektion erhalten. In die Effektivitätsanalyse gingen 5.829 ProbandInnen aus der Vergleichsgruppe und 5.807 aus der AZD1222-Gruppe ein. Von den StudienteilnehmerInnen waren 94,1% der Impfstoffgruppe und 94,5% in der Vergleichsgruppe 18-64 Jahre alt, und 5,9% bzw. 5,5% ≥65 Jahre alt. Mit o.g. Datum hatten diese eine mediane Nachbeobachtungsdauer von 62 Tagen. Die Population der TeilnehmerInnen der Effektivitätsanalyse wird nachfolgend hinsichtlich ihrer Basischarakteristika auszugsweise beschrieben ([Tabelle 8](#)). Zwischen den Studiengruppen bestanden keine wesentlichen Unterschiede.

Tabelle 8: Basischarakteristika der TeilnehmerInnen der Studie zu AZD1222 (Datenstand 04. November 2020)

Charakteristikum	AZD1222 (N=5.807)	Kontrolle (MenACWY oder Placebo) (N=5.829)
Geschlecht: m/w/d	2.282 (39,3%)/3.525 (60,7%)/0	2.307 (39,6%)/3.521 (60,4%)/1 (<0,1%)
Alter: 18-64 Jahre/≥65 Jahre	5.466 (94,1%)/341 (5,9%)	5.510 (94,5%)/319 (5,5%)
Alter bei Einschluss (Jahre); median (Spannweite)	40,0 (18,0-86,0)	40,0 (18,0-88,0)
Body mass index ≥30 kg/m ²	889 (20%)	928 (20,8%)

8.2.2. Endpunkte der Studien

Von den durch die STIKO in der oben berichteten PICO-Frage definierten Endpunkten ([Tabelle 5](#)) wurden für alle drei Impfstoffe (BNT162b2, mRNA-1273, AZD1222) die Endpunkte COVID-19-Erkrankung (laborbestätigt), Lokalreaktionen, systemische Reaktionen sowie schwere unerwünschte Ereignisse (*serious adverse events*) berichtet. Für den Impfstoff mRNA-1273 wurde außerdem der Endpunkt COVID-19- bedingter Tod berichtet. Zusätzlich erhoben alle Studien Daten zum Endpunkt schwere COVID-19-Erkrankung (*severe COVID-19*). Für AZD1222 liegen außerdem Daten zu asymptomatischen Infektionen sowie zum Endpunkt Hospitalisierung vor.

8.2.3. Wirksamkeit

BNT162b2: Der Endpunkt COVID-19-Erkrankung (laborbestätigt) wurde in der Studie als erster primärer Endpunkt ab dem 7. Tag nach der zweiten Impfstoff- bzw. Placebodosis an TeilnehmerInnen, die keinen Nachweis einer vorangegangenen Infektion hatten (weder anamnestisch, noch serologisch, noch PCR), erhoben. [Tabelle 9](#) zeigt, dass die Impfeffektivität bezogen auf diesen Endpunkt 95% betrug. Auch in der altersstratifizierten Analyse zeigten sich vergleichbar hohe Effektivitätsschätzer, die allerdings bei kleiner werdenden Altersgruppen bzw. Fallzahlen teilweise weite Konfidenzintervalle aufwiesen bzw. nicht mehr statistisch signifikant waren. In der höchsten Altersgruppe (≥75 Jahre) ist daher eine Aussage über die Effektivität der Impfung mit hoher Unsicherheit behaftet. Zusätzliche Analysen der Studienautoren bestätigten die Impfeffektivität auch bei Patienten mit anderen Vorerkrankungen (Daten im Anhang der analysierten Publikation).

Als zweiter primärer Endpunkt wurde die Effektivität gegen COVID-19-Erkrankung unabhängig vom Vorliegen des Nachweises einer vorgegangenen Infektion untersucht.

[Tabelle 9](#) zeigt, dass bei Verwendung dieser Definition eine vergleichbar hohe Effektivität gegen symptomatische COVID-19-Infektionen gemessen wurde. Der STIKO lagen darüber hinaus ergänzende Informationen des Herstellers vor, die bestätigen, dass dies auch in allen untersuchten Altersgruppen der Fall war.

Zusätzlich wurden in der Publikation Daten zur Effektivität gegen COVID-19-Erkrankung nach Verabreichung von nur einer Dosis Impfstoff berichtet. Diese sind hier um Angaben aus der FDA-Publikation zur Effektivität 14 Tage nach der ersten und vor der zweiten Dosis ergänzt ([Tabelle 9](#)).

Gegen den sekundären Endpunkt „schwere COVID-19-Erkrankung“ (definiert als COVID-19 plus Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien: klinische Anzeichen einer schweren Erkrankung; respiratorische Insuffizienz; Schock; akute renale, hepatische oder neurologische Dysfunktion;

ITS-Aufnahme oder Tod) wurde eine Effektivität von 75% ermittelt, die statistisch jedoch nicht signifikant war ([Tabelle 9](#))

Tabelle 9: Effektivitätsdaten zu BNT162b2

Endpunkt	BNT162b2 (n/N)	n/N Placebo (n/N)	Impfeffektivität (%)	95% Konfidenzintervall
COVID-19 (TeilnehmerInnen ohne vorherige Infektion)				
Alle	8/17.411	162/17.511	95,0	90,0-97,9
16-55 Jahre	5/9.897	114/9.955	95,6	89,4-98,6
>55 Jahre	3/7.500	48/7.543	93,7	80,6-98,8
≥65 Jahre	1/3.848	19/3.880	94,7	66,7-99,9
≥75 Jahre	0/774	5/785	100,0	-13,1-100,0
COVID-19 (TeilnehmerInnen unabhängig von vorheriger Infektion)				
Alle	9/18.559	169/18.708	94,6	89,9-97,3
Schwere COVID-19-Erkrankung				
Alle ¹	1/21.314	4/21.259	75,0	-152,6-99,5
COVID-19: nach Dosis 1, vor Dosis 2				
Alle ¹	39/21.314	82/21.258	52,4	29,5-68,4
COVID-19: 14 Tage nach Dosis 1, vor Dosis 2²				
Alle	2/21.669	27/21.686	92,6	68,9-98,2

¹ Studienpopulation der modifizierten *intention-to-treat* Analyse

² berechnet auf Grundlage der Angaben in der FDA-Publikation (122)

mRNA-1273: Der Endpunkt COVID-19-Erkrankung (laborbestätigt) wurde in der Studie als primärer Endpunkt ab dem 14. Tag nach der zweiten Impfstoff- bzw. Placebodosis an TeilnehmerInnen erhoben, bei denen kein Nachweis einer vorangegangenen Infektion vorlag (weder anamnestisch noch serologisch oder PCR). [Tabelle 10](#) zeigt, dass, bezogen auf diesen Endpunkt, die Effektivität der Impfung 94,1% betrug. Wie bei BNT162b2, so zeigten sich auch hier in der altersstratifizierten Analyse ähnlich hohe Effektivitätswerte bei sich verbreiternden Konfidenzintervallen.

Zusätzlich wurde die Impfeffektivität in den der Randomisierung zugrundeliegenden Alters- und Risikostrata berechnet. Wie in [Tabelle 10](#) dargestellt, zeigten sich auch für diese Subgruppen hohe Effektivitätsschätzer. Gegen den sekundären Endpunkt „schwere COVID-19-Erkrankung“ wurde eine Effektivität von 100% berichtet, jedoch ohne Angabe eines Konfidenzintervalls ([Tabelle 10](#)).

Tabelle 10: Effektivitätsdaten von mRNA-1273

Endpunkt	mRNA-1273 (n/N)	n/N Placebo (n/N)	Impfeffektivität (%)	95% Konfidenzintervall
COVID-19 (TeilnehmerInnen ohne vorherige Infektion)				
Alle	11/14.134	185/14.073	94,1	89,3-96,8
18-64 Jahre	7/10.551	156/10.521	95,6	90,6-97,9
≥65 Jahre	4/3.583	29/3.552	86,4	61,4-95,2
≥75 Jahre	0/630	7/688	100	k.A.
COVID-19 (entsprechend Stratifizierung)				

18-64 Jahre ohne RF ¹	5/8.396	121/8.403	95,9	90,0-98,3
18-64 Jahre mit RF	2/2.155	35/2.118	94,4	76,9-98,7
Schwere COVID-19-Erkrankung				
Alle	0/14.134	30/14.073	100	k.A.
Tod durch COVID-19				
Alle	0/14.134	1/14.073	100	k.A.
COVID-19: nach Dosis 1, vor Dosis 2				
Alle (modified intention to treat-analyse (124))	7/996	39/1079	80,2	55,2-92,5
COVID-19: 14 Tage nach Dosis 1, vor Dosis 2				
Alle	2/14.550	35/14.598	94,0	76,0-99,0

¹ RF, Risikofaktoren; k.A., keine Angaben

AZD1222: Der Endpunkt COVID-19-Erkrankung (laborbestätigt) wurde in der Studie als primärer Endpunkt ab dem 15. Tag nach der zweiten Impfstoff- bzw. Kontrollimpfstoff-/Placebodosis an TeilnehmerInnen erhoben, bei denen kein Nachweis einer vorangegangenen Infektion vorlag. [Tabelle 11](#) zeigt die Effektivität gegen diesen Endpunkt in der Gesamtstudienpopulation (LD/SD+SD/SD) sowie in den Untergruppen LD/SD und SD/SD. Hiernach lag in der zusammengefassten Population eine Effektivität von 70,4% vor. Eine Analyse der beiden Dosierungs-Untergruppen zeigt, dass in der LD/SD-Gruppen eine höhere Effektivität als in der SD/SD-Gruppe beobachtet wurde ([Tabelle 11](#)). Allerdings legen die Ergebnisse von posthoc-Analysen der Studienautoren nahe, dass dies eher auf ein verlängertes Dosisintervall als auf die veränderte Dosierung zurückzuführen ist (Impfeffektivität bei Dosisintervall <6 Wochen: 53,28; 95%KI: -3,21-78,86; vs. Dosisintervall 9-11 Wochen: 60,55; 95%CI: 15,23-81,64). Dies wird durch Immunogenitätsdaten unterstützt, die zeigen, dass eine Verlängerung des Dosisintervalls zu höheren GMT-Werten führt (<6 Wochen: 22.222 (95%KI: 20.360-24.225) vs. 9-11 Wochen: 34.754 (95%KI: 30.287-39.879)). In der Altersgruppe ≥65 Jahre wurde in beiden Studienarmen mit o.g. Datenstand nur je 1 Fall beobachtet, woraus eine statistisch nicht signifikante Impfeffektivität von 6,3% resultierte. Auch die Effektivität gegen asymptomatische Infektionen war bei einem Punktschätzer von 27,3% nicht signifikant. Für die Endpunkte schwere COVID-19-Erkrankung und Hospitalisierung wurden ausschließlich Fälle in der Kontrollgruppe beobachtet, so dass sich hierfür jeweils eine Impfeffektivität von 100% errechnet, bei allerdings kleinen Fallzahlen und nicht berechenbaren 95% Konfidenzintervallen ([Tabelle 11](#)).

Tabelle 11: Effektivitätsdaten von AZD1222

Endpunkt	AZD1222 (n/N)	Kontrollen (n/N)	Impfeffektivität (%)	95% Konfidenzintervall
COVID-19				
Alle	30/5.807	101/5.829	70,4	54,8-80,6
18-64 Jahre	29/5.466	100/5.510	71,1	56,3-80,9
≥65 Jahre	1/341	1/319	6,3	-1405-94,2

LD/SD		3/1.367	30/1.374	90,0	67,4-97,0
SD/SD		27/4.440	71/4.455	62,1	41,0-75,7
		Asymptomatische Infektion¹			
Alle		29/3.288	40/3.350	27,3	-17,2-54,9
		Schwere COVID-19-Erkrankung			
Alle		0/12.021	2/11.724	100	n.k. ²
		Hospitalisierung			
Alle		0/12.021	10/11.724	100	n.k. ²

¹einschl. solche mit unbekanntem Symptomen; ²nicht kalkulierbar

8.2.4. Wirksamkeit der mRNA-Impfstoffe 14 Tage nach der ersten Impfstoffdosis

Aufgrund der limitierten Impfstoffmengen hat die STIKO beraten, ob zunächst jeweils nur die 1. Impfstoffdosis verabreicht und die Gabe der 2. Dosis verschoben werden sollte. Zunächst wäre es so möglich, mehr Menschen zu impfen und eventuell eine größere Zahl von schweren COVID-19-Erkrankungen zu verhindern.

Die STIKO hat die Daten zur Impfeffektivität nach einer Dosis für Impfstoffe geprüft. Die Wirkung der Impfung tritt in der Regel 10-14 Tage nach Applikation ein. Für beide mRNA-Impfstoffe lässt sich die Impfeffektivität einer einmaligen Dosis für das Zeitintervall zwischen 14 Tage nach deren Applikation und vor Verabreichung der zweiten Impfstoffdosis (BioNTech: 1 Woche; Moderna: 2 Wochen) aus den Zulassungsstudien (122, 125) in post-hoc Analysen bestimmen. Die so ermittelte Impfeffektivität beträgt 92,6% (BNT162b2) und 94,0% (mRNA-1273). Die Berechnung beruht jedoch auf einer sehr kurzen Beobachtungszeit, in der nur wenige COVID-19-Erkrankungsfälle aufgetreten sind. Über die Altersverteilung der Fälle und die Schwere der Erkrankung liegen keine Informationen vor. Da die aktuelle Impfstrategie besonders auf über 80-Jährige ausgerichtet ist und im hohen Alter Immunantworten auf Impfungen in der Regel geringer ausfallen als bei Jüngeren, sind die o.g. Impfeffektivitätswerte nur bedingt aussagekräftig. Die Daten der gepoolten Analyse beider Impfstoffe zeigen, dass der Impfschutz selbst nach zwei Dosen bei ≥75-Jährigen deutlich geringer ist als bei Jüngeren, und die berechneten Schätzer sind aufgrund der geringen Zahl von älteren StudienteilnehmerInnen mit einer größeren Unsicherheit behaftet (siehe [Abbildung 6](#)).

Aus den Dosisfindungsstudien zu den beiden mRNA-Impfstoffen ist bekannt, dass die Antikörperantworten nach der ersten Impfstoffdosis um den Faktor 10-20 niedriger ausfallen als nach der zweiten (115, 119). Unabhängig davon, dass es bisher kein gesichertes immunologisches Korrelat für den Schutz durch Impfung gibt, liegen keine Daten zum zeitlichen Antikörperverlauf nach einmaliger Impfung vor. Es ist jedoch zu vermuten, dass ein Rückgang der Antikörper bei deutlich niedrigerem Ausgangsniveau nach der ersten Impfung schneller zu einem abnehmenden Schutz führt als nach zwei Impfungen und somit der Schutz weniger lang anhält.

Eine schwächere Immunantwort nach nur einer Impfung könnte bei späterer Antigenexposition möglicherweise zu einer Verschiebung zwischen neutralisierenden und nicht-neutralisierenden Antikörpern führen und damit im ungünstigsten Fall zu einem Überwiegen infektionsverstärkender Antikörper führen (*antibody dependent enhancement, ADE*), wie es für einzelne andere respiratorische Virusinfektionen beschrieben worden ist (126). Aus anderen Virussystemen ist bekannt, dass Teilimmunität, die weitere Virusvermehrung zulässt, unter Umständen rascher zur Selektion von sogenannten

„immune escape-Mutanten“ führen kann. Dies ist für SARS-CoV-2 bisher nicht gezeigt worden, muss aber bei diesen Überlegungen berücksichtigt werden.

Auch stünde zu befürchten, dass mehr begonnene Impfserien nicht abgeschlossen würden, da Termine in größeren Abständen eher versäumt werden.

Letztlich bleibt festzustellen, dass es zum gegenwärtigen Zeitpunkt völlig offen ist, ob man durch eine Verschiebung der Zweitimpfung von 21 bzw. 28 Tagen auf einen späteren Zeitpunkt (z.B. 60, 90 oder 120 Tage nach der ersten Impfung) und eine damit einhergehende Erhöhung der Anzahl der zumindest einmalig Geimpften tatsächlich mehr schwere Erkrankungen und Todesfälle verhindert als durch eine zeitnahe zweite Impfung der vulnerablen Hochrisikogruppen, welche dann zu einem nahezu vollständigen Schutz vor Erkrankung führt.

Aus den vorgenannten Gründen hat die STIKO entschieden, den folgenden Impfabstand zu empfehlen: Die zweite mRNA-Impfstoffdosis soll in einem Abstand von 4-6 Wochen (42 Tage entsprechen dem in den Zulassungsstudien untersuchten Zeitraum) nach der ersten Impfstoffdosis verabreicht werden.

8.2.5. Metaanalyse zur Effektivität der mRNA-Impfstoffe

In beiden mRNA-Studien wurden weitestgehend identische Endpunkte für den Nachweis der Impfstoffwirksamkeit ausgewählt, sodass es möglich war, die Ergebnisse statistisch per Metaanalyse zusammenzufassen. Auf Basis der zusammengefassten Daten ergibt sich unter Verwendung eines Fixed-Effects-Modells eine Wirksamkeit zur Verhinderung einer laborbestätigten COVID-19-Erkrankung (ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion) nach zwei Impfstoffdosen von 95,0% (95% KI 91-97) ([Abbildung 6](#)). Hinsichtlich der Verhinderung einer „schweren COVID-19-Erkrankung“ ergibt die Metanalyse eine Wirksamkeit von 96% (95% KI 78-99) ([Abbildung 7](#)). Die Unsicherheit bei der Bewertung der Effektivität der Impfstoffe auf Grundlage der Daten aus den Einzelstudien wird in der gepoolten Datenanalyse geringer.

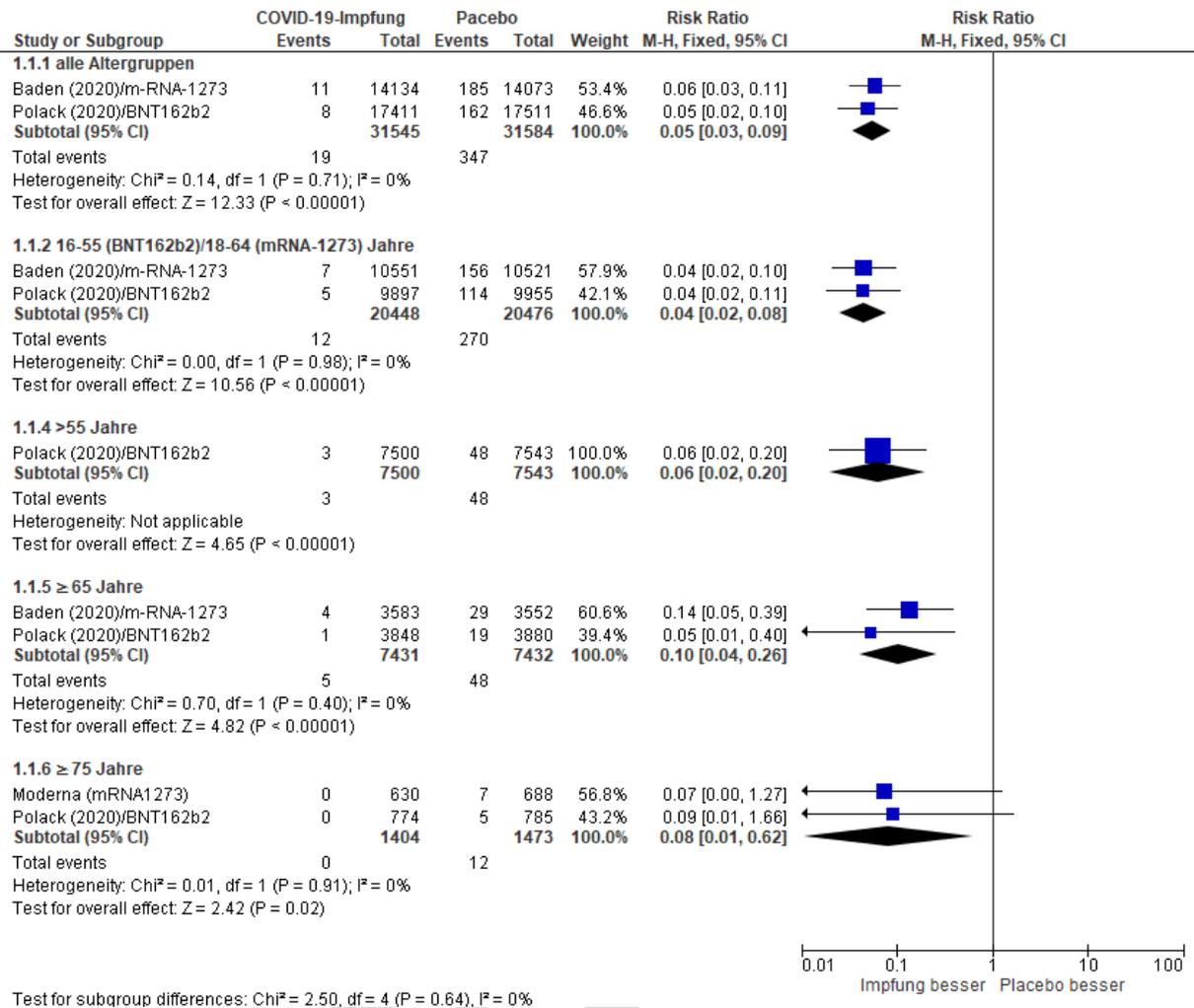


Abbildung 6: Wirksamkeit der mRNA-COVID-19-Impfstoffe BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) und mRNA-1273 (Moderna) zur Verhinderung von COVID-19-Erkrankung (ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion) in verschiedenen Altersgruppen und insgesamt (4, 5, 125)

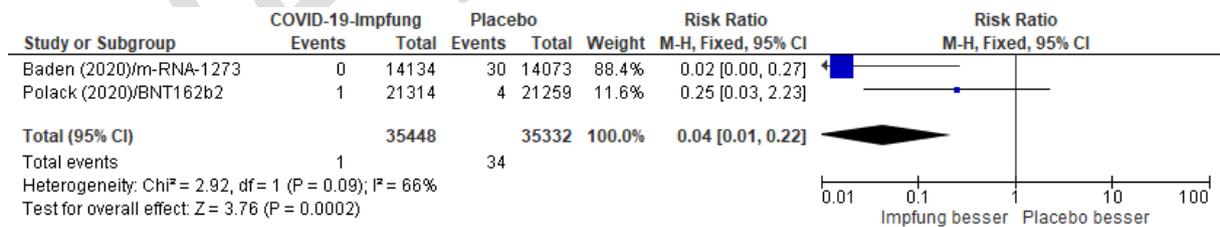


Abbildung 7: Wirksamkeit der mRNA-COVID-19-Impfstoffe BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) und mRNA-1273 (Moderna) zur Verhinderung einer schweren COVID-19-Erkrankung (4, 5)

8.2.6. Sicherheit

BNT162b2: Daten zur Reaktogenität des Impfstoffes innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung jeder Impfstoffdosis wurden in einer Population von 8.183 TeilnehmerInnen mit Hilfe eines elektronischen Studientagebuchs erhoben. Was **lokale Reaktionen** anbelangt, so berichteten in der Altersgruppe 16-55 Jahre 83% der Geimpften und 14% der Teilnehmer der Placebo-Gruppe über Schmerzen an der

Einstichstelle nach der ersten Dosis. 6% der Geimpften und 1% der Placebo-Gruppe dieser Altersgruppe berichteten über Rötung an der Einstichstelle, während 6% vs. 0% über Schwellung klagten. Insgesamt traten in der Altersgruppe der >55-Jährigen weniger Lokalreaktionen auf. Sie verteilten sich prozentual ähnlich auf Verum- und Placebogruppe, wie bei den Jüngeren. Auch nach der zweiten Impfstoffdosis zeigten sich beim Vergleich der beiden Studienarme ähnliche Ereignisraten in der Altersgruppe 16-55 Jahre: 78% vs. 12% für Schmerzen an der Einstichstelle, 6% vs. 1% für Rötung, 6% vs. 0% für Schwellung. Vergleichbare Raten fanden sich auch in der Altersgruppe >55 Jahre. Die lokalen Reaktionen hielten 1-2 Tage an.

Unter den **systemischen Reaktionen** waren Abgeschlagenheit (*fatigue*; Impfung: 47%; Placebo: 33%), Kopfschmerzen (42% vs. 34%) sowie Muskelschmerzen (21% vs. 11%) die häufigsten Ereignisse nach der 1. Dosis in der Altersgruppe 16-55 Jahre. Nach der 2. Dosis waren die Gruppenunterschiede in dieser Altersgruppe ausgeprägter: 59% vs. 23% für Abgeschlagenheit, 52% vs. 24% für Kopfschmerzen sowie 37% vs. 8% für Muskelschmerzen. In der höheren Altersgruppe (>55 Jahre) waren die Symptome nach der 1. Dosis weniger stark ausgeprägt (Abgeschlagenheit: 34% vs. 23%; Kopfschmerzen: 25% vs. 18%; Muskelschmerzen: 14% vs. 8%; alle Impfung vs. Placebo). Auch hier waren die Gruppenunterschiede nach der 2. Dosis akzentuiert: Abgeschlagenheit: 51% vs. 17%; Kopfschmerzen: 39% vs. 14%; Muskelschmerzen: 29% vs. 5%. Fieber trat als systemische Reaktion deutlich seltener auf; bei den Geimpften in der Altersgruppe 16-55 Jahre bei 4 bzw. 16% nach der 1. bzw. 2. Impfstoffdosis vs. 1 bzw. 0% in der Placebo-Gruppe, bei den >55-Jährigen bei 1 bzw. 11% in der Verum-Gruppe vs. 0% in der Placebo-Gruppe. Die systemischen Reaktionen hielten zumeist 1-2 Tage an.

Tabelle 12 zeigt die Häufigkeiten von **schweren unerwünschten Ereignissen** (*serious adverse events*; SAEs) nach der 1. Dosis im Gruppenvergleich. Insbesondere SAEs mit hohem Schweregrad und solche, die als lebensbedrohlich klassifiziert wurden, lagen in der Impfstoff- und Placebogruppe mit gleicher Häufigkeit vor. Vier SAEs wurden als impfstoffbezogen klassifiziert (Schulterverletzung; axilläre Lymphadenopathie; paroxysmale ventrikuläre Arrhythmie; Parästhesie des rechten Beins). Weder in der Verum- noch in der Placebogruppe traten Todesfälle auf, die auf die Injektion des Impfstoffs oder der Kochsalzlösung zurückzuführen waren. Im Beobachtungszeitraum wurden bei vier TeilnehmerInnen in der Impfstoffgruppe transiente, akute periphere Fazialispareesen beobachtet. Diese traten am Tag 37 nach der ersten Impfstoffdosis bzw. an den Tagen 3, 9 und 48 nach der zweiten Impfstoffdosis auf und wurden von den Studienärzten als möglicherweise durch die Impfung verursacht gewertet (127). In der Placebogruppe wurden keine Fazialispareesen berichtet.

Der STIKO lagen darüber hinaus weitergehende Informationen des Herstellers vor, die bestätigen, dass das Sicherheitsprofil hinsichtlich SAEs nach der 2. Impfstoffdosis nicht wesentlich verschieden war von dem nach der 1. Dosis.

Tabelle 12: Schwere unerwünschte Ereignisse nach BNT162b2 bzw. Placebo

Ereignis	BNT162b2 (N=21.621; %)	Placebo (N=21.631; %)
Jedwede SAE	126 (0,6)	111 (0,5)
Klassifiziert als impfstoffbezogen	4 (<0,01)	0 (-)
Hoher Schweregrad (<i>severe</i>)	71 (0,3)	68 (0,3)
Lebensbedrohlich	21 (0,1)	23 (0,1)

SAE – *serious adverse event* (schweres unerwünschtes Ereignis)

mRNA-1273: Daten zur Reaktogenität des Impfstoffes innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung jeder Impfstoffdosis wurden bei allen TeilnehmerInnen mit Hilfe eines elektronischen Studientagebuchs erhoben.

Hinsichtlich **lokaler Reaktionen** berichteten 84,2% der Verum-Geimpften und 19,8% der TeilnehmerInnen der Placebo-Gruppe über mindestens ein Ereignis nach der ersten Dosis; nach der zweiten Dosis waren es 88,6% bzw. 18,8%. In der mRNA-1273-Gruppe wurden hauptsächlich lokale Reaktionen vom Schweregrad 1 und 2 beobachtet, die im Mittel 2,6 Tage nach der ersten und 3,2 Tage nach der zweiten Dosis anhielten. Schmerzen an der Einstichstelle (jeglicher Stärke) traten nach der ersten Dosis bei 83,7% der Verum-Geimpften und 17,5 der TeilnehmerInnen der Placebo-Gruppe auf (nach der zweiten Dosis: 88,2% vs. 17,0%). Zu einer Rötung an der Einstichstelle kam es nach der ersten Dosis bei 2,8% der TeilnehmerInnen nach Impfung bzw. 0,4% nach Placebo-Gabe (nach der zweiten Dosis: 8,6% vs. 0,4%). Eine Schwellung an der Einstichstelle berichteten 6,1% bzw. 0,3% der TeilnehmerInnen nach der ersten Dosis; nach der zweiten Dosis waren es 12,2% der Verum-Geimpften und 0,3% der Placebo-Empfänger.

Mindestens eine **systemische Reaktion** trat nach der ersten Dosis bei 54,9% der Verum-Geimpften und 42,2% der TeilnehmerInnen der Placebo-Gruppe auf; nach der zweiten Dosis waren es 79,4% bzw. 36,5%. Unter den systemischen Reaktionen traten nach der ersten Dosis am häufigsten Kopfschmerzen (32,7% vs. 26,6%) und Abgeschlagenheit (37,2% vs. 27,3%) auf; nach der zweiten Dosis waren es 58,6% vs. 23,4% (Kopfschmerzen) bzw. 65,3% vs. 23,4% (Abgeschlagenheit). Fieber trat als systemische Reaktion deutlich seltener auf; 0,8% in der Verum-Gruppe vs. 0,3 % in der Placebo-Gruppe nach der 1. Dosis und 15,5% vs. 0,3% nach der 2. Dosis. Die systemischen Reaktionen dauerten durchschnittlich 2,6 Tage nach der 1. und 3,1 Tage nach der 2. Impfstoffdosis an. In der jüngeren Altersgruppe (18-64 Jahre) waren sowohl lokale als auch systemische Beschwerden häufiger als bei der älteren Gruppe (≥65 Jahre).

In **Tabelle 13** sind die Häufigkeiten von **schweren unerwünschten Ereignissen** (serious adverse events; SAE) im Gruppenvergleich dargestellt.

Tabelle 13: Schwere unerwünschte Ereignisse nach mRNA-1273 bzw. Placebo

Ereignis	mRNA-1273 (N=15.184; %)	Placebo (N=15.165; %)
Jedwedes schweres unerwünschtes Ereignis	93 (0,6)	89 (0,6)
Klassifiziert als impfstoffbezogen	6 (<0,1)	4 (<0,1)

Sowohl alle Ereignisse als auch solche, die als impfstoffbezogen klassifiziert wurden, lagen in der Impfstoff- und Placebogruppe mit gleicher Häufigkeit vor. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 1,5% der TeilnehmerInnen aus der Impfstoff- und bei 1,1% der TeilnehmerInnen aus der Placebogruppe beobachtet. Weder in der Verum- noch in der Placebogruppe traten Todesfälle auf, die auf die Injektion des Impfstoffs oder der Kochsalzlösung zurückgeführt werden konnten. Im Beobachtungszeitraum wurden bei drei TeilnehmerInnen in der Impfstoffgruppe und einer Person in der Placebogruppe eine akute transiente periphere Fazialisparese beobachtet. Die Parese traten in der Impfstoffgruppe an den Tagen 22, 28 und 37 nach der zweiten Impfstoffdosis auf. Ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung konnte nicht ausgeschlossen werden.

AZD1222: Daten zur Reaktogenität des Impfstoffes wurden innerhalb der ersten 7 Tage nach Impfung mit Hilfe eines Studientagebuchs erhoben (123). Hinsichtlich **lokaler Reaktionen** berichteten 74,7% der Verum-Geimpften und 50,4% der TeilnehmerInnen der Kontroll-Gruppe über mindestens ein Ereignis. Bei der Interpretation dieser und aller folgenden Sicherheitsdaten aus der Zulassungsstudie muss allerdings berücksichtigt werden, dass der überwiegende Teil der TeilnehmerInnen der Kontrollgruppe einen MenACWY-Impfstoff erhielt. Unter den Lokalreaktionen waren Schmerzen an der Einstichstelle (AZD1222-Gruppe: 54,2%; Kontrollgruppe: 36,7%) sowie Spannungsgefühl (*tenderness*; AZD1222-Gruppe: 63,7%; Kontrollgruppe: 39,5%) die häufigsten. **Systemische Reaktionen** traten bei 73% der TeilnehmerInnen der AZD1222-Gruppe und 59,6% der Kontrollgruppe auf. Unter diesen waren Abgeschlagenheit (*fatigue*; AZD1222: 53,1%; Kontrollen: 38,2%), Kopfschmerzen (AZD1222: 52,6%; Kontrollen: 39,0%) sowie Krankheitsgefühl (*malaise*; AZD1222: 44,2%; Kontrollen: 20,2%) die häufigsten. Erhöhte Temperaturen (*feverishness*) trat bei 33,6% der AZD1222-Gruppe und 10,7% in der Kontrollgruppe auf. Fieber hingegen trat nur bei einem vergleichsweise geringen Anteil der TeilnehmerInnen auf (AZD1222: 7,9%; Kontrollen: 1,2%). Der STIKO lagen darüber hinaus weitergehende Informationen des Herstellers vor, die zeigen, dass die Häufigkeit lokaler und systemischer Reaktionen nach der 2. Dosis geringer war als nach der 1. Dosis.

Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 0,7% ProbandInnen der AZD1222-Gruppe und 0,8% der ProbandInnen der Kontrollgruppe auf. Unter diesen wurden 5 als Impfstoff- (n=3) bzw. Kontrollimpfstoff/Placebo-assoziiert (n=2) klassifiziert. Dies waren im Einzelnen in der AZD1222-Gruppe Pyrexie, CRP-Anstieg sowie ein Fall einer transversen Myelitis, in der Kontrollgruppe autoimmune hämolytische Anämie sowie ebenfalls ein Fall einer Myelitis. Für die in der AZD1222-Gruppe aufgetretene transverse Myelitis konnte eine kausale Beziehung zur Impfung bisher nicht bestätigt werden.

8.2.7. Verzerrungsrisiko

Das Verzerrungsrisiko (*risk of bias*) wurde mittels RoB-2 für alle Endpunkte in allen drei Studien mit „*some concerns*“ (einige Bedenken) bewertet (s. Anhang). Grund hierfür war für die beiden mRNA-Impfstoffe bei allen Endpunkten, dass ein beträchtlicher Teil der randomisierten Studienpopulation (gilt für beide Studienarme in beiden Studien), der zudem größer war als die Gesamtzahl der Ereignisse, nicht in die Auswertung einging. Dies betrifft ganz besonders die Analyse der Wirksamkeit (*efficacy*), bei der in beiden Studienarmen beider Studien insgesamt mehrere tausend ProbandInnen unberücksichtigt geblieben sind. Aufgrund mangelhafter Berichtsqualität konnte hier eine Verzerrung der Ergebnisse nicht komplett ausgeschlossen werden. Für AZD1222 konnte ein Einfluss der Dosierungsabweichungen und der resultierenden Protokolländerungen auf das Studienergebnis nicht sicher ausgeschlossen werden. Für die Sicherheitsendpunkte war zusätzlich zu berücksichtigen, dass es sich bei allen Studien um „*observer-blinded*“ Studien handelt, d.h. dass Teile des Studienpersonals offenbar nicht verblindet waren (lediglich die vergleichsweise kleine AZD1222-Teilstudie COV005 wurde doppelt blind durchgeführt). Da es sich bei diesen Endpunkten z.T. um selbstberichtete Ereignisse handelt (Studientagebuch), könnte eine mögliche Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit (wissentlich oder unwissentlich durch Studienpersonal kommuniziert) das Berichten bzw. die Bewertung von Ereignissen durch einzelne Studienteilnehmer beeinflusst haben.

8.2.8. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Evidenzqualität) nach GRADE

BNT162b2: Die Evidenzqualität (Vertrauen in die Effektschätzer) wurde für die Verhinderung von COVID-19-Erkrankungen aufgrund des Verzerrungsrisikos (s. oben) als moderat eingeschätzt; in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre aufgrund des weiten Konfidenzintervalls als gering (s. Anhang). Der Endpunkt

„schwere COVID-19-Erkrankung“ wurde als indirekte Evidenz für den von der STIKO zu bewertenden Endpunkt „Hospitalisierung“ verwendet. Hier ergab sich aufgrund der Indirektheit, des weiten 95% Konfidenzintervalls sowie des Verzerrungsrisikos eine sehr geringe Evidenzqualität. Für alle Sicherheitsendpunkte wurde die Evidenzqualität aufgrund des Verzerrungsrisikos als moderat eingestuft.

mRNA-1273: Die Evidenzqualität (Vertrauen in die Effektschätzer) wurde für die Verhinderung einer COVID-19-Erkrankung aufgrund des Verzerrungsrisikos (s. oben) als moderat eingeschätzt, in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre aufgrund des weiten Konfidenzintervalls als gering. Der Endpunkt „schwere COVID-19-Erkrankung“ wurde wie bei BNT162b2 als indirekte Evidenz für den von der STIKO zu bewertenden Endpunkt „Hospitalisierung“ verwendet. Hier ergab sich aufgrund der Indirektheit, des weiten 95%-Konfidenzintervalls sowie des Verzerrungsrisikos eine sehr geringe Evidenzqualität. Für den Endpunkt „Tod durch COVID-19“ wurde die Evidenzqualität aufgrund des Verzerrungsrisikos und der Impräzision des Effektschätzers als gering eingestuft. Für alle Sicherheitsendpunkte wurde die Evidenzqualität aufgrund des Verzerrungsrisikos als moderat bewertet.

AZD1222: Für die Verhinderung des Endpunktes COVID-19-Erkrankung wurde die Evidenzqualität aufgrund des Verzerrungsrisikos als moderat eingestuft, für die höhere Altersgruppe (≥ 65 Jahre) aufgrund von Impräzision (weites 95% Konfidenzintervall, welches die 0 einschließt) als gering. Aus denselben Gründen wurde auch die Evidenzqualität für die Endpunkte asymptomatische Infektion und Hospitalisierung als gering eingestuft. Für alle Sicherheitsendpunkte wurde die Evidenzqualität aufgrund des Verzerrungsrisikos und der Tatsache, dass ein großer Anteil der Kontrollgruppe nicht mit Placebo, sondern einem anderen Impfstoff (MenACWY) geimpft wurde (Indirektheit hinsichtlich der Vergleichsgruppe), als gering bewertet.

9. Impfziele

Das primäre Ziel einer COVID-19-Impfempfehlung für Deutschland ist es, schwere Verläufe und Tod durch COVID-19 größtmöglich zu reduzieren. In Abhängigkeit von der Wirksamkeit der Impfstoffe soll durch die Empfehlung auch die Transmission von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung reduziert werden. Folgende Impfziele wurden formuliert:

- ❖ Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe (Hospitalisierung) und -Todesfälle
- ❖ Schutz von Personen mit besonders hohem arbeitsbedingtem SARS-CoV-2-Expositionsrisiko (berufliche Indikation)
- ❖ Verhinderung von Transmission sowie Schutz in Umgebungen mit hohem Anteil vulnerabler Personen und in solchen mit hohem Ausbruchspotential
- ❖ Aufrechterhaltung staatlicher Funktionen und des öffentlichen Lebens

10. Risiko- und Indikationsgruppen für die Impfempfehlung

Einzelne Personen können mehreren unterschiedlichen Risiko- und/oder Indikationsgruppen zugeordnet werden. Die Priorisierung erfolgt dann nach dem am höchsten priorisierten Risiko, bzw. Indikation (**Stufen 1-6**). Die im Folgenden genannten Personengruppen sind beispielhaft zu verstehen.

10.1. Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf

Der überwiegende Teil der COVID-19-PatientInnen hat eine gute Prognose. Es gibt jedoch eine Reihe von individuellen Risikofaktoren, die sich negativ auf die Schwere der Erkrankung und den Krankheitsverlauf auswirken. Das zunehmende Alter ist der unabhängige Faktor, der mit Abstand die höchste Risikoerhöhung mit sich bringt. Daneben spielen bestehende Vorerkrankungen und eine

Schwangerschaft eine untergeordnete Rolle (128, 129). Im Folgenden wird die Evidenz bezüglich dieser Risiken dargestellt und ihre Ausprägung eingeordnet.

10.1.1. Personen im Alter ≥ 60 Jahre

In einer prospektiven Kohortenstudie wurde bei über 20.000 PatientInnen, die während der ersten Infektionswelle zwischen Februar und April 2020 im Vereinigten Königreich aufgrund einer COVID-19-Erkrankung hospitalisiert wurden, die Risiken für einen tödlichen Verlauf bestimmt (130). Das mediane Alter der Erkrankten betrug 73 Jahre (*interquartil range*: 58-82); der Anteil an Männern 59,9%. Nach Adjustierung für Komorbiditäten ist das zunehmende Alter bei hospitalisierten PatientInnen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen tödlichen Verlauf der Erkrankung assoziiert. Bezogen auf das Referenzalter < 50 Jahre beträgt die *hazard ratio* (HR) für einen tödlichen Krankheitsverlauf im Alter von 50-59 Jahren 2,63 (95% KI 2,06-3,35); im Alter von 60-69 Jahren 4,99 (95% KI 3,99-6,25); im Alter von 70-79 Jahren 8,51 (95% KI 6,85-10,57) und im Alter ≥ 80 Jahren 11,09 (95% KI 8,91-13,77). Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt eine retrospektive Kohortenstudie, die 1.904 PatientInnen einschloss, die an deutschen Krankenhäusern zwischen Februar und Juni 2020 aufgrund einer COVID-19-Erkrankung stationär aufgenommen worden waren (53). Das mediane Alter der Erkrankten betrug 73 Jahre und 48,5% waren Frauen. Bezogen auf das Referenzalter von 60-69 Jahren beträgt die HR für eine tödlich verlaufende Erkrankung bei hospitalisierten COVID-19 PatientInnen im Alter von 70-79 Jahren 2,75 (95% KI 1,69-4,47) und im Alter von ≥ 80 Jahren 4,11 (95% KI 2,57-6,58). Eine Kohortenstudie in England untersuchte die Risikofaktoren für den Tod an COVID-19 in der Allgemeinbevölkerung zwischen Februar und Mai 2020 (131). Analysiert wurden die Daten von über 17 Mio. PatientInnen aus der hausärztlichen Versorgung. Zunehmendes Alter und der Tod an COVID-19 weisen eine starke Assoziation auf. Nach Adjustierung beträgt die HR bezogen auf das Referenzalter von 50-59 Jahren im Alter von 60-69 Jahren 2,40 (95% KI 2,16-2,66); im Alter von 70-79 Jahren 6,08 (95% KI 5,52-6,69) und im Alter ≥ 80 Jahren 20,61 (95% KI 18,72-22,7).

10.1.2. Personen mit Vorerkrankungen

Zur Untersuchung der Frage, welche Vorerkrankungen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 einhergehen, wurde durch das RKI eine systematische Analyse in Form eines sogenannten *umbrella review* (Überblick über publizierte einzelne Review-Artikel) durchgeführt (*International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) Protokoll Nummer: CRD42020215846). Hierzu wurden die COVID-19 Datenbank der Bibliothek des RKI genutzt (s. oben; s. Anhang für Suchstrategie; erste Suche: 25.09.2020; Aktualisierung der Suche: 11.12.2020).

Eingeschlossen in die Analyse wurden systematische Reviews in englischer oder deutscher Sprache (unabhängig davon, ob in den Reviews eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder nicht), die ab dem 1. Januar 2020 publiziert wurden, und in denen die Beziehung zwischen mindestens einer Vorerkrankung und mindestens einem der folgenden Endpunkte untersucht wurde:

- Hospitalisierung aufgrund von COVID-19
- Tod im Krankenhaus aufgrund von COVID-19 (Krankenhausmortalität)

Außerdem musste in den eingeschlossenen systematischen Reviews ein quantitatives Maß für die Assoziation zwischen Vorerkrankung und Endpunkt berichtet sein (in der Regel *Odds ratio* (OR), relatives Risiko (RR) oder *Hazard ratio* (HR); jeweils mit 95% Konfidenzintervall).

Aus den so identifizierten systematischen Reviews wurden die Daten zu den o.g. Assoziationen aus denjenigen Studien extrahiert, die in Europa oder Nordamerika durchgeführt worden waren und mindestens für das Lebensalter der StudienteilnehmerInnen adjustiert waren. Zusätzlich wurden die Charakteristika der Primärstudien extrahiert sowie die von den jeweiligen Review-Autoren durchgeführten Bewertungen des Verzerrungsrisikos (*risk of bias*). Alle Arbeitsschritte wurden von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt.

Wenn mehr als ein Effektschätzer für einen Endpunkt vorlag, wurde eine Metaanalyse (*random-effects* Modell) durchgeführt, wobei OR, RR und HR analysiert wurden und das Ausmaß der Heterogenität zwischen den Studienschätzern mittels I²-Statistik quantifiziert wurde. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zu jedem Endpunkt wurde für jede Vorerkrankung mit Hilfe der GRADE-Methodik beurteilt (nach PRECEPT (132)). Es wurde das Risiko wegen COVID-19 hospitalisiert zu werden verglichen zwischen SARS-Cov-2-positiv getesteten Personen mit und ohne die jeweilige Vorerkrankung. Außerdem wurde das Risiko im Zusammenhang mit COVID-19 zu versterben zwischen mit COVID-19 hospitalisierten Personen mit und ohne die jeweilige Vorerkrankung verglichen (Krankenhausmortalität).

Die Ergebnisse aus dem ersten *umbrella review* wurden am 17. Dezember 2020 in der STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung online vorab veröffentlicht (<https://edoc.rki.de/handle/176904/7579.2>).

Am 11.12.2020 wurde eine erneute Literatursuche durchgeführt und der *umbrella review* aktualisiert. Bei dieser Suche in der Datenbank des RKI wurden 120 systematische Reviews identifiziert, aus denen nach Ausschluss von Duplikaten 1.134 Einzelstudien auf das Vorliegen von Risikoschätzern für definierte Vorerkrankungen und das Berichten der gesuchten Endpunkte (Hospitalisierung und Krankenhausmortalität) untersucht wurden. Von den 356 verbleibenden Studien wurden nach Durchsicht der Volltexte 102 europäische und US-amerikanische Studien in die Metaanalyse eingeschlossen, die insgesamt 159 altersadjustierte Schätzer für Hospitalisierung und Krankenhausmortalität berichteten. Basierend auf den o.g. Kriterien wurden 42 Schätzer aus 45 Studien ausgewählt.

Abbildung 1 des Anhangs zeigt wie sich die Risikoschätzer zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten (initialer Review und die vorliegende Aktualisierung) unterscheiden. Die aktualisierten Schätzer lagen sowohl für Hospitalisierung, als auch für die Krankenhausmortalität zumeist innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls der initialen Schätzer.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse für den **Endpunkt Hospitalisierung**. Durch die Aktualisierung sind Depression und chronisch entzündliche Darmerkrankungen hinzugekommen. Für die meisten Erkrankungen waren die Risikoerhöhungen moderat, d.h. Effektschätzer <2: das Risiko war zwar erhöht, aber nicht verdoppelt. Daher wird angenommen, dass für jüngere Menschen (<60 Jahre) die Wahrscheinlichkeit aufgrund einer COVID-19 Erkrankung hospitalisiert zu werden, auch bei Vorliegen von Grunderkrankungen, gering ist und deutlich niedriger als bei älteren Menschen. Nur für Herzinsuffizienz, psychiatrische Erkrankungen und Organtransplantationen lag der Effektschätzer über 2, für Adipositas, chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus knapp unter 2.

Tabelle 14: Geschätzte, altersadjustierte Risiken durch Vorerkrankungen für eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19

Krankheit/Erkrankungsgruppe	Effektschätzer* (95%CI)	I ² (%)	Studien (#, Quelle)	# PatientInnen	GRADE Evidenzqualität
Herz-/Kreislauf-Erkrankungen					
Arrhythmie oder Vorhofflimmern	1,41	0,00	3 (133-135)	13.544	++++

	(1,17-1,70)				
Herzinsuffizienz	2,13 (1,24-3,67)	80,5	5 (133, 135-138)	19.995	+++
Koronare Herzkrankheit (KHK)	1,29 (1,11-1,51)	18,8	3 (133, 135, 138)	18.501	++++
Arterielle Hypertonie	1,51 (1,27-1,81)	62,5	7 (133-139)	20.902	+++
Metabolische Störungen					
Diabetes mellitus	1,95 (1,72-2,20)	27,5	10 (133-142)	22.725	++++
Übergewicht/Adipositas (BMI>30kg/m ²)	1,94 (1,73- 2,18)	0,00	5 (133, 134, 136, 138, 143)	16.251	++++
Chronische Nierenerkrankung	1,95 (1,31-2,91)	82,9	7 (133-135, 138- 140, 143)	20.863	+++
Chronische Lebererkrankung [†]	1,30 (1,10-1,60)	NA	1 (144)	500	+++
Malignome					
Krebserkrankung	1,18 (1,00-1,38)	14,0	6 (133-136, 140, 143)	16.051	++++
Lungenerkrankungen					
Asthma	1,32 (0,89-1,97)	57,1	4 (134-136, 143)	5.766	++
Schwere chronische Lungenerkrankungen z.B. COPD	1,76 (1,29-2,4)	7,9	5 (134-136, 139, 143)	6.351	++++
ZNS-Erkrankungen					
Zerebrovaskuläre Erkrankung oder Apoplex	1,30 (1,03-1,64)	0,00	2 (133, 134)	9.841	++++
Demenz	1,31 (0,32-5,37)	93,2	3 (133-135)	13.544	++
Psychiatrische Erkrankungen (schwere Depression, Schizophrenie und bipolare Störung)	2,1 (1,2-3,7)	NA	1(133)	11,122	++++
Erkrankungen des Immunsystems/iatrogene Immundefizienz					
Autoimmunerkrankung [‡]	1,08 (1,01-1,17)	NA	1 (145)	9.437	+++
Chronisch entzündliche Darmerkrankung [†]	1,1 (0,8-1,51)	NA	1 (146)	464	+++
Rheumatologische Erkrankung	1,37 (1,08-1,73)	0	2 (133, 147)	9.675	++++
Z.n. Organtransplantation	2,70 (1,30-5,40)	NA	1 (133)	9.519	+++
Immundefizienz, Antikörpermangelsyndrome, IgA Mangel	1,14 (0,75-1,75)	NA	1 (148)	1.526	+++

*Effektschätzer Odds ratio falls nicht anders angegeben; †Risk ratio estimate; ‡Hazard ratio estimate; NA= not applicable

Tabelle 15 zeigt die entsprechenden altersadjustierten Ergebnisse für den **Endpunkt Krankenhausmortalität**. Durch die Aktualisierung sind folgende Vorerkrankungen neu hinzugekommen: Leberzirrhose, solide und hämatologische Krebserkrankungen, die nicht in Remission sind, interstitielle Lungenerkrankungen, andere chronisch neurologische Erkrankungen (als zerebrovaskuläre Erkrankung, Apoplex oder Demenz) und chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Vier Studien (149-152), die Schätzer zur Krankenhausmortalität bei Immundefizienz berichteten, verwendeten sehr unterschiedliche Definitionen und vereinten Patientengruppen mit Immundefizienz unterschiedlichster Ursache ohne Differenzierung nach Art und Ausprägung. Ein Großteil der eingeschlossenen Studienpopulationen ist durch andere Entitäten bereits erfasst, z.B.

Organtransplantation, HIV-Infektion, Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen. Daher wurde darauf verzichtet für Immundefizienz einen weiteren Effektschätzer anzugeben.

Die Effektschätzer für Mortalität waren meist deutlich niedriger als für Hospitalisierung – in der Regel unter 1,5. Höhere Effektschätzer über 2 wurden für Leberzirrhose, Organtransplantationen, psychiatrische Erkrankungen (schwere Depression, Schizophrenie und bipolare Störung), Demenz, interstitielle Lungenerkrankungen und Krebserkrankungen, die nicht in behandlungsfreier Remission sind, berichtet.

Tabelle 15: Geschätzte Risiken durch Vorerkrankungen für Mortalität aufgrund von COVID-19

Krankheit/Erkrankungsgruppe	Effektschätzer* (95%CI)	I ² (%)	Studien (#, Quelle)	# PatientInnen	GRADE Evidenz-qualität
Herz-/Kreislauf-Erkrankungen					
Arrhythmie oder Vorhofflimmern	1,37 (1,17-1,61)	0,00	5 (133, 135, 142, 153, 154)	9.341	++++
Herzinsuffizienz	1,41 (1,19-1,68)	34,8	11 (133, 135, 142, 152-159)	14.234	++++
Koronare Herzkrankheit (KHK)	1,40 (1,14-1,73)	72,2	10 (133, 135, 142, 152-157, 160)	15.139	+++
Arterielle Hypertonie	1,09 (0,94-1,26)	39,3	16 (133, 135, 152-167)	16.071	+++
Metabolische Störungen					
Diabetes mellitus	1,32 (1,21-1,44)	0,00	17(133, 135, 152-155, 157-167)	15.685	++++
Übergewicht/Adipositas (BMI>30kg/m ²)	1,82 (1,40-2,37)	65,76	8 (133, 152, 155, 157, 161, 165, 166, 168)	9.379	+++
Chronische Nierenerkrankung	1,55 (1,35-1,79)	22,4	15 (133, 135, 152-155, 157-162, 165, 166, 169)	15.411	++++
Chronische Lebererkrankung	1,74 (1,09-2,76)	0,00	4 (133, 152, 159, 163)	3.392	++++
Leberzirrhose	4,31 (1,78-10,4)	0	3 (154, 158, 163)	1.219	++++
Malignome					
Krebserkrankung in Remission [‡]	1,23 (1,15-1,31)	0,00	6 (138, 145, 170-173)	10.692	++++
Krebserkrankung, nicht in Remission	2,77 (0,95-8,06)	37,9	2 (159, 168)	2.114	+++
Hämatologische Krebserkrankungen [‡]	1,74 (1,28-2,37)	0	1 (174)	1.183	++++
Lungenerkrankungen					
Asthma	0,84 (0,67-1,05)	0,00	4 (135, 152, 154, 175)	9.396	+++
Schwere chronische Lungenerkrankungen z.B. COPD	1,89 (1,18-3,05)	63,3	6 (135, 142, 152, 156, 157, 161)	5.123	+++
Interstitielle Lungenerkrankung [‡]	2,17 (1,76-2,68)	NA	1 (172)	5.776	++++
ZNS-Erkrankungen					
Zerebrovaskuläre Erkrankung/ Apoplex	1,44 (0,90-2,30)	56	5 (133, 154, 156, 165, 166)	4.102	++
Demenz	2,07 (1,57-2,72)	32,2	5 (133, 135, 154, 167, 176)	5.438	++++
Psychiatrische Erkrankungen (schwere Depression, Schizophrenie und bipolare Störung)	2,9 (1,3-6,6)	NA	1 (133)	2.254	++++

Andere chronisch neurologische Erkrankung [‡]	1,18 (1,08-1,28)	0	2 (177, 178)	19.229	++++
Erkrankungen des Immunsystems/iatrogene Immundefizienz					
Autoimmunerkrankung [‡]	1,19 (1,06-1,33)	NA	2 (145, 172)	8.567	++++
Rheumatologische Erkrankung [‡]	1,2 (0,78-1,85)	NA	1 (133)	2.090	+++
HIV Infektion [‡]	1,49 (1,09-2,02)	0	3 (149, 179, 180)	4.8873	++++
Z.n. Organtransplantation	4,20 (1,60-11,40)	NA	1 (133)	2.090	+++
Chronisch entzündliche Darmerkrankung [‡]	1,18 (0,34-4,04)	NA	1 (149)	841	+++

*Effektschätzer Odds ratio falls nicht anders angegeben; [‡]Risk ratio; [‡]Hazard ratio; NA= not applicable

Limitationen dieser Analyse ergeben sich insbesondere aus den z.T. differierenden Definitionen der Vorerkrankungen in den Primärstudien, aber auch aus dem Fehlen von Angaben zum Krankheitsstadium bzw. zur Therapie; z.B. handelt es sich bei „anderen chronisch neurologischen Erkrankungen“ um eine heterogene Gruppe unterschiedlicher Krankheitsentitäten und -schweregrade. Hierdurch könnte es zu einer Unterschätzung der Effekte von akuten und/oder schweren Ausprägungsgraden von Vorerkrankungen gekommen sein. Interaktionen zwischen Alter und Vorerkrankungen wurden in den Studien nicht untersucht. Es sind nicht alle relevanten Vorerkrankungen erfasst, sondern nur die, die in den systematischen Reviews berichtet wurden. Seltene Vorerkrankungen können fehlen.

Die Ergebnisse (*hazard ratios, HR*) aus der britischen Kohortenstudie von Williamson et al. (131), in die über 17 Millionen StudienteilnehmerInnen aus der OpenSAFELY Plattform eingeschlossen waren, konnten aus methodischen Gründen nicht in die Metaanalyse des *umbrella reviews* eingeschlossen werden. In dieser Studie wurden Risikofaktoren für COVID-19 bedingten Tod (n = 10.926) in der Allgemeinbevölkerung untersucht. Eingeschlossen in die Kohorte waren sowohl SARS-CoV-2-positive als auch SARS-CoV-negative Personen. In der Studie wurde ein Cox proportional *hazards model* verwendet, um adjustierte *HR* für Vorerkrankungen als Risikofaktoren für einen COVID-19 bedingten Tod zu schätzen. In den Studien, die in den *umbrella review* eingeschlossen waren, wurde dagegen das Risiko, im Zusammenhang mit COVID-19 zu versterben verglichen zwischen hospitalisierten Personen mit und ohne die jeweilige Vorerkrankung. Aufgrund der unterschiedlichen Studienpopulationen wurden die ermittelten Risikoschätzer nicht in die Metaanalyse eingeschlossen. Die Studie ist jedoch eine qualitative hochwertige Evidenzquelle zur Risikoabschätzung. Die *HR* aus der Studie von Williamson et al. wurden daher mit denen aus der Metaanalyse des *umbrella reviews* verglichen. Der Vergleich ist in Abbildung 2 des Anhangs illustriert und zeigt, dass ähnliche Verhältnisse der Risikoschätzer zu den berücksichtigten Vorerkrankungen wie im *umbrella review* vorlagen. In den im *umbrella review* eingeschlossenen Studien wurde für Diabetes mellitus keine Differenzierung nach dem Grad der Einstellung vorgenommen. Williamson et al. dagegen berichten separate *HR* für COVID-19 assoziierten Tod bei Diabetes mellitus mit einem HbA1c ≥ 58 mmol/mol bzw. $\geq 7,5\%$ (1,95; 95%-KI: 1,83-2,08) und Diabetes mellitus mit einem HbA1c < 58 mmol/mol bzw. $< 7,5\%$ (1,31; 95%-KI: 1,24-1,37). Diese differenzierten Schätzer zum Diabetes mellitus wurden in die Bewertung aufgenommen (Tabelle 16).

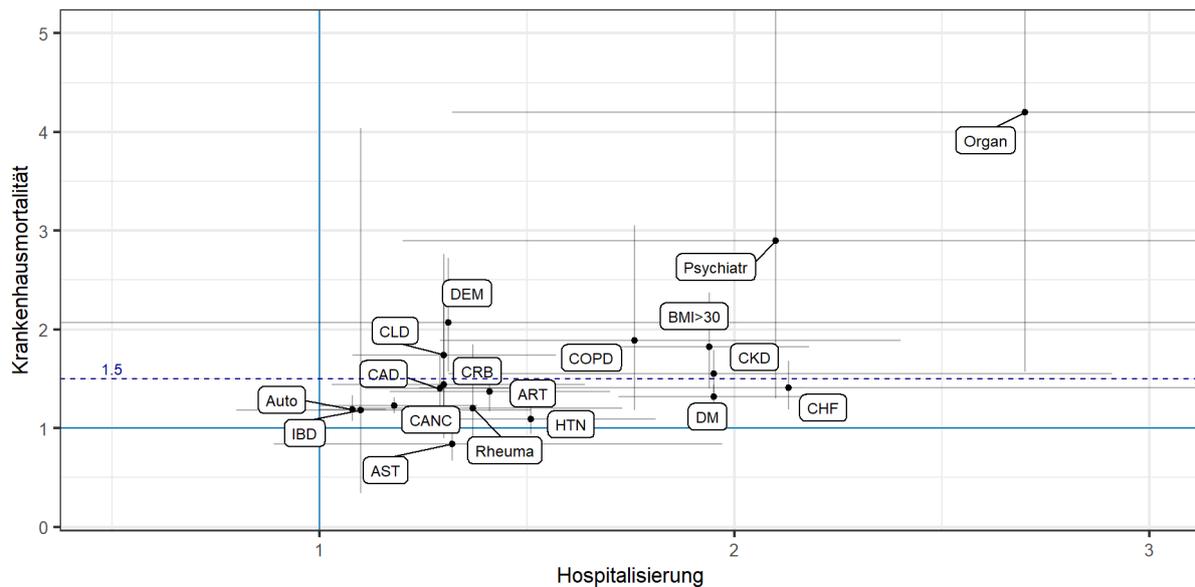
In den ausgewerteten systematischen Reviews konnte keine Studien identifiziert werden, die Risikoschätzer für PatientInnen mit einem **Down-Syndrom** (Trisomie 21) berichteten Studien aus England (181) und den USA (182) sowie Einzelfallberichte (183, 184) belegen die Schwere von COVID-19 bei

PatientInnen mit Down-Syndrom. Die Autoren weisen darauf hin, dass diese PatientInnen auch aufgrund der zahlreichen risikobehafteten Komorbiditäten (z.B. schwere angeborene Herzfehler, Störungen der Immun- und Lungenfunktion) ein erhöhtes Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf haben. In einer großen, bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie aus England, die Daten von 8,26 Mio. Erwachsenen analysierte, wurde geschätzt, dass das für eine Reihe von Faktoren adjustierte Risiko bei PatientInnen mit Down-Syndrom für einen COVID-19-bedingten Tod im Vergleich zur Normalbevölkerung 10-fach [HR: 10,4 (95% KI 7,1-15,2)] und für den COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalt 5-fach [HR: 5,0 (95% KI 3,6-6,7)] erhöht ist (181).

Auf Grundlage der Ergebnisse der Aktualisierung des *umbrella reviews* und einzelner weiterer Studien wurden Personen mit Vorerkrankungen drei unterschiedlichen Prioritätsstufen zugeordnet. Die Zuordnung richtete sich nach ihrem Mortalitätsrisiko im Vergleich mit Personen unterschiedlicher Altersgruppen ohne Vorerkrankungen. **Personen mit Down-Syndrom wurden der Stufe 2 zugeordnet**, da ihr Mortalitätsrisiko höher ist als das von Personen mit anderen Vorerkrankungen und dem von Personen im Alter von ≥ 75 -79 Jahren ähnlich ist (HR 10,4) (*Tabelle 15, Tabelle 16*). **Vorerkrankungen, die mit einem hohen Mortalitätsrisiko (OR >1,5) einhergehen, wurden der Prioritätsstufe 3 zugeordnet. In diese Gruppen gehören Personen mit folgenden Vorerkrankungen:** Z.n. Organtransplantation, Tumorerkrankungen und maligne hämatologische Erkrankungen in chemotherapeutischer und/oder strahlenmedizinischer Behandlung, interstitielle Lungenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen (bipolare Störung, Schizophrenie und schwere Depression), Demenz, Diabetes mellitus mit einem HbA1c ≥ 58 mmol/mol bzw. $\geq 7,5\%$, COPD, Adipositas (BMI $>30\text{kg/m}^2$), chronische Lebererkrankungen inkl. Leberzirrhose, chronische Nierenerkrankungen. **Diejenigen mit einem moderat erhöhten Mortalitätsrisiko (OR bzw. HZ $\leq 1,5$) wurden der Stufe 4 zugeordnet. Personen mit folgenden Vorerkrankungen wurden dieser Gruppe zugeordnet:** , Diabetes mellitus mit HbA1c <58 mmol/mol bzw. $<7,5\%$, Arrhythmie/Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Autoimmunerkrankungen, HIV-Infektion, Krebserkrankungen in behandlungsfreier Remission, arterielle Hypertonie, rheumatologische Erkrankungen, Asthma bronchiale, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen/Apoplex und andere chronische neurologische Erkrankungen.

10.1.3. Gemeinsame Betrachtung der individuellen Risiken von Alter und Vorerkrankungen für COVID-19-assoziierte Hospitalisierung und Mortalität

Zur integrativen Interpretation der Daten zu Hospitalisierung und Mortalität wurde zusätzlich eine Clusteranalyse durchgeführt. Ziel war es, die jeweiligen Risikoerhöhungen für die beiden untersuchten Endpunkte gemeinsam darzustellen. *Abbildung 8* zeigt die Ergebnisse dieser Analyse. Abgebildet sind nur diejenigen Vorerkrankungen, für die sowohl für COVID-19-bedingte Hospitalisierung als auch für Tod Schätzer vorlagen.



ART, arrhythmia or atrial fibrillation; CHF, congestive heart failure; CAD, coronary artery disease; HTN, hypertension; DM, diabetes; BMI>30, obesity and overweight; CANC, cancer; AST, asthma; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CKD, chronic kidney disease; CLD, chronic liver disease; CRB, cerebrovascular or stroke; DEM, dementia; Auto, autoimmune condition; Immun, immunodeficiency or immunosuppressed state; Rheuma, rheumatological disease; Organ, organ transplant history; Psychiatr psychiatric diseases (severe depression, schizophrenia, bipolar disorder) (Down-Syndrom wegen der besseren Übersichtlichkeit nicht dargestellt, s. [Abbildung 9](#))

Abbildung 8: Cluster-Analyse der Risiken von Vorerkrankungen auf Hospitalisation und Mortalität von COVID-19

In einer weiteren Cluster-Analyse wurden aus den Studien des *umbrella-reviews* Daten zum altersassoziierten Risiko für Hospitalisierung und Tod extrahiert und in dieselbe Darstellung überführt. Hierbei konnten Daten zu den Altersgruppen 60-69, 70-79 Jahre sowie ≥ 80 Jahre analysiert werden, die jeweils auf das Vorliegen von Vorerkrankungen adjustiert waren. [Abbildung 9](#) zeigt, dass die Risiken in diesen Altersgruppen-unabhängig vom Vorliegen einer Vorerkrankung - deutlich über denjenigen der o.g. Personengruppen mit Vorerkrankungen liegen, mit Ausnahme der Gruppe der Menschen mit Down-Syndrom.

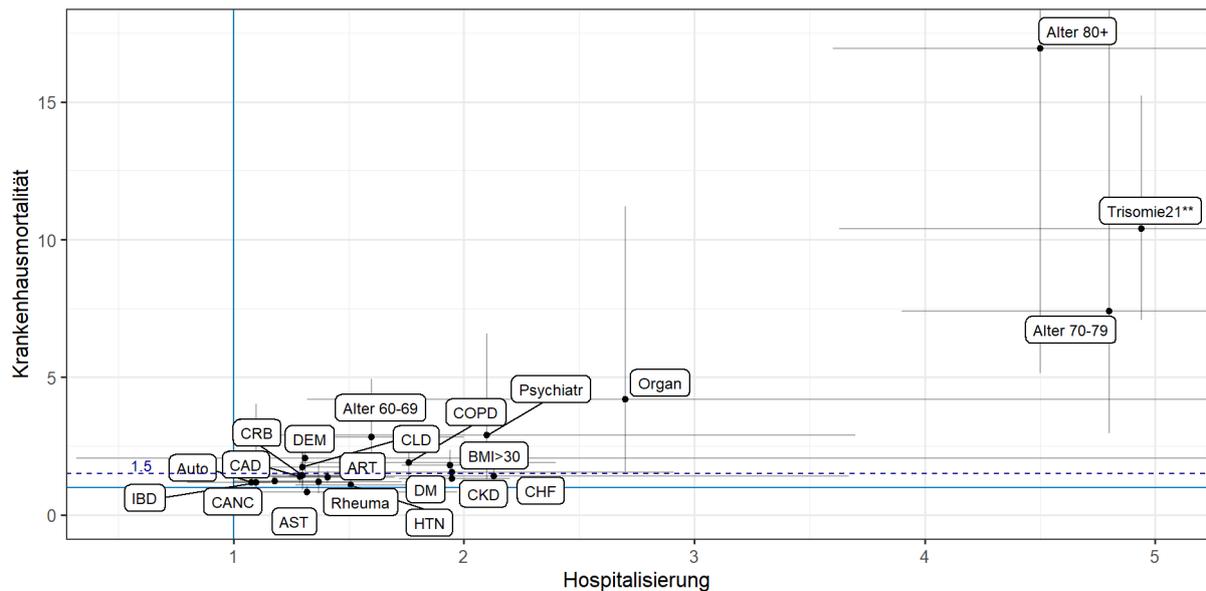


Abbildung 9: Cluster-Analyse der Risiken von Vorerkrankungen und Alter auf Hospitalisation und Mortalität von COVID-19 (Abkürzungen s. Abb. 6) **Daten stammen nicht aus dem umbrella review

Zusammengefasst lässt sich aus den Ergebnissen des *umbrella reviews* und der Cluster-Analyse schlussfolgern, dass Personen in der Altersgruppe ≥ 80 Jahren das höchste Risiko für einen tödlichen Verlauf von COVID-19 aufweisen. Hieran schließen sich die Gruppen der Menschen mit Down-Syndrom an, gefolgt von 70 bis 79 Jahre alten Personen (Abbildung 9).

Tabelle 16: Effektschätzer für die Risiken von Alter und Vorerkrankungen für die COVID-19-assoziierte Hospitalisation (links) und Mortalität (rechts; sortiert nach Größe des Effektschätzers für Mortalität)

Risiken (Alter und Vorerkrankungen)	Hospitalisierung			Mortalität			Risiko- stufe		
	Schätzer	Wert	95%-KI	Schätzer	Wert	95%-KI			
Alter ≥ 80 Jahre	OR	4,5	3,6	5,6	pOR	16,9	5,16	55,6	1
Down-Syndrom	HR	4,94	3,6	6,7	HR	10,4	7,08	15,2	2
Alter 70-79 Jahre	OR	4,8	3,9	5,9	pOR	7,4	2,97	18,4	2
Leberzirrhose					pOR	4,31	1,78	10,4	3
Organtransplantierte	OR	2,7	1,3	5,4	OR	4,2	1,6	11,4	3
Psychiatrische Erkrankungen*	OR	2,1	1,2	3,7	OR	2,9	1,3	6,6	3
Alter 60-69 Jahre	OR	1,6	1,4	2	pOR	2,8	1,63	4,9	3
Krebserkrankung (nicht in Remission)					pOR	2,77	0,95	8,06	3
Interstitielle Lungenerkrankung					OR	2,17	1,76	2,68	3
Demenz	pOR	1,31	0,32	5,37	pOR	2,07	1,57	2,72	3
Diabetes (HbA1c ≥ 58 mmol/mol bzw. $\geq 7,5\%$)					HR	1,95	1,83	2,08	3
COPD und andere, ähnlich schwere chronische Lungenerkrankungen	pOR	1,76	1,29	2,4	pOR	1,89	1,18	3,05	3
Adipositas (BMI > 30)	pOR	1,94	1,7	2,2	pOR	1,8	1,4	2,4	3
Chronische Lebererkrankung	RR	1,3	1,1	1,6	pOR	1,74	1,09	2,76	3
Hämatologische Krebserkrankung					HR	1,74	1,28	2,37	3
Chronische Nierenerkrankung	pOR	1,95	1,3	2,9	pOR	1,6	1,3	1,8	3

HIV-Infektion	-				pHR	1,49	1,09	2,02	4
Zerebrovaskuläre Erkrankungen/Apoplex	pOR	1,3	1,0	1,6	pOR	1,44	0,9	2,3	4
Herzinsuffizienz	pOR	2,13	1,24	3,67	pOR	1,41	1,19	1,68	4
Koronare Herzkrankheit	pOR	1,29	1,11	1,51	pOR	1,40	1,14	1,73	4
Arrhythmie/Vorhofflimmern	pOR	1,41	1,17	1,7	pOR	1,37	1,17	1,61	4
Diabetes mellitus (HbA1c <58 mmol/mol bzw. <7,5%)	pOR	1,95	1,72	2,2	HR	1,31	1,24	1,37	4
Krebserkrankungen in Remission	pOR	1,18	1,0	1,38	pHR	1,23	1,15	1,31	4
Rheumatologische Erkrankungen	pOR	1,37	1,08	1,73	OR	1,2	0,78	1,85	4
Autoimmunerkrankungen	HR	1,08	1,0	1,17	pHR	1,19	1,07	1,33	4
Chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED)	RR	1,11	0,8	1,51	HR	1,18	0,34	4,04	4
Andere chronische neurologische Erkrankungen					pHR	1,18	1,08	1,28	4
Arterielle Hypertonie	pOR	1,51	1,27	1,81	pOR	1,09	0,94	1,26	4
Asthma bronchiale	pOR	1,32	0,89	1,97	pOR	0,84	0,67	1,05	4

OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, pOR = pooled Odds Ratio; pHR = pooled Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko

*Bipolare Störung, Schizophrenie und schwere Depression

10.1.4. Schwangere bzw. deren enge Kontaktpersonen

Schwangere und Frauen im Wochenbett, die an COVID-19 erkrankt waren, zeigten laut einem systematischen Review, der 77 Beobachtungsstudien aus China, USA, Europa, Israel, Japan, Brasilien und Mexiko einschloss, seltener Fieber und Gliederschmerzen als nicht-schwangere COVID-19-Patientinnen derselben Altersgruppe. Im Gegensatz dazu hatten sie aber häufiger einen schweren Verlauf, der die Versorgung auf einer Intensivstation (gepooltes Odds Ratio (gOR) 1,62; 95%KI: 1,33-1,96) und eine assistierte Beatmung notwendig machte (gOR 1,88; 95%KI: 1,36-2,60). Bestehende Komorbiditäten (z.B. Hypertonus, Diabetes mellitus), höheres mütterliches Alter und Adipositas sind Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Verlauf bei Schwangeren (188). Bezüglich Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf wurden 35 Studien mit insgesamt 6.279 Schwangeren und 2.557 Neugeborenen ausgewertet. Schwangere Frauen mit COVID-19 hatten häufiger Frühgeburten (<37 SSW; gOR 3,01; 95%KI: 1,16-7,85) im Vergleich zu Müttern ohne diese Erkrankung in der Schwangerschaft, und die Rate der Neugeborenen, die auf einer neonatologischen Intensivstation betreut werden mussten, war erhöht (gOR 3,13; 95%KI: 2,05-4,79) (188). Eine vertikale Transmission auf das Kind wurde in Einzelfällen beschrieben (188, 189), scheint jedoch nach derzeitiger Datenlage eher selten vorzukommen (190).

Da die Impfstoffe zumindest initial nicht für Schwangere zugelassen sein werden, sollte in Erwägung gezogen werden, enge Kontaktpersonen von Schwangeren, insbesondere deren PartnerInnen zu impfen, um die Schwangeren indirekt zu schützen. Bei einer Geburtskohorte von 778.100/Jahr (abzüglich der Mehrlingsgeburten (191)) bestünde für etwa 750.000 enge Kontaktpersonen zu Schwangeren eine Impfindikation.

10.2. Personen mit einem erhöhten arbeitsbedingten Infektionsrisiko

Personen, die berufsbedingt enge Kontakte mit anderen Menschen nicht vermeiden können, sind einem erhöhten Expositionsrisiko ausgesetzt. Das Risiko variiert jedoch je nach Arbeitsbereich und Tätigkeit erheblich. Insgesamt gibt es zum Expositionsrisiko der einzelnen Berufsgruppen keine gute

Studienlage, für viele Berufsgruppen sind gar keine Daten vorhanden. Bei fehlender Evidenz wurde die Rationale für die einzelnen zu impfenden Gruppen durch ExpertInnenkonsens erzielt. Die Beurteilung, welche Personen im konkreten Einzelfall an ihrem Arbeitsplatz ein besonders hohes Expositionsrisiko oder eine besondere Nähe zu vulnerablen Gruppen haben, sollte im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung durch den Arbeitgeber unter Einbeziehung der Betriebsärzte erfolgen.

10.2.1. Personal in medizinischen Einrichtungen

Laut dem Statistischen Bundesamt sind in Deutschland etwa 5 Mio. Menschen in medizinischen Einrichtungen tätig. In medizinischen Einrichtungen besteht ggf. ein erhöhtes Risiko der Übertragung von Infektionskrankheiten. Zu diesen Einrichtungen zählen Krankenhäuser, Einrichtungen für ambulantes Operieren, Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen, Dialyseeinrichtungen, Tageskliniken, Entbindungseinrichtungen, Behandlungs- oder Versorgungseinrichtungen, Arztpraxen, Zahnarztpraxen, Praxen sonstiger humanmedizinischer Heilberufe, Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes, in denen medizinische Untersuchungen, Präventionsmaßnahmen oder ambulante Behandlungen durchgeführt werden, ambulante Pflegedienste, die ambulante Intensivpflege in Einrichtungen, Wohngruppen oder sonstigen gemeinschaftlichen Wohnformen erbringen, und Rettungsdienste. Gemäß §23 Infektionsschutzgesetz müssen die Leiter von medizinischen Einrichtungen Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung von Infektionserregern treffen.

Personal in medizinischen Einrichtungen in der ambulanten und stationären Versorgung steht in vorderster Reihe im Einsatz gegen die Pandemie. COVID-19 Erkrankungen und -Todesfälle unter medizinischem Personal werden weltweit berichtet und stellen neben den individuellen persönlichen und familiären, teilweise schwerwiegenden Auswirkungen eine Herausforderung für die **Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung** dar (192). Die Funktionsfähigkeit von medizinischen Einrichtungen wird, zum einen direkt durch Infektionen beim Personal, zum anderen durch die dann ggf. erforderlichen weiteren Schutzmaßnahmen (Quarantäne von Kontaktpersonen) erheblich beeinträchtigt. Diese können zu Praxis-, Abteilungs- oder Stationsschließungen führen. Die persönliche Schutzausrüstung (PSA) reduziert zwar das Infektionsrisiko, das Tragen derselben kann jedoch mit einer erheblichen Belastung und u.U. Arbeiterschwernis verbunden sein.

Es ist davon auszugehen, dass Vorerkrankungen, die mit einem schweren Verlauf von COVID-19 assoziiert sind, im selben Maße bei medizinischem Personal auftreten wie unter der übrigen Bevölkerung in den gleichen Altersgruppen. Personen, die in medizinischen Einrichtungen arbeiten, haben zusätzlich zum Risiko, sich im privaten Umfeld zu infizieren, während der Berufsausübung ein erhöhtes Infektionsrisiko (193, 194). Es besteht eine große Variabilität hinsichtlich ihres **arbeitsbedingten Expositionsrisikos** aufgrund unterschiedlicher Einsatzbereiche (195, 196) und Tätigkeiten (193). Ein hohes (z.B. Zahnärzte) oder besonders hohes Expositionsrisiko gegenüber SARS-CoV-2 kann bei der intensivmedizinischen Betreuung von COVID-19 PatientInnen (195), in Notaufnahmen (196) und beim Ausüben aerosolgenerierender oder gesichtsnaher Tätigkeiten (195, 197-199) sowie bei der Betreuung von bislang unerkannten SARS-CoV-2 infizierten PatientInnen bestehen.

Medizinisches Personal kann zur Transmission von SARS-CoV-2 in Krankenhaus, Praxis oder bei anderen Kontakten beitragen. Das Risiko der Transmission ist insbesondere zum **Schutz von besonders vulnerablen Patientengruppen**, wie sie z.B. in der Geriatrie, Palliativmedizin oder Onkologie anzutreffen sind, zu bedenken.

Unter Berücksichtigung aller drei Aspekte (Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung, Schutz von Personen mit einem hohen Expositionsrisiko und Schutz von vulnerablen Patientengruppen) wurden nach ExpertInnenkonsens für das Personal in medizinischen Einrichtungen Untergruppen gebildet, denen eine unterschiedliche Priorität für eine Impfung eingeräumt werden soll (*Table 17*).

Table 17: Beispiele für Personal in medizinischen Einrichtungen nach Tätigkeitsbereichen und dessen Priorität für eine Covid-19 Impfung

Personal in medizinischen Einrichtungen	Beispiele für Tätigkeitsbereiche/Personengruppen	Stufe
mit besonders hohem Expositionsrisiko	Notaufnahmen; medizinische Betreuung von COVID-19 PatientInnen; Rettungsdienst; Beschäftigte aus Bereichen, in denen aerosolgenerierende Tätigkeiten an COVID-19 PatientInnen durchgeführt werden, z.B. In- und Extubation, Bronchoskopie, Laryngoskopie	1
mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen	Einrichtungen der Altenpflege; Einrichtungen die schwer immunsupprimierte/onkologische/transplantierte PatientInnen betreuen; Palliativmedizin; mobile Impfteams	1
mit hohem Expositionsrisiko	Infektionsstationen; hausärztliche und pädiatrische Praxen; KV-Notdienst; Transport von NotfallpatientInnen; HNO-, Augen-, Zahn-Klinik oder -Praxis (enge Kontakte, dokumentierte Infektionsfälle bei med. Personal); Personal in Abstrichzentren; med. Personal des ÖGD mit Patientenkontakt	2
mit moderatem Expositionsrisiko	Anderes medizinisches Personal in der ambulanten und stationären Versorgung mit Patientenkontakt und Kontakt zu Schwangeren, Blutspendepersonal, Reinigungspersonal in Kliniken und Praxen, Personal der stationären Impfzentren	3
in relevanten Positionen zur Aufrechterhaltung der Krankenhausinfrastruktur, Öffentlicher Gesundheitsdienst	Tätige in der IT oder Krankenhaus- bzw. Medizintechnik; Personal des ÖGD ohne Patientenkontakt	3
mit geringem Expositionsrisiko	Personal, das keine PatientInnen mit (Verdacht auf) Infektionskrankheiten betreut und keine aerosolgenerierenden Tätigkeiten durchführt; Laborpersonal	4

10.2.2. *Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Pflege sowie andere in Pflegeeinrichtungen Tätige*

Ende Dezember 2017 wurde die ambulante Pflege in Deutschland durch 14.100 Pflegedienste mit 390.300 Beschäftigten gewährleistet und die voll- beziehungsweise teilstationäre Pflege von etwa 14.500 Pflegeheimen mit 764.600 Beschäftigten.

Beschäftigte in Alten- und Pflegeheimen und Pflegekräfte in der ambulanten Versorgung haben aufgrund des direkten Kontaktes mit Pflegebedürftigen ein hohes Risiko, sich zu infizieren bzw. eine unerkannte eigene SARS-CoV-2-Infektion auf die zu Pflegenden zu übertragen. Sie können bei den notwendigen Pflegemaßnahmen die Kontaktbeschränkungs- und Infektionsschutzmaßnahmen nicht immer einhalten, da enger Personenkontakt im Rahmen der Pflege unerlässlich ist.

Nach Ergebnissen der deutschlandweiten Befragung zur Situation in der Langzeitpflege ist das SARS-CoV-2-Infektionsrisiko der Beschäftigten gegenüber der Normalbevölkerung 6-fach erhöht (200). Fast jedes fünfte Pflegeheim und jeder zehnte ambulante Pflegedienst sind von COVID-19 Erkrankungsfällen bei Mitarbeitenden betroffen. Die Personalsituation in der stationären und ambulanten Pflege war bereits vor Beginn der COVID-19-Pandemie angespannt. Der Personalmangel hat sich durch den Personalausfall von an COVID-19 erkrankten MitarbeiterInnen noch verstärkt.

Neben den regulären Beschäftigten in der teil- und vollstationären Pflege gibt es weitere Personen, die die Einrichtungen regelmäßig betreten und auch als mögliche Infektionsquelle in Betracht kommen und eine Infektionskette auslösen können. Zudem kann diese Personengruppe auch eine Infektion von Institution zu Institution tragen, da meist mehrere Pflegeheime in ihrem Versorgungsgebiet liegen. Zu dieser Gruppe gehören beispielsweise Mitarbeitende in der Spezialisierten Ambulanten Palliativversorgung (SAPV), die Fußpflege, die Friseurin und die Seelsorge etc.

10.2.3. LehrerInnen in Schulen und ErzieherInnen in Kindertagesstätten (Kita)

Laut dem Statistischen Bundesamt sind in Deutschland etwa 800.000 LehrerInnen und 600.000 Kindertagesstätten (Kita)-ErzieherInnen tätig. LehrerInnen und ErzieherInnen in Schulen und Kitas spielen eine zentrale Rolle als Garanten des Rechts der Kinder und Jugendlichen auf Bildung, Teilhabe, Förderung und Betreuung. Schul- bzw. Kitaschließungen stehen diesem Recht entgegen. Weitestgehende Aufrechterhaltung des Regelbetriebs und Prävention von SARS-CoV-2-Ausbrüchen in Kitas und Schulen haben daher eine hohe gesellschaftliche Priorität (201). Gleichzeitig muss das Infektionsrisiko für LehrerInnen und ErzieherInnen so gering wie möglich gehalten werden. Es ist davon auszugehen, dass Vorerkrankungen, die mit einem schweren Verlauf von COVID-19 assoziiert sind, im selben Maße unter LehrerInnen und ErzieherInnen auftreten wie unter der übrigen Bevölkerung in den gleichen Altersgruppen. In einer Stellungnahme legt die Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ e.V.) dar, wie durch die Einhaltung der für Schulen und Kitas erstellten Hygienepläne und Maßnahmenkataloge das Risiko einer Ansteckung für das Personal deutlich reduziert werden kann (201).

Die Rolle von Kindern und Jugendlichen für die Übertragung von SARS-CoV-2 ist nicht abschließend geklärt. Ob sie dadurch, dass sie häufiger asymptomatisch sind und ein geringeres Ausatemvolumen haben, weniger infektiös als Erwachsene sind, lässt sich aktuell nicht sagen. In Deutschland werden derzeit mehrere SARS-CoV-2-Seroprävalenzstudien unter Kindern und Jugendlichen durchgeführt, um den Anteil der Kinder und Jugendlichen am Infektionsgeschehen in Deutschland zu bestimmen (202). Zwischenergebnisse zu 2.466 Kindern und deren Eltern aus einer Studie aus Baden-Württemberg zeigen, dass die Seroprävalenz mit zunehmendem Alter zunimmt: bei den 1- bis 5-Jährigen lag sie bei 0,6%, bei den 6- bis 10-Jährigen bei 0,9% und bei den Eltern bei 1,8% (203). Bei einer ähnlichen Untersuchung in Sachsen wurde eine Seroprävalenz von 0,7% bei 1.538 Schülern der Klassenstufen 8-11 bestimmt (106). Unter 507 LehrerInnen derselben Schulen betrug die Seroprävalenz nur 0,2% (106).

Nach Einschätzung der DAKJ besteht bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen eine geringere Prävalenz von SARS-CoV2-Infektionen. Zumindest jüngere Kinder (< 14 Jahren) übertragen das Virus seltener als Erwachsene auf andere Personen (201). Des Weiteren postulieren die Autoren unter Berufung auf Studien aus Irland (204) und Australien (205), dass „Lehrer in Schulen und das Personal in Kitas in diesen Einrichtungen bei Einhaltung von basalen Hygienemaßnahmen nur ein geringes Ansteckungsrisiko durch Kontakte zu potentiell infizierten Kindern haben. Dieses Risiko ist im Vergleich zu dem Risiko einer Ansteckung durch Kontakte zu erwachsenen SARS-CoV-2-infizierten Menschen in der Öffentlichkeit oder im privaten Bereich nicht erhöht“ (201).

10.2.4. Beschäftigte im Einzelhandel

In Deutschland sind laut dem Statistischen Bundesamt 3,1 Mio. Personen im Einzelhandel tätig. Beschäftigte im Einzelhandel für Lebensmittel und Drogeriewaren zählen zu den Personen, die auch während der Pandemie und während Zeiten weitreichender Schließungen in anderen Bereichen konstant weiter an ihrem angestammten Arbeitsplatz arbeiten und entsprechend Kontakt zu zahlreichen Menschen haben müssen. Sie leisten einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung des öffentlichen Lebens. Weder für den Einzelhandel für Lebensmittel und Drogeriewaren noch für andere Branchen liegen Daten aus Deutschland zu Übertragungen von SARS-CoV-2 oder zum Expositionsrisiko der Beschäftigten vor. Die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) hat eine „Risiko-schätzung zur Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 bei Beschäftigten im Einzelhandel für Lebensmittel und Drogeriewaren“ publiziert (206). In Deutschland sind etwa 780.000 Personen im Einzelhandel für Lebensmittel und Drogeriewaren tätig. Für die Einschätzung des Infektionsrisikos wurden Daten aus anderen Bereichen herangezogen. Nach Einschätzung der BAuA wird das Infektionsrisiko maßgeblich von der Prävalenz von SARS-CoV-2 Infektionen in der Bevölkerung bestimmt und hängt zudem von der Art, Frequenz und Dauer der Kundenkontakte ab. Durch viele eher kurzzeitige Kontakte komme es auch in Ausbruchssituationen nicht zwangsläufig zu Hochrisikokontakten (206).

Seit Beginn der Pandemie sind für alle Bereiche des Einzelhandels weitreichende Schutzmaßnahmen eingeführt worden, die das Infektionsrisiko für die dort Tätigen senken (Plexiglasschutzscheiben an der Kasse, Verpflichtung zum Tragen einer Mund-Nasen-Bedeckung für Kunden und Personal, Begrenzung der Personen, die sich gleichzeitig in einem Geschäft aufhalten dürfen).

10.3. Öffentlicher Gesundheitsdienst und weitere Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur

10.3.1. Öffentlicher Gesundheitsdienst (ÖGD)

Der ÖGD leistet unverzichtbare Arbeit, unter anderem bei der Bekämpfung der Pandemie. Im ÖGD sind ca. 17.000 Personen tätig. In Deutschland gibt es rund 400 lokale Gesundheitsämter. Während beispielsweise die in COVID-19-Abstrichstellen Tätigen der Gesundheitsämter einem hohen Expositionsrisiko für SARS-CoV-2 ausgesetzt sind, haben Ärzte, Zahnärzte und medizinisches Fachassistenzpersonal, die in Gesundheitsämtern Untersuchungen und Behandlungen sowie Prävention einschließlich Impfungen durchführen, ein vergleichbares Expositionsrisiko wie Hausärzte. Medizinisches Personal der Gesundheitsämter ist besonders auch in den Wohnungen der zu versorgenden Menschen tätig, vor allem in sozialen Schwerpunktbereichen. Das betrifft zum Beispiel den Kinderschutz und Kriseninterventionen in der Psychiatrie.

Darüber hinaus nimmt der Öffentliche Gesundheitsdienst eine Vielzahl von Aufgaben zur Aufrechterhaltung des öffentlichen Lebens wahr. Beispielhaft ist auf die Überwachung von Krankenhäusern und Arztpraxen, Kindertagesstätten, Schulen und Pflegeeinrichtungen hinzuweisen, aber auch auf die Sicherstellung der Trinkwasserqualität, den umweltbezogenen Gesundheitsschutz und auf vielfältige Beratungsangebote für in verschiedener Hinsicht bedürftige Menschen.

Die Aufgaben des Infektionsschutzes sind ein umschriebener Teilbereich des Profils eines jeden Gesundheitsamtes. Die Meldung von COVID-19-Fällen erfolgt an die Gesundheitsämter, die dann die entsprechenden Nachforschungen einleiten und Maßnahmen ergreifen. Die Komplettierung und Übermittlung der Daten zu den Fällen, die Nachverfolgung und das Management von Kontaktpersonen, die Inspektion von Einrichtungen, deren Beratung und die Überprüfung der Hygienepläne

derselben sind nur einige der Aufgaben der Gesundheitsämter, denen während der Pandemie besondere Bedeutung zukommt. Der stark gestiegene Umfang der Aufgaben während der Pandemie hat zu einem Personalengpass geführt, der gegenwärtig auch durch Rekrutierung fachfernen Personals nur teilweise kompensiert werden kann und die Nachverfolgung von COVID-19-Fällen einschränkt.

10.3.2. Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur

Diverse Gruppen können nach dem Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe zur kritischen Infrastruktur gerechnet werden (207). Im Folgenden wird exemplarisch auf 3 Berufsgruppen eingegangen.

Polizei: In Deutschland sind ca. 334.000 Menschen bei der Polizei tätig (208). Für die Aufrechterhaltung der öffentlichen Ordnung hat die Polizei eine zentrale Rolle. Das Expositionsrisiko gegenüber SARS-CoV-2 ist je nach Tätigkeit und Einsatzgebiet sehr variabel. Direkter Personenkontakt ist zur Erfüllung der Aufgaben teilweise unvermeidbar.

Feuerwehr: 33.549 Personen sind in Deutschland bei der Berufs- und 997.603 bei der Freiwilligen Feuerwehr tätig (209). Die Einsatzkräfte können auf verschiedenste Art in Kontakt mit Personen kommen, bei denen der Verdacht einer SARS-CoV-2 Infektion besteht oder die bereits erkrankt sind, zum Beispiel im Rahmen von Erstversorgungen, technischen Rettungen oder Amtshilfe für Gesundheitsbehörden.

Persönliche Schutzkleidung kann das Infektionsrisiko deutlich senken, sofern sie korrekt getragen wird.

ÖPNV: Der Verband Deutscher Verkehrsunternehmen e.V. (VDV) hat in einer Presserklärung am 29.10.2020 mitgeteilt, dass laut einer aktuellen Umfrage unter MitarbeiterInnen im Öffentlichen Personennahverkehr nur eine sehr geringe Zahl an SARS-CoV-2-Infektionen aufgetreten ist (210). Bei den fast 80.000 Beschäftigten sind seit Beginn der Pandemie 233 bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen registriert worden. Der Anteil ist mit 0,29% etwa halb so hoch wie der Wert für die Gesamtbevölkerung zu diesem Zeitpunkt (0,54%; Stand: 27.10.2020). Dies bestätigt nationale und internationale Untersuchungen, die feststellen, dass die Ansteckungsgefahr für Beschäftigte im ÖPNV gering ist und die Infektionsschutzmaßnahmen wie Maskenpflicht, Schutzwände und regelmäßiges Lüften wirksam sind.

10.4. Personengruppen, die aufgrund ihrer Wohn-, Lebens- und/oder Arbeitsverhältnisse besonders gefährdet sind

10.4.1. BewohnerInnen von Alten- und Pflegeheimen und ambulant betreute Pflegebedürftige

Vor allem ältere und pflegebedürftige Menschen sind bei einer Infektion mit dem SARS-CoV2-Virus von schweren Krankheitsverläufen und einer hohen Mortalität betroffen. Nach Analysen der London School of Economics gehen etwa die Hälfte (46%) der COVID-19-Todesfälle in Europa auf Verstorbene in Pflegeheimen zurück (211). Laut der Pflegestatistik des Statistischen Bundesamtes waren in Deutschland Ende 2017 3,41 Mio. Menschen pflegebedürftig. Etwa 2,59 Mio. (76%) aller Pflegebedürftigen wurden zu Hause versorgt; davon wurden 68% durch Angehörige gepflegt und 32% durch ambulante Pflegedienste. Ambulante PflegedienstmitarbeiterInnen betreuen gleichzeitig im Schnitt 59 Pflegebedürftige. Im Dezember 2017 waren 81% der Pflegebedürftigen ≥ 65 Jahre alt, 35% waren ≥ 85 Jahre alt. Die Mehrheit (63%) der Pflegebedürftigen war weiblich. Mit zunehmendem Alter steigt

die Wahrscheinlichkeit pflegebedürftig zu sein, von 6% bei den 70- bis 74-Jährigen auf 71% bei den >90-Jährigen. Es werden in Deutschland 0,82 Mio. Pflegebedürftige (24%) in Pflegeheimen vollstationär betreut. Pro Pflegeheim werden im Durchschnitt 64 Pflegebedürftige betreut.

Verschiedene Gründe sind für die Ausbreitung von SARS-CoV-2-Infektionen in Alten- und Pflegeeinrichtungen verantwortlich. Obwohl inzwischen ausreichend persönliche Schutzausrüstung für BewohnerInnen und Beschäftigte verfügbar ist, sind BewohnerInnen ungeübt in der Verwendung oder können aufgrund einer häufig begleitenden Demenz die empfohlenen Infektionsschutzmaßnahmen nur ungenügend befolgen. Um das Infektionsrisiko weiter zu senken, haben viele Pflegeinstitutionen neben den internen Kontaktbeschränkungen auch die Zugangsmöglichkeiten für BesucherInnen eingeschränkt. Allerdings zeigt sich, dass die Isolation für die BewohnerInnen schädlich ist und die Sterblichkeit erhöht (212).

Aufgrund eingeschränkter Testkapazitäten war es bisher nicht möglich, Angestellte oder BesucherInnen engmaschig zu testen, und es ist kaum vermeidbar, dass symptomlose oder symptomarme Beschäftigte unbemerkt den Erreger in die Einrichtung eintragen. Sobald SARS-CoV-2 in eine Einrichtung eingedrungen ist, ist die weitere Ausbreitung schwer zu kontrollieren und eine Unterbrechung der Infektionsketten kaum zu erreichen. Dies hat zur Folge, dass in relativ kurzer Zeit zum Teil große Ausbrüche mit einem hohen Anteil an Schwerstkranken entstehen.

BewohnerInnen von Alten- und Pflegeheimen haben daher gegenüber Personen desselben Alters, die nicht in einer Einrichtung leben, ein deutlich erhöhtes Risiko sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren und aufgrund ihres hohen Alters ein höheres Risiko für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf. Eine kanadische Studie untersuchte in Ontario das Risiko an COVID-19 zu sterben bei BewohnerInnen im Alter > 69 Jahren in Alten- und Pflegeheimen im Vergleich zu Personen desselben Alters, die nicht institutionell versorgt wurden (213). Das Risiko an COVID-19 zu versterben war um das 13,1-fache (95% KI 9,9-17,3) erhöht bei BewohnerInnen in Pflegeeinrichtungen im Vergleich zu Personen desselben Alters, die nicht in Pflegeeinrichtungen lebten.

Vergleicht man die Größe der nach IfSG übermittelten COVID-19-Ausbrüche in Deutschland, stellt man fest, dass Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen sowie in Seniorentagesstätten neben Ausbrüchen in Flüchtlings- und Asylbewerberheimen am größten sind. Die durchschnittliche Anzahl an Fällen bei Ausbrüchen in Alters- und Pflegeheimen beträgt nach einer Auswertung des RKI zu COVID-19-Ausbrüchen in Deutschland 18,8 Fälle. Der Anteil der PatientInnen bei Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen, die aufgrund der COVID-19 Erkrankung hospitalisiert werden, beträgt (bezogen auf alle Fälle unabhängig von der Vollständigkeit der Angaben zur Hospitalisierung) 18% und der Anteil der Pflegebedürftigen, die versterben, beträgt 19% (124).

Das Institut für Public Health und Pflegeforschung (IPP) und das SOCIUM Forschungszentrum für Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen haben im Frühjahr 2020 eine deutschlandweite Befragung in einer Stichprobe von Einrichtungen der (teil)stationären und ambulanten Langzeitpflege zur Situation der Langzeitpflege in Deutschland während der Corona-Pandemie durchgeführt (200). In Bezug auf zentrale Strukturmerkmale entspricht die Auswahl der bundesweiten Verteilung. Auf Basis der durchgeführten Hochrechnungen wird der Anteil der Pflegebedürftigen, die an COVID-19 verstorben sind, an allen bundesweiten COVID-19-Todesfällen auf mehr als 60% geschätzt. Dabei entfallen 49% auf BewohnerInnen von Pflegeheimen und 12% auf Versorgte in der ambulanten Pflege. Bemerkenswert ist, dass ihr Anteil an allen infizierten Personen insgesamt nur 8,5% (7% plus 1,5%)

ausmacht. Fast jedes fünfte Pflegeheim und jeder zehnte ambulante Pflegedienst sind darüber hinaus von Erkrankungsfällen bei Mitarbeitenden betroffen.

10.4.2. Personen mit einer Demenz oder anderen kognitiven Störungen und Tätige in Einrichtungen, in denen diese Personen betreut werden

In Deutschland leben laut der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. ca. 1,6 Mio. Menschen mit Demenz (214) und laut dem Statistischen Bundesamt ca. 1,7 Mio. Menschen mit geistiger oder seelischer Behinderung oder zerebralen Störungen (215). Viele PatientInnen mit Demenz und anderen kognitiven Störungen leiden an Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Sprache, des Urteilsvermögens, an Distanzlosigkeit und mangelnder Affektkontrolle, die es für sie schwer bzw. unmöglich machen, die Infektionsschutzmaßnahmen wie Kontaktbeschränkungen, Abstandhalten, regelmäßige Händehygiene und die Benutzung von Masken zu verstehen und einzuhalten. Sie haben dadurch ein erhöhtes SARS-CoV-2-Infektionsrisiko. Hinzu kommt ein erhöhtes Expositionsrisiko, wenn diese Personen in Institutionen, wie Pflegeheimen, heilpädagogischen Einrichtungen oder Wohngruppen, untergebracht sind oder in Werkstätten oder Schulen für behinderte Menschen Zeit verbringen. In diesen Institutionen der gemeinschaftlichen Unterbringung bzw. des gemeinsamen Aufenthaltes und anderen Angeboten der Eingliederungshilfe ist das Ausbruchsrisiko deutlich erhöht. Das erhöhte Infektionsrisiko betrifft sowohl BewohnerInnen als auch Personen, die in diesen Einrichtungen in engem Kontakt zu den BewohnerInnen tätig sind (z.B. ErzieherInnen, SozialpädagogInnen, ErgotherapeutInnen, PhysiotherapeutInnen, betreuende ÄrztInnen).

Laut einer US-amerikanischen Studie haben Menschen mit geistiger Behinderung, die in Einrichtungen leben, ein deutlich erhöhtes Risiko an COVID-19 zu erkranken (7.841 Fälle/100.000 Einw. unter Menschen mit geistiger Behinderung versus 1.910 Fälle/100.000 Einw. bei Menschen ohne geistige Behinderung) und zu versterben (1.175/100.000 Einw. versus 151/100.000 Einw.) (216). Eine prospektive Bevölkerungsstudie in Großbritannien wertete die Daten von 389.620 ProbandInnen aus. Betrachtet wurde der Zeitraum von März bis Mai 2020, eine Zeitspanne, in der eine COVID-19 Diagnose in Großbritannien in der Regel ausschließlich bei hospitalisierten, schwer erkrankten PatientInnen erfolgte. Als signifikante Risikofaktoren für die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 wurden Erkrankungen wie die Alzheimerkrankheit (OR: 2,29; 95% KI 1,25-4,16), andere Demenzformen (OR: 2,16; 95% KI 1,36-3,42) und weitere kognitive Störungen (OR: 1,90; 95% KI 1,24-2,90) identifiziert (217). Weitere Studien belegen, dass die Diagnose einer Demenz, insbesondere bei weit fortgeschrittener Erkrankung und unabhängig vom Alter ein prognostisch ungünstiger Risikofaktor für die Mortalität von COVID-19-PatientInnen ist (218-220). Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die Untersuchungen von Kuo et al., die zeigten, dass der Genotyp ApoE e4, ein bekannter Risikofaktor für Demenz und Alzheimerkrankheit, ebenfalls mit dem erhöhten Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung assoziiert ist (221).

10.4.3. BewohnerInnen und Tätige in Erstaufnahmeeinrichtungen und Gemeinschaftsunterkünften für Asylsuchende

Die engen Lebensverhältnisse in Erstaufnahmeeinrichtungen und Gemeinschaftsunterkünften für Asylsuchende führten zu vielen Ausbrüchen mit einer hohen Zahl infizierter Personen (222). Die durchschnittliche Anzahl an Fällen bei Ausbrüchen in solchen Unterkünften beträgt nach einer Auswertung des RKI zu COVID-19-Ausbrüchen in Deutschland 20,8 Fälle (124). In Folge dieser Ausbrüche werden zum Teil sehr drastische Maßnahmen, wie Massenquarantäne und polizeiliche Bewachung von Gebäuden, ergriffen. Durch derlei Maßnahmen besteht eine erhebliche Gefahr der Re-

Traumatisierung dieser ohnehin vulnerablen Population. Asylsuchende haben aufgrund von sprachlichen Barrieren oftmals einen schlechteren Zugang zu medizinischer Versorgung als die Allgemeinbevölkerung. Dies kann dazu beitragen, dass Grunderkrankungen in dieser Bevölkerungsgruppe unerkannt bleiben. Derzeit leben in Deutschland etwa 200.000 Personen in Erstaufnahmeeinrichtungen und Gemeinschaftsunterkünften für Asylsuchende (223).

10.4.4. BewohnerInnen und Tätige in Obdachlosenunterkünften

Die Bundesarbeitsgemeinschaft Wohnungslosenhilfe e.V. gibt in ihrer aktuellsten Schätzung (2018) eine Gesamtzahl von etwa 237.000 wohnungslosen Menschen in Deutschland an (42). Obdachlosigkeit ist mit einem schlechteren Gesundheitszustand und einem erhöhten Risiko für Infektionen assoziiert (224). Grund dafür sind sowohl die gesundheitsschädlichen Lebensbedingungen auf der Straße als auch ein häufig eingeschränkter Zugang zur medizinischen (Regel-)Versorgung (durch u.a. fehlenden oder unklaren Versicherungsstatus, Scham, Vertrauensdefizite, Diskriminierung, zu große Entfernungen, körperliche oder psychische Beeinträchtigung sowie Sprachbarrieren (225, 226)). Die Lebensbedingungen auf der Straße erschweren zudem das Einhalten der Abstands- und Hygieneregeln und den Zugang zu Informationen. Viele obdachlose Menschen sind sehr mobil, haben einen eingeschränkten Zugang zu Testangeboten und übernachten in Not- oder Gemeinschaftsunterkünften, in denen das Ausbruchspotential hoch ist (227). Aus den USA gibt es zahlreiche Berichte über Ausbrüche in diesen Unterkünften (228-230), bei denen sowohl BewohnerInnen als auch Personal mit teilweise sehr hohen Erkrankungsraten (bis 36%) (228) betroffen waren. All dies macht obdachlose Menschen zu einer für eine COVID-19 Infektion vulnerablen Population, für die Screening, Quarantäne, Isolierung und Behandlung eine Herausforderung darstellen (231).

10.4.5. Personen mit prekären Arbeits- und Lebensbedingungen

Übertragungen von COVID-19 werden an Arbeitsplätzen vermehrt beobachtet, an denen viele Personen gemeinsam in unzureichend mit Frischluft versorgten Räumen arbeiten, in denen Abstand halten schwierig oder unmöglich ist und/oder Schutzkleidung nicht oder nicht korrekt getragen wird, z.B. in der fleischverarbeitenden Industrie, in Verteilzentren von Paketdiensten.

Besonders gut beschrieben sind, sowohl für Deutschland (232) als auch international (233-235), COVID-19 Ausbrüche unter Beschäftigten in der fleischverarbeitenden Industrie. In diesen Ausbrüchen traten zum Teil sehr viele Fälle auf (236). In einzelnen Betriebsteilen, vor allem in Zerlegebetrieben, wurden aus einem großen Ausbruch in Deutschland Infektionsprävalenzen von >60% berichtet (persönliche Kommunikation C. Frank, RKI, 29.10.2020).

Wenig Platz zwischen den Arbeitsplätzen, lange Verweildauern an derselben Position, körperliche Arbeit und mangelhafter oder fehlender Luftaustausch werden als Hauptfaktoren für die vielen Übertragungen genannt (232, 235, 236). Kühle Temperaturen scheinen ebenfalls die Transmission von SARS-CoV-2 zu begünstigen (237, 238).

Zu den Bedingungen am Arbeitsplatz kommt hinzu, dass in diesen Niedriglohn-Bereichen oftmals Menschen arbeiten, die Verträge mit kurzen Laufzeiten und unzureichender sozialer Absicherung haben, was dazu führt, dass sie sich ggf. seltener krankmelden und stattdessen mit Infektionssymptomen weiterarbeiten. Außerdem leben sie oftmals in beengten Wohnverhältnissen und Gemeinschaftsunterkünften und reisen teilweise aus dem Ausland zum Arbeitsplatz über Stunden in engen Fahrgemeinschaften an. Dies betrifft zusätzlich zu den bereits genannten Gruppen auch saisonale ErntehelferInnen. Die Wohn- und Transportbedingungen können zu einem erhöhten Risiko für Übertragungen von SARS-CoV-2 in diesen Settings beitragen (236).

11. Ethik

Grundsätzlich ist ein allgemeiner, gleichberechtigter Zugang zur Impfung für alle anzustreben¹. Aufgrund von anfänglicher Knappheit des Impfstoffes ist jedoch eine Priorisierung bestimmter Gruppen notwendig, die vorrangig geimpft werden. Die Priorisierungsstrategie verfolgt das übergreifende ethische Ziel, möglichst viel gesundheitlichen und gesellschaftlichen Schaden durch die COVID-19-Pandemie zu verhindern. Zudem sind die Prinzipien der Selbstbestimmung, Gerechtigkeit, Solidarität und Dringlichkeit zu berücksichtigen (1). Es darf also keine ungerechtfertigte Diskriminierung in der Priorisierung, in der Posteriorisierung oder beim Zugang zur Impfung geben. Aus diesen ethischen Grundprinzipien sowie aus der aktuellen Evidenz leiten sich die vier o.g. Impfziele ab (siehe Kapitel 9). Die Priorisierung der Gruppen innerhalb des jeweiligen Impfziels orientiert sich ebenfalls an denselben Zielen sowie an evidenzbasierten Kriterien. Insgesamt ist es auch aus ethischer Sicht wichtig zu betonen, dass der Vorschlag für die Priorisierung dynamisch verstanden und auf der Grundlage der jeweiligen Evidenz gegebenenfalls immer wieder angepasst werden muss. Des Weiteren berücksichtigt die Impfpflicht ethische Anforderungen an einen fairen Entscheidungsprozess. Demnach muss das Verfahren der Impfpriorisierung transparent, konsistent und nachvollziehbar begründet sein. Zudem muss es Möglichkeiten des Feedbacks und der Revision geben. Erhebungen und öffentliche Kommunikation von Impfquoten und unerwünschten Nebenwirkungen sind zu begrüßen, da sie helfen, die ethischen Ziele zu erreichen.

12. Mathematische Modellierung

12.1. Hintergrund zur Modellierung

Um die Effekte einer Impfung auf Bevölkerungsebene darzustellen, wurde ein Modell-basierter Ansatz gewählt. Diese Vorgehensweise erlaubt die Verwendung von Evidenz aus verschiedenen Quellen und die Abschätzung der Effekte verschiedener, potentieller Strategien. Für Infektionskrankheiten bildet dabei die Modellart der dynamischen Transmissionsmodelle den Goldstandard, da hier das Transmissionsgeschehen explizit abgebildet wird und so auch indirekte Effekte durch Impfungen abgebildet werden können. Aufgrund der Datenanforderungen solcher Modelle hinsichtlich der relevanten Parameter für die Transmission (z.B. Kontaktverhalten, Maskentragen, Kontaktnachverfolgung), steht ein solches Modell noch nicht zur Verfügung. Vielmehr werden nachfolgend Berechnungen anhand eines Markov Modells für einen Impfzeitraum von 12 Wochen vorgestellt, die sich auf die direkten Effekte, d.h. die Effekte für den Impfling allein, beschränken.

12.2. Methodik

Das Markov Modell teilt die Bevölkerung in verschiedene Gesundheitszustände ein und berechnet für Zykluslängen von 1 Woche für die maximale Dauer von 12 Wochen den Anteil der Bevölkerung, der sich in den jeweiligen Zuständen befindet. In [Abbildung 10](#) wird das Modell schematisch dargestellt. Dabei wird jeder Zustand nach Alter und nach COVID-19-Erkrankungsanamnese unterteilt.

¹ Dies gilt grundsätzlich auch global. Die STIKO erarbeitet jedoch Empfehlungen für Deutschland und klammert daher die globale Verteilung an dieser Stelle aus.

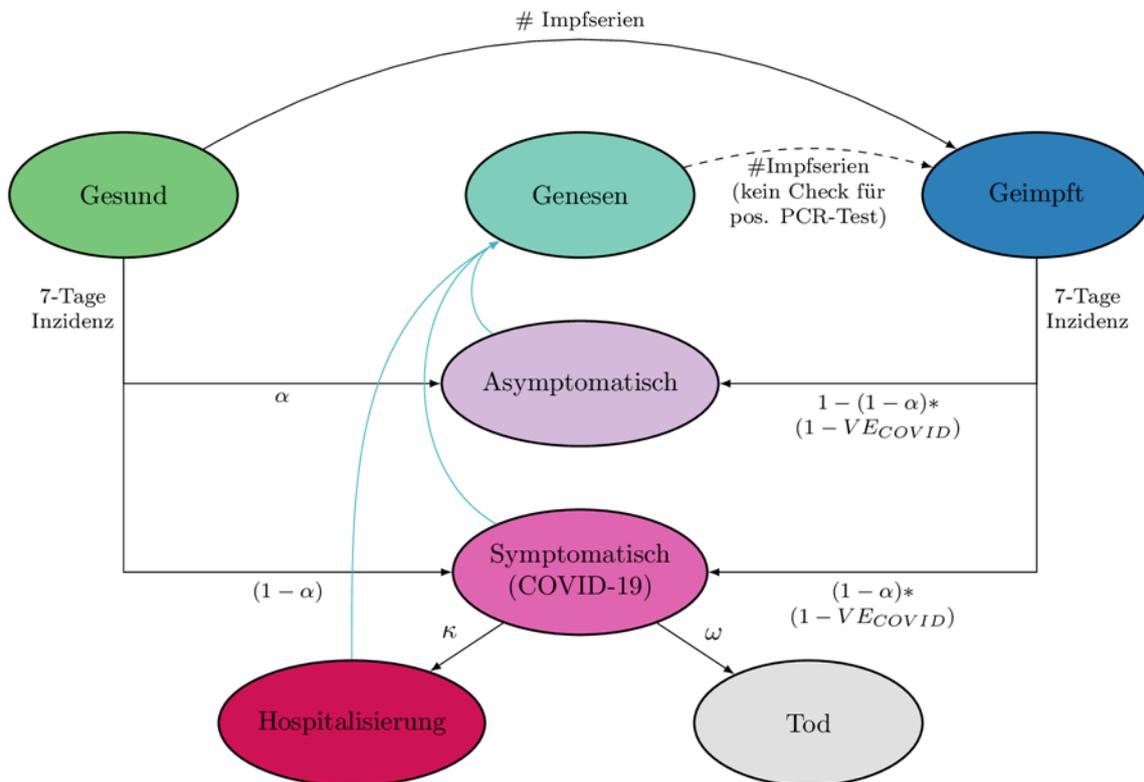


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Markov Modells zur Berechnung der direkten Impffeffekte auf Bevölkerungsebene

Für die Berechnungen wurde eine Vielzahl an verschiedenen Daten zusammengeführt. Zunächst wurden die aktuellen Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes aus der Bevölkerungsvorausberechnung (239) und der Bevölkerungsfortschreibung (240) genutzt. Dabei wurde primär auf die Zahlen der Bevölkerungsfortschreibung zum Stichtag 31.12.2019 zurückgegriffen, wobei die aggregierte Altersgruppe der über 85-Jährigen anhand der Anzahl der Personen in den Einzeljahren zwischen 85 und 99 Jahren aus der Bevölkerungsfortschreibung aufgeteilt wurde. Personen von 100 Jahren und älter wurden in den Berechnungen nicht berücksichtigt.

Für jedes Altersjahr wurde aus den Meldedaten nach IfSG zu COVID-19 die altersspezifische, wöchentliche Inzidenz sowie das absolute Risiko für eine Hospitalisierung und für Tod berechnet. Diese Berechnungen beziehen sich für die Inzidenz auf den Zeitraum seit Meldewoche 40 und für die Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate auf den Zeitraum zwischen Meldewoche 11 und 43. Hospitalisierungs- und Sterberate wurden für Personen berechnet, für die in den Meldedaten keine Vorerkrankung kodiert wurde. Die Beschränkung des Zeitraums erfolgte bei der Inzidenz, um das aktuelle Infektionsgeschehen in den Berechnungen abzubilden. Bei Hospitalisierung und Mortalität erfolgte dies, um zum einen die ersten Wochen der Pandemie auszuschließen, in denen Personen zur Quarantäne in ein Krankenhaus eingewiesen wurden. Zum anderen erfolgte eine Beschränkung auf Woche 43, um die Vollständigkeit der Daten aufgrund noch zu erfolgender Nachmeldung zu gewährleisten. Für das Infektionsgeschehen wurde zusätzlich eine altersunspezifische Inzidenz von 150 Fällen je 100.000 Einwohnern berücksichtigt.

Die Bevölkerung wurde zusätzlich anhand von Vorerkrankungen stratifiziert. Als Datenquellen dienen hierfür die Gesundheitssurveys des RKI DEGS (241) und GEDA (242). Beide Datensätze wurden kombiniert und umfassen 32.167 Personen. Für jede Person wurde das Vorliegen von einer der in [Tabelle](#)

18 aufgelisteten Vorerkrankungen kodiert und anschließend wurde die Prävalenz von jeder der Kombinationen der Vorerkrankungen je Altersjahr berechnet. In Kombination mit den Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamts ergibt sich folglich je Alter zwischen 0 und 99 Jahren die Anzahl an Personen, die keine Vorerkrankung bzw. eine der möglichen Kombinationen an Vorerkrankungen aufweist.

Tabelle 18: Berücksichtigte Vorerkrankungen in der Modellierung

• Asthma	• Zerebrovaskuläre Erkrankung oder Apoplex	• Adipositas
• COPD	• Arterielle Hypertonie	• Myokardinfarkt
• Krebserkrankungen	• Chronische Nierenerkrankungen	• Koronare Herzkrankheit
• Diabetes mellitus	• Chronische Lebererkrankungen	• Kardiovaskuläre Erkrankungen
• Arterielle Hypertonie		

Abbildung 11 zeigt, dass mit dem Alter der Anteil an Personen mit Vorerkrankungen und die Anzahl der Vorerkrankung pro Person deutlich ansteigen. Die Darstellung zeigt, dass ein sehr großer Anteil der Personen ≥ 65 Jahre mindestens eine Vorerkrankung hat. Die Berücksichtigung von Vorerkrankungen spielt bei Älteren jedoch eine untergeordnete Rolle, da die Impfindikation durch das Risiko „Alter“ schon gegeben ist. Die Altersindikation ab dem Alter von 60 Jahren überwiegt das Risiko von Vorerkrankungen deutlich. Bei Menschen <60 Jahren ist eine Vorerkrankung deutlich weniger häufig. Menschen dieser Altersgruppe haben bei COVID-19 Erkrankung ein durchschnittliches Sterberisiko von 0,3%. Die meisten identifizierten Risikofaktoren erhöhen dieses Risiko um einen Faktor $\leq 1,5$. Das heißt, dass deren Sterberisiko bei COVID-19 auf bis 0,45% ansteigt. Dies ist deutlich niedriger als das Sterberisiko von ≥ 60 -Jährigen (siehe Tabelle 16). Dies ist der Grund für die niedrige Einstufung von Risikofaktoren bei Jüngeren im Rahmen der Priorisierung.

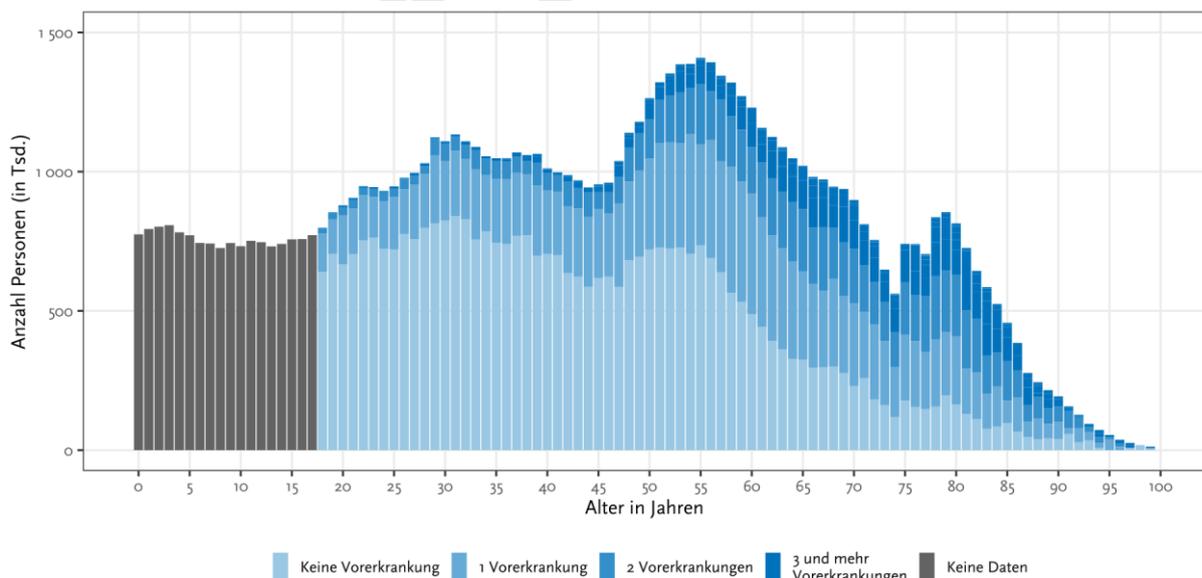


Abbildung 11: Anzahl der Personen nach Alter in Jahren der Bevölkerung in Deutschland in Kombination mit den Angaben zu Vorerkrankungen

Das erhöhte Risiko für Hospitalisierung und Mortalität für Personen mit Vorerkrankung wurde über die in Kapitel 10.1.2 dargestellten Ergebnisse in die Berechnungen eingebunden. Dafür wurden zunächst *Hazard Ratios* (HR) (243) und *Odds Ratios* (OR) (244) in Relative Risiken (RR) umgerechnet und

anschließend das absolute Risiko für Personen ohne Vorerkrankungen mit den RRs multipliziert. Für die Umrechnungen von HRs und ORs in RRs wurden die altersspezifischen, absoluten Risiken von Personen ohne Vorerkrankungen als *baseline risk* genutzt. Bei Personen mit mehr als einer Vorerkrankung wurde das jeweilige Maximum der RRs für Hospitalisierung und Mortalität genutzt. Neben den hieraus berechenbaren Outcomes von COVID-19 Fällen, Hospitalisierungen und Todesfällen wurden auch verlorene Lebensjahre durch vorzeitigen Tod durch COVID-19 berechnet. Hierfür wurde je Alter die fernere Lebenserwartung aus der Sterbetafel des Statistischen Bundesamtes (239) für den Zeitraum 2017 bis 2019 genutzt.

Aus den vorangegangenen Zahlen wurde zunächst die wöchentliche Anzahl an COVID-19 Fällen, Hospitalisierungen, Todesfällen und Anzahl an verlorenen Lebensjahren für ein Szenario ohne Impfung berechnet. Anschließend wurde die Reduktion der jeweiligen Outcome-Parameter für eine Reihe von potentiellen Impfstrategien berechnet. Die drei Impfstrategien umfassen dabei:

- Personen im Alter von ≥ 80 Jahren
- Personen im Alter von ≥ 60 Jahren
- Personen im Alter von ≥ 18 Jahren mit Vorerkrankungen

Die verfügbaren Impfstoffdosen werden dabei, ausgehend von einem 2-Dosen Impfschema, proportional zum Anteil eines Jahrgangs über die Personen in den Altersjahren bzw. Vorerkrankungskategorien hinweg verteilt.

Unabhängig von Alter und Vorerkrankungsstatus wurde eine Wirksamkeit der Impfung von 90% gegen einen symptomatischen Verlauf (COVID-19) angenommen. Hinsichtlich der Impfstoffverfügbarkeit wurden 500.000 Dosen je Woche angenommen, was unter Annahme eines 2-Dosen Impfschemas 250.000 vollständigen Impfserien entspricht. Weiterhin wurden zwei Varianten hinsichtlich einer der Impfung vorangegangenen PCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion berechnet. Da zumindest eine gewisse Schutzwirkung durch eine überstandene SARS-CoV-2-Infektion anzunehmen ist, könnten Impfstoffdosen für „genesene“ COVID-19 PatientInnen für noch nicht infizierte Personen verwendet werden. Die Anzahl der „genesenen“ COVID-19-Fälle wurde aus den Meldedaten entnommen und es wurden ad-hoc Analysen der wöchentlichen Effekte berechnet.

Im Basis-Szenario wurde von einer Impfstrategie ohne Berücksichtigung einer vorangegangenen SARS-CoV-2-Infektion und einer altersunspezifischen, wöchentlichen Inzidenz von 150 Fällen/100.000 Einw. ausgegangen. Variationen hinsichtlich dieser Annahmen wurden in Sensitivitätsanalysen berücksichtigt. Alle Szenarien werden gegen eine Berechnung ohne Impfung verglichen. Bei einer allgemeinen Inzidenz von 150 SARS-CoV-2 Infektionen je 100.000 Einwohnern sind ohne eine Impfung in 12 Wochen 1.434.100 COVID-19 Fälle, 192.600 Hospitalisierungen, 15.600 Todesfälle und 156.100 verlorene Lebensjahre zu erwarten. Für eine Inzidenz, die der Inzidenz zwischen KW40 und KW46 (87,7/100.000 Einwohner) entspricht, wären 839.300 COVID-19 Fälle, 88.500 Hospitalisierungen, 7.100 Todesfälle und 64.200 verlorene Lebensjahre pro 12 Wochen zu erwarten.

12.3. Ergebnisse der Modellierung

12.3.1. Basis-Szenario

In der Analyse des Basis-Szenarios (250.000 vollständige Impfserien pro Woche, Inzidenz 150/100.000 pro Woche, kein Ausschluss von PCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektionen; [Abbildung 12](#))

ist bei allen drei Impfstrategien mit einer Verhinderung von ca. 19.600 symptomatischen Fällen über 12 Wochen zurechnen. Bei den Hospitalisierungen ist mit ca. 10.500 die höchste Anzahl zu verhindern, wenn Personen über 80 Jahren die Impfung angeboten wird. Personen über 60 Jahre zu impfen würde zu einer erwartenden Reduktion von ca. 6.800 Hospitalisierungen führen und Personen mit Vorerkrankungen zu impfen zu einer Reduktion von ca. 5.100 Fällen. Auch bei den verhinderten Todesfällen und verlorenen Lebensjahren ist bei einer Impfung der Personen über 80 Jahren mit den höchsten Reduktionen zu rechnen. Diese Daten zeigen klar, dass mit einer Priorisierung über hohes Alter in Deutschland die maximale Reduktion bzgl. Hospitalisierung und Mortalität erreicht werden kann. Dies gilt sogar bzgl. der gewonnenen Lebensjahre, obwohl die noch zu erwartenden Lebensjahre bei älteren Menschen notwendigerweise deutlich geringer als bei jüngeren sind.

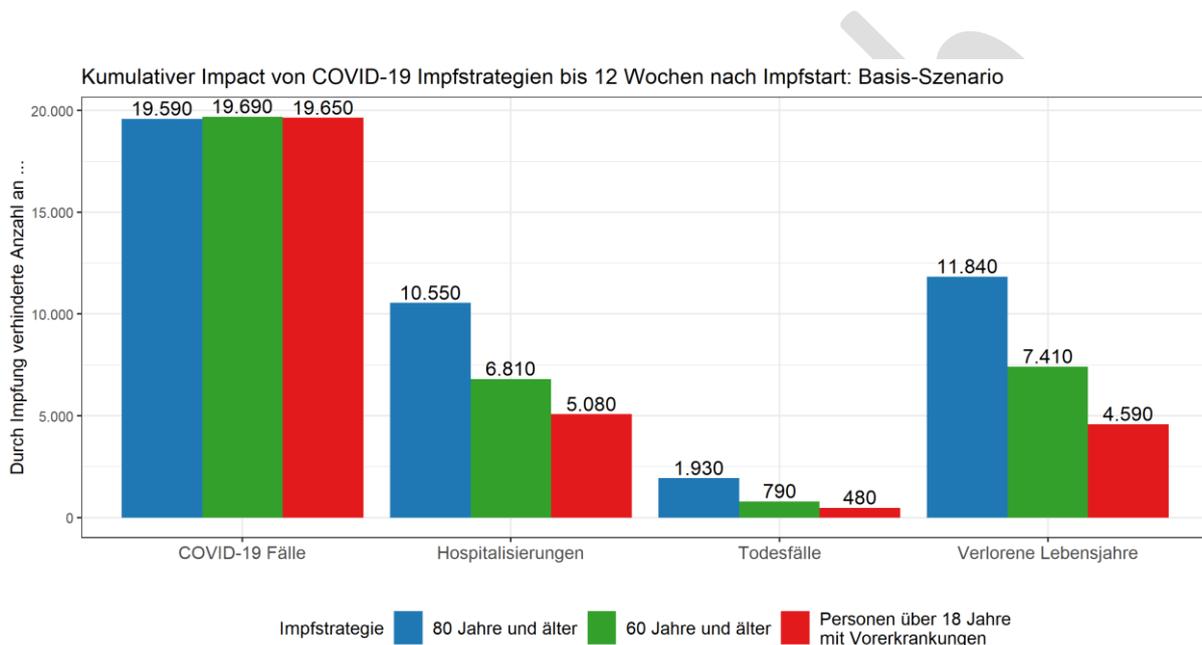


Abbildung 12: Kumulativer Impact von COVID-19 Impfstrategien bis 12 Wochen nach Impfstart: Basis-Szenario

Um die absoluten Zahlen besser einordnen zu können, ist in [Abbildung 13](#) die relative Reduktion der verschiedenen Endpunkte nach 12 Wochen abgebildet. Die ca. 19.600 verhinderten COVID-19 Fälle entsprechen dabei nur ca. 1,4 Prozent aller auftretenden Fälle in diesem Zeitraum. Hospitalisierungen würden hingegen bei der Impfstrategie „ ≥ 80 Jahre“ um ca. 5,5 Prozent zurückgehen und der Anteil der Todesfälle wäre um ca. 12,3 Prozent geringer. Bei den beiden anderen Impfstrategien ist für Hospitalisierungen, Todesfälle und verlorene Lebensjahre ein geringerer, relativer Rückgang zu erwarten.

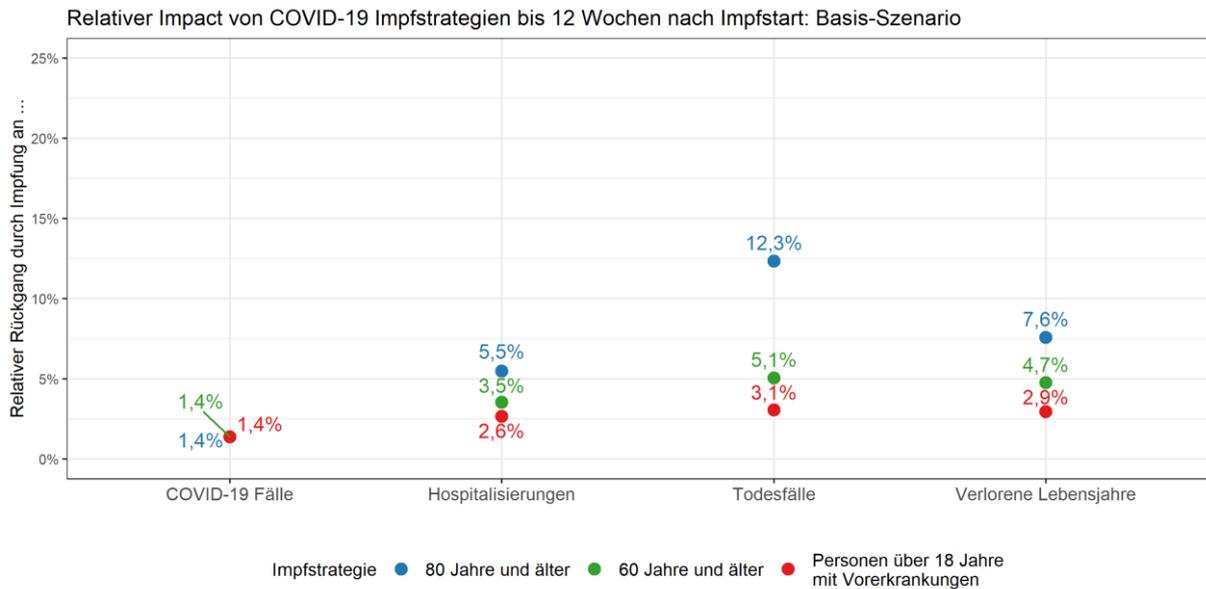


Abbildung 13: Relativer Impact von COVID-19 Impfstrategien bis 12 Wochen nach Impfstart: Basis-Szenario

12.3.2. Sensitivitätsanalysen

In der ersten Sensitivitätsanalyse (Abbildung 14) wurde die Impfung nur an Personen gegeben, die keine vorangegangene, PCR-bestätigte SARS-CoV-2-Infektion haben. D.h. Personen, die eine natürliche Immunität aufgrund einer zurückliegenden SARS-CoV-2 Infektion aufweisen, erhalten keine Impfung. Hierdurch sind mehr Impfstoffdosen für Personen verfügbar, die noch keine Infektion durchgemacht haben. Die verfügbaren Impfstoffdosen werden also effizienter eingesetzt, was sich auch in einer höheren Zahl verhinderter COVID-19 Fälle, Hospitalisierungen, Todesfälle und verlorener Lebensjahre widerspiegelt. Für die Impfstrategie „ ≥ 80 Jahre“ werden nun ca. 350 COVID-19 Fälle mehr verhindert. Die Zahl der verhinderten Hospitalisierungen steigt auf 10.730. Bei den Todesfällen und den gewonnenen Lebensjahren sind nur geringe Zugewinne im Vergleich zum Basis-Szenario von ca. 40 Todesfällen und 210 Lebensjahren zu beobachten.

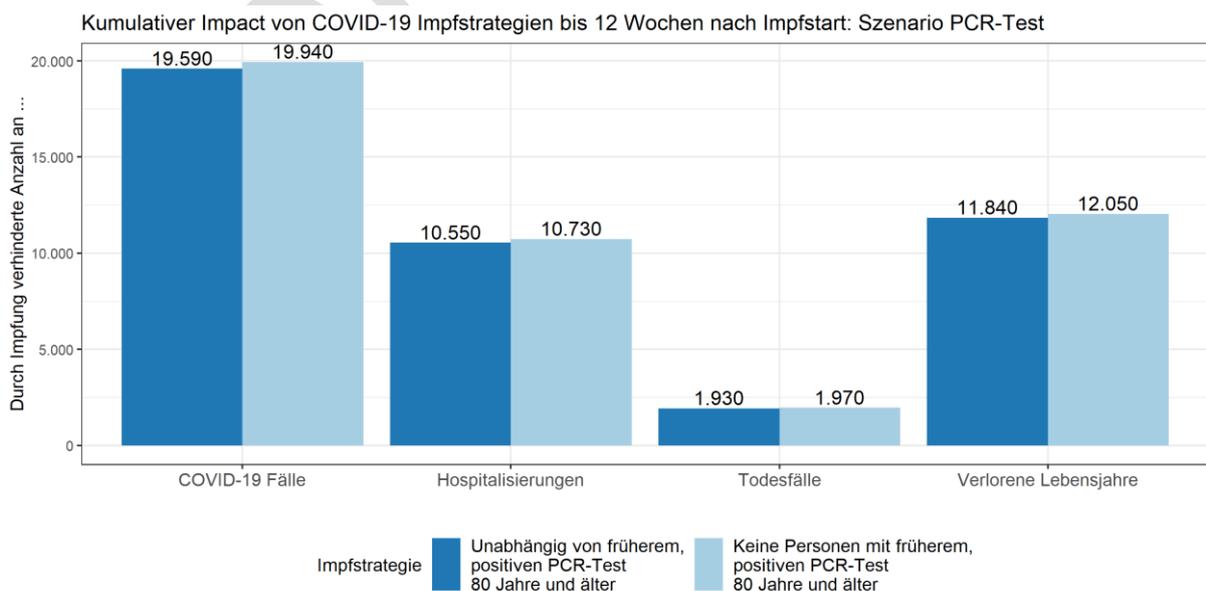


Abbildung 14: Impact von COVID-19 Impfstrategien (Szenario Ausschluss von Personen mit SARS-CoV-2-PCR-Nachweis in der Anamnese)

In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurde berechnet, welchen Einfluss das Infektionsgeschehen auf die verhinderten COVID-19 Fälle, Hospitalisierungen, Todesfälle und verlorenen Lebensjahre aufweist. Im Vergleich zur Basis-Szenario-Annahme einer über das Alter gleichen Inzidenz, findet sich in [Abbildung 15](#) der Impact der verschiedenen Impfstrategien unter Berücksichtigung der altersspezifischen, wöchentlichen Inzidenz seit Meldewoche 40. Im Vergleich zum Basis-Szenario wird deutlich, dass die Impfstrategie „≥80 Jahre“ mit 9.670 Fällen nicht mehr die meisten COVID-19 Fälle verhindert, sondern die Impfstrategie „Personen ≥18 Jahre mit Vorerkrankungen“ mit 10.560 Fällen. Hinsichtlich der Hospitalisierungen, Todesfälle und verlorenen Lebensjahre bleibt die Impfung von Personen über 80 Jahre jedoch weiterhin die effizienteste Strategie.

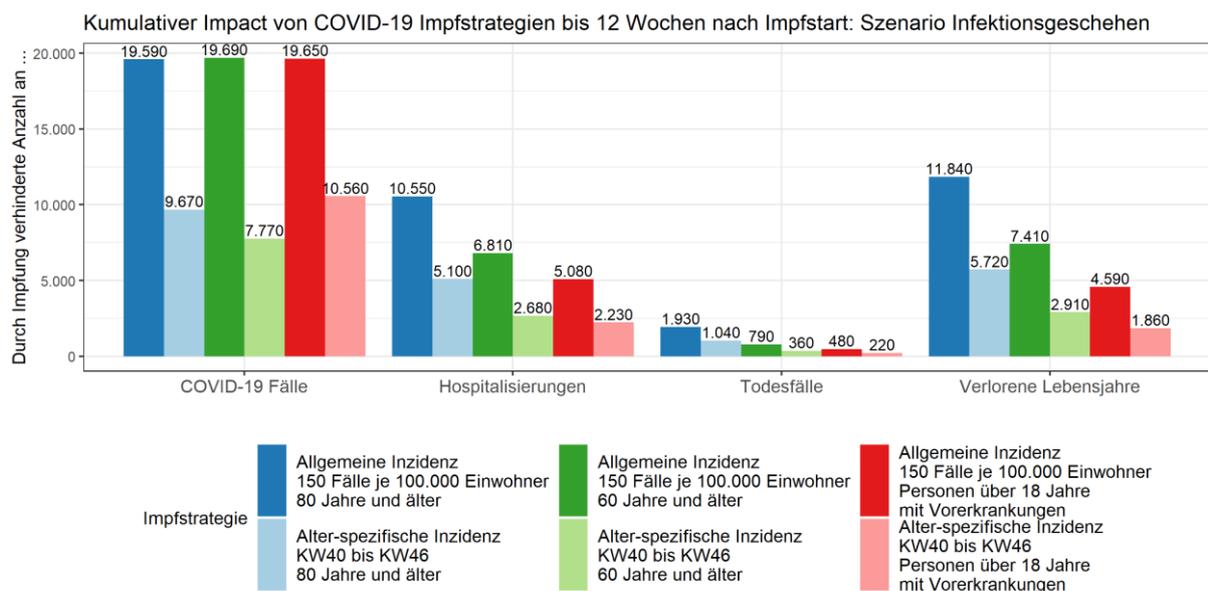


Abbildung 15: Kumulativer Impact von COVID-19 Impfstrategien bis 12 Wochen nach Impfstart: Szenario Infektionsgeschehen

13. Impfstrategie und Priorisierung der zu impfenden Bevölkerungsgruppen

Mittelfristig ist es das Ziel, allen Menschen Zugang zu einer Impfung gegen COVID-19 anbieten zu können. Da zu Beginn jedoch nicht ausreichend Impfstoff für die Versorgung aller zur Verfügung stehen wird und auch die logistischen Ressourcen für eine flächendeckende Versorgung noch nicht ausreichen, muss priorisiert und stufenweise vorgegangen werden. Es ist wichtig, dass bei begrenzten Impfstoffressourcen die Impfstoffe so verteilt werden, dass bestmöglich Schäden durch die COVID-19 Pandemie verhindert werden. Um dies zu erreichen, sollen nach Einschätzung der STIKO und unter Berücksichtigung des gemeinsam mit dem Deutschen Ethikrat und der Leopoldina erstellten Positionspapiers vordringlich Personen geimpft werden, die entweder ein besonders hohes Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf von COVID-19 aufweisen, ein besonders hohes arbeitsbedingtes Expositionsrisiko gegenüber SARS-CoV-2 haben oder aufgrund ihrer Tätigkeit in häufigem Kontakt zu besonders durch COVID-19 gefährdeten Personen stehen mit einer hohen Gefahr der Erregertransmission.

Die Matrix ([Tabelle 19](#)) zeigt, welchen Gruppen mit welcher Priorität eine Impfung angeboten werden soll und unter welches Impfziel die einzelnen Gruppen eingeordnet werden können. Einige Gruppen

werden mehrfach genannt, da ihre Impfung unterschiedliche Impfziele verfolgt. Zum Beispiel kann die Impfung von BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen zum einen schwere oder gar tödliche Erkrankungsverläufe verhindern (direkter Effekt) und zum anderen das Risiko von Ausbrüchen in diesen Einrichtungen reduzieren (indirekter Effekt durch die erhoffte Reduktion der Transmission).

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 Indikationsstellung Verantwortlichen, in Einzelfällen Personen, die nicht explizit 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 hohes bzw. erhöhtes Risiko angenommen werden kann. 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. Personen mit Vorerkrankungen wurden nach ihrem Mortalitätsrisiko unterschiedlichen Stufen zugeordnet. Personen mit Down Syndrom wurden der Stufe 2 zugeordnet. Die in Stufe 3 genannte Gruppe mit Vorerkrankungen mit hohem Mortalitätsrisiko umfasst Personen mit folgenden Vorerkrankungen: Z.n. Organtransplantation, Tumorerkrankungen und maligne hämatologische Erkrankungen in chemotherapeutischer und/oder strahlenmedizinischer Behandlung, interstitielle Lungenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen (bipolare Störung, Schizophrenie und schwere Depression), Demenz, Diabetes mit einem HbA1c ≥ 58 mmol/mol bzw. $\geq 7,5\%$, COPD, Adipositas (BMI >30 kg/m²), chronische Lebererkrankungen inkl. Leberzirrhose, chronische Nierenerkrankungen (siehe auch Kapitel 10.1.2. Personen mit Vorerkrankungen).

Die in Stufe 4 genannte Gruppe mit Vorerkrankungen mit moderat erhöhtem Mortalitätsrisiko umfasst Personen mit folgenden Vorerkrankungen: Diabetes mellitus mit HbA1c <58 mmol/mol bzw. $<7,5\%$, Arrhythmie/Vorhofflimmern, HIV-Infektion, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen in behandlungsfreier Remission, arterielle Hypertonie, rheumatologische Erkrankungen, Asthma bronchiale, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), zerebrovaskuläre Erkrankungen/Apoplex und andere chronische neurologische Erkrankungen.

Im Stufenplan für die Priorisierung der Impfindikationen ([Tabelle 20](#)) sind die Gruppen nochmals mit ihrer Größe und nach Priorität angeordnet. Zu welchem Zeitpunkt von einer Stufe zur nächsten gewechselt werden kann, richtet sich nach der Verfügbarkeit der Impfstoffe. Es liegt in der Hoheit der Bundesländer diese Entscheidung zu gegebener Zeit zu treffen.

Auch wenn Männer eine gegenüber gleichaltrigen Frauen etwas höhere Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate haben, hat die STIKO entschieden, keine geschlechtsspezifische Impfempfehlung zu geben. Die COVID-19-Impfstoffe werden im Kindesalter bis auf Weiteres nicht zugelassen sein, weshalb die STIKO derzeit keine COVID-19-Impfempfehlung für Kinder gibt. Es laufen aktuell mehrere klinische Phase 3-Studien mit unterschiedlichen Impfstoffen, die auch Kinder einschließen. Die STIKO wird die Datenlage fortlaufend neu bewerten.

Tabelle 19: Matrix zur Priorisierung der Bevölkerungsgruppen für eine COVID-19-Impfung unter Berücksichtigung der Impfziele

Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe (Hospitalisierung) und Todesfälle	Schutz von Personen mit besonders hohem arbeitsbedingten SARS-CoV-2-Expositionsrisiko (berufliche Indikation)	Verhinderung von Transmission sowie Schutz in Umgebungen mit hohem Anteil vulnerabler Personen und in solchen mit hohem Ausbruchspotential	Aufrechterhaltung staatlicher Funktionen und des öffentlichen Lebens
<ul style="list-style-type: none"> BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen 	<ul style="list-style-type: none"> Personal mit besonders hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen* Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege 	<ul style="list-style-type: none"> Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege Andere Tätige in Senioren- und Altenpflegeheimen mit Kontakt zu den BewohnerInnen Personal in medizinischen Einrichtungen mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen* 	<ul style="list-style-type: none"> Personal in medizinischen Einrichtungen* und an Positionen, die für die Aufrechterhaltung der Krankenhausinfrastruktur besonders relevant sind Teilbereiche des ÖGD
<ul style="list-style-type: none"> Personen im Alter von ≥ 80 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> Personal mit hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen* Tätige in der ambulanten oder stationären Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung 	<ul style="list-style-type: none"> Personen in Institutionen mit einer Demenz oder geistigen Behinderung ~ 	<ul style="list-style-type: none"> LehrerInnen ErzieherInnen
<ul style="list-style-type: none"> Personen im Alter von $\geq 75-79$ Jahren Personen mit Down-Syndrom~ 	<ul style="list-style-type: none"> Personal mit moderatem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen* 	<ul style="list-style-type: none"> BewohnerInnen und Tätige in Gemeinschaftsunterkünften (z.B. für Kinder und Jugendliche, Asylsuchende, Obdachlose, Frauenhäuser) ~ Enge Kontaktpersonen von Schwangeren~ Enge Kontaktpersonen, bzw. Pflegende von Personen mit einem erhöhten Risiko (z.B. Pflegebedürftige) ~ 	<ul style="list-style-type: none"> Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen Beschäftigte im Einzelhandel Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur
<ul style="list-style-type: none"> Personen im Alter von $\geq 70-74$ Jahren Personen mit Vorerkrankungen mit hohem Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> Personal mit niedrigem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen* 	<ul style="list-style-type: none"> Personen mit prekären Arbeits- und/oder Lebensbedingungen (z.B.: Inhaftierte, Saisonarbeiter, Beschäftigte in der Fleisch verarbeitenden Industrie oder Verteilzentren) 	
<ul style="list-style-type: none"> Personen im Alter von $\geq 65-69$ Jahren Personen mit Vorerkrankungen mit moderat erhöhtem Risiko und deren engste Kontaktpersonen 	<ul style="list-style-type: none"> LehrerInnen ErzieherInnen Beschäftigte im Einzelhandel Beschäftigte zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit mit erhöhtem Expositionsrisiko (z.B. Polizei im Außendienst) 	<ul style="list-style-type: none"> LehrerInnen ErzieherInnen 	
<ul style="list-style-type: none"> Personen im Alter von $\geq 60-64$ Jahren 			
<ul style="list-style-type: none"> Personen im Alter von < 60 Jahren~ 			

*zur Einteilung des Personals in medizinischen Einrichtungen siehe **Tabelle 17** (Kapitel 10.2.1); ~Ein *off-label*-Gebrauch für Kinder wird nicht empfohlen.

Tabelle 20: Stufenplan für die Impfindikationsgruppen zur Priorisierung der COVID-19-Impfung und Größe der Gruppen (Die Summen sind grobe Schätzungen zur Orientierung. Zum einen gibt es Überlappungen innerhalb der Prioritätengruppen, zum anderen sind nicht für alle Gruppen Daten verfügbar.)

Stufe	Personengruppen	N (Mio.)
1	<ul style="list-style-type: none"> BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen Personen im Alter von ≥ 80 Jahren Personal mit besonders hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen^o (z.B. Notaufnahmen, medizinische Betreuung von COVID-19 PatientInnen) Personal in medizinischen Einrichtungen und andere Personen mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen^o (z.B. in der Onkologie oder Transplantationsmedizin) Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege Andere Tätige in Senioren- und Altenpflegeheimen mit Kontakt zu den BewohnerInnen 	1,0* 5,4* 1,0~ ? 1,2* ?
	Summe	>8,6
2	<ul style="list-style-type: none"> Personen im Alter von ≥ 75-79 Jahren Personal mit hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen^o Personen in Institutionen mit einer Demenz oder geistigen Behinderung Tätige in der ambulanten oder stationären Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung Personen mit Down-Syndrom (Trisomie21) 	4,1* 1,0~ >1,6 [§] ? 0,05//
	Summe	>7
3	<ul style="list-style-type: none"> Personen im Alter von ≥ 70-74 Jahren Personen mit Vorerkrankungen mit hohem Risiko (z.B. Zustand nach Organtransplantation, Tumorerkrankungen und maligne hämatologische Erkrankungen in chemotherapeutischer und/oder strahlenmedizinischer Behandlung, interstitielle Lungenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen (bipolare Störung, Schizophrenie und schwere Depression), Demenz, Diabetes mellitus mit einem HbA1c ≥ 58 mmol/mol bzw. $\geq 7,5\%$, COPD, Adipositas (BMI >30kg/m²), chronische Lebererkrankungen inkl. Leberzirrhose, chronische Nierenerkrankungen) BewohnerInnen (falls im Impfalter) und Tätige in Gemeinschaftsunterkünften (z.B. für Kinder und Jugendliche**, Asylsuchende, Obdachlose, Frauenhäuser) Enge Kontaktpersonen von Schwangeren Enge Kontaktpersonen bzw. Pflegende von Pers. mit einem erhöhten Risiko (z.B. Pflegebedürftige) Personal in medizinischen Einrichtungen mit moderatem Expositionsrisiko^o und in Positionen, die für die Aufrechterhaltung der Krankenhausinfrastruktur besonders relevanten sind Teilbereiche des ÖGD 	3,6* ? >0,5** 0,76~ ? 0,8 0,017 [§]
	Summe	>5,7
4	<ul style="list-style-type: none"> Personen im Alter von ≥ 65-69 Jahren Personen mit Vorerkrankungen mit moderat erhöhtem Risiko (z.B. Diabetes mellitus mit HbA1c <58 mmol/mol bzw. $<7,5\%$, Arrhythmie/Vorhofflimmern, HIV-Infektion, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen in behandlungsfreier Remission, arterielle Hypertonie, rheumatologische Erkrankungen, Asthma bronchiale, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), zerebrovaskuläre Erkrankungen/Apoplex und andere chronische neurologische Erkrankungen) und deren engste Kontaktpersonen Personal mit niedrigem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen^o LehrerInnen ErzieherInnen Personen mit prekären Arbeits- und/oder Lebensbedingungen (z.B.: Inhaftierte, Saisonarbeiter, Beschäftigte in Verteilzentren oder der Fleisch verarbeitenden Industrie) 	4,8* ? 0,3~ 0,8* >0,6* >0,4~
	Summe	>6,9
5	<ul style="list-style-type: none"> Personen im Alter von ≥ 60-64 Jahren Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen Beschäftigte im Einzelhandel Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur 	5,5* ? 3,1* 0,8%* [§]
	Summe	>8,4
6	<ul style="list-style-type: none"> Alle übrigen Personen im Alter von <60 Jahren 	45,0*

^ozur Einteilung des Personals in medizinischen Einrichtungen siehe **Tabelle 17** (Kapitel 10.2.1)

Quellen: *Destatis; ~Schätzung, zumeist basierend auf Destatis-Daten (Teilgruppen von bei Destatis angegebenen Gesamtheiten oder nur Teilgruppen bei Destatis auffindbar); [§] Deutsche Alzheimergesellschaft e.V.;

Bundesarbeitsgemeinschaft Wohnungslosenhilfe e.V.; & Bundesverband der ÄrztInnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes e.V.; % Verband Deutscher Verkehrsunternehmen e.V.; [§] Deutscher Feuerwehrverband; // Bundesverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.

14. Implementierung

Routinemäßig erfolgen Impfungen bisher über etablierte, dezentrale Strukturen. So werden Impfstoffe über Großhändler und Apotheken beschafft und verteilt. Die eigentlichen Impfungen werden vorrangig durch die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte (ca. 50.000 Praxen in ganz Deutschland) sowie durch Betriebsärzte durchgeführt.

Aufgrund der besonderen Pandemiesituation müssen in einer ersten Phase COVID-19 Impfungen über zentral organisierte Impfstellen (Impfzentren sowie mobile Impfteams) durchgeführt werden. Dies liegt an den besonderen (Langzeit-)Lagerungs- und Transportbedingungen, der Bereitstellung in Mehrdosenbehältnissen, der Priorisierung von Zielgruppen bei anfänglich begrenzt verfügbaren Impfstoffdosen, der erwarteten Verfügbarkeit unterschiedlicher Impfstoffkandidaten, der Notwendigkeit von erhöhten Steuerungsmöglichkeiten im Rahmen der Pandemiebewältigung sowie der erforderlichen Nachverfolgung der geimpften Personen. Um unter diesen Rahmenbedingungen Impfungen kontrolliert und effizient durchführen zu können, werden angepasste, zentralisierte Strukturen benötigt. Sobald es die Rahmenbedingungen erlauben und ausreichende Impfstoffmengen mit geeigneten Lagerungskonditionen zur Verfügung stehen, können die Impfkativitäten in das Regelsystem übergehen.

Für die zentralisierte Organisation werden die Bundesländer in ihrer Zuständigkeit durch Unterstützung der niedergelassenen Ärzteschaft zentrale Impfstellen einrichten und betreiben. Die Vorbereitung und Durchführung kann dabei durch Hilfsorganisationen, die Bundeswehr sowie Logistikunternehmen unterstützt werden. Der Bund wird gemeinsam mit den Ländern Eckpunkte für einen Handlungsleitfaden zum Betrieb von zentralen Impfstellen erarbeiten.

14.1. Alternative Maßnahmen für das Erreichen des Impfziels im Vergleich zur Impfung sowie deren Effektivität und Umsetzbarkeit

Zu den wichtigsten Infektionsschutzmaßnahmen, um die Ausbreitung von SARS-CoV-2-Infektion zu verhindern und sich selbst und andere vor der Infektion zu schützen, zählen die Reduktion der direkten zwischenmenschlichen Kontakte sowie die Beachtung der Abstands- und Hygieneregeln.

Auch nachdem jetzt zwei COVID-19-Impfstoffe in Deutschland zugelassen sind und die verfügbare Impfstoffmenge ansteigt, kann es noch viele Monate dauern, bevor ein nennenswerter Teil der Bevölkerung oder zumindest der besonders vulnerablen Gruppen geimpft sein wird. Wie lange der Schutz nach Impfung anhält und wie ausgeprägt er sein wird, ist derzeit nicht bekannt. Daher ist es unerlässlich, dass die empfohlenen Infektionsschutzmaßnahmen zunächst weiterhin konsequent beachtet und umgesetzt werden.

Ein systematischer Review untersuchte die Wirksamkeit des Abstandshaltens und das Tragen von Gesichtsmasken zum Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion (245). Es wurden 44 Vergleichsstudien mit 25.697 PatientInnen in der Meta-Analyse berücksichtigt. Auf Basis der gepoolten Daten kann man festhalten, dass ein Abstand von mehr als 1 m und das Tragen von Masken das Infektionsrisiko signifikant reduzieren. Die adjustierten OR für einen Abstand von ≥ 1 m im Vergleich zu einer kürzen Distanz betragen 0,18 (95% KI 0,09-0,38) und für das Tragen einer Maske im Vergleich zu einer Exposition ohne Maske 0,15 (95% KI 0,07-0,34). FFP2-Masken oder vergleichbare Masken (aOR 0,04; 95% KI 0,004-0,30) haben eine bessere Wirksamkeit als Mund-Nassen-Bedeckungen (aOR 0,33; 95% KI 0,17-0,61) (245). Die Wirksamkeit von Gesichtsmasken beschränkt sich nicht auf Masken mit hoher Aerosolfilterleistung (z.B. FFP2). Auch chirurgische Mund-Nasen-Schutz und Mund-Nasen-Bedeckungen

sind wirksam, wenngleich deren Partikelfilterleistung natürlich geringer ist als von FFP2-Atmungs- masken (245, 246). Wichtig für die Schutzwirkung ist der korrekte Gebrauch der Masken. Eine rando- misierte Studie aus Dänemark untersuchte, ob das Tragen einer Maske das Infektionsrisiko für SARS- CoV-2-Infektion in einer Situation reduziert, indem das Tragen primär nicht empfohlen ist (247). Die Studie schloss 3.030 TeilnehmerInnen ein, die eine Maske tragen sollten und 2.994 Kontrollen, die keine Maske tragen sollten. Eine SARS-CoV-2-Infektion wurde bei 1,8% (n=42) der TeilnehmerInnen mit Maskenempfehlung und bei 2,1% (n=53) der Kontrollen beobachtet (OR=0,82 (95% KI 0,54-1,23; p=0,33). Durch die Empfehlung Masken zu tragen, konnte die Infektionsrate um nicht mehr als 50% gesenkt werden.

Die Datenlage zur Effektivität der Infektionsschutzmaßnahmen wurde vielfach kritisiert und es wur- den qualitativ hochwertige Studien dazu gefordert. Insgesamt muss man jedoch festhalten, dass es keine alleinige Maßnahme gibt, die sicher vor der SARS-CoV-2-Infektion schützt. Für eine solide Risi- koreduktion sollten in Abhängigkeit von der aktuellen Epidemiologie und der SARS-CoV-2-Infektions- häufigkeit verschiedene Strategien berücksichtigt und kombiniert werden: Reduktion der Personen- kontakte und ihrer Dauer, Einhaltung eines 1,5 m oder größeren Abstands, Einhalten von Husten-, Nies- und Händehygiene, Gebrauch von Alltags-/Atmungs- masken und regelmäßiges Lüften. Zur Vermeidung des Übertragungsrisikos ist zusätzlich wichtig, dass infizierte Personen umgehend isoliert werden und dass deren Kontaktpersonen zeitnah identifiziert werden und in Quarantäne gehen.

15. Impfabzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft

Bei der SARS-CoV-2-Impfung handelt es sich nicht nur um eine neue Impfempfehlung (für Deutsch- land und weltweit), sondern auch um einen neuartigen Erreger. Der empfohlene Impfstoff wurde in Verfahren entwickelt, die bei keinem der bisher zugelassenen Impfstoffe zum Einsatz kamen. Ande- rerseits wird ein Impfstoff gegen SARS-CoV-2 aufgrund der hohen Infektionsgefahr und der Auswir- kungen der bisherigen nicht-medizinischen Maßnahmen u. a. auf Wirtschaft und soziales Leben drin- gend erwartet. Insgesamt stellt dies eine besondere Situation dar, die sich auf die Akzeptanz der neuen Impfung auswirken kann.

In einer in Kooperation mit dem RKI durchgeführten fortlaufenden Querschnittstudie (<http://corona- monitor.de/>) gaben zuletzt 49% der Befragten an, sich (eher) gegen COVID-19 impfen zu lassen (Stand: 15.12.2020 (248)). Mitte April waren es noch 79%, seitdem sinkt die Bereitschaft kontinuier- lich ab und erreichte mit 48% am 08.12.2020 ihren niedrigsten Wert. Für die Impfbereitschaft ist ins- besondere das Vertrauen in die Sicherheit und Effektivität der Impfung maßgeblich (stärkster Prädik- tor). Weitere wichtige Aspekte sind die Kosten-Nutzen-Abwägung und das Verantwortungsgefühl für die Gemeinschaft: Personen, die einer potentiellen Impfung mehr vertrauen, weniger Kosten-Nutzen abwägen und nicht von der Impfung anderer profitieren wollen, ohne sich selbst impfen zu lassen, zeigen eine höhere Impfbereitschaft. Auch ältere Personen und männliche Befragte geben eine hö- here Impfbereitschaft an.

In einer Erhebung war die Impfbereitschaft des medizinischen Personals geringer als die der Gesamt- bevölkerung; im Vergleich mit anderen Bevölkerungsgruppen wie Personen mit chronischen Erkran- kungen oder Älteren fällt die Impfbereitschaft des medizinischen Personals am geringsten aus (249). Auch in der neuesten Erhebung vom 15.12.2020 liegt die Impfbereitschaft des medizinischen Perso- nals geringfügig unter der der Allgemeinbevölkerung. Motivationshilfe könnten hier die in diesen bzw. für diese Einrichtungen tätigen BetriebsärztInnen leisten, indem vor Ort Impfangebote gemacht werden und somit ein Besuch in einem externen Impfzentrum nicht mehr notwendig ist.

Ab einer zu erwartenden Impfeffektivität von etwa 80% steigt die Impfbereitschaft deutlich an. Dies zeigt ein Szenario, in dem die Impfintention in Abhängigkeit der Impfnebenwirkungen, des Pandemiegeschehens und der Impfeffektivität erfasst wurde. In einem weiteren Szenario wurde die Akzeptanz verschiedener Impfstofftypen (Totimpfstoff, Lebendimpfstoff, Vektorimpfstoff, Genimpfstoff) verglichen: das Vertrauen in die verschiedenen Impfstoffe ist unabhängig vom Impfstofftyp für alle Impfstoffe moderat ausgeprägt, die Impfbereitschaft liegt auf einem mittleren Niveau und unterscheidet sich ebenfalls nicht zwischen den verschiedenen Impfstofftypen. Für alle Impfstofftypen besteht ein hohes Informationsbedürfnis. Auch in der neuesten Erhebung vom 15.12.2020 können die meisten Teilnehmenden weder für BioNTech/Pfizer noch für Moderna den korrekten Impfstofftyp nennen. Allerdings unterscheidet sich die Impfbereitschaft nicht zwischen Personen mit und ohne Wissen zum jeweiligen Impfstofftyp.

Die Hälfte der Befragten sieht die Impfung vor allem als Prävention, um die eigene Gesundheit zu schützen; 25% der Teilnehmenden sehen die Impfung als Intervention, um die aktuellen Einschränkungen beseitigen zu können. Das Impfmotiv Individualschutz geht mit einer höheren Impfbereitschaft einher (249).

Angesichts der noch ungeklärten Frage, inwiefern eine Transmission trotz Impfung möglich ist, und den weiterhin begrenzten Impfstoffmengen, die Einschränkungen auch zukünftig nötig machen, ist eine verstärkte Kommunikation des Individualschutzes durch die Impfung ratsam. Sobald Informationen über die langfristige Immunität der Impfung vorliegen, kann die Aufklärung über den Gemeinschaftsschutz als weitere Kommunikationsstrategie angewendet werden (250).

Aufgrund der dynamischen Entwicklung der SARS-CoV-2-Pandemie sowie der damit verbundenen Impfstoffentwicklung ist eine kommunikative Begleitung in diesem Prozess, in der Entscheidung zur Impfempfehlung durch die STIKO sowie in der Implementierung der Impfung zentral. Eine angemessene Information der Bevölkerung sollte insbesondere auf eine transparente Kommunikation des erwarteten Nutzens und der Risiken einer Impfung gegen COVID-19 abzielen, um das Vertrauen der Bevölkerung in die Impfung zu erhalten und noch zu steigern.

Das kritische Abwägen von Für und Wider der Impfung ist hoch. Dies deutet auf ein hohes Informationsbedürfnis der Bevölkerung hin. Personen, die sich gut informiert fühlen, geben zudem an, sich auch eher impfen zu lassen. Im weiteren Verlauf sollte deshalb unbedingt weiterhin auf eine regelmäßige, schnelle und transparente Aufklärung geachtet werden, die das Informationsbedürfnis der Bevölkerung berücksichtigt und flexibel auf neuauftretende Fragen und Themen reagieren kann.

16. Monitoring-Systeme zur Evaluation der Impfung bzw. der Impfempfehlung

16.1. Impfquoten-Monitoring

Valide Daten zur Inanspruchnahme der Impfung sind Grundlage für eine erste Bewertung von Signalen zu Impfnebenwirkungen und der Impfeffektivität. Diese Daten zur Inanspruchnahme der Impfung (Impfquoten) sollten zeitnah und vollständig vorliegen und nach Altersgruppe, Zielgruppe und Impfstoffprodukt stratifizierbar sein. Zeitnah erfasste, zielgruppenspezifische Impfquoten sind darüber hinaus essentiell, um den Erfolg der begleitenden Informationskampagne auf das Impfverhalten zu erfassen.

Die für das Routinesystem etablierten Werkzeuge zur Erfassung von Impfquoten (KV-Impfsurveillance) sind für die Erhebung von COVID-19 Impfquoten in der ersten Phase der Impfkampagnen nicht geeignet, da die Erhebung weder zeitnah noch produktspezifisch erfolgt. Zudem wird in der ersten Phase die COVID-19 Impfung aller Voraussicht nach vornehmlich in Impfzentren angeboten werden ohne die individuelle Abrechnung über das GKV-System. Seit dem 27.12.2020 steht eine Web-Anwendung zur Erfassung von Daten zur COVID-19-Impfung in den Impfzentren und durch die mobilen Impfteams sowie für die zentralen Datenerfassungsstellen der Bundesländer zur Verfügung, mit der pseudonymisierte Daten tagesaktuell an das RKI übermittelt werden können. Unter folgendem Link können die Daten zu den täglich durchgeführten Impfungen in den Bundesländern abgerufen werden: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquoten-Tab.html.

Ergänzend werden regelmäßige repräsentative Bevölkerungssurveys durchgeführt, die das Impfquotenmonitoring validieren und zusätzliche Daten zur Akzeptanz und Impfbarrieren erheben.

Entsprechende Vorschläge sind in der Nationalen COVID-19 Impfstrategie unterbreitet worden (251). Spätestens wenn die Impfung im Regelsystem stattfindet und die Impfleistungen über die KVen abgerechnet werden, greift bei der Impfquoten-Erfassung wieder das etablierte System der KV-Impfsurveillance am RKI, wobei hier ein Zeitverzug von ca. 6 Monaten von Impfung bis Bereitstellung im Datensatz besteht.

16.2. Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit der Impfstoffe

Die Nutzen-Risikobewertung von Impfstoffen ist ein kontinuierlicher Prozess, der von der Impfstoffentwicklung, der Durchführung klinischer Prüfungen vor der Zulassung bis hin zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen (sogenannte *post-marketing surveillance*) reicht (251). Die Überwachung in Surveillance-Systemen und die Durchführung von gezielten Studien ist bei den COVID-19-Impfstoffen von besonders hoher Bedeutung, da (a) neue Impfstoff-Technologien zur Anwendung kommen; (b) Nachbeobachtungszeiten in den Zulassungsstudien möglicherweise verkürzt werden müssen (aufgrund ethischer Probleme, wenn StudienteilnehmerInnen des Placeboarms weiterhin exponiert sind, während die Impfung bereits im Nationalen Impfprogramm angeboten wird); und (c) die Impfstoffe und die Impfkampagne von großer Bedeutung für die Pandemiebekämpfung sind.

Die Impfstoffhersteller werden im Rahmen ihrer Risk Management Pläne (RMPs) Beobachtungsstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit ihrer Impfstoffe durchführen. Aber auch Forschungseinrichtungen sowie Bundesbehörden wie das PEI und das RKI sollten Studien und Datenanalysen zur Hersteller-unabhängigen Evaluation der neuen Impfstoffe durchführen. Ein Konzept für die Evaluation der Effekte der COVID-19 Impfung durch die Bundesbehörden findet sich in der Nationalen Impfstrategie COVID-19 (251).

Wie bei der Zulassung anderer neuer Impfstoffe auch beruht der Nachweis der Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe in randomisierten kontrollierten Studien auf Beobachtungen einer begrenzten Anzahl von Personen, die den Impfstoff erhalten haben. Unter Berücksichtigung der geimpften Studienpopulation in der BNT162b2-Zulassungsstudie (n=21.700) (4) wird ein unerwünschtes Ereignis, das mit einer Häufigkeit von größer als 1:1.000 auftritt, mit einer über 95%-igen Wahrscheinlichkeit erkannt. Die Erfassung von selteneren Nebenwirkungen, verzögert auftretenden Komplikationen und von Langzeiteffekten ist nur in pharmakoepidemiologischen Studien nach der Zulassung der Impfstoffe möglich.

Für Impfstoffe besteht in Deutschland neben der Meldeverpflichtung des Zulassungsinhabers oder pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz (§ 63 b AMG) und der standesrechtlichen Verpflichtung von ÄrztInnen zur Meldung von Nebenwirkungen eine gesetzliche Meldeverpflichtung über Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) (252). Die Ärzteschaft ist nach IfSG verpflichtet, den Verdacht auf eine Impfkomplication (d.h. eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung) namentlich an das Gesundheitsamt zu berichten. Das Gesundheitsamt leitet die Meldung pseudonymisiert der zuständigen Landesbehörde und dem PEI weiter.

Das Meldeformular des PEI findet sich online unter: <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/pharmakovigilanz/meldeformulare-online-meldung/meldeformulare-online-meldung-node.html>

Im Rahmen des vom PEI etablierten *real-time* Monitoring von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen werden *observed versus expected*-Analysen zur zeitnahen Signalerkennung durchgeführt. Dabei wird auf Hintergrundinzidenzen von möglichen Krankheitsereignissen zurückgegriffen, die in einem bestimmten Zeitintervall rein zufällig nach Impfung auftreten und dann fälschlicherweise mit der Impfung in Verbindung gebracht werden können. Falls Krankheitsereignisse nach einer Impfung häufiger auftreten als erwartet, müssen weiterführende Untersuchungen oder gezielte Studien durchgeführt werden. Da es sich bei diesem System um ein passives Meldesystem handelt und potentiell unerwünschte Effekte wie „*vaccine associated enhanced respiratory disease*“ (VAERD) oder antikörpervermittelte Infektionsverstärkung (*antibody dependent enhancement; ADE*) in diesem nicht erfasst werden können, sind eine intensivierete Surveillance und ergänzende Studien erforderlich. Einen Überblick über die geplanten Aktivitäten des PEI zur Überwachung der Impfstoff-Sicherheit im Kontext der Einführung der COVID-19 Impfstoffe gibt die Nationale Impfstrategie (251). Unter anderem entwickelt das PEI eine Smartphone App, über die geimpfte Personen prospektiv über ein Jahr unerwünschte Ereignisse elektronisch melden können. Die breite Bewerbung dieser App und die Notwendigkeit zusätzliche Analysen (z.B. von Krankenkassen-Daten) werden von der STIKO im Kontext der Einführung der neuen COVID-19 Impfstoffe dringend angemahnt. Nur durch zusätzliche Analysen und Datenerhebungen können seltene oder nicht in den Zulassungsstudien erhobene unerwünschte Ereignisse erkannt und ein schnelles Handeln der Zulassungsbehörden und der STIKO ermöglicht werden.

Auch bestimmte Aspekte der Wirksamkeit (insb. Schutzdauer, Schutz vor schwerer COVID-19-Erkrankung, Effekt auf Transmission) konnten und können in den Zulassungsstudien aufgrund der beschränkten Laufzeit, der limitierten Größe der Studienpopulation und aufgrund der Studiendesigns nicht zufriedenstellend geklärt werden. Wie bei anderen Impfstoffen auch, sollten zur Evaluation der COVID-19-Impfeffektivität im Rahmen der breiten Anwendung qualitativ hochwertige Beobachtungsstudien durchgeführt werden. Beobachtungsstudien dienen nicht nur der Untersuchung von wichtigen, noch nicht ausreichend in den Zulassungsstudien geklärten Aspekten der Impfstoffe, sondern auch der Bestätigung der Wirksamkeit der Impfung bei der Anwendung in der Bevölkerung unter realen Lebensbedingungen bzw. in heterogenen Populationen oder in besonderen Risikogruppen. Verschiedene epidemiologische Studiendesigns (z.B. Fall-Kontrollstudien, Kohortenstudien) sollten in unterschiedlichen Populationen und Settings (z.B. Krankenhaus oder Altenheime) unter Berücksichtigung von Leitlinien für gute epidemiologische Praxis zur Anwendung kommen.

17. Literatur

1. Ständige Impfkommision, Deutscher Ethikrat, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina. Positionspapier der gemeinsamen Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Ständigen Impfkommision, des Deutschen Ethikrats und der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina. Wie soll der Zugang zu einem COVID-19-Impfstoff geregelt werden? Verfügbar unter: <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/gemeinsames-positionspapier-stiko-der-leopoldina-impfstoffpriorisierung.pdf>; zuletzt besucht am 06.01.2021 2020 [
2. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020;Oct; 586 (7830):578-82.
3. 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*. 2020.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020.
5. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020.
6. Robert Koch Insitut. Serologische Untersuchungen von Blutspenden auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 (SeBluCo-Studie). Zwischenauswertung Datenstand 18.09.2020 2020 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/SeBluCo_Zwischenbericht.html?sessionid=C47522EB5C472997302F17D76BDC8DBA.internet071].
7. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401-2.
8. Hui DS, E IA, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264-6.
9. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
10. Burki TK. Coronavirus in China. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):238.
11. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Verfügbar unter: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>; zuletzt besucht am 06.01.2021 2020 [
12. World Health Organization (WHO). Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines - 12 November 2020. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>; zuletzt besucht am 06.01.2021 2020 [
13. Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer JA, Lee WW, et al. Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):320-6.
14. Vijgen L, Keyaerts E, Moës E, Thoelen I, Wollants E, Lemey P, et al. Complete Genomic Sequence of Human Coronavirus OC43: Molecular Clock Analysis Suggests a Relatively Recent Zoonotic Coronavirus Transmission Event. *J Virol*. 2005;79(3):1595-604.
15. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
16. Dbouk T, Drikakis D. On coughing and airborne droplet transmission to humans. *Phys Fluids (1994)*. 2020;32(5):053310.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 Spreads: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020 (last update June 16, 2020).
18. Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2061-3.

19. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep.* 2019;9(1):2348.
20. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Effect of voicing and articulation manner on aerosol particle emission during human speech. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227699.
21. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(22):11875-7.
22. Mürbe D, Fleischer M, Lange J, Rotheudt H, Kriegel M. Aerosol emission is increased in professional singing. *OSF Preprints* September 9 doi:1031219/osfio/znjeh. 2020.
23. Morawska L, Johnson GR, Ristovski ZD, Hargreaves M, Mengersen K, Corbett S, et al. Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. *Journal of Aerosol Science.* 2009;40(3):256-69.
24. Wang J, Du G. COVID-19 may transmit through aerosol. *Ir J Med Sci.* 2020;189(4):1143-4.
25. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7.
26. Prakash S, Shukla S, Mishra H, Prakash O, Khan DN, Pandey A, et al. SARS-CoV-2 –RNA persists longer in faecal sample as compared to nasal and throat swab samples of COVID-19 patients'; An observational study. *Indian J Med Microbiol.* 2020.
27. Barth RE, De Regt MJ. Persistence of viral RNA in stool samples from patients recovering from covid-19. *British Medical Journal Publishing Group;* 2020.
28. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465-9.
29. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-3.e3.
30. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-4.
31. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766-73.
32. Lelieveld J, Helleis F, Borrmann S, Cheng Y, Drewnick F, Haug G, et al. Model Calculations of Aerosol Transmission and Infection Risk of COVID-19 in Indoor Environments. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21).
33. Leclerc QJ, Fuller NM, LE K. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res.* 2020;5(83).
34. Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T, Saito T, Sunagawa T, Matsui T, et al. Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19); Preprint online vorab aktualisiert am 16. April 2020 (zuletzt besucht am 05.01.2021 unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.28.20029272v1>). *medRxiv.* 2020:2020.02.28.20029272.
35. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for health professionals on Coronaviruses European Centre for Disease Prevention and Control 2020 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses>].
36. Liu Y, Li T, Deng Y, Liu S, Zhang D, Li H, et al. Stability of SARS-CoV-2 on environmental surfaces and in human excreta. *J Hosp Infect.* 2020.
37. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Q & A on COVID-19: Basic facts 2020 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/facts/questions-answers-basic-facts>].
38. World Health Organization (WHO). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions 2020 [Available from: <https://www.who.int/news->

[room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions.](#)

39. Li Q GX, Wu P, et al. . Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. . *N Engl J Med.* 2020;382:1199–207.
40. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open.* 2020;10(8):e039652.
41. Liu Z, Sun, C.-B. Conjunctiva is not a preferred gateway of entry for SARS-CoV-2 to infect respiratory tract. *J Med Virol.* 2020;92:1410-2.
42. Chen X, Yu H, Mei T, Chen B, Chen L, Li S, et al. SARS-CoV-2 on the ocular surface: is it truly a novel transmission route? *Br J Ophthalmol.* 2020.
43. Deng W, Bao L, Gao H, Xiang Z, Qu Y, Song Z, et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques. *Nat Commun.* 2020;11(1):4400.
44. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80.e8.
45. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen K-E, Williamson MK, Antón-Plágaro C, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861.
46. Alimohamadi Y, Taghdir M, Sepandi M. Estimate of the Basic Reproduction Number for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health.* 2020;53(3):151-7.
47. Lin YF, Duan Q, Zhou Y, Yuan T, Li P, Fitzpatrick T, et al. Spread and Impact of COVID-19 in China: A Systematic Review and Synthesis of Predictions From Transmission-Dynamic Models. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:321.
48. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020.
49. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-5.
50. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(17):2000257.
51. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
52. Vetter P, Vu DL, L'Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacquerioz F. Clinical features of covid-19. *BMJ.* 2020;369:m1470.
53. Nachtigall I, Lenga P, Jozwiak K, Thurmann P, Meier-Hellmann A, Kühlen R, et al. Clinical course and factors associated with outcomes among 1904 patients hospitalized with COVID-19 in Germany: an observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2020.
54. Millar JE, Busse R, Fraser JF, Karagiannidis C, McAuley DF. Apples and oranges: international comparisons of COVID-19 observational studies in ICUs. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(10):952-3.
55. Adegate EA, Eid N, Singh J. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review. *Heart Fail Rev.* 2020:1-7.
56. Goswami J, MacArthur TA, Sridharan M, Pruthi RK, McBane RD, Witzig TE, et al. A Review of Pathophysiology, Clinical Features, and Management Options of COVID-19 Associated Coagulopathy. Preprint online vorab am 29. Dezember 2020, DOI: 10.1097/shk.0000000000001680 Europe PMC, Shock (Augusta, Ga) 2020.
57. Fabrizi F, Alfieri CM, Cerutti R, Lunghi G, Messa P. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens.* 2020;9(12):1052.
58. Bodro M, Compta Y, Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation.* 2020;8(1).
59. Lei H-Y, Ding Y-H, Nie K, Dong Y-M, Xu J-H, Yang M-L, et al. Potential Effects of SARS-CoV-2 on the Gastrointestinal Tract and Liver. *Biomed Pharmacother.* 2020:111064.

60. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Carducci FIC, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(9):653-61.
61. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10).
62. Streeck H, Schulte B, Kummerer BM, Richter E, Holler T, Fuhrmann C, et al. Infection fatality rate of SARS-CoV2 in a super-spreading event in Germany. *Nat Commun*. 2020;11(1):5829.
63. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):362-7.
64. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
65. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-9.
66. Greene DN, Jackson ML, Hillyard DR, Delgado JC, Schmidt RL. Decreasing median age of COVID-19 cases in the United States—Changing epidemiology or changing surveillance? *PLoS One*. 2020;15(10):e0240783.
67. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the Age Specificity of Infection Fatality Rates for COVID-19: Systematic Review, Meta-Analysis, and Public Policy Implications. *medRxiv*. 2020:2020.07.23.20160895.
68. Pérez-López FR, Tajada M, Savirón-Cornudella R, Sánchez-Prieto M, Chedraui P, Terán E. Coronavirus disease 2019 and gender-related mortality in European countries: A meta-analysis. *Maturitas*. 2020;141:59-62.
69. Lenzen-Schulte M. Long COVID: Der lange Schatten von COVID-19. *Dtsch Arztebl* 2020;117(49):A-2416 / B-036.
70. National Institute for Health Research. Living with Covid19 2020 [updated Published on 15 October 2020. Available from: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/>.
71. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Runold M, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1115-7.
72. Rayner C, Lokugamage A, Molokhia M. COVID-19: prolonged and relapsing course of illness has implications for returning workers. *BMJ Opinion*. 2020;23.
73. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-5.
74. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1265-73.
75. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020;89:531-42.
76. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *The Journal of general virology*. 2020.
77. Wölfel R CV, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. . Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020.
78. To KK-W TO-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. . Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020.
79. Wölfel R CV, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerging infectious diseases*.26(7).
80. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020.

81. Anft M PK, Blazquez-Navarro A, Doevelaar AAN, Seibert F, Hoelzer B, et al. . COVID-19 progression is potentially driven by T cell immunopathogenesis. medRxiv (ahead of print: 2020042820083089). 2020.
82. Grifoni A WD, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020.
83. Le Bert N TA, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. . SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020;584(7821):457-62.
84. Thieme CJ, Anft M, Paniskaki K, Blazquez-Navarro A, Doevelaar A, Seibert FS, et al. Robust T Cell Response Toward Spike, Membrane, and Nucleocapsid SARS-CoV-2 Proteins Is Not Associated with Recovery in Critical COVID-19 Patients. *Cell Reports Medicine*. 2020;1(6):100092.
85. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020;587(7833):270-4.
86. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-73.
87. Sekine T P-PA, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*. 2020.
88. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis*. 2020.
89. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020:ciaa1330.
90. Gupta V, Bhojar RC, A J. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2. (Preprint online vorab am 15 September 2020). *OSFPreprints* 2020.
91. Larson D, Brodniak SL, Voegtly LJ, Cer RZ, Glang LA, Malagon FJ, et al. A Case of Early Re-infection with SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1436.
92. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2020.
93. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DAJ. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect*. 2009;105(2):435-46.
94. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med*. 2020;26(11):1691-3.
95. Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, Rosa A, Harvey R, Hussain S, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science*. 2020:eabe1107.
96. Song G, He WT, Callaghan S, Anzanello F, Huang D, Ricketts J, et al. Cross-reactive serum and memory B cell responses to spike protein in SARS-CoV-2 and endemic coronavirus infection. Preprint online vorab am 23. September, 2020. (Zuletzt besucht am 21.12.2020). *bioRxiv*. 2020.
97. Lipsitch M, Grad YH, Sette A, Crotty S. Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(11):709-13.
98. Bacher P RE, Esser D, Martini GR, Saggau C, Schiminsky E, Dargvainiene J, Schöder I, Wieters I, Khodamoradi Y, Eberhardt F, Vehreschild MJGT, Neb H, Sonntagbauer M, Conrad C, Tran F, Rosenstiel P, Markewitz R, Wandinger KP, Augustin M, Rybniker J, Kochanek M, Leyboldt F, Cornely OA, Koehler P, Franke A, Scheffold A. Low avidity CD4+ T cell responses to SARS-CoV-2 in unexposed individuals and humans with severe COVID-19. *Immunity*. 2020.
99. Nelde A, Bilich T, Heitmann JS, Maringer Y, Salih HR, Roerden M, et al. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol*. 2020.
100. Schilling J LA, Schumacher D, Ullrich A, Diercke M, Buda S, Haas W, RKI COVID-19 Study Group. Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. *Journal of Health Monitoring*. 2020;5(S11).
101. Armann J, Diffloth N, Simon A, Doenhardt M, Hufnagel M, Trotter A, et al. Kurzmitteilung: Hospitalisierungen von Kindern und Jugendlichen mit COVID-19 - Erste Ergebnisse eines

- deutschlandweiten Surveys der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). Deutsches Ärzteblatt. 2020;117:372-4.
102. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI). COVID-19 Survey. Verfügbar unter: <https://dgpi.de/covid-19-survey-der-dgpi/>; zuletzt besucht am 06.01.2021 2020 [
103. Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM). Covid 19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study in Germany (CRONOS), 2020 [Available from: <https://www.dgpm-online.org/gesellschaft/covid-19/>
104. Pecks U, Kuschel B, Mense L, Oppelt P, M R. Schwangerschaften und SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland – das CRONOS-Register (Pregnancy and SARS CoV-2 infection in Germany—the CRONOS registry). Dtsch Arztebl Int; verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/216698/Schwangerschaften-und-SARS-CoV-2-Infektionen-in-Deutschland-das-CRONOS-Register> (zuletzt besucht: 21.12.2020). 2020;117:841-2.
105. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. BMJ. 2020;369:m2107.
106. Armann JP, Unrath M, Kirsten C, Lueck C, Dalpke A, Berner R. Anti-SARS-CoV-2 IgG Antibodies in Adolescent Students and Their Teachers in Saxony, Germany (SchoolCoviDD19): Very Low Seroprevalence and Transmission Rates; Preprint online vorab am 21. Juli 2020, verfügbar unter: <https://ssrn.com/abstract=3651210>, (zuletzt besucht 05.01.2021) Lancet Infect Dis. 2020.
107. Hippich M, Holthaus L, Assfalg R, Zapardiel-Gonzalo J, Kapfelsperger H, Heigermoser M, et al. A Public Health Antibody Screening Indicates a 6-Fold Higher SARS-CoV-2 Exposure Rate than Reported Cases in Children. Med. 2020.
108. Lutz J. Unmodified mRNA in LNPs constitutes a competitive technology for prophylactic vaccines. npj Vaccines 2. 2017.
109. Iavarone C, O'hagan DT, Yu D, Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. Expert review of vaccines. 2017;16(9):871-81.
110. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a transformative technology for vaccine development to control infectious diseases. Mol Ther. 2019;27(4):757-72.
111. Niehues T, Bogdan C, Hecht J, Mertens T, Wiese-Posselt M, Zepp F. [Not Available]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2017;60(6):674-84.
112. Vogel A, Kanevsky I, Che Y, Swanson K, Muik A, Vormehr M, et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. Preprint online vorab am 8. September 2020 (zuletzt besucht am 21.12.2020). bioRxiv. 2020.
113. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature. 2020;586(7830):589-93.
114. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. Nature. 2020;586(7830):594-9.
115. Walsh EE, Frenck RW, Jr., Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med. 2020.
116. Corbett KS, Edwards D, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. Nature. 2020;586:567–71.
117. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. N Engl J Med. 2020;383(16):1544-55.
118. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. N Engl J Med. 2020;383(20):1920-31.
119. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med. 2020.
120. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. The Lancet. 2020;396(10249):467-78.

121. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*.
122. Food and Drug Administration (FDA). Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - Emergency Use Authorization Review Memorandum; Verfügbar unter <https://www.google.com/search?client=firefox-b-e&q=FDA+Biontech+memo#> zuletzt besucht am 05.01.2021. December 11, 2020.
123. 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.
124. Buda S, an der Heiden M, Altmann D, Diercke M, Hamouda O, Rexroth U. Infektionsumfeld von erfassten COVID-19-Ausbrüchen in Deutschland. *Epid Bull*. 2020;38:3-12.
125. Food and Drug Administration (FDA). Moderna COVID-19 Vaccine - Emergency Use Authorization Review Memorandum. Verfügbar unter <https://www.fda.gov/media/144673/download>; zuletzt besucht am 05.01.2021. December 18, 2020.
126. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature microbiology*. 2020;5(10):1185-91.
127. European Medicines Agency. Assessment report Comirnaty Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified). Webseite zuletzt besucht am 04.01.2021. 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf].
128. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
129. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-6.
130. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
131. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6.
132. Harder T, Takla A, Eckmanns T, Ellis S, Forland F, James R, et al. PRECEPT: an evidence assessment framework for infectious disease epidemiology, prevention and control. *Eurosurveillance*. 2017;22(40):16-00620.
133. Reilev M, Kristensen KB, Pottegård A, Lund LC, Hallas J, Ernst MT, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol*. 2020:dyaa140.
134. Sisó-Almirall A, Kostov B, Mas-Heredia M, Vilanova-Rotllan S, Sequeira-Aymar E, Sans-Corrales M, et al. Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: A case series from Barcelona. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237960-e.
135. van Gerwen M, Alsen M, Little C, Barlow J, Genden E, Naymagon L, et al. Risk factors and outcomes of COVID-19 in New York City; a retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2020.
136. Azar KMJ, Shen Z, Romanelli RJ, Lockhart SH, Smits K, Robinson S, et al. Disparities In Outcomes Among COVID-19 Patients In A Large Health Care System In California. *Health Aff (Millwood)*. 2020;39(7):1253-62.
137. Ebinger JE, Achamallah N, Ji H, Claggett BL, Sun N, Botting P, et al. Pre-existing traits associated with Covid-19 illness severity. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236240-e.
138. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.

139. Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, Park LS, King JT, Skanderson M, et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54-75 Years. medRxiv : the preprint server for health sciences. 2020:2020.04.09.20059964.
140. Gu T, Mack JA, Salvatore M, Sankar SP, Valley TS, Singh K, et al. COVID-19 outcomes, risk factors and associations by race: a comprehensive analysis using electronic health records data in Michigan Medicine. medRxiv : the preprint server for health sciences. 2020:2020.06.16.20133140.
141. Killerby M, Link-Gelles R, Haight S, Schrodt C, England L, Gomes D, et al. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 — Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69.
142. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e102.
143. Mendy A, Apewokin S, Wells A, Morrow A. Factors Associated with Hospitalization and Disease Severity in a Racially and Ethnically Diverse Population of COVID-19 Patients. medrxiv. 2020:10.1101.
144. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):768-71.e3.
145. Burn E, Tebe C, Fernandez-Bertolin S, Aragon M, Recalde M, Roel E, et al. The natural history of symptomatic COVID-19 in Catalonia, Spain: a multi-state model including 109,367 outpatient diagnoses, 18,019 hospitalisations, and 5,585 COVID-19 deaths among 5,627,520 people. medRxiv. 2020:2020.07.13.20152454.
146. Singh S, Khan A, Chowdhry M, Bilal M, Kochhar GS, Clarke K. Risk of Severe Coronavirus Disease 2019 in Patients With Inflammatory Bowel Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1575-8.e4.
147. D’Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravalles EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US ‘hot spot’. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1156-62.
148. Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):307-14.e4.
149. Argenziano M, Bruce S, Slater C. Characterization and Clinical Course of 1000 Patients with COVID-19 in New York: retrospective case series. medrxiv. 2020:10.1101.
150. Borghesi A, Zigliani A, Golemi S, Carapella N, Maculotti P, Farina D, et al. Chest X-ray severity index as a predictor of in-hospital mortality in coronavirus disease 2019: A study of 302 patients from Italy. *Int J Infect Dis*. 2020;96:291-3.
151. Kim L, Garg S, O’Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 2020.
152. Shah P, Owens J, Franklin J, Mehta A, Heymann W, Sewell W, et al. Demographics, comorbidities and outcomes in hospitalized Covid-19 patients in rural southwest Georgia. *Ann Med*. 2020;52(7):354-60.
153. Jun T, Nirenberg S, Kovatch P, Huang K-I. Sex-specificity of mortality risk factors among hospitalized COVID-19 patients in New York City: prospective cohort study. medRxiv. 2020:2020.07.29.20164640.
154. Perez-Guzman PN, Daunt A, Mukherjee S, Crook P, Forlano R, Kont MD, et al. Clinical characteristics and predictors of outcomes of hospitalized patients with COVID-19 in a multi-ethnic London NHS Trust: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020.
155. Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity (Silver Spring)*. 2020.

156. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, et al. Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020:ciaa851.
157. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262.
158. Salacup G, Lo KB, Gul F, Peterson E, De Joy R, Bhargav R, et al. Characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients in an underserved-inner city population: A single tertiary center cohort. *J Med Virol*. 2020;n/a(n/a).
159. Seiglie J, Platt J, Cromer SJ, Bunda B, Foulkes AS, Bassett IV, et al. Diabetes as a Risk Factor for Poor Early Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2938-44.
160. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *The Lancet Public Health*. 2020;5(8):e444-e51.
161. Antwi-Amoabeng D, Beutler B, Awad M, Kanji Z, Mahboob S, Ghuman J, et al. Sociodemographic predictors of outcomes in COVID-19: examining the impact of ethnic disparities in Northern Nevada. *MedRxiv*. 2020.
162. Chilimuri S, Sun H, Alemam A, Mantri N, Shehi E, Tejada J, et al. Predictors of Mortality in Adults Admitted with COVID-19: Retrospective Cohort Study from New York City. *West J Emerg Med*. 2020;21(4):779-84.
163. Hashemi N, Viveiros K, Redd WD, Zhou JC, McCarty TR, Bazarbashi AN, et al. Impact of chronic liver disease on outcomes of hospitalized patients with COVID-19: A multicentre United States experience. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2020;40(10):2515-21.
164. McCarty TR, Hathorn KE, Redd WD, Rodriguez NJ, Zhou JC, Bazarbashi AN, et al. How Do Presenting Symptoms and Outcomes Differ by Race/Ethnicity Among Hospitalized Patients with COVID-19 Infection? Experience in Massachusetts. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020:ciaa1245.
165. Pettit NN, MacKenzie EL, Ridgway J, Pursell K, Ash D, Patel B, et al. Obesity is Associated with Increased Risk for Mortality Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020.
166. Rottoli M, Bernante P, Belvedere A, Balsamo F, Garelli S, Giannella M, et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol*. 2020.
167. Busetto L, Bettini S, Fabris R, Serra R, Dal Pra C, Maffei P, et al. Obesity and COVID-19: an Italian snapshot. *Obesity (Silver Spring)*. 2020.
168. Bellan M, Patti G, Hayden E, Azzolina D, Pirisi M, Acquaviva A, et al. Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):20731.
169. Harmouch F, Shah K, Hippen JT, Kumar A, Goel H. Is it all in the heart? Myocardial injury as major predictor of mortality among hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;n/a(n/a).
170. Di Castelnuovo A, Bonaccio M, Costanzo S, Gialluisi A, Antinori A, Berselli N, et al. Common cardiovascular risk factors and in-hospital mortality in 3,894 patients with COVID-19: survival analysis and machine learning-based findings from the multicentre Italian CORIST Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(11):1899-913.
171. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med*. 2020:1-10.
172. Narain S, Stefanov DG, Chau AS, Weber AG, Marder G, Kaplan B, et al. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm. *Chest*. 2020:S0012-3692(20)34901-1.

173. Yehia BR, Winegar A, Fogel R, Fakhri M, Ottenbacher A, Jessor C, et al. Association of Race With Mortality Among Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at 92 US Hospitals. *JAMA network open*. 2020;3(8):e2018039-e.
174. Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, Vidler J, Sharif S, Mehra V, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. *Br J Haematol*. 2020;190(5):e279-e82.
175. Lieberman-Cribbin W, Rapp J, Alpert N, Tuminello S, Taioli E. The Impact of Asthma on Mortality in Patients With COVID-19. *Chest*. 2020.
176. Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, Boffelli S, Ranieri P, Minelli G, et al. Clinical Presentation of COVID19 in Dementia Patients. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(6):560-2.
177. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020;26(11):1525-36.
178. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
179. Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, Cevik M, Collins S, Waters L, et al. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study. *Clin Infect Dis*. 2020.
180. Sigel K, Swartz T, Golden E, Paranjpe I, Somani S, Richter F, et al. Covid-19 and People with HIV Infection: Outcomes for Hospitalized Patients in New York City. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020:ciaa880.
181. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Hemingway H, Hippisley-Cox J. COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study Of 8 Million Adults. *Ann Intern Med*. 2020.
182. Malle L, Gao C, Hur C, Truong HQ, Bouvier NM, Percha B, et al. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genet Med*. 2020.
183. Krishnan US, Krishnan SS, Jain S, Chavolla-Calderon MB, Lewis M, Chung WK, et al. SARS-CoV-2 Infection in Patients with Down Syndrome, Congenital Heart Disease, and Pulmonary Hypertension: Is Down Syndrome a Risk Factor? *The Journal of Pediatrics*. 2020;225:246-8.
184. Ahmad K, Angelo M, Ezio B, Marta O, Manuela S, Ilaria Dalla V, et al. COVID-19 and Children With Down Syndrome: is There Any Real Reason to Worry? Case Report. *Research Square*. 2020.
185. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuNeV. COVID-19-Impfstrategie; Warum Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen zur Risikogruppe gehören? *Policy Brief*. 2020.
186. Wang Q, Xu R, Volkow ND. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States. *World Psychiatry*. 2020;n/a(n/a).
187. Li L, Li F, Fortunati F, Krystal JH. Association of a Prior Psychiatric Diagnosis With Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *JAMA Network Open*. 2020;3(9):e2023282-e.
188. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370.
189. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020;151(1):7-16.
190. Ashraf MA, Keshavarz P, Hosseinpour P, Erfani A, Roshanshad A, Pourdast A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of pregnancy and the possibility of vertical transmission. *Journal of Reproduction & Infertility*. 2020;21(3):157.

191. Statistisches Bundesamt. Geburten. Daten zu den Mehrlingsgeburten für die Jahre 2015 bis 2019 2019 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mehrlinge.html;jsessionid=B7DA869E315E1A7009CAF80511C0013F.internet8711>].
192. Erdem H, Lucey DR. Health Care Worker Infections and Deaths due to COVID-9: A Survey from 37 Nations and a Call for WHO to Post National Data on their Website. *Int J Infect Dis*. 2020.
193. Kambhampati AK. COVID-19–Associated Hospitalizations Among Health Care Personnel—COVID-NET, 13 States, March 1–May 31, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69.
194. Shah AS, Wood R, Gribben C, Caldwell D, Bishop J, Weir A, et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. *BMJ*. 2020;371.
195. Çelebi G, Pişkin N, Bekleviç AÇ, Altunay Y, Keleş AS, Tüz MA, et al. Specific risk factors for SARS-CoV-2 transmission among health care workers in a university hospital. *Am J Infect Control*. 2020;48(10):1225-30.
196. Jespersen S, Mikkelsen S, Greve T, Kaspersen KA, Tolstrup M, Boldsen JK, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence survey among 17,971 healthcare and administrative personnel at hospitals, pre-hospital services, and specialist practitioners in the Central Denmark Region. *Clin Infect Dis*. 2020.
197. Workman AD, Welling DB, Carter BS, Curry WT, Holbrook EH, Gray ST, et al. Endonasal instrumentation and aerosolization risk in the era of COVID-19: simulation, literature review, and proposed mitigation strategies. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020;10(7):798-805.
198. Tran K CK, Severn M, et al. . Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797.
199. Green A. Li Wenliang Ophthalmologist who warned about the outbreak of COVID-19. Born in Beizhen, China, on Oct 12, 1986, he died after becoming infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China, on Feb 7, 2020, aged 33 years. *The Lancet*. 2020;395:682.
200. Wolf-Ostermann K, Rothgang H, Domhoff D, Friedrich AC, Heinze F, Preuß B, et al. Zur Situation der Langzeitpflege in Deutschland während der Corona-Pandemie - Ergebnisse einer Online-Befragung in Einrichtungen der (teil)stationären und ambulanten Langzeitpflege. Bremen: Institut für Public Health und Pflegeforschung (IPP), SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik,; 2020.
201. Simon A, Hübner J, Berner R, Huppertz HI, P W. Maßnahmen zur Aufrechterhaltung eines Regelbetriebs und zur Prävention von SARS-CoV-2-Ausbrüchen in Einrichtungen der Kindertagesbetreuung oder Schulen unter Bedingungen der Pandemie und Koziirkulation weiterer Erreger von Atemwegserkrankungen. Stellungnahme der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ) e. V. 2020 [Available from: <https://www.dakj.de/wp-content/uploads/2020/08/DAKJ-SN-Aufrechterhaltung-Regelbetrieb-Gemeinschaftseinrichtungen.pdf>].
202. Poethko-Müller C, Prütz F, Buttman-Schweiger N, Fiebig J, Sarganas G, et al. . Studien zur Seroprävalenz von SARS-CoV-2 in Deutschland und international. *Journal of Health Monitoring* 2020;5(4):2-16.
203. Debatin KM, Henneke P, Hoffmann GF, et al. Prevalence of COVID-19 in children in Baden-Württemberg Preliminary study report 2020 [Available from: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/pressestelle/Kinderstudie/Prevalence_of_COVID-19_in_BaWu].
204. Heavey L, Casey G, Kelly C, Kelly D, McDarby G. No evidence of secondary transmission of COVID-19 from children attending school in Ireland, 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(21):2000903.
205. National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS). The COVID-19 in schools and early childhood education and care services – the Term 3 experience in NSW report 2020 [Available from: <https://www.ncirs.org.au/covid-19-in-schools>].
206. Özcan FM, Dieterich F. Eine Risikoschätzung zur Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 bei Beschäftigten im Einzelhandel für Lebensmittel und Drogeriewaren 2020 [updated October 2020].

Available from: https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Fokus/SARS-CoV-2-Infektionsrisiko-Einzelhandel.pdf?__blob=publicationFile&v=6.

207. Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe. Definition Kritische Infrastrukturen. Verfügbar unter https://www.bbk.bund.de/SharedDocs/Downloads/BBK/DE/Downloads/Kritis/KRITIS_Sektoreneinteilung.pdf;jsessionid=812A82355CDC09032366341A6FF99DAC.1_cid320?__blob=publicationFile; zuletzt besucht am 06.01.2021 2020 [
208. Stastisches Bundesamt. Öffentlicher Dienst. Beschäftigte des öffentlichen Dienstes nach Aufgabenbereichen. 2020 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Staat/Oeffentlicher-Dienst/Tabellen/beschaefigtige-aufgaben.html>].
209. Deutscher Feuerwehrverband. Erfassung statistischer Daten. Verfügbar unter <https://www.feuerwehrverband.de/presse/statistik/>; zuletzt besucht am 06.01.2021 2020 [Available from: <https://www.feuerwehrverband.de/presse/statistik/>].
210. Verband Deutscher Verkehrsunternehmen e.V. (VDV). Pressemitteilung: Fast keine Corona-Infektionen bei ÖPNV-Beschäftigten (29.10.2020). Verfügbar unter <https://www.vdv.de/201029-pm-corona-infektionen-bei-oepnv-mitarbeitenden.pdfx> ; zuletzt besucht am 05.01.2021.
211. Comas-Herrera A ZJ, Lemmon E, Henderson D, Litwin C, Hsu AT, Schmidt AE, Arling G, Fernández J-L. Mortality associated with COVID-19 in care homes: international evidence. International Long-Term Care Policy Network, CPEC-LSE: LTCcovid.org; 2020 [14 October:[Available from: <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/10/Mortality-associated-with-COVID-among-people-living-in-care-homes-14-October-2020-4.pdf>].
212. Seidler A, Schubert M, Petereit-Haack G, Horn A, Kämpf D, Westerman R. Kompetenznetz Public Health COVID-19 1 Soziale Isolation als Sterblichkeitsrisiko für ältere Menschen. 2020.
213. Fisman DN, Bogoch I, Lapointe-Shaw L, McCreedy J, Tuite AR. Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-term Care Facilities in Ontario, Canada. JAMA Network Open. 2020;3(7):e2015957-e.
214. Deutsche Alzheimergesellschaft e.V. Infoblatt 1. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. Online verfügbar unter: https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf; zuletzt besucht am 05.01.2021 2020 [
215. Statistisches Bundesamt. Presse. 7,9 Millionen schwerbehinderte Menschen leben in Deutschland. Verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/06/PD20_230_227.html;jsessionid=26CD2F0D77A413C8E9C6A040056BA7EE.internet8711; zuletzt besucht am 06.01.2021 2019 [
216. Landes SD, Turk MA, Formica MK, McDonald KE, Stevens JD. COVID-19 outcomes among people with intellectual and developmental disability living in residential group homes in New York State. Disability and Health Journal. 2020;13(4):100969.
217. Zhou J, Liu C, Sun Y, Huang W, Ye K. Cognitive disorders associated with hospitalization of COVID-19: Results from an observational cohort study. Brain Behav Immun. 2020;91:383-92.
218. Covino M, De Matteis G, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Candelli M, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in COVID-19 patients aged ≥ 80 years. Geriatrics & Gerontology International. 2020;20(7):704-8.
219. Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, Boffelli S, Ranieri P, Minelli G, et al. Clinical Presentation of COVID19 in Dementia Patients. J Nutr Health Aging. 2020;24(6):560-2.
220. Hariyanto TI, Putri C, Situmeang RFV, Kurniawan A. Dementia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. The American Journal of the Medical Sciences. 2020.
221. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, Kuchel GA, et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020;75(11):2231-2.
222. Kompetenznetz Public Health COVID-19. SARS-CoV-2 in Aufnahmeeinrichtungen und Gemeinschaftsunterkünften für Geflüchtete. Epidemiologische und normativ-rechtliche Aspekte. Verfügbar unter <https://www.public-health->

- covid19.de/images/2020/Ergebnisse/FactSheet_PHNetwork-Covid19_Aufnahmeeinrichtungen_v1_inkl_ANNEX.pdf; zuletzt besucht am 06.01.2021 2020 [
223. Statistisches Bundesamt. Asylbewerberleistungen. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Soziales/Asylbewerberleistungen/Tabellen/liste-empaenger-bl.html?nn=211032>; zuletzt besucht am 06.01.2021 2019 [
224. Fazel S, Geddes JR, Kushel M. The health of homeless people in high-income countries: descriptive epidemiology, health consequences, and clinical and policy recommendations. *The Lancet*. 2014;384(9953):1529-40.
225. Schindel D, Kleyer C, Schenk L. Somatische Erkrankungen Wohnungsloser in Deutschland. Ein narratives Literaturreview der Jahre 2009–2019. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2020:1-14.
226. Kaduszkiewicz H, Bochon B, van den Bussche H, Hansmann-Wiest J, van der Leeden C. Medizinische Versorgung von wohnungslosen Menschen (The medical treatment of homeless people). *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:673-9.
227. Lindner AK, Sarma N, Rust LM, Hellmund T, Krasovski-Nikiforovs S, Wintel M, et al. Monitoring for COVID-19 by universal testing in a homeless shelter in Germany: a prospective feasibility cohort study. Preprint online vorab. doi.org/10.1101/2020.10.04.20205401. medRxiv. 2020.
228. Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in residents of a large homeless shelter in Boston. *JAMA*. 2020;323(21):2191-2.
229. Mosites E, Parker EM, Clarke KE, Gaeta JM, Baggett TP, Imbert E, et al. Assessment of SARS-CoV-2 infection prevalence in homeless shelters—four US cities, March 27–April 15, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(17):521.
230. Imbert E, Kinley PM, Scarborough A, Cawley C, Sankaran M, Cox SN, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in a San Francisco Homeless Shelter. *Clin Infect Dis*. 2020.
231. Tsai J, Wilson M. COVID-19: a potential public health problem for homeless populations. *The Lancet Public Health*. 2020;5(4):e186-e7.
232. Günther T, Czech-Sioli M, Indenbirken D, Robitaille A, Tenhaken P, Exner M, et al. SARS-CoV-2 outbreak investigation in a German meat processing plant. *EMBO Mol Med*. 2020:e13296.
233. New York Times. Covid in the U.S.: Latest Map and Case Count. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/us/coronavirus-us-cases.html>. New York Times. 2020.
234. Donahue M, Sreenivasan N, Stover D, Rajasingham A, Watson J, Bealle A, et al. Notes from the Field: characteristics of meat processing facility workers with confirmed SARS-CoV-2 infection—Nebraska, April–May 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(31):1020.
235. Steinberg J, Kennedy ED, Basler C, Grant MP, Jacobs JR, Ortbahn D, et al. COVID-19 outbreak among employees at a meat processing facility—South Dakota, March–April 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(31):1015.
236. Dyal JW. COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities—19 States, April 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69.
237. Rouen A, Adda J, Roy O, Rogers E, Lévy P. COVID-19: relationship between atmospheric temperature and daily new cases growth rate. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e184-e.
238. Mecnas P, Bastos RTdRM, Vallinoto ACR, Normando D. Effects of temperature and humidity on the spread of COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238339.
239. Statistisches Bundesamt. Statistik 12621-0002 Durchschnittliche Lebenserwartung (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter. Verfügbar unter <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12621-0002>; zuletzt besucht am 06.01.2021 2020 [
240. Statistisches Bundesamt, Statistik 12411-0005 Bevölkerung: Deutschland S, Altersjahre. . 2020 [Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005>.

241. Robert Koch-Institut AfEuG. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Scientific Use File 1. Version. 2015.
242. Robert Koch-Institut AfEuG. Gesundheit in Deutschland aktuell 2014/2015-EHIS (GEDA 2014/2015-EHIS). Scientific Use File 1. Version. 2018.
243. Shor E, Roelfs D, Vang ZM. The “Hispanic mortality paradox” revisited: Meta-analysis and meta-regression of life-course differentials in Latin American and Caribbean immigrants' mortality. *Soc Sci Med*. 2017;186:20-33.
244. Zhang J. What’s the Relative Risk? - A Method of Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes. *JAMA*. 1998;280(19):1690-1.
245. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2020;395(10242):1973-87.
246. van der Sande M, Teunis P, Sabel R. Professional and Home-Made Face Masks Reduce Exposure to Respiratory Infections among the General Population. *PLoS One*. 2008;3(7):e2618.
247. Bundgaard JS R-PD, von Buchwald C, et al. Effectiveness of Adding a Mask Recommendation to Other Public Health Measures to Prevent SARS-CoV-2 Infection in Danish Mask Wearers. *Ann Intern Med*.
248. Betsch C, Korn L, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) - Wave 30. *PsychArchives* 2020.
249. Betsch C, Korn L, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany)-Wave 24. 2020.
250. Pfattheicher S, Petersen MB, Böhm R. Information about herd immunity and empathy promote COVID-19 vaccination intentions. 2020.
251. Bundesministerium für Gesundheit. Nationale Impfstrategie COVID-19. Strategie zur Einführung und Evaluierung einer Impfung gegen Sars-CoV-2 in Deutschland. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Impfstoff/Nationale_Impfstrategie.pdf; zuletzt besucht am 06.01.2021 2020 [
252. Weißer K, Barth I, Keller-Stanislawski B. Sicherheit von Impfstoffen. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2009;52(11):1053-64.