



Presidenza del Consiglio dei Ministri

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO

Ex O.C.D.P.C. 3 febbraio 2020, n. 630, come modificata dalla O.C.D.P.C. 17 marzo 2021, n. 751

Verbale n. 29 della riunione tenuta presso il Dipartimento della Protezione Civile il giorno 18 giugno 2021

	Presente	Assente
Franco LOCATELLI (coordinatore)	in videoconferenza	
Silvio BRUSAFERRO (portavoce)	in videoconferenza	
Sergio FIORENTINO (segretario)	in videoconferenza	
Sergio ABRIGNANI		X
Cinzia CAPORALE	in videoconferenza	
Fabio CICILIANO	in videoconferenza	
Donato GRECO	in videoconferenza	
Giuseppe IPPOLITO	in videoconferenza	
Alessia MELEGARO	in videoconferenza	
Giorgio PALÙ	in videoconferenza	
Giovanni REZZA	in videoconferenza	

Ordine del giorno, di cui alle note di convocazione del 16 e del 18 giugno 2021:

1. Aggiornamento situazione epidemiologica nel Paese;
2. Quesito del Ministro dello sviluppo economico sulla ripresa dell'attività degli esercizi del settore dell'intrattenimento danzante, ivi include discoteche e sale da ballo;
3. Valutazione dell'efficacia della misurazione della temperatura corporea quale strumento di controllo della diffusione del virus;
4. Questioni di interesse del Ministro delle infrastrutture e della mobilità sostenibili – avvio esame;
5. Parere sulla richiesta dell'Assessore alla Sanità della Regione Lazio, inoltrata dal Ministero della Salute, rispetto a quelle persone di età compresa tra i 18 e 59 anni che, dopo aver ricevuto la prima dose di vaccino Vaxzevria, rifiutano il crossing

FL

AS



Presidenza del Consiglio dei Ministri

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO

Ex O.C.D.P.C. 3 febbraio 2020, n. 630, come modificata dalla O.C.D.P.C. 17 marzo 2021, n. 751
vaccinale e dichiarano di voler proseguire nel richiamo con lo stesso vaccino eseguito
nella prima dose;

6. Varie ed eventuali.

*

La seduta inizia alle ore 12,35, con l'esame del **punto n. 1** dell'ordine del giorno.

TRASMISSIONE DATI EPIDEMIOLOGICI EX ART. 19-BIS DEL DECRETO-LEGGE
28/10/2010, N. 137, CONVERTITO, CON MODIFICAZIONI, DALLA LEGGE 18/12/2020,
N. 176

Il Coordinatore da atto che il CTS ha acquisito i dati epidemiologici relativi al periodo
07/06/2021–13/06/2021, trasmessi dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) inerenti al
sistema di monitoraggio del rischio e della resilienza dei servizi sanitari istituito dal
Ministero della Salute ed elaborati dalla cabina di regia di cui al DM Salute 30/04/2020
(allegato).

Il CTS prende atto che, dagli aggiornamenti dei dati epidemiologici di ISS e dal
monitoraggio del rischio della cabina di regia di cui al DM Salute 30/04/2020, viene
rilevata un'ulteriore riduzione dell'incidenza cumulativa a 7 giorni a livello nazionale,
che ha raggiunto, sulla scorta di dati elaborati dal Ministero della Salute riferiti al
periodo di 11/06/21-17/06/2021, il valore di **16,7 casi/100.000 abitanti** rispetto ai 25
casi/100.000 abitanti nella settimana precedente. In particolare, altre 6 Regioni
(Basilicata, Calabria, Campania, Marche, Sicilia, Toscana) e 1 PA (Bolzano), oltre alle
13 Regioni/PA della scorsa settimana, per la terza settimana consecutiva hanno un
valore inferiore a 50 casi/100.000 abitanti e mostrano una percentuale di occupazione
di posti letto in area medica e nelle terapie intensive inferiore ai valori soglia. Nessuna
Regione o PA mostra un valore superiore a 30 casi/100.000 abitanti.

FL

RA



Presidenza del Consiglio dei Ministri

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO

Ex O.C.D.P.C. 3 febbraio 2020, n. 630, come modificata dalla O.C.D.P.C. 17 marzo 2021, n. 751

Nel periodo 26 maggio – 8 giugno 2021, l'Rt medio calcolato sui casi sintomatici è stato pari a 0,69 (range 0,68– 0,73), stabile rispetto alla settimana precedente, e sotto l'uno anche nel limite superiore. Tutte le Regioni/PPAA sono classificate a rischio basso secondo il DM del 30 Aprile 2020 tranne tre: Basilicata, Friuli-Venezia Giulia e Molise, a rischio moderato. Tutte le Regioni/PPAA hanno un Rt compatibile con uno scenario di tipo uno.

Si osserva una ulteriore diminuzione nel numero di nuovi casi non associati a catene di trasmissione (3.961 vs 4.992 la settimana precedente). La percentuale dei casi rilevati attraverso l'attività di tracciamento dei contatti è stabile (40,3% vs 40,3% la scorsa settimana). In calo la percentuale dei casi rilevati attraverso la comparsa dei sintomi (37,4% vs 38,6%). Infine, il 22,4% è stato diagnosticato attraverso attività di screening.

Nessuna Regione/PPAA supera la soglia critica di occupazione dei posti letto in terapia intensiva o area medica. Il tasso di occupazione in terapia intensiva è 6%, sotto la soglia critica, con una diminuzione nel numero di persone ricoverate che passa da 688 (08/06/2021) a 504 (15/06/2021). Il tasso di occupazione in aree mediche a livello nazionale scende ulteriormente (6%). Il numero di persone ricoverate in queste aree passa da 4.685 (08/06/2021) a 3.333 (15/06/2021). Quattro Regioni, Friuli-Venezia Giulia, Molise, Puglia e Veneto, riportano una allerta di resilienza, nessuna riporta molteplici allerte.

Complessivamente, l'incidenza sull'intero territorio nazionale è in ulteriore diminuzione, e nella totalità dei territori regionali ha raggiunto livelli tali da consentire una gestione basata sul contenimento, ovvero sull'identificazione dei casi e sul tracciamento dei loro contatti. La stima dell'indice di trasmissibilità Rt medio calcolato sui casi sintomatici è stabilmente al di sotto della soglia epidemica e la pressione sui



Presidenza del Consiglio dei Ministri

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO

Ex O.C.D.P.C. 3 febbraio 2020, n. 630, come modificata dalla O.C.D.P.C. 17 marzo 2021, n. 751
servizi ospedalieri è in ulteriore diminuzione e largamente al di sotto della soglia critica in tutte le Regioni/PA.

Vengono segnalati anche in Italia focolai di varianti del virus SARS-CoV-2, come la variante delta, che presentano una maggiore trasmissibilità e/o la potenzialità di eludere parzialmente la risposta immunitaria. La circolazione di queste varianti ha portato ad un inatteso aumento dei casi in altri Paesi europei con alta copertura vaccinale; pertanto, è opportuno realizzare un capillare tracciamento e sequenziamento dei casi. È fondamentale che la popolazione continui a rispettare tutte le misure raccomandate di protezione individuale e distanziamento in tutte le occasioni di contatto con persone al di fuori del proprio nucleo abitativo per ridurre il rischio di contagio. Si ricorda che è obbligatorio adottare comportamenti individuali rigorosi e rispettare le misure igienico-sanitarie predisposte relative a distanziamento e uso corretto delle mascherine. Si ribadisce la necessità di rispettare le misure raccomandate dalle autorità sanitarie compresi i provvedimenti quarantenari dei contatti stretti dei casi accertati e di isolamento dei casi stessi.

Il CTS sottolinea ancora una volta l'importanza di progredire rapidamente con la campagna vaccinale, rispettando le priorità identificate in funzione del criterio di fragilità per fascia anagrafica o per patologia concomitante.

Il Comitato esamina il **punto n. 2** dell'ordine del giorno, che ha per oggetto la richiesta del Ministro dello sviluppo economico di valutare la possibilità e le eventuali condizioni della ripresa dell'attività degli esercizi del settore dell'intrattenimento danzante, a partire da discoteche e sale da ballo. Si chiede, in particolare, di valutare la «*possibilità di individuare protocolli che, anche mediante l'utilizzo del passaporto vaccinale, il contenimento degli accessi e le attività di testing, poss(a)no premettere la*

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO

Ex O.C.D.P.C. 3 febbraio 2020, n. 630, come modificata dalla O.C.D.P.C. 17 marzo 2021, n. 751

riapertura degli esercizi del settore nella piena compatibilità con la tutela della salute di utenti e lavoratori» (allegato).

Il Comitato, considerato che non sono stati ancora sottoposti all'esame linee guida o protocolli specifici, ritiene possibile solo avviare l'esame della questione, sulla quale, peraltro, sembrerebbe opportuno anche il coinvolgimento delle Regioni, in ragione delle competenze costituzionali di queste ultime, così come è accaduto per le altre attività economiche e sociali la cui ripresa è stata autorizzata dal decreto-legge 18 maggio 2021, n. 65 nel rispetto di «*protocolli e linee guida adottati ai sensi dell'articolo 1, comma 14, del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33 convertito, con modificazioni, dalla legge 14 luglio 2020, n. 74*». L'art. 1, comma 14, del d.l. n. 33 del 2020, tuttora in vigore, stabilisce, infatti, che «*(l)e attività economiche, produttive e sociali devono svolgersi nel rispetto dei contenuti di protocolli o linee guida idonei a prevenire o ridurre il rischio di contagio nel settore di riferimento o in ambiti analoghi, adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli o nelle linee guida nazionali*» e che solo in «*assenza di quelli regionali trovano applicazione i protocolli o le linee guida adottati a livello nazionale*».

Il CTS evidenzia, inoltre, che, pur essendo il Paese in un contesto favorevole dal punto di vista della diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2, la ripresa delle attività di intrattenimento danzante deve essere valutata con particolare attenzione, per gli elevati profili di rischio che la caratterizzano. L'utilizzo del *green certificate*, così come la limitazione degli accessi, sono condizioni che meritano certamente di essere prese in considerazione in tal contesto, a patto che, per l'accesso, esistano gli estremi per uno scrupoloso controllo dell'esistenza dei prerequisiti che caratterizzano il *green certificate* nel singolo individuo.



Presidenza del Consiglio dei Ministri

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO

Ex O.C.D.P.C. 3 febbraio 2020, n. 630, come modificata dalla O.C.D.P.C. 17 marzo 2021, n. 751

Ciò posto, il CTS riserva ogni valutazione definitiva all'esame di documenti che – eventualmente anche diversificando tra locali all'aperto e locali al chiuso – descrivano compiutamente il protocollo sanitario da attuare per contenere il rischio del contagio.

Si passa all'esame del **punto n. 3** dell'ordine del giorno, nell'affrontare il quale il Comitato esamina la relazione dal titolo «*La misurazione della temperatura quale prevenzione dell'infezione da Covid 19 negli ambienti NON Sanitari*» predisposta in data 13 maggio 2021 da uno dei componenti del CTS, un parere del Centro Nazionale di Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità nonché un rapporto predisposto dal medesimo Centro Nazionale (allegati).

All'esito della discussione sul punto, il CTS condivide che le evidenze scientifiche disponibili e aggiornate non supportano in maniera solida la necessità attuale del mantenimento della misura della rilevazione della temperatura per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 negli ambienti NON sanitari, trattandosi di misura da ritenere utile, secondo il principio di precauzione, nei periodi di alta incidenza dell'infezione. L'attuale bassa incidenza elimina, infatti, il pur modesto vantaggio della misura.

Il CTS propone, quindi, alle autorità competenti di considerare una progressiva eliminazione di questa misura, rendendola non cogente nei protocolli specifici non sanitari. La modifica di questa misura deve essere accompagnata da un'adeguata comunicazione che evidenzia come la medesima era stata attivata sulla base di esperienze precedenti anche con malattie con differente infettività, la disponibilità di nuove conoscenze sulla limitata efficacia di questa procedura, la diminuita circolazione virale, la possibilità di rilevare la propria temperatura a domicilio, la presenza di altre misure di prevenzione più efficaci quali il distanziamento sociale, i dispositivi di protezione individuale e il rispetto scrupoloso dell'igiene delle mani

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO

Ex O.C.D.P.C. 3 febbraio 2020, n. 630, come modificata dalla O.C.D.P.C. 17 marzo 2021, n. 751

Il Coordinatore, rilevata la necessità di affrontare *funditus* il punto successivo dell'ordine del giorno, propone di rinviare l'esame del **punto n. 4**, sul quale il Comitato dà, comunque, mandato al Componente Brusaferrò di coinvolgere l'INAIL, sentitone il suo Presidente, attraverso il Prof. Sergio Iavicoli.

Il CTS esamina, quindi, il **punto n. 5** dell'ordine del giorno, relativo a una richiesta di parere formulata dall'Assessore alla Sanità della Regione Lazio al Ministero della Salute e da quest'ultimo rivolta al CTS (allegato).

All'esito di approfondita discussione, il Comitato esprime, all'unanimità dei presenti, la posizione di seguito illustrata.

In merito al Parere sulla richiesta dell'Assessore alla Sanità della Regione Lazio, inoltrata dal Ministero della Salute, rispetto a quelle persone di età compresa tra i 18 e 59 anni che, dopo aver ricevuto la prima dose di vaccino Vaxzevria, rifiutano il crossing a vaccino a mRNA e dichiarano di voler proseguire nel richiamo con lo stesso vaccino impiegato per la prima dose, il CTS, confermando preliminarmente le valutazioni già formulate nella seduta dello scorso 11 Giugno fondate sul rapporto benefici/potenziati rischi di trombosi in sedi inusuali associati a trombocitopenia (VITT – *vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia*) nel contesto di diversi scenari di circolazione virale, condivide all'unanimità le seguenti considerazioni:

1. in ottemperanza a un principio di massima cautela ispirato a prevenire l'insorgenza di fenomeni VITT in soggetti a rischio basso di sviluppare patologia COVID-19 grave e a un principio di equità che richiede di assicurare a tutti i soggetti pari condizioni nel bilanciamento benefici/rischi, conferma la raccomandazione, già espressa in data 11 Giugno, all'utilizzo di un vaccino a mRNA nei soggetti di età inferiore ai 60 anni;

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO

Ex O.C.D.P.C. 3 febbraio 2020, n. 630, come modificata dalla O.C.D.P.C. 17 marzo 2021, n. 751

2. i fenomeni tromboembolici sono meno frequentemente osservati dopo somministrazione della seconda dose (secondo stime provenienti dal Regno Unito sono pari a 1,3 casi per milione, valore che corrisponde a meno di 1/10 dei già rari fenomeni osservati dopo la prima dose). Secondo quanto riferito dal Direttore Generale di AIFA, a oggi, in Italia, non sono stati registrati casi di VITT dopo la seconda somministrazione di Vaxzevria;

3. sulla base delle evidenze disponibili, la protezione conferita da una singola dose (*priming*) di vaccino Vaxzevria è parziale, venendo assai significativamente incrementata dalla somministrazione di una seconda dose (*booster*). I rischi connessi alla parziale protezione possono assumere ulteriore pericolosità in contesti epidemiologici caratterizzati da elevata circolazione di varianti quali la variante Delta;

4. il vaccino Vaxzevria è approvato dalle agenzie regolatorie Europea e Italiana (EMA e AIFA) per i soggetti al di sopra dei 18 anni.

FL

Tutto ciò premesso, qualora un soggetto di età compresa tra i 18 e 59 anni, dopo aver ricevuto la prima dose di vaccino Vaxzevria, pur a fronte di documentata e accurata informazione fornita dal medico vaccinatore o dagli operatori del Centro vaccinale, sui rischi di VITT, rifiuti senza possibilità di convincimento, il crossing a vaccino a mRNA, il CTS ritiene che, nell'ambito delle indicazioni che provengono dalle autorità sanitarie del Paese e dopo acquisizione di adeguato consenso informato, debba essere garantita l'autonomia nelle scelte che riguardano la salute dell'individuo. Come ulteriore considerazione, si sottolinea che, in questa circostanza, vi è da considerare anche il beneficio derivante dall'annullamento del rischio connesso alla parziale protezione conferita dalla somministrazione di una singola dose di Vaxzevria.

✗



Presidenza del Consiglio dei Ministri

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO

Ex O.C.D.P.C. 3 febbraio 2020, n. 630, come modificata dalla O.C.D.P.C. 17 marzo 2021, n. 751

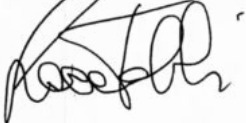
Alle ore 17,40, in assenza di altri argomenti sui quali concentrare il Coordinatore dichiara chiusa la seduta.

	Presente	Assente
Franco LOCATELLI (coordinatore)	in videoconferenza	
Silvio BRUSAFERRO (portavoce)	in videoconferenza	
Sergio FIORENTINO (segretario)	in videoconferenza	
Sergio ABRIGNANI		X
Cinzia CAPORALE	in videoconferenza	
Fabio CICILIANO	in videoconferenza	
Donato GRECO	in videoconferenza	
Giuseppe IPPOLITO	in videoconferenza	
Alessia MELEGARO	in videoconferenza	
Giorgio PALÙ	in videoconferenza	
Giovanni REZZA	in videoconferenza	

Verbale approvato dopo condivisione via e.mail da parte di tutti i Componenti.

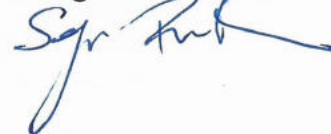
IL COORDINATORE

Franco Locatelli



IL SEGRETARIO VERBALIZZANTE

Sergio Fiorentino



18 giugno 2021

Epidemia COVID-19

Monitoraggio del rischio

Silvio Brusaferro
Istituto Superiore di Sanità



www.iss.it/presidenza



1

Situazione epidemiologica in Europa



www.iss.it/presidenza

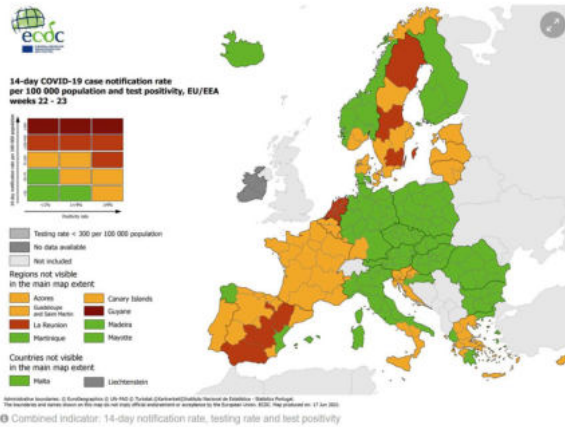


2

Casi notificati al Centro Europeo per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (ECDC)

La situazione italiana riflette l'epidemiologia di altri paesi UE/SEE

Combined indicator: 14-day notification rate, testing rate and test positivity, updated 17 June 2021

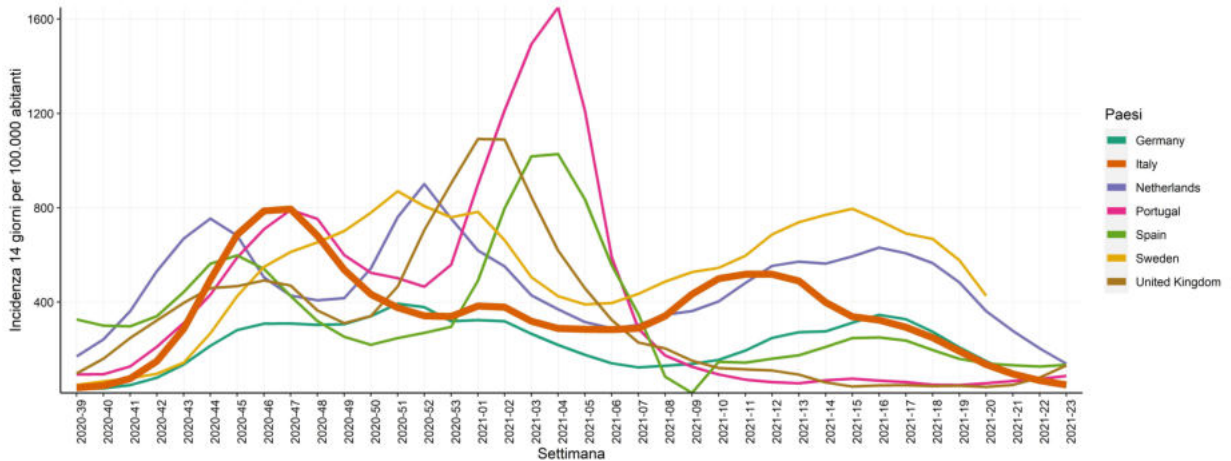


www.iss.it/presidenza



3

Andamento incidenza (14 gg) in alcuni paesi europei (ECDC)



www.iss.it/presidenza

Data di ultimo aggiornamento: 14 giugno 2021



4

Situazione epidemiologica in Italia

www.iss.it/presidenza



5

Casi notificati al sistema di Sorveglianza integrata COVID-19 in Italia

4.229.932

Casi***

136.205

Casi tra gli operatori sanitari*

46 anni

Età mediana dei casi

48,9% | 51,1%

Maschi (%) | Femmine (%)

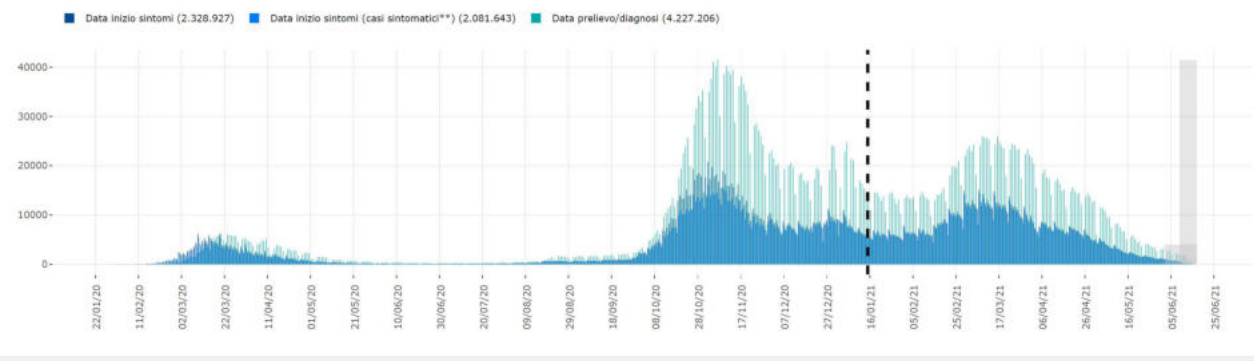
126.151 (3%)

Deceduti (CFR)

3.821.701

Guariti

Curva epidemica dei casi di COVID-19 segnalati in Italia per data di prelievo o diagnosi (verde) e per data di inizio dei sintomi (blu)
Nota: il numero dei casi riportato negli ultimi giorni (riquadri grigi) deve essere considerato provvisorio sia per possibili ritardi di segnalazione che di diagnosi.

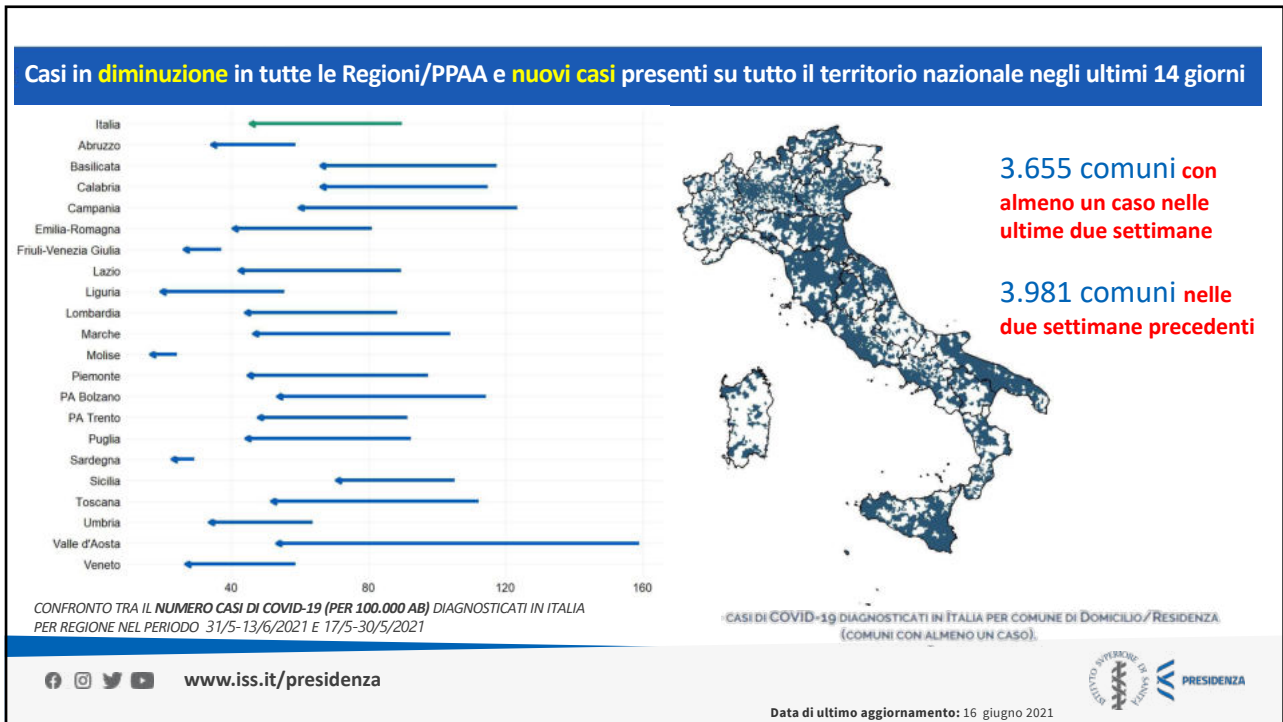


www.iss.it/presidenza



Data di ultimo aggiornamento: 16 giugno 2021

6



7

N. assoluto e incidenza casi diagnosticati tra 7-13/6 per Regione/PA (Fonte ISS), tra 11-17/6, tamponi e % positività (Fonte MINISTERO DELLA SALUTE)

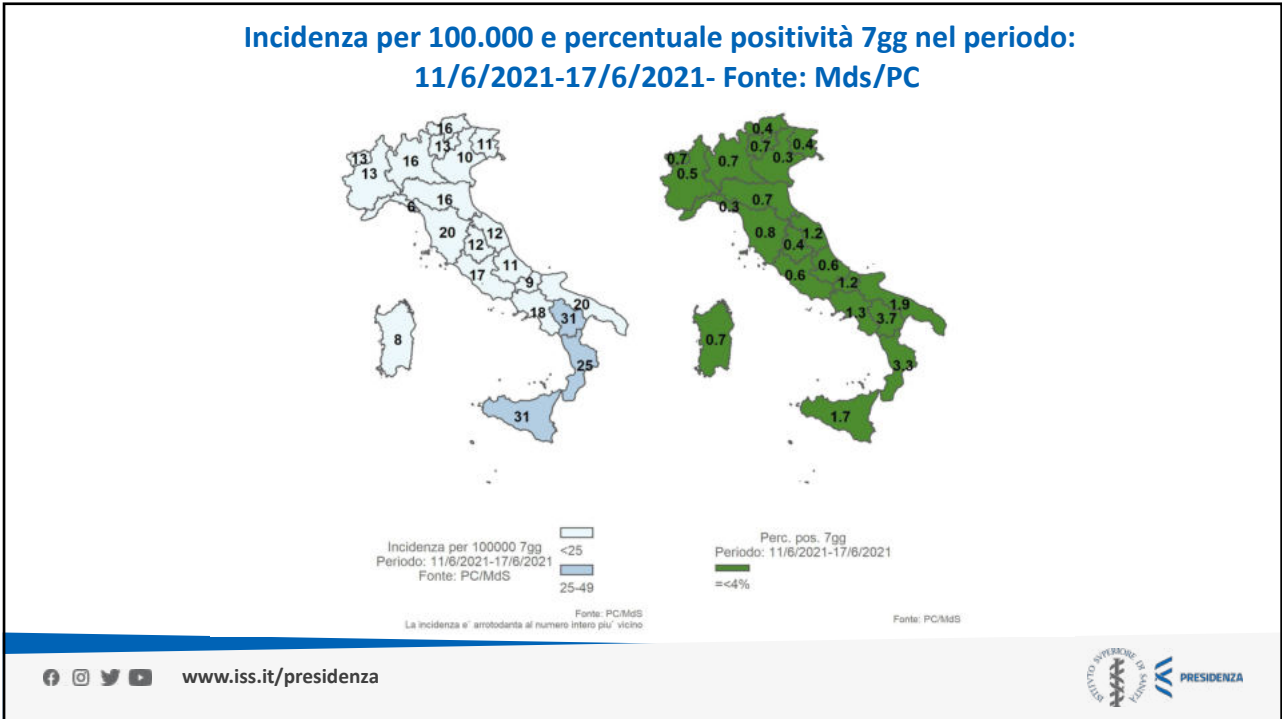
Regione/PA	N. Casi 7-13/6	Incidenza 799 (per 100.000 ab) 7-13/6	N. Casi tra il 11/6-17/6	Incidenza 799 (per 100.000 ab) 11/6-17/6	Tamponi 799 11/6-17/6	Tamponi 799/100 000 pop 11/6-17/6	Percentuale positività 11/6-17/6
	(Fonte ISS)		(Fonte MINISTERO DELLA SALUTE)		(Fonte MINISTERO DELLA SALUTE)		
Abruzzo	188	14,63	146	11,4	25.577	1.990	0,6
Basilicata	191	34,88	168	30,7	4.504	823	3,7
Calabria	505	26,89	467	24,9	13.947	743	3,3
Campania	1.161	20,44	1.047	18,4	82.670	1.456	1,3
Emilia-Romagna	761	17,12	707	15,9	108.135	2.432	0,7
Friuli-Venezia Giulia	161	13,43	132	11	34.274	2.859	0,4
Lazio	1.061	18,55	951	16,6	157.461	2.752	0,6
Liguria	110	7,29	93	6,2	33.081	2.190	0,3
Lombardia	1.862	18,68	1.554	15,6	215.281	2.160	0,7
Marche	258	17,18	179	11,9	15.042	1.002	1,2
Molise	26	8,77	26	8,8	2.180	735	1,2
Piemonte	716	16,76	568	13,3	112.140	2.624	0,5
PA Bolzano	106	20,24	88	16,5	22.544	4.224	0,4
PA Trento	114	20,93	71	13	10.425	1.914	0,7
Puglia	754	19,2	771	19,6	41.581	1.059	1,9
Sardegna	153	9,57	132	8,3	17.700	1.108	0,7
Sicilia	1.613	33,32	1.478	30,5	86.890	1.795	1,7
Toscana	819	22,33	720	19,6	93.234	2.542	0,8
Umbria	136	15,72	104	12	26.580	3.073	0,4
Valle d'Aosta	30	24,21	16	12,9	2.210	1.784	0,7
Veneto	544	11,21	469	9,7	154.400	3.182	0,3
ITALIA	11.271	19,02	9.887	16,7	1.259.836	2.126	0,8

Popolazione: ISTAT al 1/1/2021

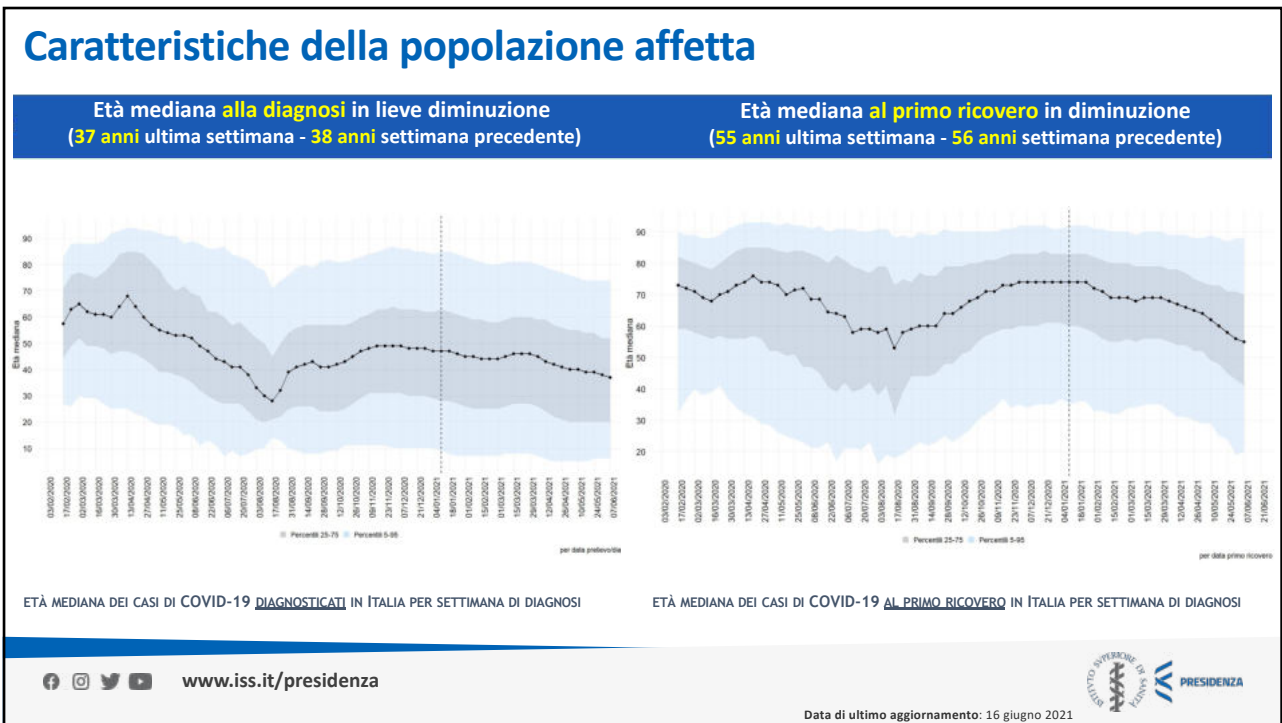
www.iss.it/presidenza

Data di ultimo aggiornamento: 17 giugno 2021

8



9

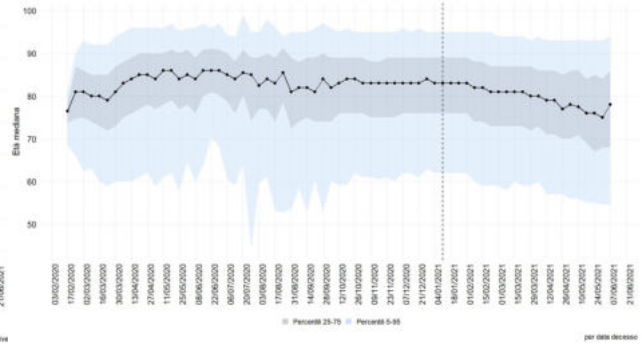
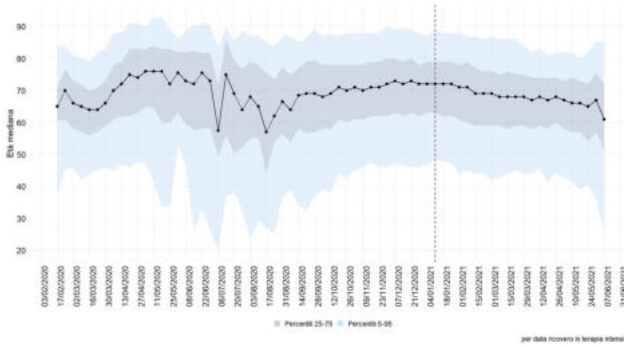


10

Caratteristiche della popolazione affetta

Età mediana all'ingresso in terapia intensiva
(61 anni ultima settimana - 67 anni settimana precedente)

Età mediana al decesso in diminuzione
(78 anni ultima settimana - 75 anni settimana precedente)



ETÀ MEDIANA DEI CASI DI COVID-19 ALL'INGRESSO IN TERAPIA INTENSIVA IN ITALIA PER SETTIMANA DI DIAGNOSI

ETÀ MEDIANA DEI CASI DI COVID-19 AL DECESSO IN ITALIA PER SETTIMANA DI DIAGNOSI

www.iss.it/presidenza

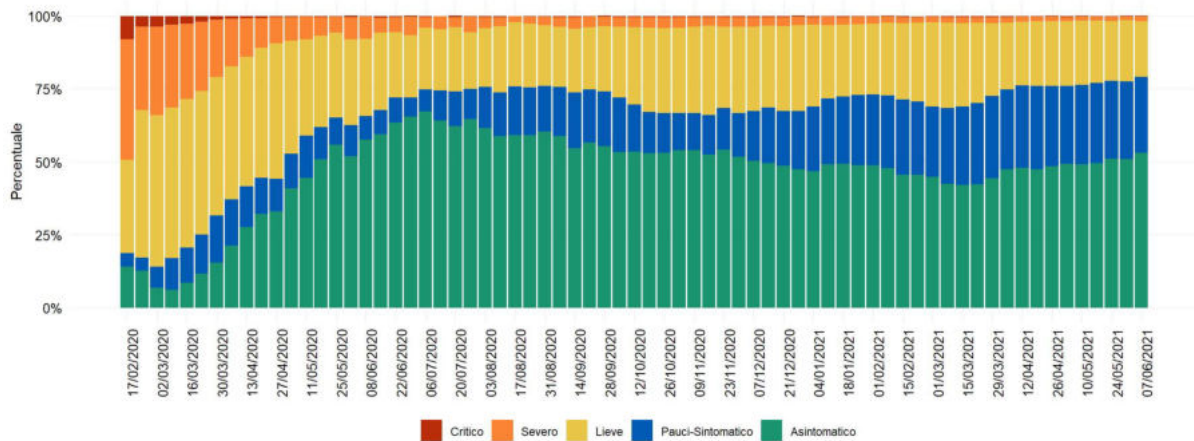


Data di ultimo aggiornamento: 16 giugno 2021

11

Caratteristiche della popolazione affetta

Stato clinico alla diagnosi: in leggero aumento la % degli asintomatici nelle ultime settimane e in leggera diminuzione la % degli stati clinici pauci-sintomatici e lievi



Stato clinico iniziale (per data prelievo/diagnosi)

www.iss.it/presidenza

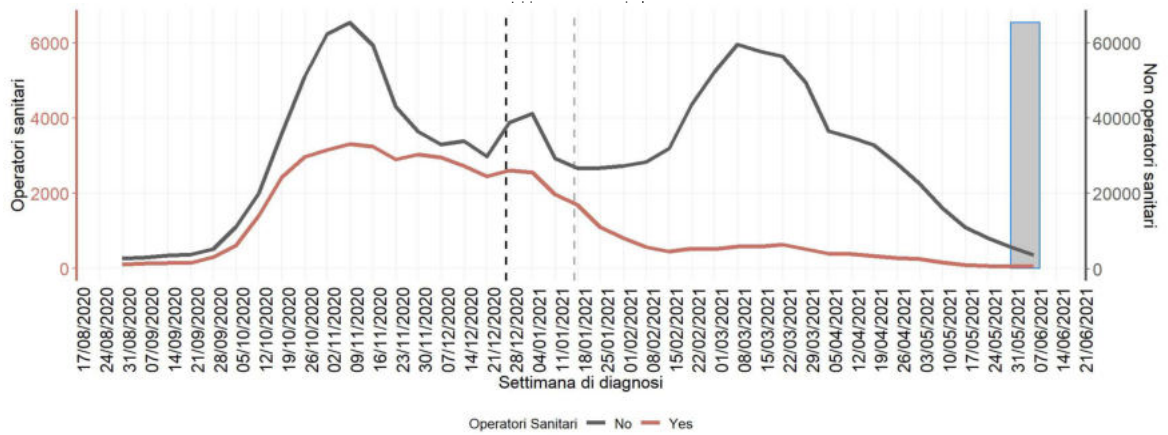


Data di ultimo aggiornamento: 16 giugno 2021

12

Andamento del numero di casi negli operatori sanitari SINTOMATICI rispetto al resto della popolazione

Trend in costante per gli operatori sanitari



www.iss.it/presidenza

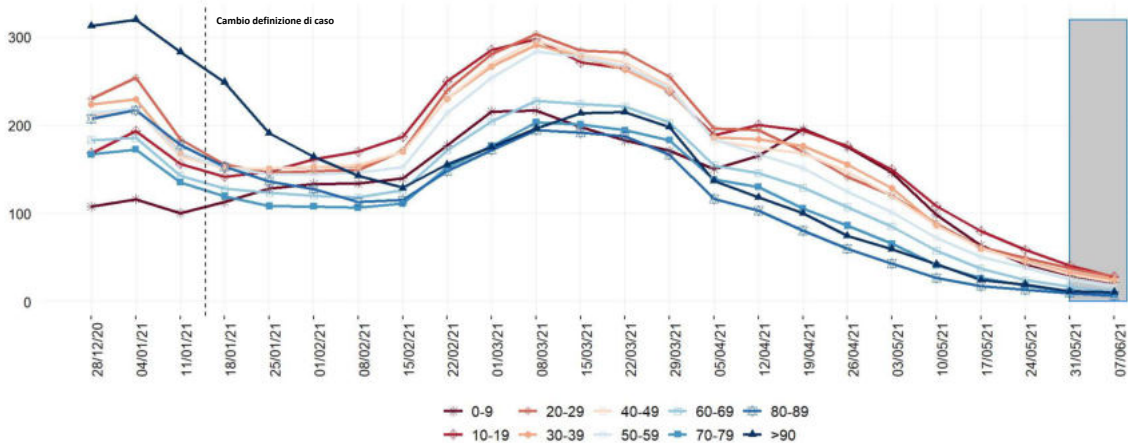
Data di ultimo aggiornamento: 16 giugno 2021



13

Tasso d'incidenza per fascia d'età a livello nazionale (dall'inizio del 2021)

Incidenza **in diminuzione** nell'ultimo periodo in tutte le fasce d'età

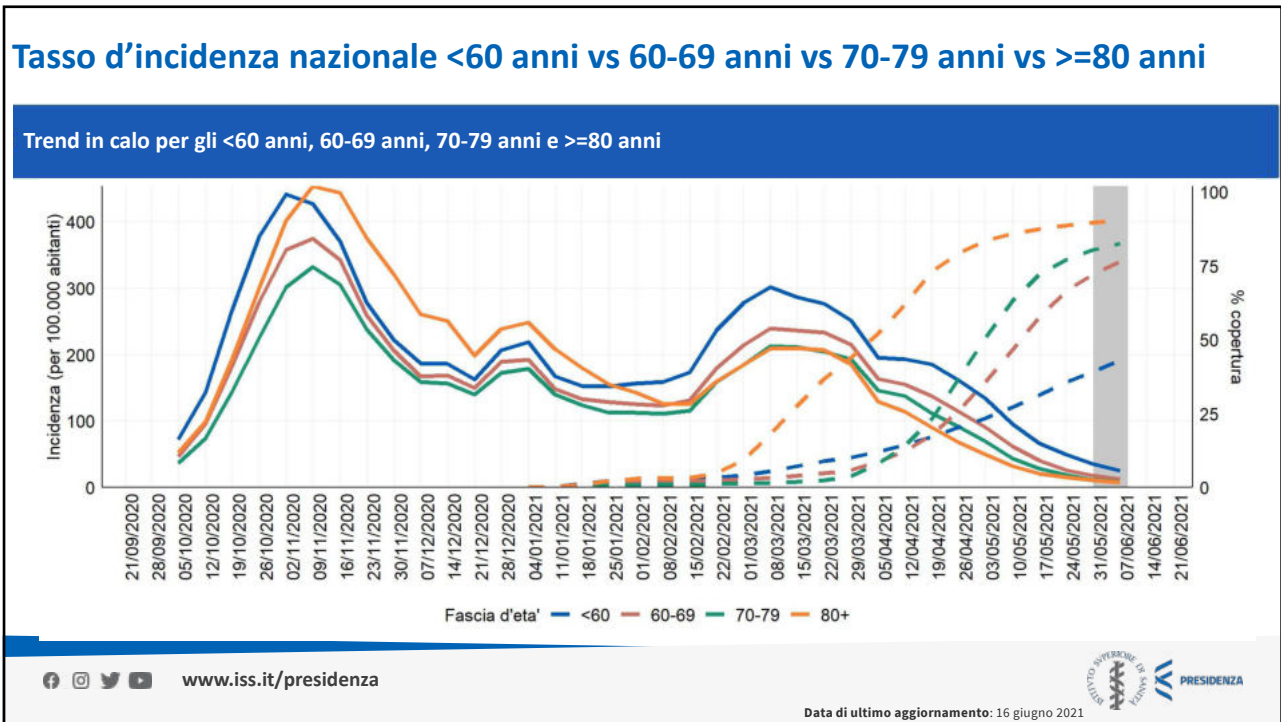


www.iss.it/presidenza

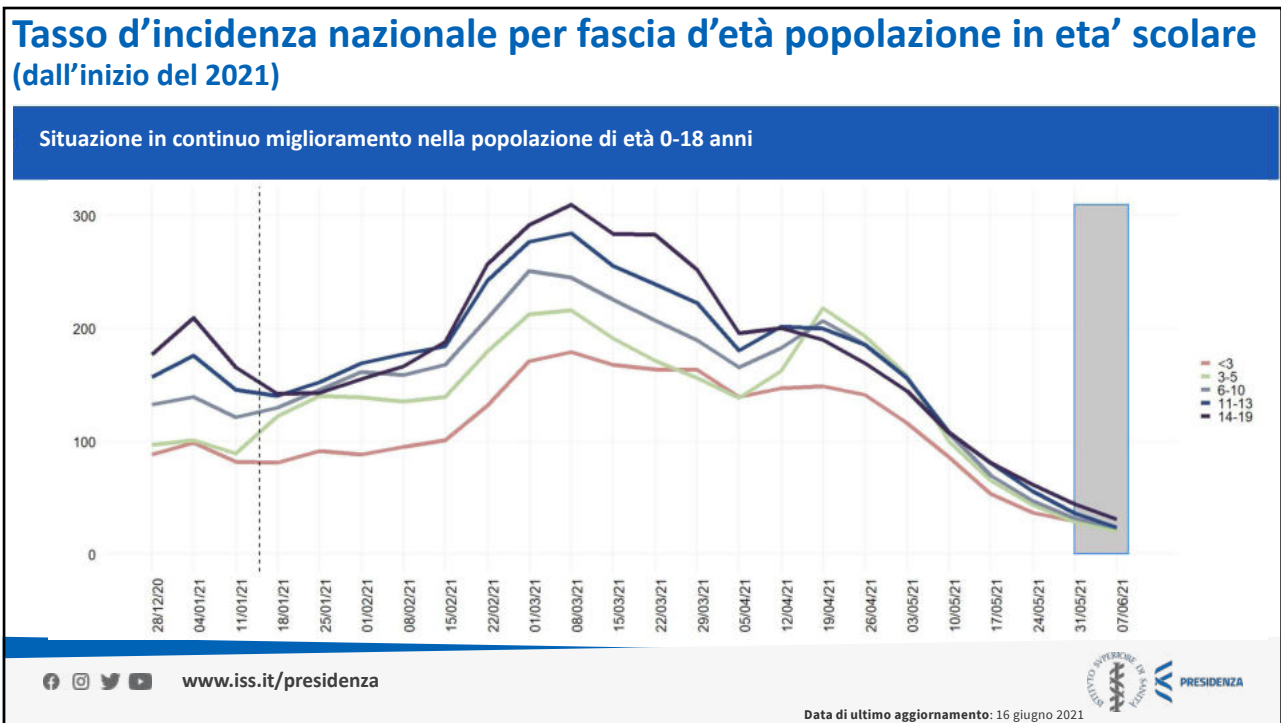
Data di ultimo aggiornamento: 16 giugno 2021



14



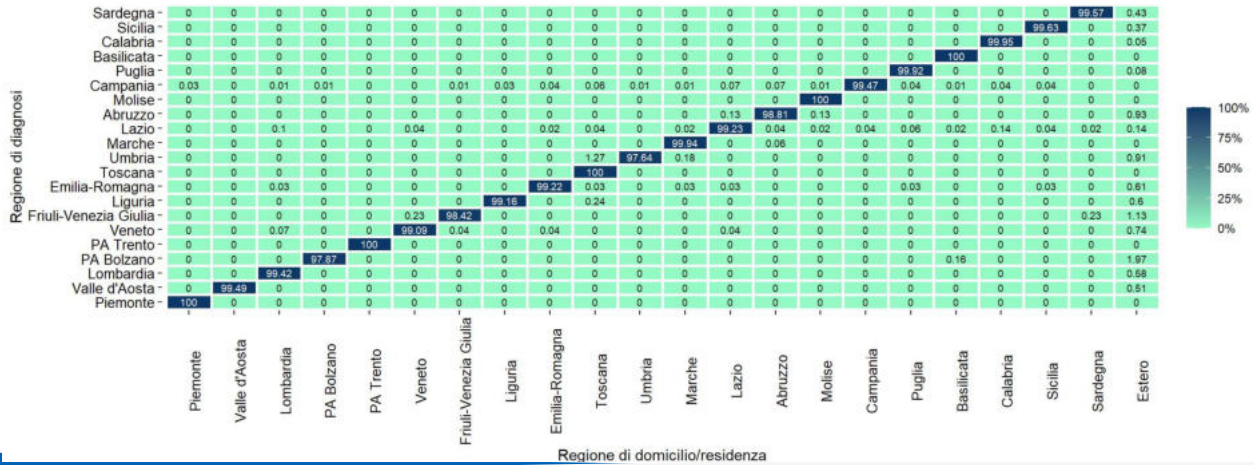
15



16

Proporzione di casi di COVID-19 (per 100.000 Ab) provenienti da altra Regione/PA o stato estero sul totale dei casi diagnosticati da ciascuna Regione/PA negli ultimi 14gg

Ancora limitata la proporzione dei casi con esposizione fuori dall' Italia o fuori Regione/PA.

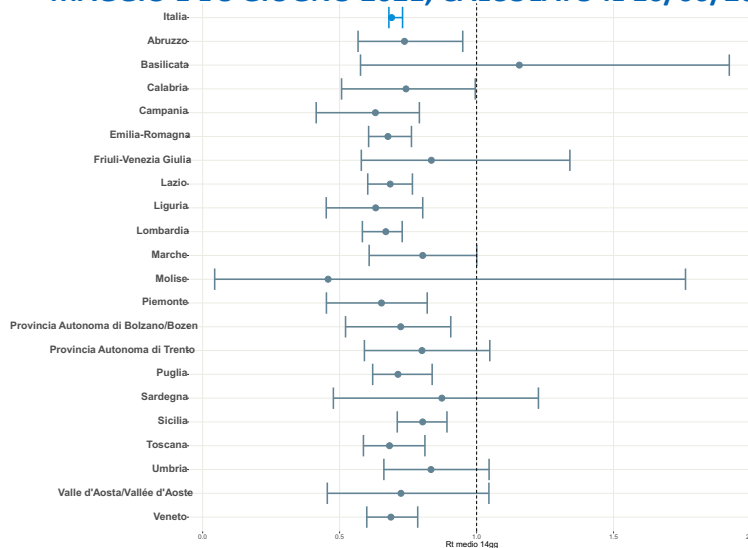


www.iss.it/presidenza

Data di ultimo aggiornamento: 16 giugno 2021

17

STIMA DELL'RT MEDIO14gg PER REGIONE/PA BASATO SU INIZIO SINTOMI FINO TRA IL 26 MAGGIO E L'8 GIUGNO 2021, CALCOLATO IL 16/06/2021



www.iss.it/presidenza

Data di ultimo aggiornamento: 16 giugno 2021

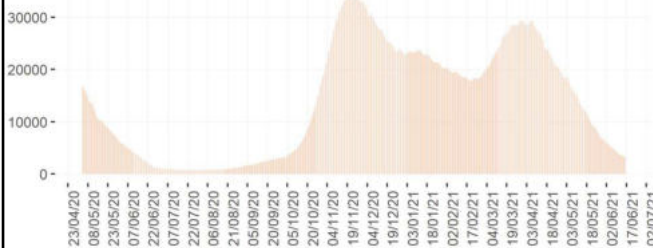
18

Ricoveri

Ricoveri in area medica e in terapia intensiva in diminuzione da molte settimane

Ricoveri in Area Medica (Fonte: MinSal)

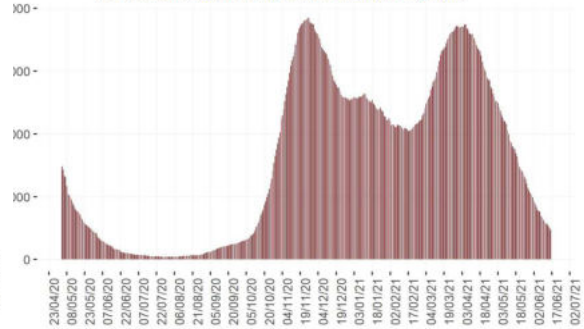
Numero di soggetti con infezione confermata da virus SARS-CoV-2 che risultano ricoverati con sintomi al giorno



Occupazione posti letto in area medica
6% ultima settimana – 8% settimana precedente

Ricoveri in terapia intensiva

Numero di soggetti con infezione confermata da virus SARS-CoV-2 che risultano ricoverati in terapia intensiva al giorno



Occupazione posti letto in terapia intensiva
6% ultima settimana – 8% settimana precedente

www.iss.it/presidenza

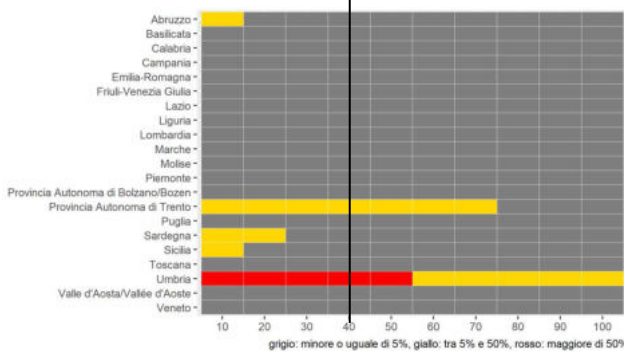


Data di ultimo aggiornamento: 15 giugno 2021

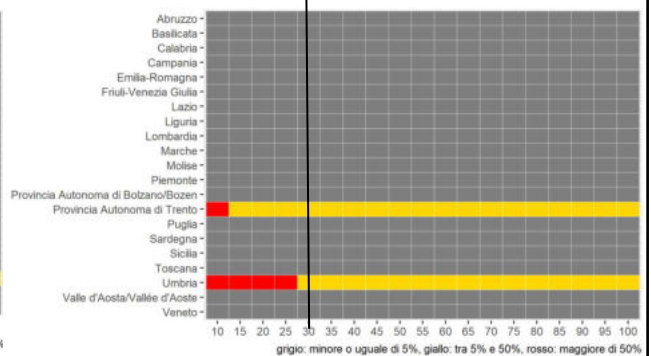
Proiezioni dell'occupazione dei posti letto a 30 giorni

% di probabilità di superamento delle soglie critiche di occupazione in area medica e terapia intensiva al 16/07/2021 se si mantiene invariata la trasmissibilità (tenendo conto dei PL attivabili nel periodo della stima)

Soglie Area Medica



Soglie Terapia intensiva



NB. la bassa numerosità dei casi rende questo dato meno affidabile sul lungo periodo

www.iss.it/presidenza



Data di ultimo aggiornamento: 16 giugno 2021

Vaccinazioni somministrate al 16/06/2021 e loro impatto

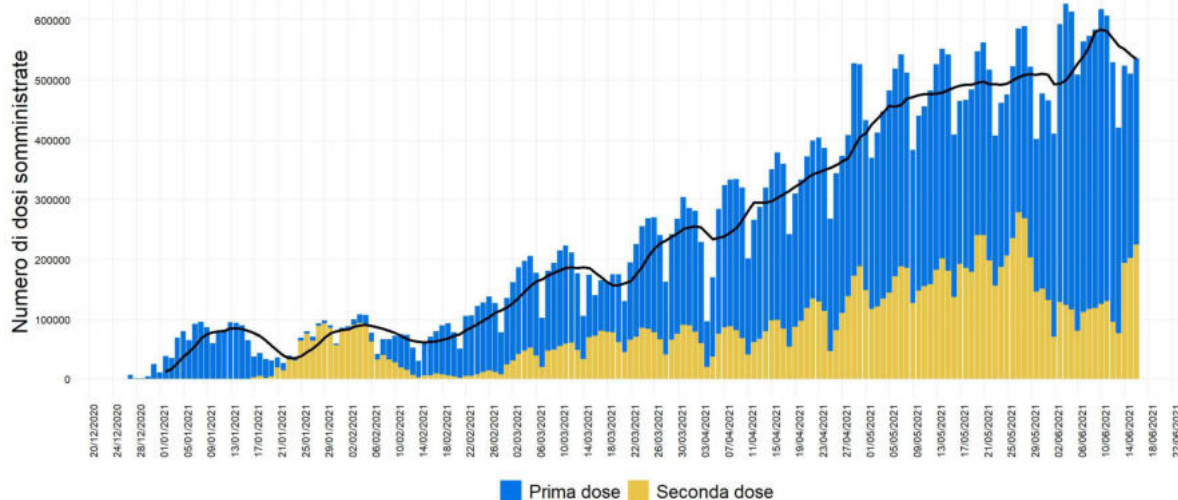
<https://github.com/italia/covid19-opendata-vaccini>

www.iss.it/presidenza



21

Numero di prime e seconde dosi di vaccino somministrate giornalmente dal 27/12/2020 al 16/06/2021

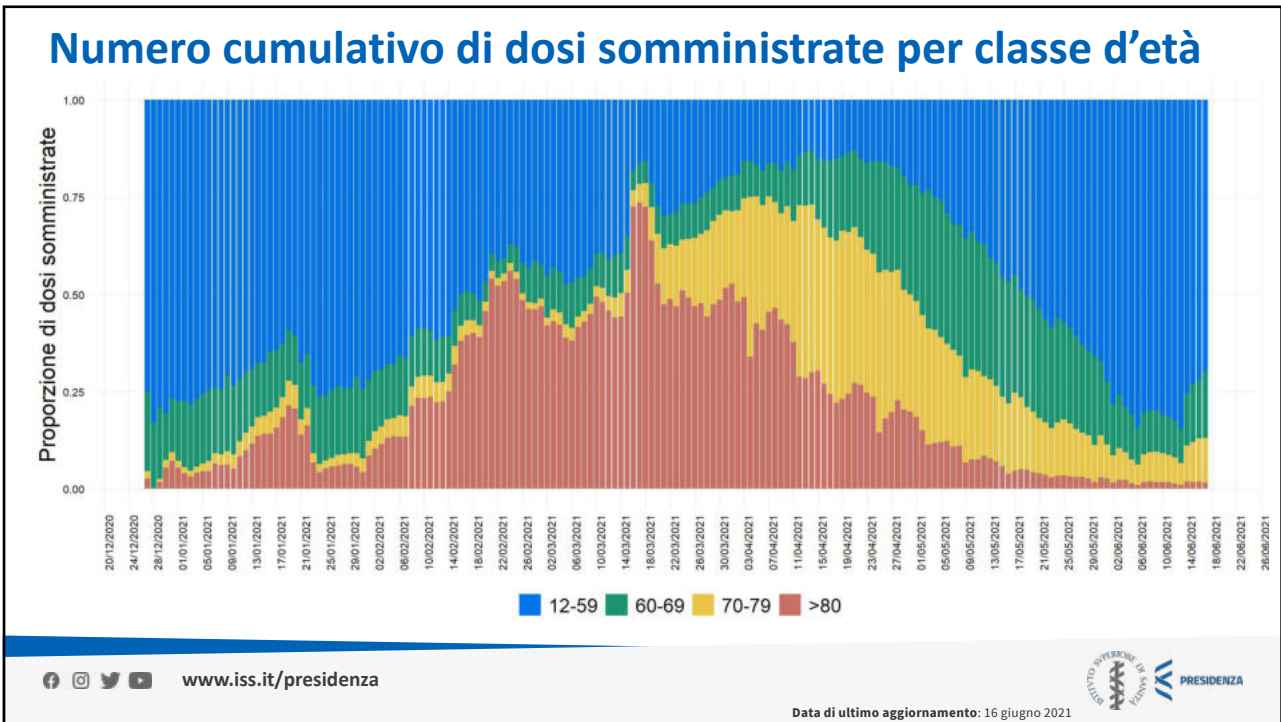


www.iss.it/presidenza

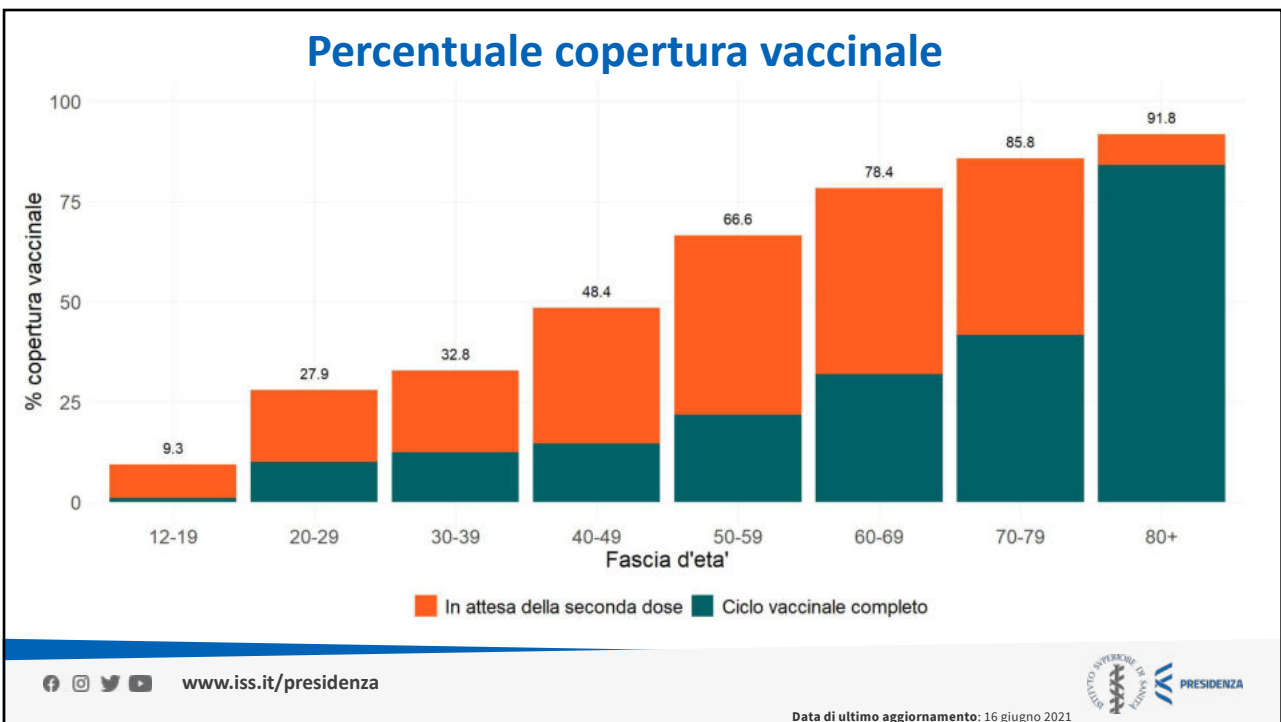


Data di ultimo aggiornamento: 16 giugno 2021

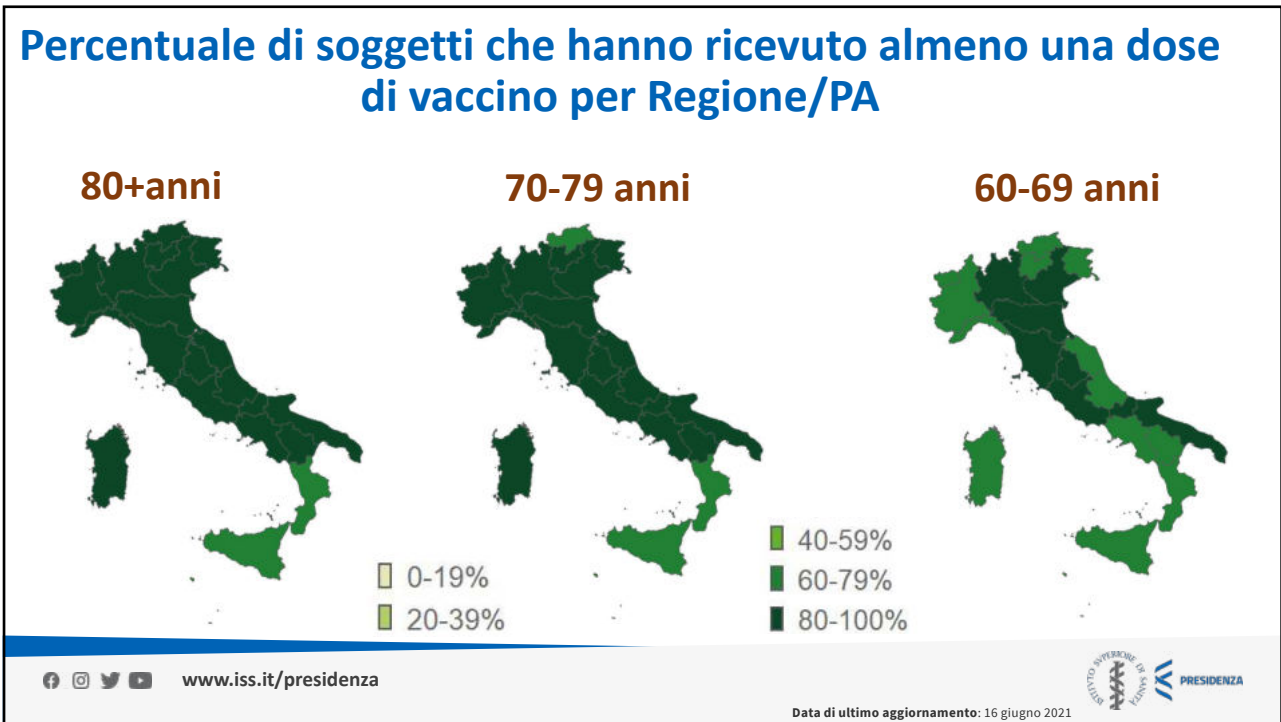
22



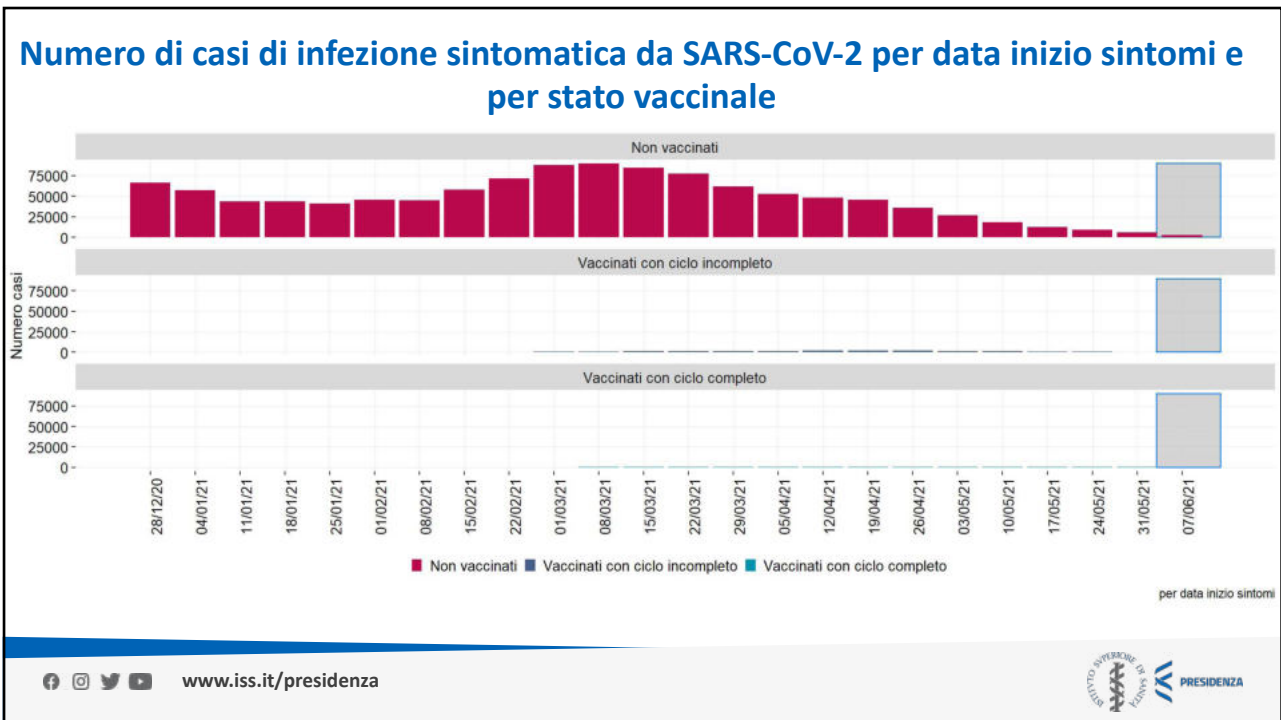
23



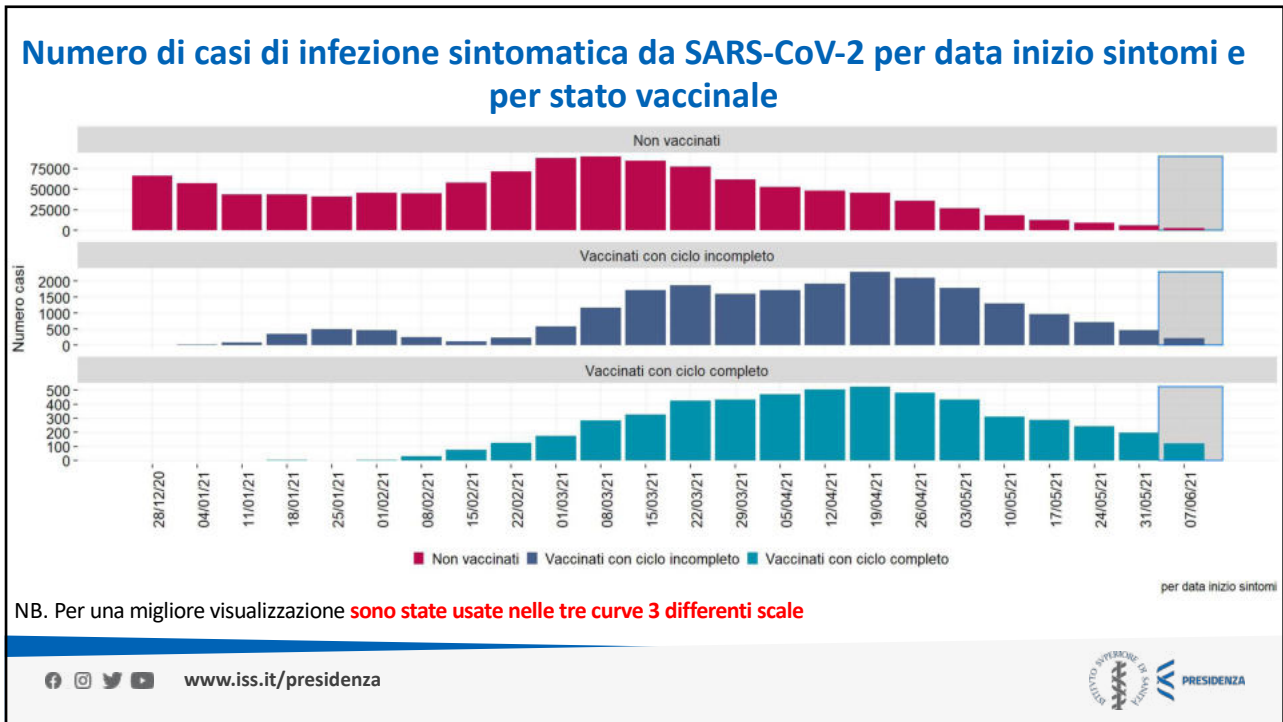
24



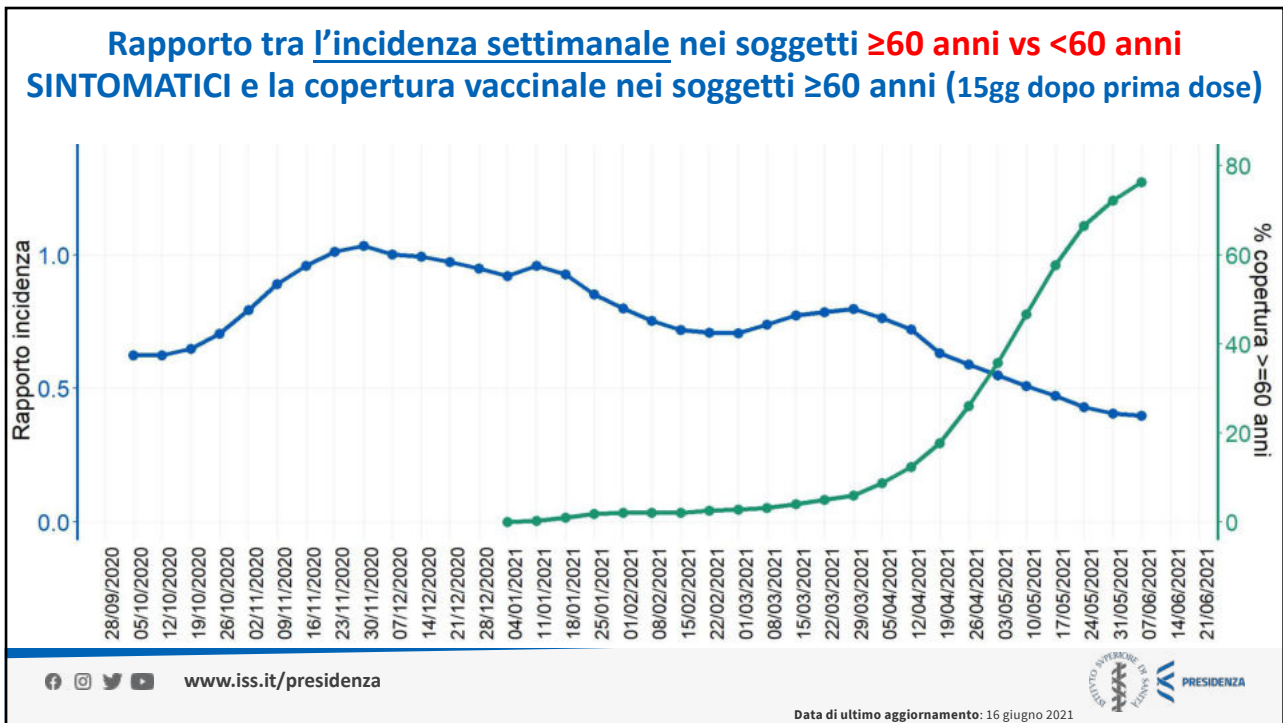
25



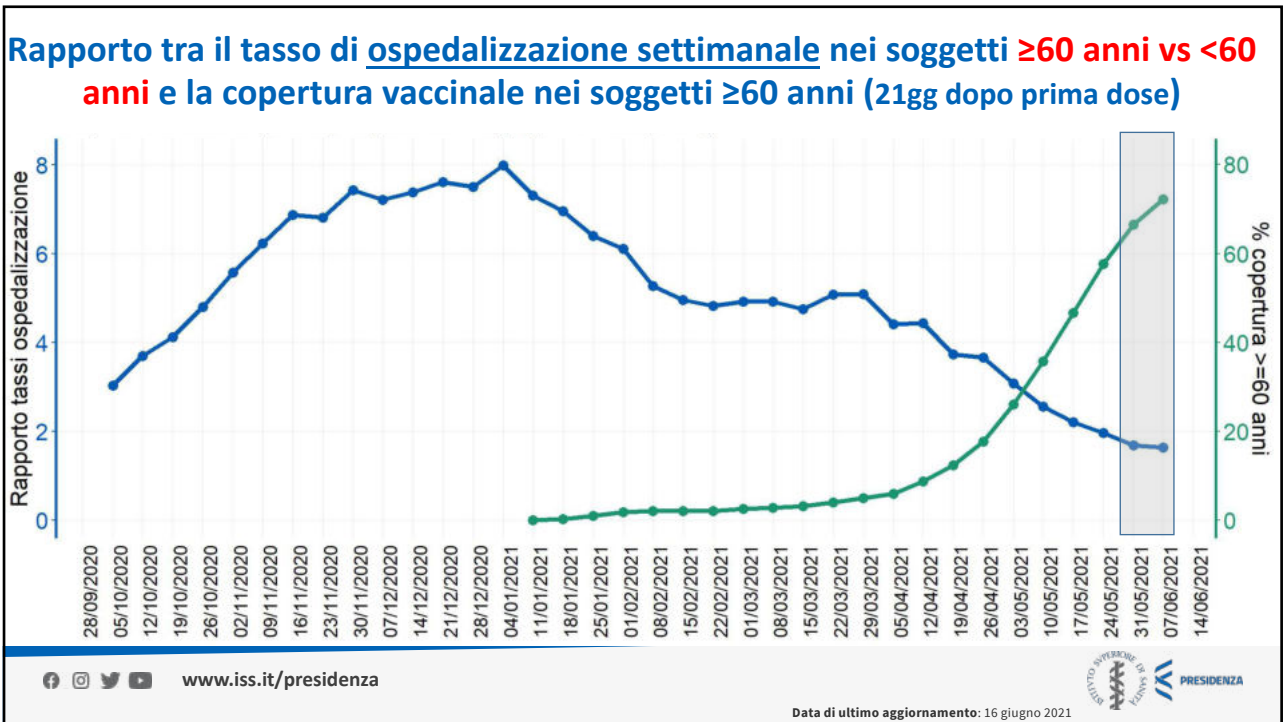
26



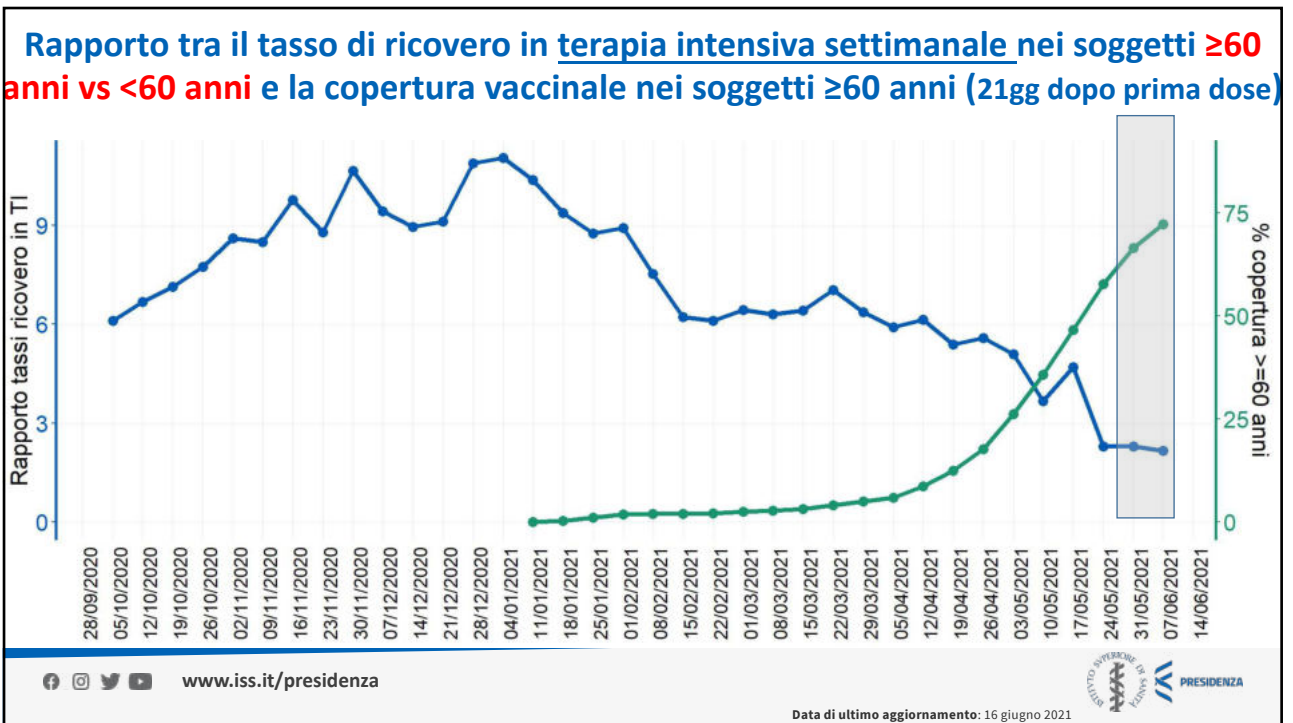
27



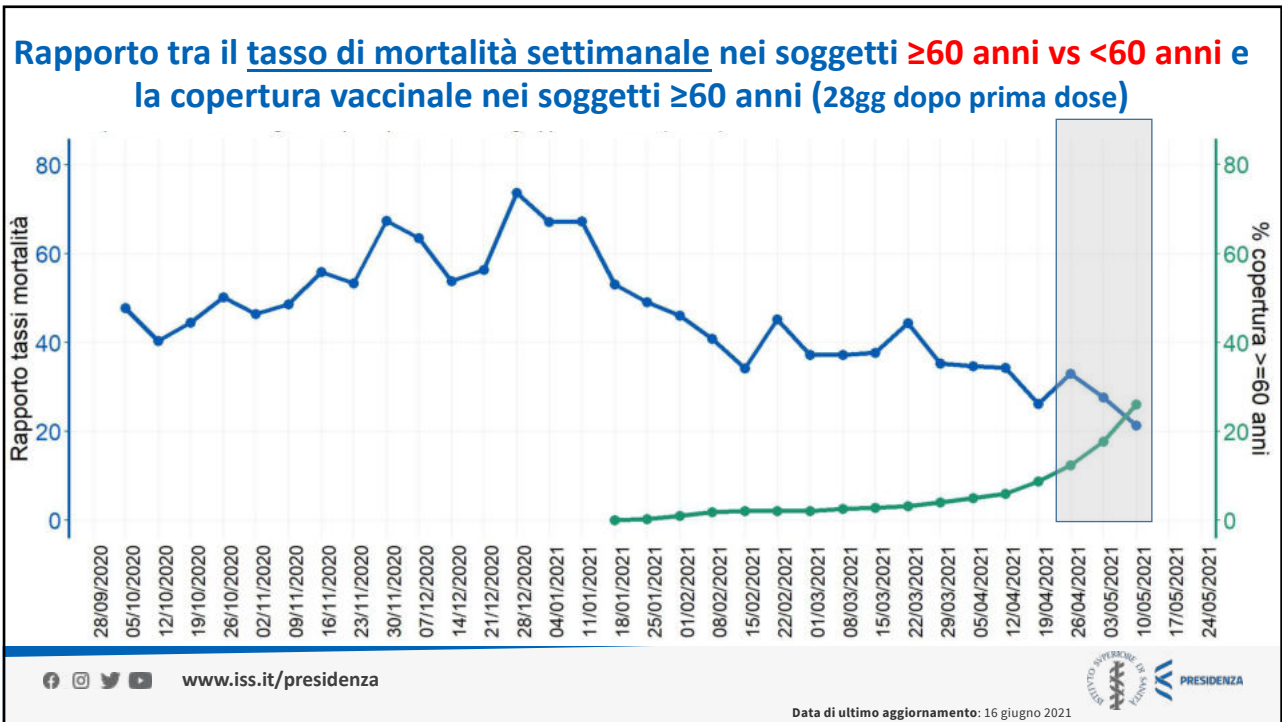
28



29



30



31

Valutazione del rischio

Processo strutturato volto a quantificare la probabilità che un agente patogeno o una minaccia sconosciuta abbiano un effetto negativo su individui o sulla popolazione

www.iss.it/presidenza

32

Analisi del rischio e scenario per Regione/PA


7 – 13 giugno 2021 (16 giugno 2021),
analisi dell'occupazione dei PL attivi aggiornata al 15 giugno 2021


Fonte: Cabina di Regia

33

Regione.PA	Completezza dei dati sopra-soglia (appendice-tabella 2)?	Domanda 1		Domanda 2			Domanda 3		Valutazione della probabilità
		Nuovi casi segnalati negli ultimi 5 giorni?	Trend di casi (Ind3.1)	Trend di casi (Ind3.4)	Rt puntuale sopra uno?	Trend focolai	Dichiarata trasmissione non gestibile in modo efficace con misure locali (zone rosse)?*		
Abruzzo	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
Basilicata	SI	SI	↑	↑	SI	↓	No	Moderata	
Calabria	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
Campania	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
Emilia-Romagna	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
FVG	SI	SI	↑	↑	No	↓	No	Moderata	
Lazio	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
Liguria	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
Lombardia	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
Marche	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
Molise	SI	SI	↑	↑	No	↓	No	Moderata	
Piemonte	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
PA Bolzano/Bozen	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
PA Trento	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
Puglia	SI	SI	↓	↓	No	↑	No	Bassa	
Sardegna	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
Sicilia	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
Toscana	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
Umbria	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
V.d'Aosta/V.d'Aoste	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	
Veneto	SI	SI	↓	↓	No	↓	No	Bassa	

* elemento considerato come alerta di resilienza ai sensi dell'articolo 30 comma 1 del DL n. 149 del 9 novembre 2020

 www.iss.it/presidenza

 PRESIDENZA

34

Tabella 2 – Valutazione di impatto d'accordo all'algoritmo di valutazione del DM Salute 30 aprile, dati al 16 giugno 2021 relativi alla settimana 7/6/2021-13/6/2021

Regione.PA	Domanda 1	Domanda 2 (dati più recenti disponibili*)		Domanda 3	Valutazione di impatto
	Nuovi casi segnalati negli ultimi 5 giorni in soggetti di età >50 anni?	Sovraccarico in Terapia Intensiva (Ind3.8 sopra 30%)?	Sovraccarico in aree mediche (Ind3.9 sopra 40%)?	Evidenza di nuovi focolai negli ultimi 7 giorni in RSA/case di riposo/ospedali o altri luoghi che ospitano popolazioni vulnerabili (anziani e/o soggetti con patologie)?	
Abruzzo	Si	No	No	-	Bassa
Basilicata	Si	No	No	-	Bassa
Calabria	Si	No	No	-	Bassa
Campania	Si	No	No	-	Bassa
Emilia-Romagna	Si	No	No	-	Bassa
FVG	Si	No	No	-	Bassa
Lazio	Si	No	No	-	Bassa
Liguria	Si	No	No	-	Bassa
Lombardia	Si	No	No	-	Bassa
Marche	Si	No	No	-	Bassa
Molise	Si	No	No	-	Bassa
Piemonte	Si	No	No	-	Bassa
PA Bolzano/Bozen	Si	No	No	-	Bassa
PA Trento	Si	No	No	-	Bassa
Puglia	Si	No	No	-	Bassa
Sardegna	Si	No	No	-	Bassa
Sicilia	Si	No	No	-	Bassa
Toscana	Si	No	No	-	Bassa
Umbria	Si	No	No	-	Bassa
V.d'Aosta/V.d'Aoste	Si	No	No	-	Bassa
Veneto	Si	No	No	-	Bassa

*aggiornato al 15/06/2021



www.iss.it/presidenza



35

Tabella 3 – Valutazione complessiva di rischio d'accordo alla matrice di rischio del DM Salute 30 aprile e sulla probabilità di raggiungere le soglie critiche di occupazione del PL in area medica e terapia intensiva nei prossimi 30 giorni, dati al 16 giugno 2021 relativi alla settimana 7/6/2021-13/6/2021

Regione.PA	Valutazione della probabilità	Valutazione di impatto	Molteplici allerte di resilienza? (Appendice tabella 3)	Probabilità di una escalation nei prossimi 30 giorni (proiezioni al giorno 16/07/2021 della probabilità di superare le soglie di occupazione del PL)		Classificazione complessiva del rischio
				% probabilità raggiungere occupazione TI 30%	% probabilità raggiungere occupazione aree mediche 40%	
Abruzzo	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Basilicata	Moderata	Bassa	No	<5%	<5%	Moderata
Calabria	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Campania	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Emilia-Romagna	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
FVG	Moderata	Bassa	No	<5%	<5%	Moderata
Lazio	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Liguria	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Lombardia	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Marche	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Molise	Moderata	Bassa	No	<5%	<5%	Moderata
Piemonte	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
PA Bolzano/Bozen	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
PA Trento	Bassa	Bassa	No	da 5 a 50%	da 5 a 50%	Bassa
Puglia	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Sardegna	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Sicilia	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Toscana	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Umbria	Bassa	Bassa	No	da 5 a 50%	>50%	Bassa
V.d'Aosta/V.d'Aoste	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Veneto	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa



www.iss.it/presidenza



36

Appendice - Tabella 1 – Quadro sintetico con i principali indicatori del monitoraggio e compatibilità con gli Rt puntuali con gli scenari ai sensi del documento "Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale", dati al 16 giugno 2021 relativi alla settimana 7/6/2021-13/6/2021

Regione.PA	Nuovi casi segnalati nella settimana	Trend settimanale COVID-19		Stima di Rt-puntuale (calcolato al 02/06/2021)	Dichiarata trasmissione e non gestibile in modo efficace con misure locali (zone rosse)	Valutazione della probabilità	Valutazione di impatto	Allerte relative alla resilienza dei servizi sanitari territoriali	Compatibilità Rt sintomiale con gli scenari di trasmissione*	Classificazione complessiva di rischio	Classificazione Alta e/o equiparata ad Alta per 3 o più settimane consecutive
		Casi (Fonte ISS)	Focolai								
Abruzzo	188	-26.6	-34	0.77 (CI: 0.65-0.91)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Basilicata	191	10.3	-6	1.1 (CI: 0.74-1.59)	No	Moderata	Bassa	0 allerte segnalate	1	Moderata	No
Calabria	505	-29.6	-7	0.78 (CI: 0.66-0.9)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Campania	1161	-44.4	-206	0.7 (CI: 0.65-0.74)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Emilia-Romagna	761	-26.8	-196	0.68 (CI: 0.63-0.73)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
FVG	161	5.9	-17	0.78 (CI: 0.62-0.93)	No	Moderata	Bassa	1 allerta segnalata, Ind 2.1 in aumento	1	Moderata	No
Lazio	1061	-22.0	-21	0.7 (CI: 0.65-0.74)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Liguria	110	-45.4	-73	0.61 (CI: 0.51-0.71)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Lombardia	1862	-26.6	-667	0.67 (CI: 0.64-0.71)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Marche	258	-39.8	-18	0.81 (CI: 0.66-0.96)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Molise	26	8.3	-3	0.34 (CI: 0.06-0.67)	No	Moderata	Bassa	1 allerta segnalata, Ind 2.1 in aumento	1	Moderata	No
Piemonte	716	-40.6	-186	0.62 (CI: 0.57-0.68)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
PA Bolzano/Bozen	108	-38.4	-3	0.77 (CI: 0.65-0.89)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
PA Trento	114	-19.3	-6	0.76 (CI: 0.63-0.91)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Puglia	754	-24.1	27	0.69 (CI: 0.63-0.75)	No	Bassa	Bassa	1 allerta segnalata, Ind 2.6 sotto soglia	1	Bassa	No
Sardegna	153	-36.9	-21	0.92 (CI: 0.76-1.09)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Sicilia	1613	-6.6	-184	0.8 (CI: 0.75-0.85)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Toscana	819	-24.8	-125	0.65 (CI: 0.6-0.7)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Umbria	136	-8.8	-26	0.8 (CI: 0.69-0.93)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
V.d'Aosta/V.d'Aoste	30	-19.4	-12	0.68 (CI: 0.51-0.86)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Veneto	544	-22.2	-290	0.67 (CI: 0.61-0.72)	No	Bassa	Bassa	1 allerta segnalata, Ind 2.6 sotto soglia	1	Bassa	No

PA: Provincia Autonoma; gg: giorni

* ai sensi del documento "Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale"



www.iss.it/presidenza



37

Indicatori decisionali come da Decreto Legge del 18 maggio 2021 n.65 articolo 13 - Aggiornamento del 17/06/2021

Regione	Incidenza a 7 gg/100.000 pop - Periodo di riferimento 21-27 maggio 2021	Incidenza a 7 gg/100.000 pop - Periodo di riferimento 28 maggio-3 giugno 2021	Incidenza a 7 gg/100.000 pop - Periodo di riferimento 4-10 giugno 2021	Incidenza a 7 gg/100.000 pop - Periodo di riferimento 11-17 giugno 2021	% OCCUPAZIONE PL AREA MEDICA DA PAZIENTI COVID al 15/06/2021	% OCCUPAZIONE PL TERAPIA INTENSIVA DA PAZIENTI COVID al 15/06/2021
Abruzzo	34,8	21,6	19,3	11,4	4,7%	2,2%
Basilicata	62,1	35,1	39,4	30,7	8,4%	0,0%
Calabria	61,4	43,4	36,3	24,9	15,9%	6,4%
Campania	65,6	43,3	30,9	18,4	9,0%	4,0%
Emilia Romagna	44,9	30,1	21,5	15,9	4,3%	7,4%
Friuli Venezia Giulia	17,3	16,6	19,4	11,0	0,8%	1,7%
Lazio	46,4	30,3	23,1	16,6	6,7%	9,5%
Liguria	27,8	21,7	10,3	6,2	3,0%	5,6%
Lombardia	45,6	31,4	23,3	15,6	8,2%	7,1%
Marche	55,2	34,0	28,3	11,9	4,7%	4,3%
Molise	12,5	9,1	8,8	8,8	3,6%	0,0%
PA di Bolzano	58,8	41,4	31,1	16,5	2,3%	2,0%
PA di Trento	45,2	35,2	24,8	13,0	1,9%	5,0%
Piemonte	49,0	32,9	22,9	13,3	5,0%	7,5%
Puglia	49,6	31,0	25,3	19,6	7,2%	4,0%
Sardegna	13,0	14,3	11,8	8,3	4,6%	2,8%
Sicilia	53,5	47,1	40,1	30,5	9,4%	4,9%
Toscana	59,1	38,7	28,1	19,6	3,7%	11,6%
Umbria	28,3	24,7	20,8	12,0	6,1%	5,2%
Valle d'Aosta	79,1	56,5	30,7	12,9	2,0%	0,0%
Veneto	29,8	19,4	14,7	9,7	2,1%	2,4%
ITALIA	46,8	32,4	24,8	16,7	5,7%	5,9%



www.iss.it/presidenza

Fonte dati: Ministero della Salute / Protezione Civile



38

Headline della Cabina di Regia (18 giugno 2021)

L'incidenza, sia sull'intero territorio nazionale che in tutte le regioni/PPAA, continua a diminuire ed è in tutte le Regioni/PPAA sotto il 50 per 100.000 abitanti ogni 7 giorni. L'effettuazione di attività di tracciamento sistematico possono consentire una gestione basata sul contenimento ovvero sull'identificazione dei casi e sul tracciamento dei loro contatti.

La pressione sui servizi ospedalieri si conferma al di sotto della soglia critica in tutte le Regioni/PA e la stima dell'indice di trasmissibilità R_t medio calcolato sui casi sintomatici è stabilmente al di sotto della soglia epidemica.

Headline della Cabina di Regia (18 giugno 2021)

Vengono segnalati anche in Italia focolai di varianti del virus SARS-CoV-2, come la variante delta, che presentano una maggiore trasmissibilità e/o la potenzialità di eludere parzialmente la risposta immunitaria. La circolazione di queste varianti ha portato ad un inatteso aumento dei casi in altri paesi europei con alta copertura vaccinale, pertanto è opportuno realizzare un capillare tracciamento e sequenziamento dei casi.

Il raggiungimento di una elevata copertura vaccinale ed il completamento dei cicli di vaccinazione rappresenta uno strumento indispensabile ai fini della prevenzione di ulteriori recrudescenze di episodi pandemici.

Indicatori decisionali come da Decreto Legge del 18 maggio 2021 n.65 articolo 13

Aggiornamento del 17/06/2021

Regione	Incidenza a 7 gg/100.000 pop - Periodo di riferimento 21-27 maggio 2021	Incidenza a 7 gg/100.000 pop - Periodo di riferimento 28 maggio-3 giugno 2021	Incidenza a 7 gg/100.000 pop - Periodo di riferimento 4-10 giugno 2021	Incidenza a 7 gg/100.000 pop - Periodo di riferimento 11-17 giugno 2021	% OCCUPAZIONE PL AREA MEDICA DA PAZIENTI COVID al 15/06/2021	% OCCUPAZIONE PL TERAPIA INTENSIVA DA PAZIENTI COVID al 15/06/2021
Abruzzo	34,8	21,6	19,3	11,4	4,7%	2,2%
Basilicata	62,1	35,1	39,4	30,7	8,4%	0,0%
Calabria	61,4	43,4	36,3	24,9	15,9%	6,4%
Campania	65,6	43,3	30,9	18,4	9,0%	4,0%
Emilia Romagna	44,9	30,1	21,5	15,9	4,3%	7,4%
Friuli Venezia Giulia	17,3	16,6	19,4	11,0	0,8%	1,7%
Lazio	46,4	30,3	23,1	16,6	6,7%	9,5%
Liguria	27,8	21,7	10,3	6,2	3,0%	5,6%
Lombardia	45,6	31,4	23,3	15,6	8,2%	7,1%
Marche	55,2	34,0	28,3	11,9	4,7%	4,3%
Molise	12,5	9,1	8,8	8,8	3,6%	0,0%
PA di Bolzano	58,8	41,4	31,1	16,5	2,3%	2,0%
PA di Trento	45,2	35,2	24,8	13,0	1,9%	5,0%
Piemonte	49,0	32,9	22,9	13,3	5,0%	7,5%
Puglia	49,6	31,0	25,3	19,6	7,2%	4,0%
Sardegna	13,0	14,3	11,8	8,3	4,6%	2,8%
Sicilia	53,5	47,1	40,1	30,5	9,4%	4,9%
Toscana	59,1	38,7	28,1	19,6	3,7%	11,6%
Umbria	28,3	24,7	20,8	12,0	6,1%	5,2%
Valle d'Aosta	79,1	56,5	30,7	12,9	2,0%	0,0%
Veneto	29,8	19,4	14,7	9,7	2,1%	2,4%
ITALIA	46,8	32,4	24,8	16,7	5,7%	5,9%

Fonte dati: Ministero della Salute / Protezione Civile



Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità
Cabina di Regia ai sensi del DM Salute 30 aprile 2020

Monitoraggio Fase 2 Report settimanale

Report 57 Sintesi nazionale

Monitoraggio Fase 2 (DM Salute 30 aprile 2020)
Dati relativi alla settimana 7/6/2021-13/6/2021
(aggiornati al 16/6/2021)



Aggiornamento 16 giugno 2021 - Periodo di riferimento: 7/6/2021-13/6/2021

Headline della settimana:

L'incidenza, sia sull'intero territorio nazionale che in tutte le regioni/PPAA, continua a diminuire ed è in tutte le Regioni/PPAA sotto il 50 per 100.000 abitanti ogni 7 giorni. L'effettuazione di attività di tracciamento sistematico possono consentire una gestione basata sul contenimento ovvero sull'identificazione dei casi e sul tracciamento dei loro contatti.

La pressione sui servizi ospedalieri si conferma al di sotto della soglia critica in tutte le Regioni/PA e la stima dell'indice di trasmissibilità R_t medio calcolato sui casi sintomatici è stabilmente al di sotto della soglia epidemica.

Vengono segnalati anche in Italia focolai di varianti del virus SARS-CoV-2, come la variante delta, che presentano una maggiore trasmissibilità e/o la potenzialità di eludere parzialmente la risposta immunitaria. La circolazione di queste varianti ha portato ad un inatteso aumento dei casi in altri paesi europei con alta copertura vaccinale, pertanto è opportuno realizzare un capillare tracciamento e sequenziamento dei casi.

Il raggiungimento di una elevata copertura vaccinale ed il completamento dei cicli di vaccinazione rappresenta uno strumento indispensabile ai fini della prevenzione di ulteriori recrudescenze di episodi pandemici.



Punti chiave:

- Si riporta una analisi dei dati relativi al periodo 7– 13 giugno 2021. Per i tempi che intercorrono tra l'esposizione al patogeno e lo sviluppo di sintomi e tra questi e la diagnosi e successiva notifica, verosimilmente molti dei casi notificati in questa settimana hanno contratto l'infezione nella terza decade di maggio.
- **Continua il calo nell'incidenza settimanale** (19 per 100.000 abitanti (07/06/2021-13/06/2021) vs 26 per 100.000 abitanti (31/05/2021-06/06/2021) dati flusso ISS). L'incidenza è sotto il valore di 50 per 100.000 abitanti ogni 7 giorni in tutto il territorio. La campagna vaccinale progredisce velocemente e l'incidenza è a un livello che permetterebbe il contenimento dei nuovi casi.
- Nel periodo 26 maggio – 8 giugno 2021, l'Rt medio calcolato sui casi sintomatici è stato pari a **0,69 (range 0,68– 0,73), stabile rispetto alla settimana precedente, e sotto l'uno anche nel limite superiore**. Per dettagli sulle modalità di calcolo ed interpretazione dell'Rt riportato si rimanda all'approfondimento disponibile sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità (https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/id/5477037).
- **Tutte le Regioni/PPAA sono classificate a rischio basso secondo il DM del 30 Aprile 2020 tranne tre: Basilicata, Friuli-Venezia Giulia e Molise, a rischio moderato**. Tutte le Regioni/PPAA hanno un Rt compatibile con uno scenario di tipo uno.
- **Nessuna Regione/PPAA supera la soglia critica di occupazione dei posti letto in terapia intensiva o area medica**. Il tasso di occupazione in terapia intensiva è 6%, sotto la soglia critica, con una diminuzione nel numero di persone ricoverate che passa da 688 (08/06/2021) a 504 (15/06/2021). Il tasso di occupazione in aree mediche a livello nazionale scende ulteriormente (6%). Il numero di persone ricoverate in queste aree passa da 4.685 (08/06/2021) a 3.333 (15/06/2021).
- Quattro Regioni, Friuli-Venezia Giulia, Molise, Puglia e Veneto, riportano una allerta di resilienza, nessuna riporta molteplici allerte.
- **Si osserva una ulteriore diminuzione nel numero di nuovi casi non associati a catene di trasmissione** (3.961 vs 4.992 la settimana precedente). La percentuale dei casi rilevati attraverso l'attività di tracciamento dei contatti è stabile (40,3% vs 40,3% la scorsa settimana). In calo la percentuale dei casi rilevati attraverso la comparsa dei sintomi (37,4% vs 38,6%). Infine, il 22,4% è stato diagnosticato attraverso attività di screening.



Sommario

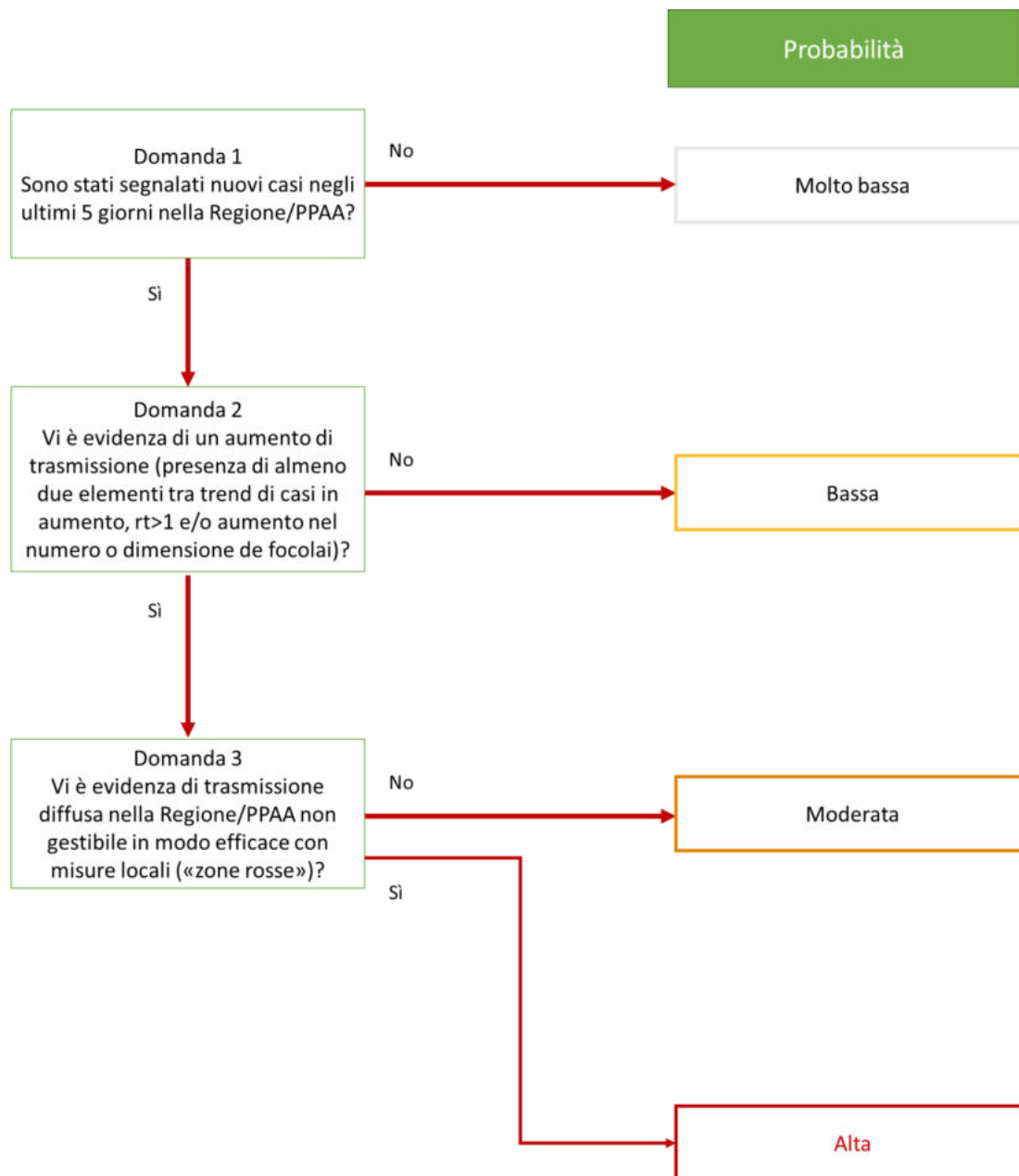
Aggiornamento 16 giugno 2021 - Periodo di riferimento: 7/6/2021-13/6/2021	2
Punti chiave:	3
1. Valutazione del rischio	5
Algoritmo di valutazione di probabilità e indicatori rilevanti per fase di riferimento.....	6
Algoritmo di valutazione di impatto e indicatori rilevanti per fase di riferimento.....	8
Matrice di attribuzione del rischio in base agli algoritmi di valutazione di probabilità ed impatto.....	10
2. Appendice- Indicatori per la valutazione del rischio	12
Indicatori di processo sulla capacità di monitoraggio:	14
Indicatori di risultato relativi a stabilità di trasmissione.....	16
Indicatori di processo sulla capacità di accertamento diagnostico, indagine e di gestione dei contatti.....	19



1. Valutazione del rischio

Valutazione del rischio - Valutazione di probabilità di diffusione

Algoritmo di valutazione di probabilità e indicatori rilevanti per fase di riferimento





Ministero della Salute



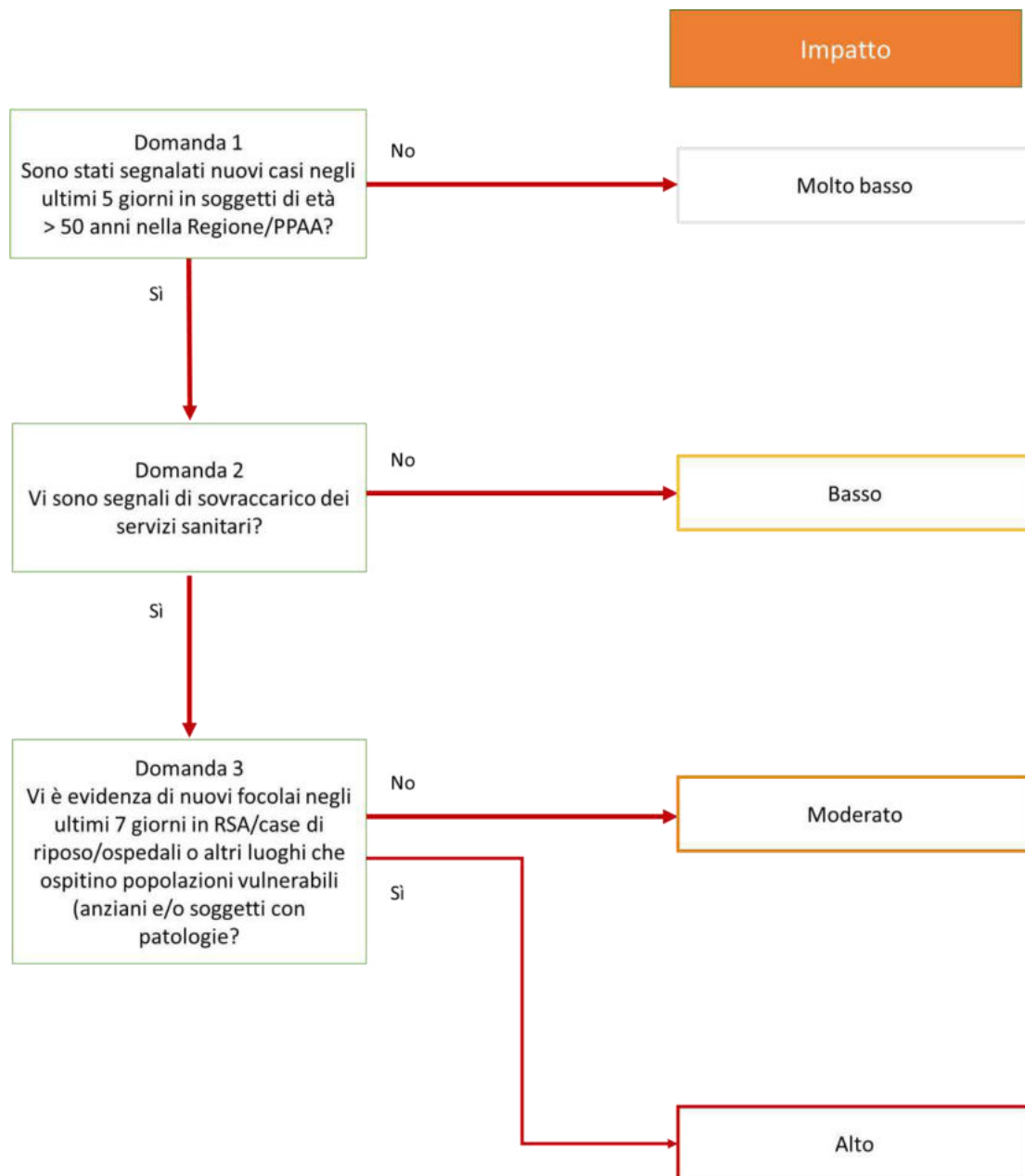
Tabella 1 - Valutazione della probabilità di diffusione d'accordo all'algoritmo di valutazione del DM Salute 30 aprile 2020, dati al 16 giugno 2021 relativi alla settimana 7/6/2021-13/6/2021

Regione.PA	Completezza dei dati sopra-soglia (appendice-tabella 2)?	Domanda 1	Domanda 2				Domanda 3	Valutazione della probabilità
		Nuovi casi segnalati negli ultimi 5 giorni?	Trend di casi (Ind3.1)	Trend di casi (Ind3.4)	Rt puntuale sopra uno?	Trend focolai	Dichiarata trasmissione non gestibile in modo efficace con misure locali (zone rosse)?*	
Abruzzo	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
Basilicata	Sì	Sì	↑	↑	Sì	↓	No	Moderata
Calabria	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
Campania	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
Emilia-Romagna	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
FVG	Sì	Sì	↑	↑	No	↓	No	Moderata
Lazio	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
Liguria	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
Lombardia	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
Marche	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
Molise	Sì	Sì	↑	↑	No	↓	No	Moderata
Piemonte	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
PA Bolzano/Bozen	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
PA Trento	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
Puglia	Sì	Sì	↓	↓	No	↑	No	Bassa
Sardegna	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
Sicilia	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
Toscana	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
Umbria	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
V.d'Aosta/V.d'Aoste	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa
Veneto	Sì	Sì	↓	↓	No	↓	No	Bassa

* elemento considerato come allerta di resilienza ai sensi dell'articolo 30 comma 1 del DL n. 149 del 9 novembre 2020

Valutazione del rischio - Valutazione di impatto

Algoritmo di valutazione di impatto e indicatori rilevanti per fase di riferimento





Ministero della Salute



Tabella 2 – Valutazione di impatto d'accordo all'algoritmo di valutazione del DM Salute 30 aprile, dati al 16 giugno 2021 relativi alla settimana 7/6/2021-13/6/2021

Regione.PA	Domanda 1	Domanda 2 (dati più recenti disponibili*)		Domanda 3	Valutazione di impatto
	Nuovi casi segnalati negli ultimi 5 giorni in soggetti di età >50 anni?	Sovraccarico in Terapia Intensiva (Ind3.8 sopra 30%)?	Sovraccarico in aree mediche (Ind3.9 sopra 40%)?	Evidenza di nuovi focolai negli ultimi 7 giorni in RSA/case di riposo/ospedali o altri luoghi che ospitano popolazioni vulnerabili (anziani e/o soggetti con patologie)?	
Abruzzo	Sì	No	No	-	Bassa
Basilicata	Sì	No	No	-	Bassa
Calabria	Sì	No	No	-	Bassa
Campania	Sì	No	No	-	Bassa
Emilia-Romagna	Sì	No	No	-	Bassa
FVG	Sì	No	No	-	Bassa
Lazio	Sì	No	No	-	Bassa
Liguria	Sì	No	No	-	Bassa
Lombardia	Sì	No	No	-	Bassa
Marche	Sì	No	No	-	Bassa
Molise	Sì	No	No	-	Bassa
Piemonte	Sì	No	No	-	Bassa
PA Bolzano/Bozen	Sì	No	No	-	Bassa
PA Trento	Sì	No	No	-	Bassa
Puglia	Sì	No	No	-	Bassa
Sardegna	Sì	No	No	-	Bassa
Sicilia	Sì	No	No	-	Bassa
Toscana	Sì	No	No	-	Bassa
Umbria	Sì	No	No	-	Bassa
V.d'Aosta/V.d'Aoste	Sì	No	No	-	Bassa
Veneto	Sì	No	No	-	Bassa

*aggiornato al 15/06/2021

Valutazione del rischio - Classificazione complessiva di rischio

Matrice di attribuzione del rischio in base agli algoritmi di valutazione di probabilità ed impatto

Probabilità \ Impatto	Molto Basso	Bassa	Moderata	Alta		
Molto Basso	Rischio Molto basso	Rischio Basso	Rischio Basso	Rischio Moderato	+	Resilienza territoriale =
Basso	Rischio Basso	Rischio Basso	Rischio Moderato	Rischio Moderato		
Moderato	Rischio Basso	Rischio Moderato	Rischio Moderato	Rischio Alto		
Alto	Rischio Moderato	Rischio Moderato	Rischio Alto	Rischio Molto Alto		

Note: Come segnalato nel DM Salute 30 aprile 2020: "Qualora *gli indicatori non opzionali di processo sulla capacità di accertamento diagnostico, indagine e di gestione [Tabella 3] dei contatti non siano valutabili o diano molteplici segnali di allerta, il rischio così calcolato dovrà essere rivalutato al livello di rischio immediatamente superiore.*"

NB Poiché ai sensi del documento "Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale" e della legislazione corrente, le misure di risposta non differiscono per la classificazione di rischio "bassa" e "molto bassa" e per la classificazione di rischio "alta" e "molto alta", tale distinzione non viene riportata in questa relazione.

Tabella 3 – Valutazione complessiva di rischio d'accordo alla matrice di rischio del DM Salute 30 aprile e sulla probabilità di raggiungere le soglie critiche di occupazione dei PL in area medica e terapia intensiva nei prossimi 30 giorni, dati al 16 giugno 2021 relativi alla settimana 7/6/2021-13/6/2021

Regione.PA	Valutazione della probabilità	Valutazione di impatto	Molteplici allerte di resilienza? (Appendice tabella 3)	Probabilità di una escalation nei prossimi 30 giorni (proiezioni al giorno 16/07/2021 della probabilità di superare le soglie di occupazione dei PL)		Classificazione complessiva del rischio
				% probabilità raggiungere occupazione TI 30%	% probabilità raggiungere occupazione aree mediche 40%	
Abruzzo	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Basilicata	Moderata	Bassa	No	<5%	<5%	Moderata
Calabria	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Campania	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Emilia-Romagna	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
FVG	Moderata	Bassa	No	<5%	<5%	Moderata
Lazio	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Liguria	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Lombardia	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Marche	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Molise	Moderata	Bassa	No	<5%	<5%	Moderata
Piemonte	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
PA Bolzano/Bozen	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
PA Trento	Bassa	Bassa	No	da 5 a 50%	da 5 a 50%	Bassa
Puglia	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Sardegna	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Sicilia	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Toscana	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Umbria	Bassa	Bassa	No	da 5 a 50%	>50%*	Bassa
V.d'Aosta/V.d'Aoste	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa
Veneto	Bassa	Bassa	No	<5%	<5%	Bassa

* la bassa numerosità dei casi rende questo dato meno affidabile sul lungo periodo

2. Appendice- Indicatori per la valutazione del rischio

Appendice - Tabella 1 – Quadro sintetico con i principali indicatori del monitoraggio e compatibilità con gli Rt puntuali con gli scenari ai sensi del documento "Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale", dati al 16 giugno 2021 relativi alla settimana 7/6/2021-13/6/2021

Regione.PA	Nuovi casi segnalati nella settimana	Trend settimanale COVID-19		Stima di Rt-puntuale (calcolato al 02/06/2021)	Dichiarata trasmissione e non gestibile in modo efficace con misure locali (zone rosse)	Valutazione della probabilità	Valutazione di impatto	Allerte relative alla resilienza dei servizi sanitari territoriali	Compatibilità Rt sintomi puntuale con gli scenari di trasmissione*	Classificazione complessiva di rischio	Classificazione Alta e/o equiparata ad Alta per 3 o più settimane consecutive
		Casi (Fonte ISS)	Focolai								
Abruzzo	188	-26.6	-34	0.77 (CI: 0.65-0.91)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Basilicata	191	10.3	-6	1.1 (CI: 0.74-1.59)	No	Moderata	Bassa	0 allerte segnalate	1	Moderata	No
Calabria	505	-29.6	-7	0.78 (CI: 0.66-0.9)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Campania	1161	-44.4	-206	0.7 (CI: 0.65-0.74)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Emilia-Romagna	761	-26.8	-196	0.68 (CI: 0.63-0.73)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
FVG	161	5.9	-17	0.78 (CI: 0.62-0.93)	No	Moderata	Bassa	1 allerta segnalata. Ind 2.1 in aumento	1	Moderata	No
Lazio	1061	-22.0	-21	0.7 (CI: 0.65-0.74)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Liguria	110	-45.4	-73	0.61 (CI: 0.51-0.71)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Lombardia	1862	-26.6	-667	0.67 (CI: 0.64-0.71)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Marche	258	-39.8	-18	0.81 (CI: 0.66-0.96)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Molise	26	8.3	-3	0.34 (CI: 0.06-0.67)	No	Moderata	Bassa	1 allerta segnalata. Ind 2.1 in aumento	1	Moderata	No
Piemonte	716	-40.6	-186	0.62 (CI: 0.57-0.68)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
PA Bolzano/Bozen	108	-38.4	-3	0.77 (CI: 0.65-0.89)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
PA Trento	114	-19.3	-6	0.76 (CI: 0.63-0.91)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Puglia	754	-24.1	27	0.69 (CI: 0.63-0.75)	No	Bassa	Bassa	1 allerta segnalata. Ind 2.6 sotto soglia	1	Bassa	No
Sardegna	153	-36.9	-21	0.92 (CI: 0.76-1.09)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Sicilia	1613	-6.6	-184	0.8 (CI: 0.75-0.85)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Toscana	819	-24.8	-125	0.65 (CI: 0.6-0.7)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Umbria	136	-8.8	-26	0.8 (CI: 0.69-0.93)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
V.d'Aosta/V.d'Aoste	30	-19.4	-12	0.68 (CI: 0.51-0.86)	No	Bassa	Bassa	0 allerte segnalate	1	Bassa	No
Veneto	544	-22.2	-290	0.67 (CI: 0.61-0.72)	No	Bassa	Bassa	1 allerta segnalata. Ind 2.6 sotto soglia	1	Bassa	No

PA: Provincia Autonoma; gg: giorni

* ai sensi del documento "Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale"

Dimensione 1 - completezza dei dati

Indicatori di processo sulla capacità di monitoraggio:

Settore	N	Indicatore	Soglia	Allerta	Allerta
Capacità di monitoraggio (indicatori di qualità dei sistemi di sorveglianza con raccolta dati a livello nazionale)	1.1	Numero di casi sintomatici notificati per mese in cui è indicata la data inizio sintomi / totale di casi sintomatici notificati al sistema di sorveglianza nello stesso periodo	<p>Almeno il 60% con trend in miglioramento</p> <p>Un valore di almeno 50% con trend in miglioramento sarà considerato accettabile nelle prime 3 settimane dal 4 maggio 2020</p>	<60%	Sorveglianza integrata nazionale
	1.2	Numero di casi notificati per mese con storia di ricovero in ospedale (in reparti diversi dalla TI) in cui è indicata la data di ricovero/totale di casi con storia di ricovero in ospedale (in reparti diversi dalla TI) notificati al sistema di sorveglianza nello stesso periodo			
	1.3	Numero di casi notificati per mese con storia di trasferimento/ricovero in reparto di terapia intensiva (TI) in cui è indicata la data di trasferimento o ricovero in TI/totale di casi con storia di trasferimento/ricovero in terapia intensiva notificati al sistema di sorveglianza nello stesso periodo			
	1.4	Numero di casi notificati per mese in cui è riportato il comune di domicilio o residenza/totale di casi notificati al sistema di sorveglianza nello stesso periodo			



Ministero della Salute



Appendice - Tabella 2 – Indicatori di processo sulla capacità di monitoraggio, monitoraggio per Regione, dati al 16 giugno 2021 relativi alla settimana 7/6/2021-13/6/2021

Regione.PA	Ind1.1 settimana precedente (%)	Ind1.1 settimana di riferimento (%)	Variazione	Ind1.2 (%)	Ind1.3 (%)	Ind1.4 (%)
Abruzzo	98.4	96.6	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	99.8
Basilicata	98.5	97.9	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	100.0
Calabria	87.1	89.1	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	99.9
Campania	99.9	99.8	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	99.8
Emilia-Romagna	100.0	100.0	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	99.7
FVG	99.5	99.0	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	99.5
Lazio	95.1	94.7	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	94.2
Liguria	95.0	95.8	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	96.6
Lombardia	83.3	84.6	Stabilmente sopra soglia	99.9	100	97.6
Marche	100.0	100.0	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	100.0
Molise	75.0	80.0	Stabilmente sopra soglia	100.0	NC*	100.0
Piemonte	78.4	78.6	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	98.6
PA Bolzano/Bozen	98.8	99.0	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	99.0
PA Trento	99.7	99.6	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	94.8
Puglia	97.6	97.4	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	99.9
Sardegna	97.7	97.7	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	100.0
Sicilia	98.9	99.4	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	100.0
Toscana	99.0	98.9	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	98.5
Umbria	97.4	96.6	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	99.7
V.d'Aosta/V.d'Aoste	99.7	100.0	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	100.0
Veneto	98.3	97.9	Stabilmente sopra soglia	100.0	100	100.0

*NC: Non calcolabile in quanto non ci sono casi attualmente ricoverati in terapia intensiva

Dimensione 2 - la classificazione della trasmissione ed impatto

Indicatori di risultato relativi a stabilità di trasmissione

Settore	N	Indicatore	Soglia	Allerta	Fonte dati
Stabilità di trasmissione	3.1	Numero di casi riportati alla protezione civile negli ultimi 14 giorni	Numero di casi con trend settimanale in diminuzione o stabile	Casi in aumento negli ultimi 5gg (% di aumento settimanale con soglie standard da utilizzare come "cruscotto informativo")	Ministero della salute
	3.2	Rt calcolato sulla base della sorveglianza integrata ISS (si utilizzeranno due indicatori, basati su data inizio sintomi e data di ospedalizzazione)	Rt regionale calcolabile e ≤ 1 in tutte le Regioni/PPAA in fase 2 A	Rt > 1 o non calcolabile	Database ISS elaborato da FBK
	3.4	Numero di casi per data diagnosi e per data inizio sintomi riportati alla sorveglianza integrata COVID-19 per giorno	Trend settimanale in diminuzione o stabile	Casi in aumento nell'ultima settimana (% di aumento settimanale con soglie standard da utilizzare come "cruscotto informativo")	ISS - Sistema di Sorveglianza integrata COVID-19
	3.5	Numero di nuovi focolai di trasmissione (2 o più casi epidemiologicamente collegati tra loro o un aumento inatteso nel numero di casi in un tempo e luogo definito)	Mancato aumento nel numero di focolai di trasmissione attivi nella Regione Assenza di focolai di trasmissione sul territorio regionale per cui non sia stata rapidamente realizzata una valutazione del rischio e valutata l'opportunità di istituire una "zona rossa" sub-regionale	Evidenza di nuovi focolai negli ultimi 7 giorni in particolare se in RSA/case di riposo/ospedali o altri luoghi che ospitano popolazioni vulnerabili. La presenza nuovi focolai nella Regione richiede una valutazione del rischio ad hoc che definisca qualora nella regione vi sia una trasmissione sostenuta e diffusa tale da richiedere il ritorno alla fase 1	ISS - Monitoraggio dei focolai e delle zone rosse con schede di indagine
	3.6	Numero di nuovi casi di infezione confermata da SARS-CoV-2 per Regione non associati a catene di trasmissione note	Nel caso vi siano nuovi focolai dichiarati, l'indicatore può monitorare la qualità del contact-tracing, nel caso non vi siano focolai di trasmissione la presenza di casi non collegati a catene di trasmissione potrebbe essere compatibile con uno scenario di bassa trasmissione in cui si osservano solo casi sporadici (considerando una quota di circolazione non visibile in soggetti pauci- sintomatici)	In presenza di focolai, la presenza di nuovi casi di infezione non tracciati a catene note di contagio richiede una valutazione del rischio <i>ad hoc</i> che definisca qualora nella regione vi sia una trasmissione sostenuta e diffusa tale da richiedere il ritorno alla fase 1	Valutazione periodica settimanale
Servizi sanitari e assistenziali non sovraccarichi	3.8	Tasso di occupazione dei posti letto totali di Terapia Intensiva (codice 49) per pazienti COVID-19	$\leq 30\%$	>30%	Piattaforma rilevazione giornaliera posti letto MdS.
	3.9	Tasso di occupazione dei posti letto totali di Area Medica per pazienti COVID-19	$\leq 40\%$	> 40%	



Nota Metodologica

NB Classificazioni non valutabili nella attuale situazione sono da considerarsi equiparabili a classificazioni di rischio alto/molto alto

Stima di Rt: La renewal equation che è alla base del metodo per il calcolo di Rt considera "il numero di nuovi casi locali con inizio sintomi al giorno t" (x) trasmessi dai "casi con inizio sintomi nei giorni precedenti" (y). Quando abbiamo dei casi importati, questi vengono contati insieme a tutti gli altri casi in y, in quanto potenziali "infettori" di nuovi casi locali, ma non in x, in quanto infezioni che sono state trasmesse altrove. Dal punto di vista computazionale è sufficiente, per le regioni, continuare ad utilizzare gli script basati sul software EpiEstim, avendo cura di inserire nella terza colonna del file di input il numero corretto di casi giornalieri che sono stati importati da un'altra regione o dall'estero.

Valutazione del Rischio: nel caso in cui venga riscontrato un aumento in entrambi i flussi di sorveglianza ma questo sia attribuibile esclusivamente a casi importati e immediatamente isolati al loro arrivo sul territorio regionale, questo non porta automaticamente ad un aumento nel livello di rischio.

Dati sui focolai: appurato ormai il consolidamento del dato sui focolai riportati da ciascuna Regione/PA, il trend nel numero di focolai per settimana è utilizzato dal report numero 12 nella valutazione del rischio in linea con quanto riportato alla Figura 1 del DM Salute del 30 aprile 2020.

Casi importati: La completezza del dato sulla provenienza dei casi (autoctoni, importati da altra Regione, importati da Stato estero) è considerata sufficiente e ne è quindi tenuto conto nel calcolo dell'Rt e nella valutazione del rischio (interpretazione dell'indicatore 3.4).

Scenario settimanale di riferimento: viene introdotta la analisi dello scenario settimanale sulla base del dato Rt sintomi (puntuale) in base a quanto definito nel documento [Prevenzione e risposta a Covid-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale](#) :

- **Compatibile con Scenario 1:** Rt regionali sopra soglia per periodi limitati (inferiore a 1 mese)
- **Compatibile con Scenario 2:** Rt regionali significativamente compresi tra $Rt=1$ e $Rt=1,25$
- **Compatibile con Scenario 3:** Rt regionali significativamente compresi tra $Rt=1,25$ e $Rt=1,5$
- **Compatibile con Scenario 4:** Rt regionali significativamente maggiori di 1,5

Probabilità di raggiungere soglie di occupazione posti letto: Viene introdotto il dato **stimato a 1 mese** in base all'Rt di ospedalizzazione sulla probabilità di raggiungere le soglie previste negli indicatori 3.8 e 3.9 relative al tasso di occupazione dei posti letto in terapia intensiva ed area medica **qualora si mantengano le condizioni osservate nella settimana di monitoraggio corrente**. Viene fornito il dato categorizzato come segue: <5%, 5-50%, > 50%. Sono integrate nelle stime di proiezione i posti letto attivabili nel periodo compatibile con la stima stessa.

Occupazione posti letto: si riporta in questa relazione il dato più recente trasmesso dalle Regioni/PA alla DG Programmazione del Ministero della Salute. Il tasso di occupazione è calcolato dal mese di maggio tenendo conto dei soli posti letto attivi al momento della rilevazione.



Ministero della Salute



Appendice - Tabella 3 – Indicatori di risultato relativi a stabilità di trasmissione, dati al 16 giugno 2021 relativi alla settimana 7/6/2021-13/6/2021

Regione.PA	Ind3.1	Trend 3.1 (% variazione settimanale)	Trend 3.4 (% variazione settimanale)	Ind3.2 (Rt puntuale)	Ind3.5	Ind3.6	Ind3.8*	Ind3.9*
Abruzzo	439	-25.8	-26.6	0.77 (CI: 0.65-0.91)	39	45	2%	5%
Basilicata	378	6.6	10.3	1.1 (CI: 0.74-1.59)	8	0	0%	8%
Calabria	1357	-26.7	-29.6	0.78 (CI: 0.66-0.9)	15	57	6%	16%
Campania	3554	-32.9	-44.4	0.7 (CI: 0.65-0.74)	227	398	4%	9%
Emilia-Romagna	1991	-23.3	-26.8	0.68 (CI: 0.63-0.73)	11	314	7%	4%
FVG	371	7.3	5.9#	0.78 (CI: 0.62-0.93)	15	36	2%	1%
Lazio	2635	-23.5	-22.0	0.7 (CI: 0.65-0.74)	121	55	10%	7%
Liguria	333	-45.8	-45.4	0.61 (CI: 0.51-0.71)	9	3	6%	3%
Lombardia	4490	-27.4	-26.6	0.67 (CI: 0.64-0.71)	249	1172	7%	8%
Marche	779	-40.4	-39.8	0.81 (CI: 0.66-0.96)	46	17	4%	5%
Molise	46	19.0	8.3	0.34 (CI: 0.06-0.67)	3	0	0%	4%
Piemonte	1998	-40.5	-40.6	0.62 (CI: 0.57-0.68)	101	113	7%	5%
PA Bolzano/Bozen	307	-23.6	-38.4#	0.77 (CI: 0.65-0.89)	3	84	2%	2%
PA Trento	270	-21.2	-19.3	0.76 (CI: 0.63-0.91)	2	102	5%	2%
Puglia	1956	-23.0	-24.1	0.69 (CI: 0.63-0.75)	54	506	4%	7%
Sardegna	365	-44.0	-36.9	0.92 (CI: 0.76-1.09)	36	16	3%	5%
Sicilia	3789	-8.0	-6.6	0.8 (CI: 0.75-0.85)	284	557	5%	9%
Toscana	2100	-14.8	-24.8	0.65 (CI: 0.6-0.7)	237	349	12%	4%
Umbria	290	-10.5	-8.8	0.8 (CI: 0.69-0.93)	27	61	5%	6%
V.d'Aosta/V.d'Aoste	73	-30.2	-19.4	0.68 (CI: 0.51-0.86)	7	13	0%	2%
Veneto	1348	-16.6	-22.2	0.67 (CI: 0.61-0.72)	84	63	2%	2%

* dato aggiornato al giorno 15/06/2021

Regioni/PPAA dove è stato rilevato un forte ritardo di notifica dei casi nel flusso ISS che potrebbe rendere la valutazione di questi indicatori meno affidabile.

Dimensione 3 - Resilienza dei servizi sanitari preposti nel caso di una recrudescenza dell'epidemia da COVID-19

Indicatori di processo sulla capacità di accertamento diagnostico, indagine e di gestione dei contatti

Settore	N	Indicatore	Soglia	Allerta	Fonte dati
Abilità di testare tempestivamente tutti i casi Sospetti	2.1	% di tamponi positivi escludendo per quanto possibile tutte le attività di screening e il "re-testing" degli stessi soggetti, complessivamente e per macro-setting (territoriale, PS/Ospedale, altro) per mese.* *Il calcolo di questo indicatore, senza modificarne la definizione, sarà oggetto di rivalutazione in collaborazione con le Regioni/PA alla luce delle modifiche previste nella definizione internazionale di caso per gli aspetti legati all'accertamento diagnostico dei casi COVID-19	Trend in diminuzione e in setting ospedalieri/PS Valore predittivo positivo (VPP) dei test stabile o in diminuzione	Trend in aumento in setting ospedalieri/PS VPP in aumento	Valutazione periodica settimanale
	2.2	Tempo tra data inizio sintomi e data di diagnosi	Mediana settimanale ≤ 5gg	Mediana settimanale > 5gg	ISS - Sistema di Sorveglianza integrata COVID-19
	2.3 (opzionale)	Tempo tra data inizio sintomi e data di isolamento	Mediana settimanale ≤ 3gg	Mediana settimanale > 3gg	ISS - Sistema di Sorveglianza integrata COVID-19 con integrazione di questa variabile
Possibilità di garantire adeguate risorse per contact-tracing, isolamento e quarantena	2.4	Numero, tipologia di figure professionali e tempo/persona dedicate in ciascun servizio territoriale al contact-tracing	Numero e tipologia di figure professionali dedicate a ciascuna attività a livello locale progressivamente allineato con gli standard raccomandati a livello europeo	Numero e tipologia di figure professionali dedicate a livello locale riportato come non adeguato in base agli standard raccomandati a livello europeo	Relazione periodica (mensile)
	2.5	Numero, tipologia di figure professionali e tempo/persona dedicate in ciascun servizio territoriale alle attività di prelievo/invio ai laboratori di riferimento e monitoraggio dei contatti stretti e dei casi posti rispettivamente in quarantena e isolamento			
	2.6	Numero di casi confermati di infezione nella regione per cui sia stata effettuata una regolare indagine epidemiologica con ricerca dei contatti stretti/totale di nuovi casi di infezione confermati	Trend in miglioramento con target finale 100%		

Appendice - Tabella 4 – Indicatori di processo sulla capacità di accertamento diagnostico, indagine e di gestione dei contatti e valutazione della resilienza dei servizi sanitari territoriali

Regione.PA	Ind2.1* (precedente)	Ind2.1 (settimana di riferimento)	Ind2.2 (mediana giorni tra inizio sintomi e diagnosi**)	Ind2.3 (mediana)	Ind2.4	Ind2.5	Totale risorse umane	Ind2.6	Resilienza dei servizi sanitari territoriali
Abruzzo	2.1%	1.4%	2	1	0.7 per 10000	0.8 per 10000	1.5 per 10000	100%	0 allerte segnalate
Basilicata	4.2%	4.1%	5	0	1.6 per 10000	5.2 per 10000	6.7 per 10000	99.6%	0 allerte segnalate
Calabria	4.6%	3.8%	4	3	0.9 per 10000	0.6 per 10000	1.4 per 10000	90.1%	0 allerte segnalate
Campania	4.8%	3.8%	1	1	0.8 per 10000	1.5 per 10000	2.3 per 10000	98.2%	0 allerte segnalate
Emilia-Romagna	3.1%	2.1%	2	Non calcolabile	1 per 10000	1 per 10000	2 per 10000	99.7%	0 allerte segnalate
FVG	1.3%	1.4%	2	1	0.5 per 10000	0.9 per 10000	1.4 per 10000	99%	1 allerta segnalata. Ind 2.1 in aumento
Lazio	4.5%	3.4%	3	2	0.9 per 10000	1 per 10000	1.9 per 10000	96.8%	0 allerte segnalate
Liguria	1.2%	0.7%	3	1	0.7 per 10000	0.8 per 10000	1.5 per 10000	96.2%	0 allerte segnalate
Lombardia	1.7%	1.2%	2	Non calcolabile	0.6 per 10000	0.7 per 10000	1.3 per 10000	96.5%	0 allerte segnalate
Marche	2.7%	1.6%	0	0	0.6 per 10000	1.4 per 10000	2 per 10000	100%	0 allerte segnalate
Molise	1%	1.1%	Non calcolabile	Non calcolabile	1.1 per 10000	2.6 per 10000	3.7 per 10000	100%	1 allerta segnalata. Ind 2.1 in aumento
Piemonte	1.9%	1.1%	5	1	1.4 per 10000	1.9 per 10000	3.2 per 10000	99.1%	0 allerte segnalate
PA Bolzano/Bozen	11.7%	7.9%	3	3	1.9 per 10000	3.2 per 10000	5.1 per 10000	100%	0 allerte segnalate
PA Trento	5.5%	4.4%	2	2	1.1 per 10000	1.6 per 10000	2.7 per 10000	100%	0 allerte segnalate

Regione.PA	Ind2.1* (precedente)	Ind2.1 (settimana di riferimento)	Ind2.2 (mediana giorni tra inizio sintomi e diagnosi**)	Ind2.3 (mediana)	Ind2.4	Ind2.5	Totale risorse umane	Ind2.6	Resilienza dei servizi sanitari territoriali
Puglia	4.6%	3.8%	2	2	0.6 per 10000	0.8 per 10000	1.4 per 10000	61.3%	1 allerta segnalata. Ind 2.6 sotto soglia
Sardegna	1.9%	1.3%	3	2	0.4 per 10000	1.5 per 10000	1.8 per 10000	100%	0 allerte segnalate
Sicilia	5.7%	5.4%	2	1	1.5 per 10000	3.6 per 10000	5 per 10000	99.3%	0 allerte segnalate
Toscana	4.7%	3.9%	0	2	1.6 per 10000	1.7 per 10000	3.3 per 10000	100%	0 allerte segnalate
Umbria	3%	2.3%	2	1	0.9 per 10000	3 per 10000	4 per 10000	100%	0 allerte segnalate
V.d'Aosta/V.d'Aoste	4.8%	4.2%	1	0	1.3 per 10000	1.3 per 10000	2.6 per 10000	100%	0 allerte segnalate
Veneto	1.3%	0.8%	2	1	1 per 10000	1.8 per 10000	2.9 per 10000	83.7%	1 allerta segnalata. Ind 2.6 sotto soglia

* le diverse politiche di offerta di "testing" e l'uso di test alternativi al test molecolare nelle Regioni/PPAA non rendono questo indicatore confrontabile tra le stesse.

** in presenza di numerosi casi che vengono diagnosticati prima dell'inizio dei sintomi (asintomatici alla diagnosi) è possibile il riscontro di tempi mediani molto brevi o, in casi estremi, negativi. Si ricorda che tutti i dati degli indicatori di monitoraggio sono validati con i referenti delle rispettive Regioni/PA prima della finalizzazione delle relazioni settimanali.

Ministero della Salute
Istituto Superiore di Sanità

Aggiornamento Nazionale Focus incidenza

Dati Ministero della Salute (fonte: pubblica)

Aggiornamento: 17 giugno 2021 | Data di analisi: 17 giugno 2021

Situazione Nazionale

Fonte dati: Protezione Civile/ Ministero della Salute

Report automatico usando i dati pubblicati sul sito: <https://github.com/pcm-dpc/COVID-19>
(al 2021-06-17 17:51:58)

Periodi

- 7gg: 11/6/2021-17/6/2021

- 14gg: 4/6/2021-17/6/2021

Percentuale positività = Totale casi/Tamponi | Popolazione: ISTAT al 1/1/2021

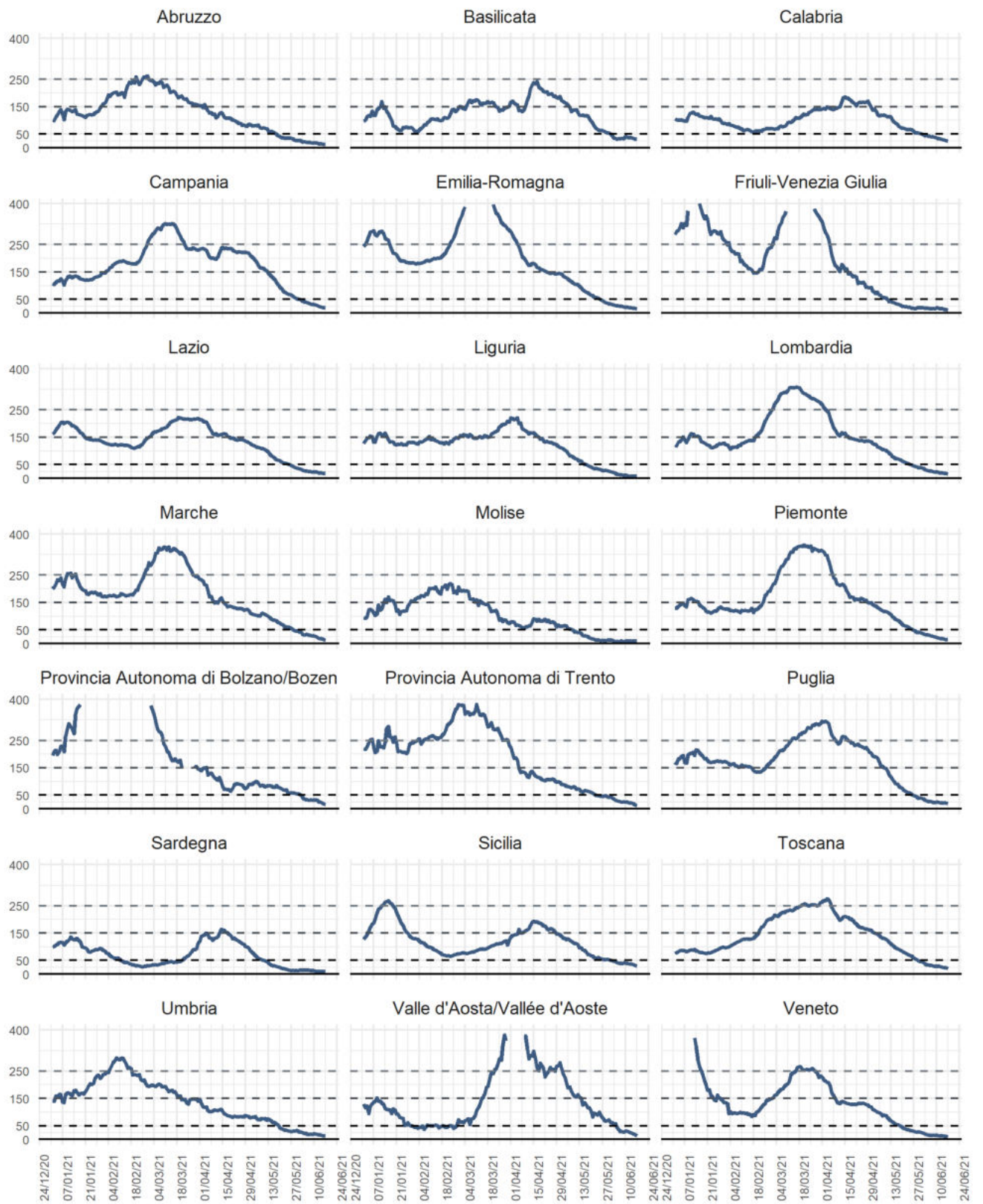
Il numero di tamponi, di casi testati e di casi totali nei 7 giorni è ottenuto attraverso la differenza dei valori cumulati al 17/06/2021 e i valori cumulati al 10/06/2021.

Il numero di tamponi, di casi testati e di casi totali nei 14 giorni è ottenuto attraverso la differenza dei valori cumulati al 17/06/2021 e i valori cumulati al 03/06/2021.

Periodo 7gg: 11/6/2021-17/6/2021

Regione/ PA	Tamponi 7gg	Casi testati 7gg	Totale casi 7gg	Popolazio ne	Tamponi 7gg/100 000 pop	Incidenza 7gg/100 000 pop (MdS/PC)	Percentu ale positivita'
Abruzzo	25577	6614	146	1285256	1990	11	0.6
Basilicata	4504	1796	168	547579	822.5	31	3.7
Calabria	13947	13065	467	1877728	742.8	25	3.3
Campania	82670	19895	1047	5679759	1455.5	18	1.3
ER	108135	10329	707	4445549	2432.4	16	0.7
FVG	34274	6845	132	1198753	2859.1	11	0.4
Lazio	157461	24455	951	5720796	2752.4	17	0.6
Liguria	33061	8406	93	1509805	2189.8	6	0.3
Lombardia	215281	80926	1554	9966992	2159.9	16	0.7
Marche	15042	7281	179	1501406	1001.9	12	1.2
Molise	2180	2154	26	296547	735.1	9	1.2
Piemonte	112140	30143	568	4273210	2624.3	13	0.5
PA Bolzano	22544	2884	88	533715	4224	16	0.4
PA Trento	10425	4170	71	544745	1913.7	13	0.7
Puglia	41581	11095	771	3926931	1058.9	20	1.9
Sardegna	17700	12040	132	1598225	1107.5	8	0.7
Sicilia	86890	33202	1478	4840876	1794.9	31	1.7
Toscana	93234	33114	720	3668333	2541.6	20	0.8
Umbria	26580	3260	104	865013	3072.8	12	0.4
Valle d'Aosta	2210	828	16	123895	1783.8	13	0.7
Veneto	154400	15611	469	4852453	3181.9	10	0.3
Italia	1259836	328113	9887	59257566	2126	17	0.8

Incidenza negli ultimi sette giorni per giorno e per regione (troncata a 400)



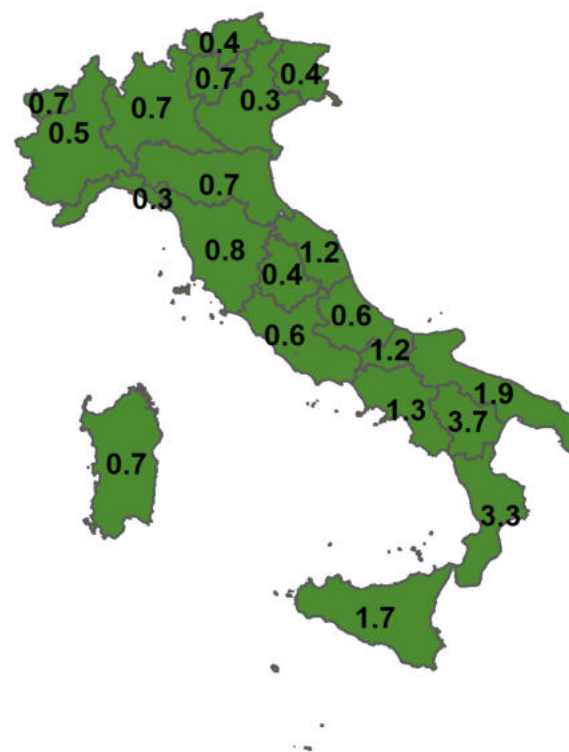
Incidenza per 100000 e percentuale positività 7gg nel periodo: 11/6/2021-17/6/2021 - Fonte: PC/MdS



Incidenza per 100000 7gg
Periodo: 11/6/2021-17/6/2021
Fonte: PC/MdS

Light Blue	<25
Medium Blue	25-49

Fonte: PC/MdS
La incidenza e' arrotondata al numero intero piu' vicino



Perc. pos. 7gg
Periodo: 11/6/2021-17/6/2021
Fonte: PC/MdS

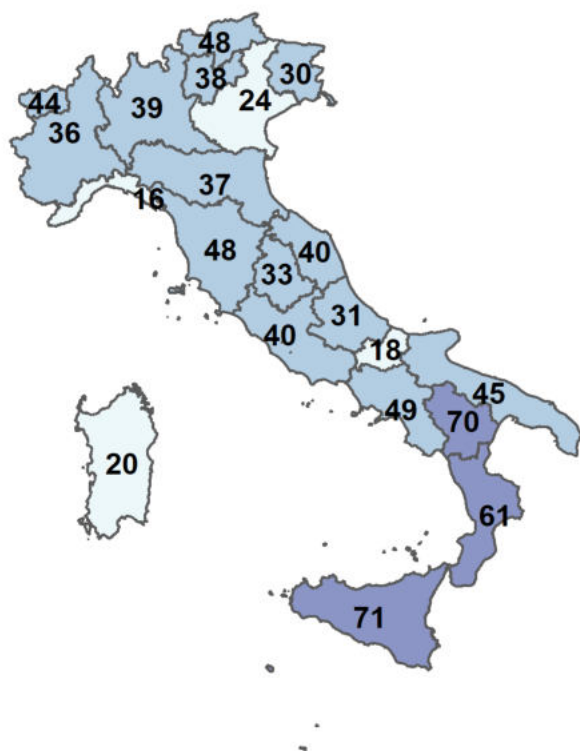
Dark Green	=<4%
------------	------

Fonte: PC/MdS

Periodo 14gg: 4/6/2021-17/6/2021

Regione/ PA	Tamponi 14gg	Casi testati 14gg	Totale casi 14gg	Popolazio ne	Tamponi 14gg/100 000 pop	Incidenza 14gg/100 000 pop (MdS/PC)	Percentu ale positivita'
Abruzzo	53207	13309	394	1285256	4139.8	31	0.7
Basilicata	10018	3798	384	547579	1829.5	70	3.8
Calabria	30178	28055	1149	1877728	1607.2	61	3.8
Campania	169975	65935	2803	5679759	2992.6	49	1.6
ER	211129	22196	1663	4445549	4749.2	37	0.8
FVG	69454	15709	365	1198753	5793.9	30	0.5
Lazio	306063	66852	2273	5720796	5350	40	0.7
Liguria	63678	17845	248	1509805	4217.6	16	0.4
Lombardia	443687	163019	3873	9966992	4451.6	39	0.9
Marche	32841	15922	604	1501406	2187.3	40	1.8
Molise	5091	4813	52	296547	1716.8	18	1
Piemonte	222242	58800	1547	4273210	5200.8	36	0.7
PA Bolzano	50005	6621	254	533715	9369.2	48	0.5
PA Trento	22204	8882	206	544745	4076	38	0.9
Puglia	86996	24426	1765	3926931	2215.4	45	2
Sardegna	36362	24476	320	1598225	2275.1	20	0.9
Sicilia	184248	68913	3421	4840876	3806.1	71	1.9
Toscana	197374	70456	1751	3668333	5380.5	48	0.9
Umbria	57975	7210	284	865013	6702.2	33	0.5
Valle d'Aosta	4898	1627	54	123895	3953.3	44	1.1
Veneto	324082	28648	1182	4852453	6678.7	24	0.4
Italia	2581707	717512	24592	59257566	4356.8	42	1

Incidenza per 100000 e percentuale positività 14gg nel periodo: 4/6/2021-17/6/2021 - Fonte: PC/MdS

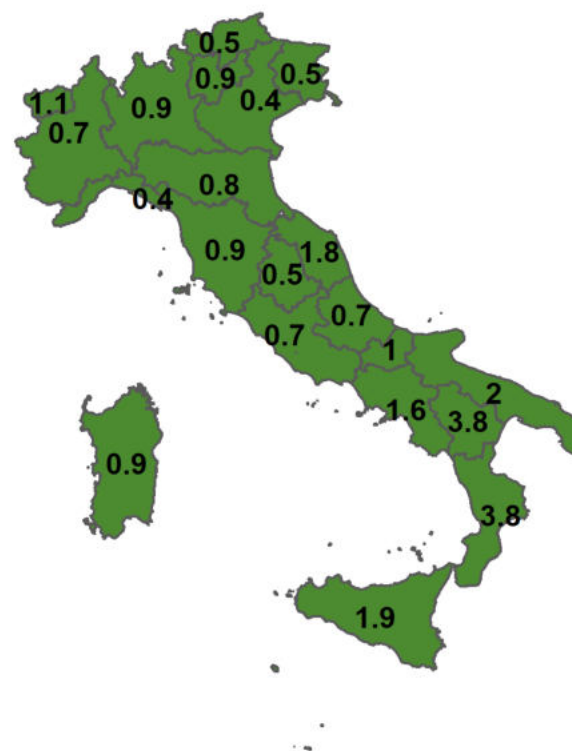


Incidenza per 100000 14gg
 Periodo: 4/6/2021-17/6/2021
 Fonte: PC/MdS

<25	25-49
50-149	

Fonte: PC/MdS

La incidenza e' arrotondata al numero intero piu' vicino

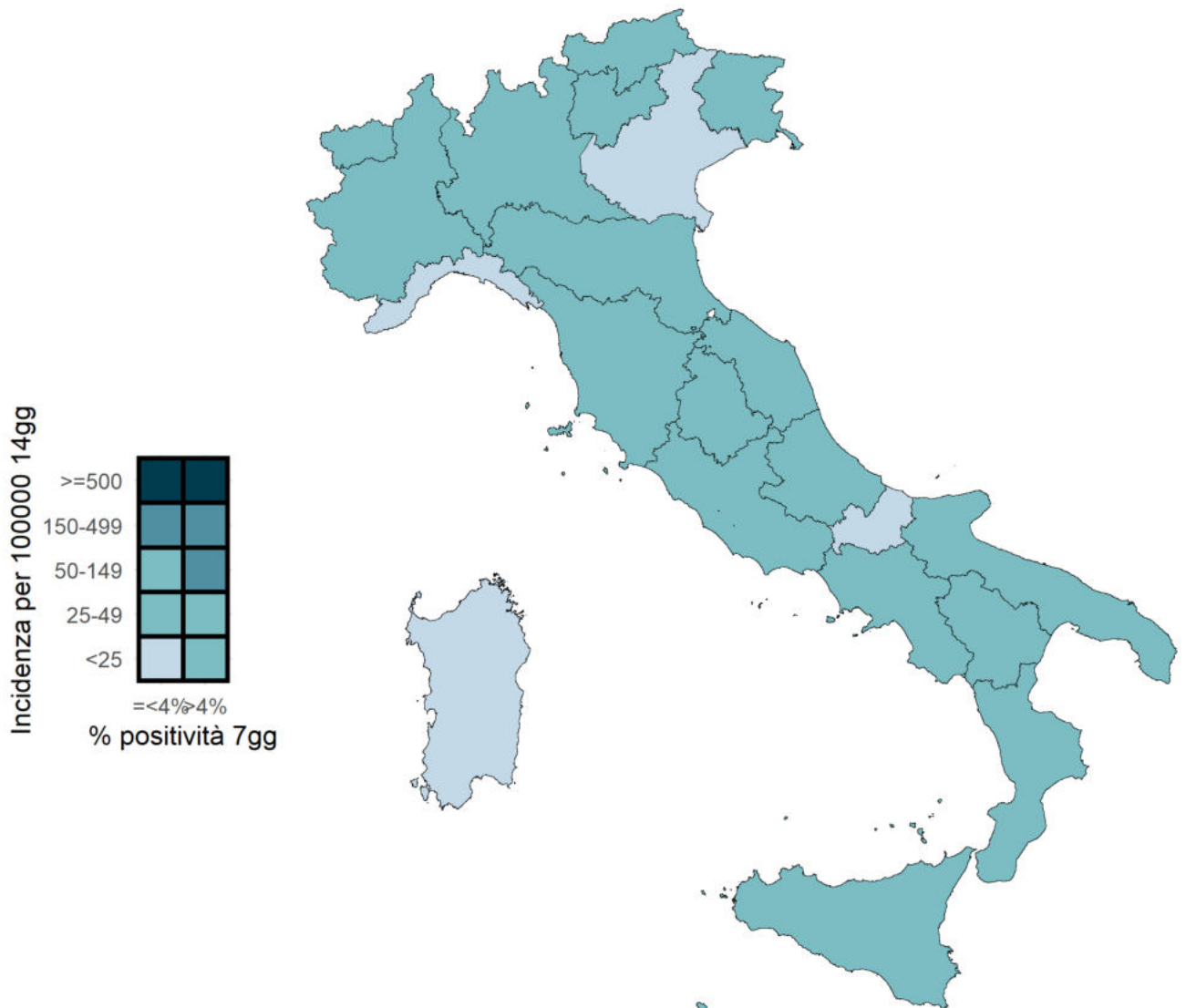


Perc. pos. 14gg
 Periodo: 4/6/2021-17/6/2021
 Fonte: PC/MdS

=<4%

Fonte: PC/MdS

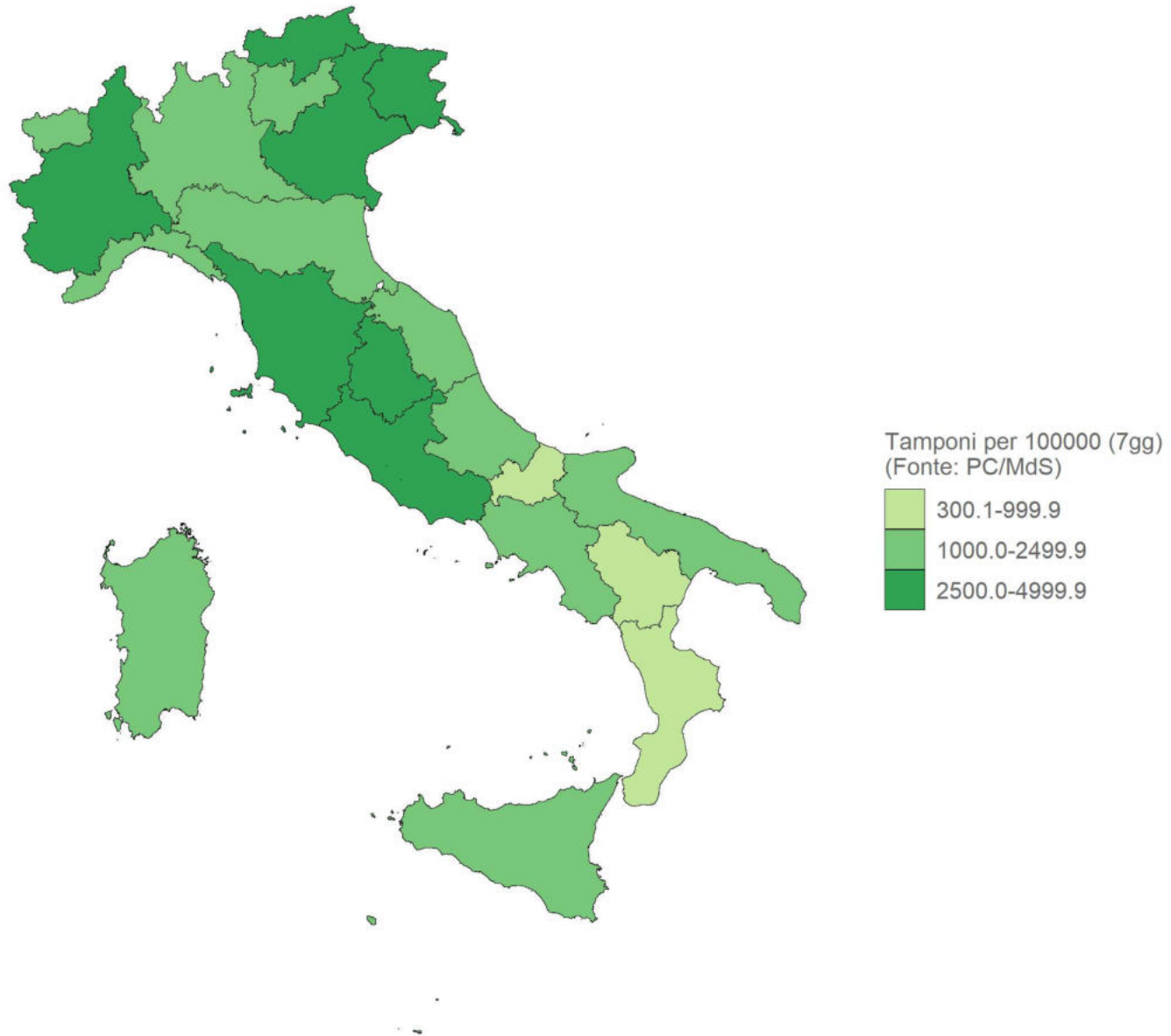
Livello di circolazione virale calcolato sulla base della valutazione dell'incidenza 14gg (4/6/2021-17/6/2021) e della percentuale di positività a tampone, 11/6/2021-17/6/2021 (7gg)



Fonte: PC/MdS periodi:
4/6/2021-17/6/2021 e 11/6/2021-17/6/2021

Nota: questa mappa è analoga a quella pubblicata sul sito ECDC (<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates/weekly-maps-coordinated-restriction-free-movement>). Si osserva, tuttavia, che ci possono essere alcune piccole possibili differenze in quanto ECDC non specifica con esattezza il periodo esatto di riferimento. L'incidenza è arrotondata al numero intero più vicino mentre la percentuale di positività è arrotondata al primo decimale.

Tamponi per 100000 ab, 11/6/2021-17/6/2021 (7gg)



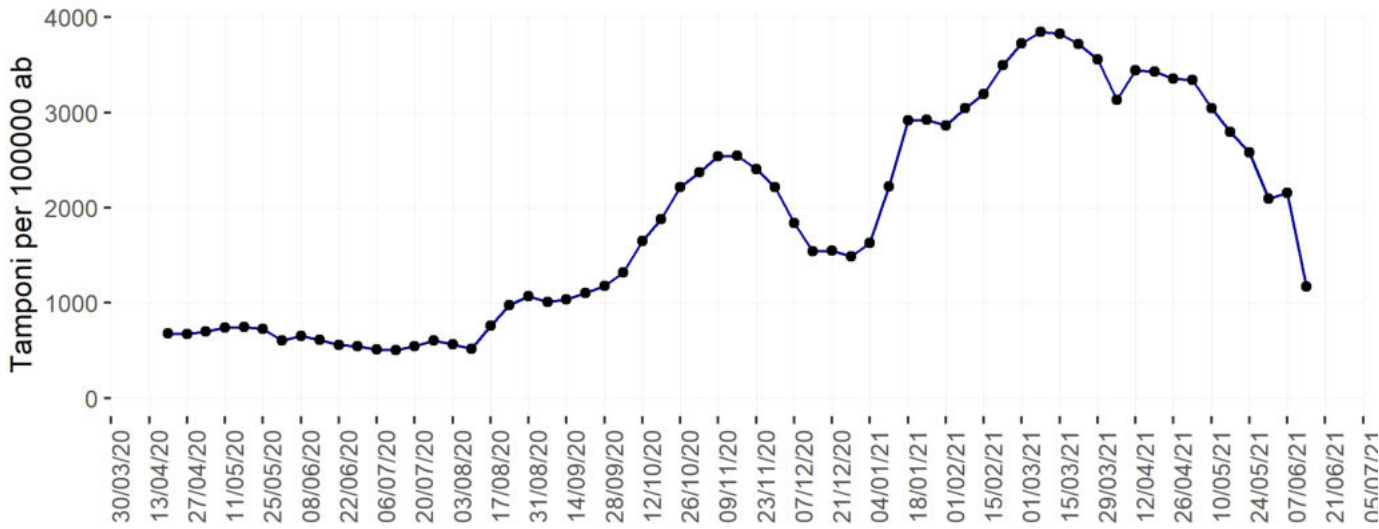
Fonte: PC/MdS periodo: 11/6/2021-17/6/2021

Nota: questa mappa è analoga a quella pubblicata sul sito ECDC (<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates/weekly-maps-coordinated-restriction-free-movement>). Si osserva, tuttavia, che ci possono essere alcune piccole possibili differenze in quanto ECDC non specifica con esattezza il periodo esatto di riferimento.

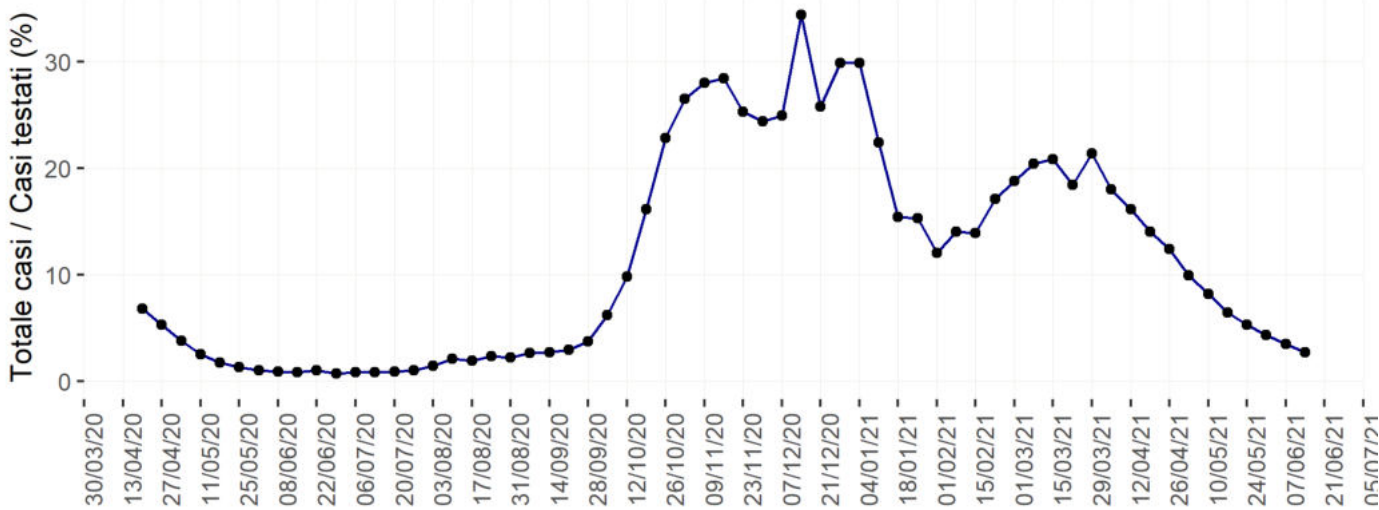
RISERVATO

Tamponi per settimana, casi/casi testati, casi/tamponi (Fonte: MinSal)

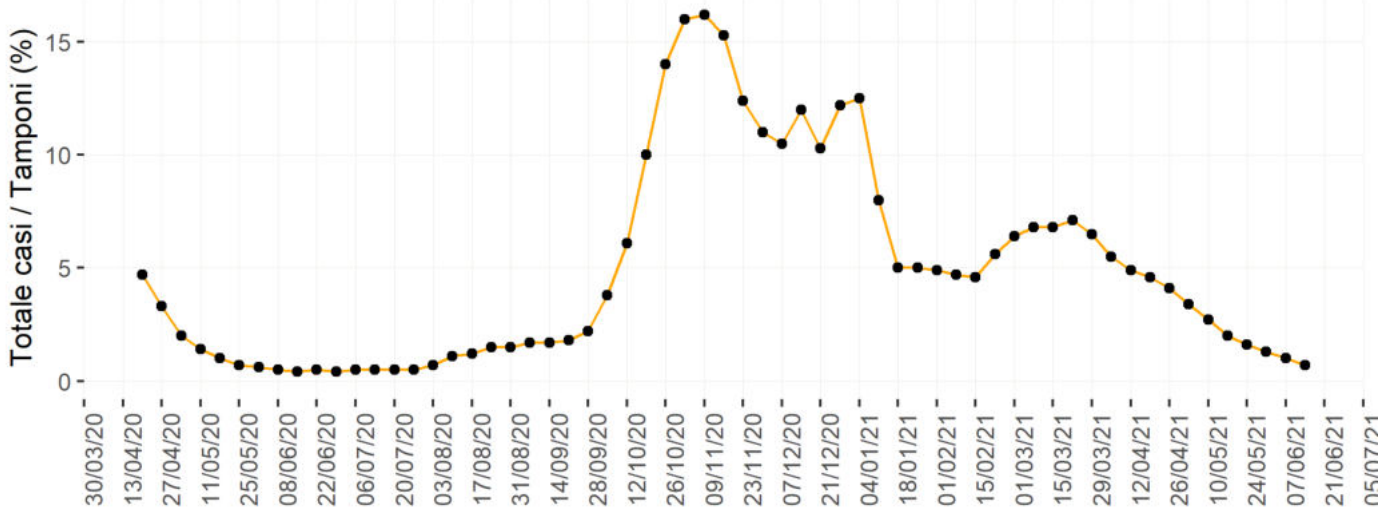
Tamponi per settimana per 100000 ab



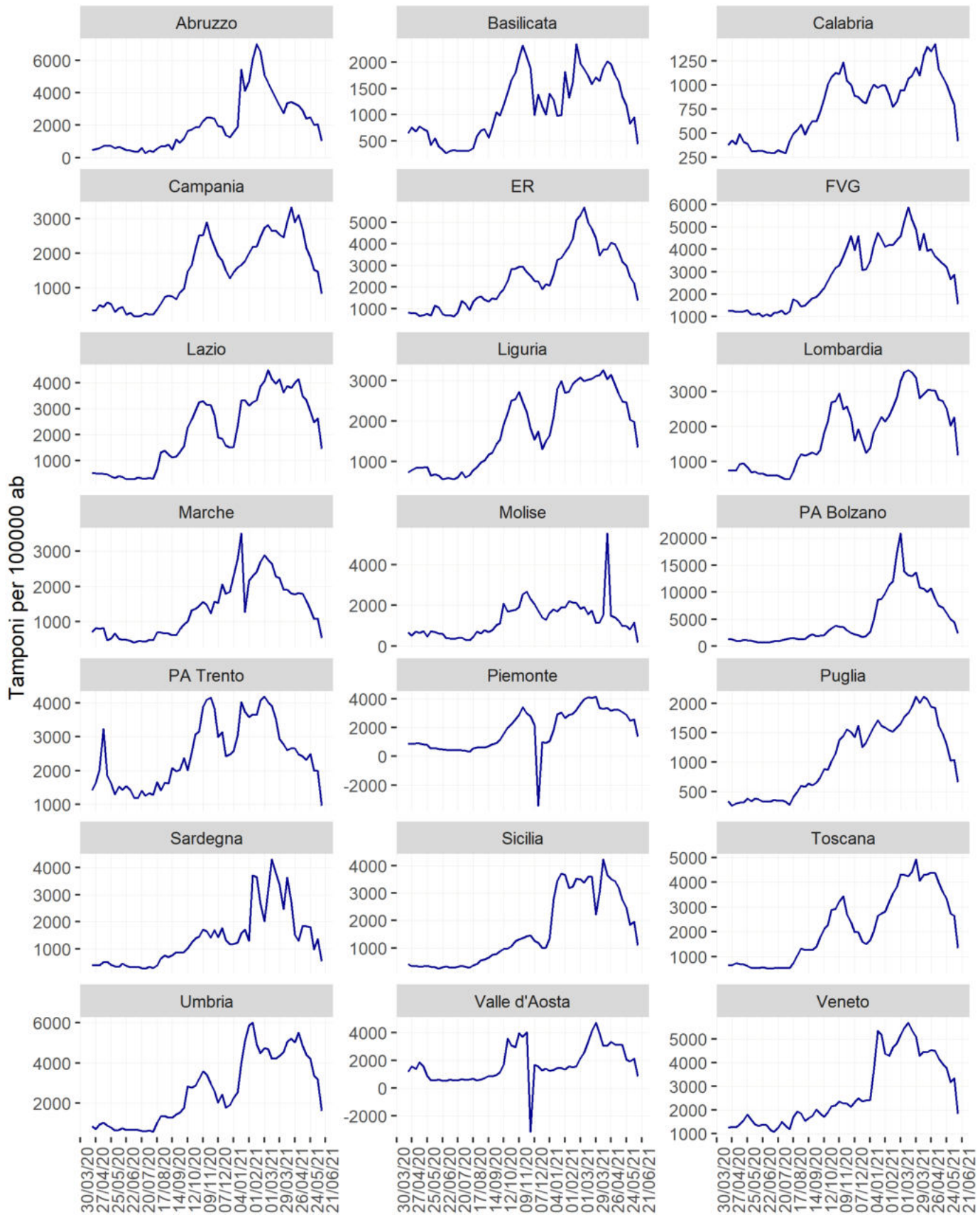
Totale casi / Casi testati



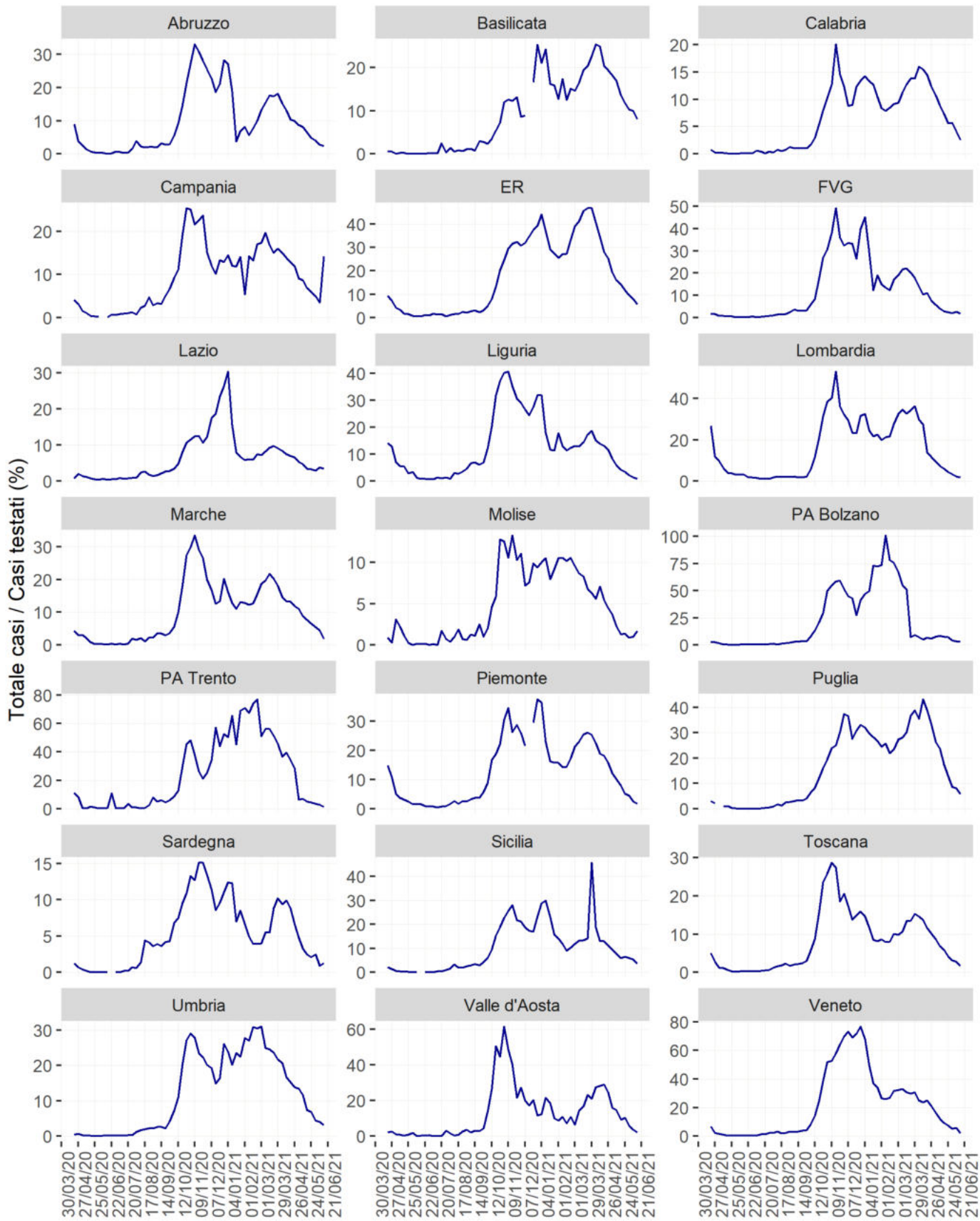
Totale casi / Tamponi



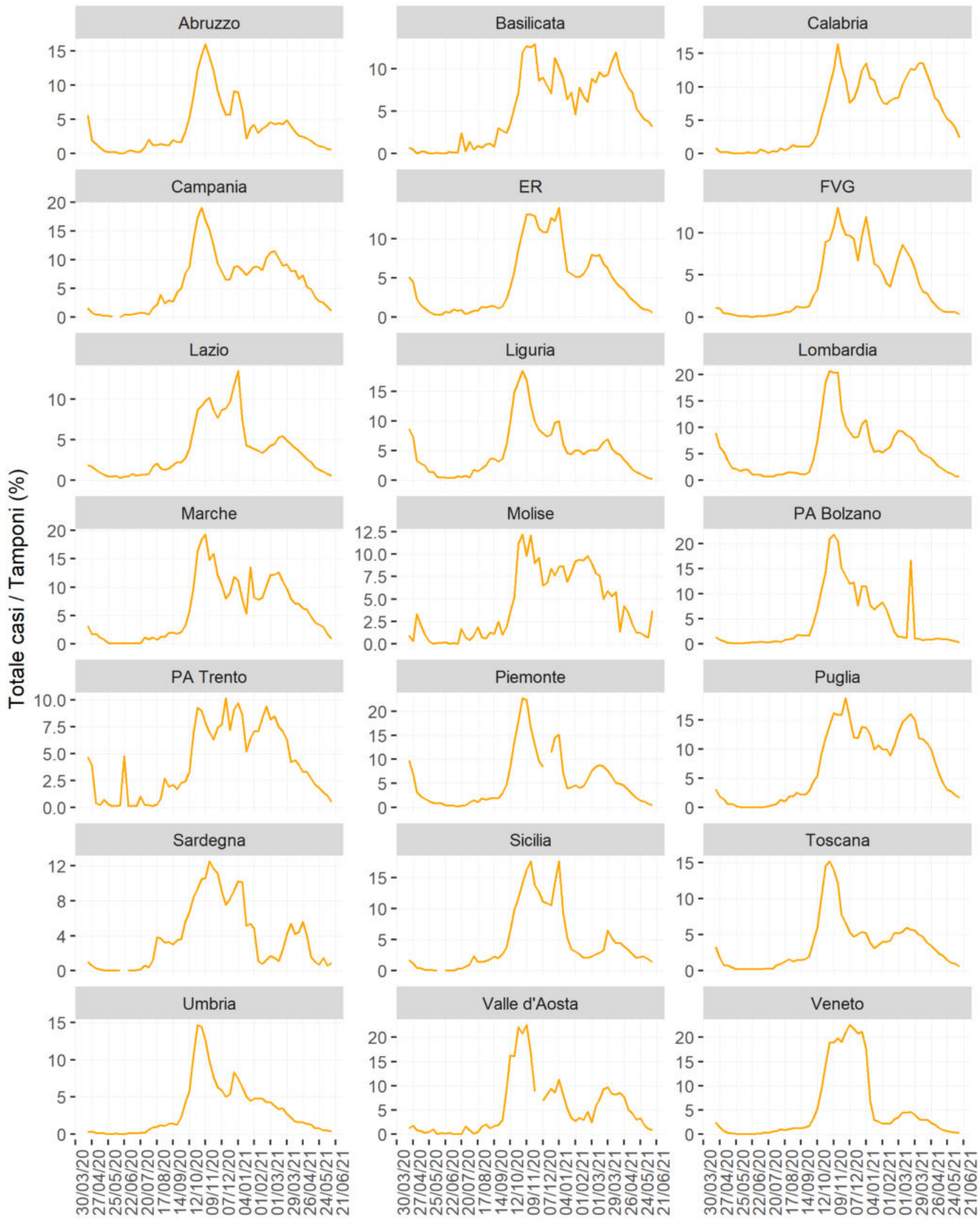
Tamponi per settimana per 100000 ab - per regione/PA



Totale casi / Casi testati - per regione/PA



Percentale positivita' (Totale casi / Tamponi) - per regione/PA





Al Ministro dello Sviluppo Economico

Gentile Presidente,

ritengo doveroso richiamare l'attenzione dei componenti del Comitato tecnico scientifico sull'urgenza di avviare ogni adempimento necessario a garantire la ripresa dell'attività degli esercizi del settore dell'intrattenimento danzante, a partire da discoteche e sale da ballo.

Si tratta di un comparto di assoluto rilievo per il numero estremamente elevato di operatori, che ha subito danni particolarmente consistenti con una caduta verticale del fatturato per le chiusure ininterrotte imposte a seguito dell'esplosione della pandemia COVID-19, praticamente senza soluzione di continuità.

Con la attenuazione delle misure di contenimento disposte dall'attuale Governo, in sostanza, questo settore risulta essere l'unico costretto ancora a non poter riprendere l'operatività. Ciò appare tanto più grave per l'imminente avvio della stagione estiva che, in assenza di prospettive di ripresa, rischia di determinare un ulteriore e probabilmente decisivo pregiudizio a danni degli operatori del settore.

Ulteriori ritardi al riguardo non risulterebbero giustificati per la possibilità di individuare e protocolli che, anche mediante l'utilizzo del passaporto vaccinale, il contenimento degli accessi e le attività di *testing*, possono permettere la riapertura degli esercizi del settore nella piena compatibilità con la tutela della salute di utenti e lavoratori.

Né si può trascurare il rischio che può determinarsi sotto il profilo delle opportunità di ripresa dell'intero comparto turistico per il vantaggio che altri Paesi, che abbiano già disposto la ripresa dell'attività delle imprese di settore, possano acquisire, soprattutto con riferimento al turismo giovanile.

Prof. Franco Locatelli

Coordinatore del Comitato Tecnico Scientifico

MINISTERO DELLA SALUTE

Roma RM



II.

Certo della sensibilità del Comitato alle istanze rappresentate, assicuro fin da ora la massima collaborazione del Ministero anche al fine di favorire un confronto costruttivo con gli operatori del settore.


Giancarlo Giorgetti

La misurazione della temperatura quale prevenzione dell'infezione da Covid 19 negli ambienti NON Sanitari.

D. Greco 13 Maggio 2021

Introduzione

Un sintomo sempre presente nell'infezione da Covid è il rialzo della temperatura corporea : è presente secondo Nasiri nell'84% di pazienti con infezione sintomatica da Covid 19 (1), quasi sempre i sintomi della malattia iniziano con un rialzo febbrile, spesso modesto, accompagnato da spossatezza, tosse ed altri sintomi minori. La malattia evolve in pochi giorni sia verso una forma severa o grave che verso una forma lieve autolimitante che guarisce in qualche giorno.

La persona infetta emette col respiro particelle acquose contenenti cellule epiteliali alcune delle quali contenenti virus Covid in duplicazione.

L'infettività, come per la maggioranza dei virus respiratori inizia 24-48 ore prima dei sintomi e perdura per tutta la durata della malattia.

Per ogni persona infetta che sviluppa sintomi v'è un'altra persona e mezza che ha una infezione asintomatica che si limita da sola.

Vi sono quindi persone che sono infettanti nelle prime fasi dei sintomi : hanno febbre superiore a 37,5 (la soglia internazionalmente accettata per lo screening) , ma si sentono in grado di muoversi liberamente ignorando la raccomandazione universale di non uscire da casa. Non sono note le dimensioni di questa popolazione, sia pure logica indurrebbe a stimare modesto il numero di persone che vanno in giro con febbre significativa.

In sintesi l'infezione da covid configura:

- una popolazione di infetti ed infettanti asintomatica e non intercettabile (secondo i dati Italiani circa i due terzi degli infetti (2) e secondo Oran il 70% (3).
- una popolazione con l'infezione in atto, ma non ancora con febbre sebbene già infettante quindi non intercettabile,
- una popolazione con sintomi che resta a casa o v'è in ospedale
- una popolazione di infetti con febbre significativa (sopra 37,5°), ma che insiste nella libera incosciente circolazione.

Quest'ultima è l'unica popolazione target dello screening con la misurazione senza contatto della febbre.

Intercettare questi ultimi e confinarli prontamente in isolamento potrebbe togliere dalla catena di trasmissione del virus una porzione , sia pur molto limitata di infettori (4,5).

E' questo l'obiettivo della misurazione della temperatura con termometri o termoscanner.

Ambienti diversi

E' necessario distinguere i diversi contesti ove lo screening della temperatura è applicato:

- L'ambito sanitario ove, per definizione, la prevalenza dell'infezione è più alta degli ambienti non sanitari, ma anche un ambiente ove il rischio di ingresso di un infettante è particolarmente grave sia per la circolazione intraospedaliera che per la presenza di pazienti particolarmente a rischio per l'infezione.
- Porti, stazioni ferroviarie di frontiera ed aeroporti: la possibilità di intercettare in un Paese un nuovo Covid o una sua variante proveniente da paesi ad alta endemia diventa particolarmente strategica anche davanti a strumenti di scarsa efficacia grazie al principio di precauzione.
- Ambienti pubblici quali edifici pubblici, negozi, mercati, case private, siti sportivi ecc insomma tutti i siti non appartenenti alle prime due categorie.

Determinanti della febbre

La febbre è un sintomo comune a molte patologie, in particolare è frequente in molte malattie infettive.

Numerosi fattori possono variare la presenza di febbre in un singolo momento aumentando le proporzioni di falsi negativi, ma anche di falsi positivi:

- la presenza di infetti asintomatici precedentemente discussa.
- il concetto di "temperatura corporea normale": la temperatura "normale" varia a seconda del distretto corporeo in cui è registrato (cioè, la temperatura rettale è tipicamente più alta di quella orale e timpanico (6)
- Una meta-analisi mostra che la temperatura negli anziani (cioè, ≥ 60 anni) è inferiore (ad es., diminuita di $\sim 0,2$ ° C) rispetto a giovani adulti (7)
- La temperatura media delle donne è superiore a quella degli uomini(8).
- Molte persone ai primi sintomi di febbre o generico malessere tendono ad assumere medicinali, in particolare antifebbrili, ancor più si sentono comunque costretti ad uscire da casa.
- La febbre è un sintomo biologico molto variabile nell'arco della giornata (febbre serotina, mattutina, ricorrente etcccc.) può quindi essere assente al momento della misurazione pur essendo la persona infetta.

- Molte malattie infettive hanno la febbre come uno dei sintomi precoci : la misurazione della temperatura non può certamente discriminare la natura etiologica della febbre ; di fatto recenti studi ci dicono che circa la metà delle febbri individuate da screening della temperatura è stata confermata come da Covid 19 (10)
- E' possibile avere febbre di natura non infettiva oppure un rialzo termico momentaneo dovuto ad uno sforzo anche emozionale.

La tecnica

La misurazione della temperatura a distanza si fa con diversi dispositivi: frontali, facciali, total body, al polso etcc, tutti capaci di misurare istantaneamente la temperatura corporea senza contatto con le superfici corporee.

Sono dispositivi affidabili e sensibili, capaci di stimare variazioni di decimi di grado e con obbiettivi vantaggi :

- Sono molto sensibili
- Non sono invasivi
- Offrono un risultato immediato
- Hanno un costo d'acquisto moderato e abbisognano di modesta manutenzione

Si tratta di strumenti elettronici la cui affidabilità della misurazione ha un fisiologico margine di errore. Recenti prove lo attestano :

i termometri periferici hanno una precisione che è spesso al di fuori del predefinito intervallo clinicamente accettabile (ad es. $\pm 0,5$ ° C) e la loro imprecisione è particolarmente elevata nell'utilizzo di dispositivi non convalidati (9) o durante il test di pazienti febbrili (10)

L'applicazione

Lo screening con termoscanter è stato ampiamente implementato negli ultimi dieci anni : principalmente quale screening di ingresso in porti ed aeroporti per persone provenienti da paesi colpiti da epidemie infettive.

In Italia è stato applicato in numerose occasioni : la Sars 2002, l'influenza aviaria, L'ebola, la Mers, la pandemia 2009 influenza suina, la Zika.

Oggi lo screening è applicato sistematicamente non solo in porti aeroporti e stazioni ferroviarie, ma anche all'ingresso di edifici pubblici, scuole, magazzini e super markets.

Purtroppo non è stato messo in opera un sistema di raccolta sistematica di dati che fornisse indicazioni di effectiveness : quanti casi di temperatura sopra i 37,5 ° sono stati rilevati e quanti di questi sono stati confermati come infetti da Covid19 nell'anno 2020 grazie alle (miliardi di) misurazioni effettuate ?.

Definizioni

Qualunque test di screening viene valutato in base a sensibilità e specificità del test diagnostico usato e quindi dei valori predittivi positivo e negativo del test.

Per **sensibilità** si intende la capacità di un test di individuare i veri positivi confermati con un test di riferimento standard.

La **specificità** è invece la capacità di un test di individuare i veri negativi rispetto ad un test di riferimento standard.

IL Valore Predittivo Positivo **VPP** esprime la probabilità che una persona positiva al test sia veramente ammalato

IL Valore Predittivo Negativo **VPN** esprime la probabilità che una persona negativa al test sia veramente sana.

Per **Prevalenza** puntuale intendiamo la proporzione di soggetti con quell'evento (la febbre nel nostro caso) nell'attimo in cui viene misurata la temperatura.

Efficacia

Non sono numerosi gli studi di valutazione dell'efficacia di questa misura di prevenzione, tuttavia, molto recentemente sono state pubblicate revisioni sistematiche della letteratura scientifica.

Una recente meta-analisi mostra una sensibilità e la specificità cumulative per la rilevazione della febbre dell'81% e del 92% per i dispositivi infrarossi portatili senza contatto (termometri e scanner di immagini termiche), che sono i dispositivi più utilizzati per lo screening della temperatura corporea massa (11).

Non mancano gli studi sull'efficacia dello screening (12,13,14,15,16,17,18): i risultati sono assolutamente univoci: mentre la sensibilità degli strumenti è elevata, la loro specificità è assolutamente molto bassa e quindi il Valore Predittivo Positivo VPP è vicino allo zero mentre elevato è il Valore Predittivo Negativo PPN.

L'applicazione sul campo sia in precedenti epidemie che sul covid19 ha dato risultati disarmanti: infinitesimale il numero di casi febbrili intercettati su molti milioni di misurazioni e molto piccola la proporzione di casi febbrili confermati quali infezioni da Covid19.

La Prevalenza

Come per qualunque screening il fattore decisivo per dimostrare l'efficacia dello screening, oltre a sensibilità e specificità è la prevalenza dell'evento che si vuol misurare: prevalenza difficile da stimare date le numerose variabili

precedentemente descritte : si tratta di stimare la prevalenza puntuale al momento della misurazione di febbre da Covid 19 in persone apparentemente sane.

La prevalenza dell'infezione da covid in persone sane è stata stimata anche in Italia da numerosi studi (19,20,21). La prevalenza di anticorpi anti covid 19 è stimata intorno all'1-2%% della popolazione studiata, mentre lo screening quotidiano per antigene eseguito su centinaia di migliaia di soggetti in gran parte sintomatici o appartenenti a contact tracing si attesta intorno al 3,4% dei testati.

Ben diversa la stima puntuale di soggetti sani con un'infezione febbrile in atto in un singolo momento di un singolo giorno: ad ora sembra soltanto possibile stimare che una proporzione (es. 10%) della prevalenza di anticorpi possa essere una stima verosimile: quindi uno o due soggetti per mille.

Un esercizio

Per rendere più chiara quest'ipotesi si presenta la tabella 1 :

Tab 1: stima di VPP e VPN su 100.000 misurazioni di temperatura e prevalenza infettanti del 2 per mille e sensibilità 81% e specificità 92%				
		Conferma		
		POSITIVI	NEGATIVI	TOTALE
Misura temp	POSITIVI	162	7984	8146
	NEGATIVI	38	91816	91854
	TOTALE	200	99800	100.000
		SENSIBILITA'		SPECIFICITA'
		0,81		0,92
	PREVALENZA	0,002	VPP	1,99
			VPN	100
		N.	%	
	falsi positivi	7984	98,01	
	falsi negativi	38	19	

Si assume la sensibilità e la specificità del 0,81 e 0,92 (11) e la prevalenza di febbrili da covid19 del 2 per mille su una popolazione di centomila soggetti screenati.

I termometri rilevano 8146 positivi, ma il 98,01% di questi, 7984, sono falsi positivi che sarebbero fermati e condotti ad un inutile test molecolare, perché, di fatto soltanto 162 sarebbero i veri positivi, una quota di questi comunque sarebbe stata più tardi intercettata dal sistema sanitario. Viceversa la stragrande maggioranza dei negativi al termometro sarebbero veri negativi.

Il valore predittivo positivo sarebbe del 1,99 % Cioè solo 2 positivi sarebbero intercettati su cento veri positivi : uno dei due avrebbe una febbre non covid (10).

La tabella 2 offre gli stessi calcoli al variare della prevalenza della febbre

Tab 2 : VPP e VPN in funzione della prevalenza puntuale di infettanti al momento della misurazione della temperatura su centomila persone		
prevalenza infettanti	Valore predittivo positivo %	Valore predittivo negativo%
0,001	1,0	100,0
0,002	2,0	100,0
0,003	3,0	99,9
0,005	4,8	99,9
0,01	9,3	99,8
0,02	17,1	99,6
0,03	23,8	99,4

Costi

La misurazione della febbre ha costi moderati : il costo dei termometri o degli scanners, il costo delle batterie o dell'energia elettrica, ma appare evidente, il maggior costo è quello del personale impiegato nella misurazione, in effetti uno o due addetti all'ingresso di edifici e negozi per 8-12 ore al giorno.

Inoltre ,per ogni ingresso deve essere prevista una procedura di triage per i positivi alla rilevazione (anche se in gran parte falsi positivi) : avviamento al tampone di conferma, isolamento etcc.

Un effetto collaterale della misurazione può essere il falso senso di sicurezza che la negatività può offrire alla persona.

Comunicazione

La misurazione della temperatura, nel nostro Paese, è un rito consolidato che la popolazione ha accettato da oltre un anno in modo disciplinato insieme al distanziamento sociale, all'igiene delle mani ed alle mascherine.

L'immediata rimozione di questa misura potrebbe favorire sfiducia nelle istituzioni che avrebbero imposto una misura improvvisamente rivelatasi inefficace.

Potrebbe innescarsi in una parte della popolazione una tendenza a ritenere inefficaci anche le altre misure di mitigazione.

Spontanea sorgerebbe la domanda sul perché si cambia una misura tenuta saldamente in atto per oltre un anno : non se ne poteva valutare l'efficacia prima ? Vi sono atti che hanno reso questa procedura obbligatoria, sono sbagliati ? vanno modificati ?

La procedura dovrebbe essere accompagnata da un'adeguata comunicazione che almeno tocchi i seguenti punti :

- La misurazione della temperatura era stata imposta sulla base di misure di precauzione già applicate in numerosi altri eventi epidemici internazionali (Ebola, Sars, Influenza suina)
- Studi di valutazione e meta analisi sull'efficacia di questa procedura sono stati pubblicati soltanto nei primi mesi del 2021.
- La diminuzione dell'incidenza del virus è frutto di una diminuzione della circolazione virale , quindi causa della minore prevalenza di punto di sintomi febbrili, di conseguenza dell' efficacia dello screening in questione.
- La crescente copertura vaccinale della popolazione rende molto più rara la probabilità che lo screening intercetti persone infettanti.
- L'autocontrollo domestico della temperatura ed il conseguente rimanere a casa se febbrile resta lo strumento ben più efficace dello screening.
- Le risorse impiegate nello screening potranno essere più utilmente impiegate nel controllo agli ingressi di lavaggio delle mani, indosso adeguato delle mascherine e distanziamento sociale.
- L'eliminazione del controllo della temperatura negli ambienti sociali non influenza minimamente l'obbligo del rigoroso mantenimento delle efficaci misure di mitigazione del rischio di contagio quale distanziamento sociale, mascherine ed igiene delle mani

Conclusioni

Le considerazioni precedenti offrono un giudizio impietoso sulla misurazione della temperatura quale prevenzione del Covid19 : è stata raccolta un'ampia evidenza scientifica che dimostra che nel tessuto sociale ordinario questa misura è inutile ed inefficace.

Nonostante sia una misura non invasiva è comunque una misura imposta alla persona con tacito consenso e con un impegno di risorse, quindi eticamente non accettabile semplicemente perché inefficace.

Nelle linee guida OMS ECDC e CDC la misura della temperatura quale componente delle attività di prevenzione dell'infezione da Covid 19 semplicemente non è nemmeno citata. Alcuni testi OMS ed ECDC della primavera 2020 ammettono la

possibilità che singoli stati adottino questa misura per l'ingresso nel Paese, quindi in porti ed aeroporti, pur sottolineano i pesanti limiti della procedura.

Si ritiene quindi utile escludere questa misura dagli ambienti sociali, mentre appare rispondente ad un generico principio di precauzione escludere il rischio sia pure limitato dell'ingresso di persone febbrili in ambienti sanitari, ove comunque è buona pratica evitare l'ingresso di persone in fase acuta di malattia febbrile, mantenendo questa procedura attiva per questi ambienti. Nello spirito di collaborazione internazionale la misurazione della temperatura sui passeggeri entranti nel nostro Paese deve essere mantenuta o rimossa grazie ad espliciti accordi (22).

Biblio

1. . Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, et al. COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:459.
2. ISS Rapporto di monitoraggio settimanale Covid 24 aprile 2021
3. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021 Jan 22:M20-6976. doi: 10.7326/M20-6976. Epub ahead of print.
4. Viswanathan M, Kahwati L, Jahn B, et al. Universal screening for SARS-CoV-2 infection: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD013718. 3.
5. Zhang J, Liu S, Zhu B. Fever screening methods in public places during the COVID-19 pandemic. *J Hosp Infect.* 2020 Nov 17:S0195-6701(20)30525-9. doi: 10.1016/j.jhin.2020.11.011. Epub ahead of print.
6. Sund-Levander M, Forsberg C, Wahren LK. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand J Caring Sci* 2002;16:122-8.
7. Geneva II, Cuzzo B, Fazili T, et al. Normal Body Temperature: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz032.
8. Diamond A, Lye CT, Prasad D, et al. One size does not fit all: Assuming the same normal body temperature for everyone is not justified. *PLoS One* 2021;16:e0245257
9. Ng DK, Chan CH, Chan EY, et al. A brief report on the normal range of forehead temperature as determined by noncontact, handheld, infrared thermometer. *Am J Infect Control* 2005;33:227-9.
10. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, et al. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:768-77.
11. Aggarwal N, Garg M, Dwarakanathan V, et al. Diagnostic accuracy of non-contact infrared thermometers and thermal scanners: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med* 2020;27:taaa193.
12. Khaksari, K., Nguyen, T., Hill, B. Y., Quang, T., Perrault, J., Gorti, V., ... & Gandjbakhche, A. H. (2021). Review of the efficacy of infrared thermography for screening infectious diseases with applications to COVID-19. *Journal of Medical Imaging*, 8(S1), 010901.
13. Bielecki, M., Cramer, G. A. G., Schlagenhaut, P., Buehrer, T. W., & Deuel, J. W. (2020). Body temperature screening to identify SARS-CoV-2 infected young adult travellers is ineffective. *Travel medicine and infectious disease*.

14. Gostic, K., Gomez, A. C., Mummah, R. O., Kucharski, A. J., & Lloyd-Smith, J. O. (2020). Estimated effectiveness of symptom and risk screening to prevent the spread of COVID-19. *Elife*, 9, e55570. Hsiao, S.
15. H., Chen, T. C., Chien, H. C., Yang, C. J., & Chen, Y. H. (2020). Measurement of body temperature to prevent pandemic COVID-19 in hospitals in Taiwan: repeated measurement is necessary. *Journal of Hospital Infection*, 105(2), 360-361
16. Dell'Isola, G. B., Cosentini, E., Canale, L., Ficco, G., & Dell'Isola, M. (2021). Noncontact Body Temperature Measurement: Uncertainty Evaluation and Screening Decision Rule to Prevent the Spread of COVID-19. *Sensors*, 21(2), 346
17. Mekjavic, I. B., & Tipton, M. J. (2020). Degrees of freedom: Limitations of infrared thermography for screening for Covid-19 and other infections. *Experimental physiology*.
18. Lippi, G., Mattiuzzi, C., & Henry, B. M. (2021). Is body temperature mass screening a reliable and safe option for preventing COVID-19 spread?. *Available at SSRN 3779727*.
19. Manski, C. F., & Molinari, F. (2021). Estimating the COVID-19 infection rate: Anatomy of an inference problem. *Journal of Econometrics*, 220(1), 181-192.
20. De Natale, G., Ricciardi, V., De Luca, G., De Natale, D., Di Meglio, G., Ferragamo, A., ... & Troise, C. (2020). The COVID-19 infection in Italy: a statistical study of an abnormally severe disease. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1564.
21. MINISTERO SALUTE indagine nazionale prevalenza anticorpi Covid 19
<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4998>
22. ECDC EASA COVID-19 Aviation Health Safety Protocol Operational guidelines for the management of air passengers and aviation personnel in relation to the COVID-19 pandemic Issue No: 02 — Issue date: 30/06/2020

Provvedimenti normativi

La misurazione della temperatura è citata in due provvedimenti normativi del Governo :

Il DPCM del 17-5-2020 ed il DPCM del 11-6-2020 (allegati 2 e 3)

Entrambi i documenti NON riportano nel testo la specifica misura della misurazione della Temperatura, ma entrambi sono dotati di rispettivamente 17 e 16 allegati in molti dei quali è citata questa misura per applicazione in specifiche situazioni ambientali.

Diversamente questa misura è citata come una possibilità (Si potrà misurare....) e talvolta come un obbligo (si deve o si dovrà....). talvolta infine come conditio per superare altri obblighi in situazioni difficili da adempiere (il distanziamento sociale).

Nell'allegata tabella (all 1) sono elencate gli allegati dei due provvedimenti (fino alla pag 3 quello del maggio 2020 e dalla 3 alla 9 quello del giugno 2020) : per ciascun provvedimento è precisata la presenza o meno della indicazione sulla misurazione della temperatura che , ove presente viene testualmente riportata a fianco.

L'abolizione di questo strumento, solo per gli ambienti civili escludendo gli ambienti sanitari e gli spazi aeroportuali, dovrà avvalersi di un equivalente strumento giuridico.

All 1 : Ricerca indicazioni sulla misurazione della temperatura - D.P.C.M. 17-5-2020

Disposizioni attuative del decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, recante misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19, e del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, recante ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19.

Pubblicato nella Gazz. Uff. 17 maggio 2020, n. 126

Articolo o Allegato	Denominazione	“misurazione della temperatura”	Testo riportato
Art 4 comma 2	Disposizioni in materia di ingresso in Italia	Presente	I vettori e gli armatori acquisiscono e verificano prima dell'imbarco la documentazione di cui al comma 1, provvedendo alla misurazione della temperatura dei singoli passeggeri e vietando l'imbarco se manifestano uno stato febbrile
Art 5 comma 3	Transiti e soggiorni di breve durata in Italia	Presente	I vettori e gli armatori acquisiscono e verificano prima dell'imbarco la documentazione di cui al comma 1, provvedendo alla misurazione della temperatura dei singoli passeggeri e vietando l'imbarco se manifestano uno stato febbrile o nel caso in cui la predetta documentazione non sia completa.
Allegato 1	Protocollo con la Conferenza Episcopale Italiana circa la ripresa delle celebrazioni con il popolo	Non presente	
Allegato 2	Protocollo con le Comunità ebraiche italiane	Non presente	
Allegato 3	Protocollo con le Chiese Protestanti, Evangeliche, Anglicane	Non presente	
Allegato 4	Protocollo con le Comunità ortodosse	Non presente	
Allegato 5	Protocollo con le Comunità Induista, Buddista (Unione Buddista e Soka Gakkai), Baha'i e Sikk	Non presente	
Allegato 6	Protocollo con le Comunità Islamiche	Non presente	
Allegato 7	Protocollo con la Comunità della Chiesa di Gesù Cristo dei Santi degli ultimi giorni	Non presente	
Allegato 8	Linee guida per la gestione in sicurezza di opportunità organizzate di socialità e gioco per bambini e adolescenti nella fase 2 dell'emergenza covid-19	Presente	<p>2. Attività organizzate per i bambini di età superiore ai 3 anni e gli adolescenti, con la presenza di operatori addetti alla loro conduzione, nel contesto di parchi e giardini o luoghi simili (fattorie didattiche, ecc.). Decorrenza: dal 18 maggio 2020 e per il periodo estivo</p> <p>2.8 Triage in accoglienza La procedura di triage deve prevedere in particolare le seguenti verifiche alternativamente: 1) 2) dopo aver igienizzato le mani, verifica della temperatura corporea con rilevatore di temperatura corporea o termometro senza contatto, ...</p>

			<p>3 Attività ludico-ricreative - centri estivi per i bambini di età superiore a 3 anni e gli adolescenti con la presenza di operatori addetti alla loro conduzione utilizzando le potenzialità di accoglienza di spazi per l'infanzia e delle scuole o altri ambienti similari (ludoteche, centri per famiglie, oratori, ecc.). Decorrenza: da giugno 2020 e per il periodo estivo</p> <p>3.8 Triage in accoglienza La procedura di triage deve prevedere in particolare le seguenti verifiche alternativamente: 1); 2) dopo aver igienizzato le mani, verifica della temperatura corporea con rilevatore di temperatura corporea o termometro senza contatto</p>
Allegato 9	Spettacoli dal vivo e cinema	Presente	2. Misurazione della temperatura corporea agli spettatori, agli artisti, alle maestranze e a ogni altro lavoratore nel luogo dove si tiene lo spettacolo caso di temperatura > 37,5 °C
Allegato 10	Criteri per Protocolli di settore elaborati dal Comitato tecnico-scientifico in data 15 maggio 2020	Non presente	
Allegato 11	Misure per gli esercizi commerciali	Non presente	
Allegato 12	Protocollo condiviso di regolamentazione delle misure per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus Covid-19 negli ambienti di lavoro fra il Governo e le parti sociali	Presente	2-MODALITA' DI INGRESSO IN AZIENDA Il personale, prima dell'accesso al luogo di lavoro potrà essere sottoposto al controllo della temperatura corporea . Se tale temperatura risulterà superiore ai 37,5°, non sarà consentito l'accesso
Allegato 13	Protocollo condiviso di regolamentazione per il contenimento della diffusione del COVID-19 nei cantieri	Presente	1 INFORMAZIONE In particolare, le informazioni riguardano i seguenti obblighi: il personale, prima dell'accesso al cantiere dovrà essere sottoposto al controllo della temperatura corporea . Se tale temperatura risulterà superiore ai 37,5°, non sarà consentito l'accesso cantiere.....
Allegato 14	Vedi, ora, il <i>D.P.C.M. 11 giugno 2020</i> le cui disposizioni si applicano in sostituzione di quelle del presente provvedimento, ai sensi di quanto disposto dall' <i>art. 11, comma 1, del medesimo D.P.C.M. 11 giugno 2020</i> . Protocollo condiviso di regolamentazione per il contenimento della diffusione del COVID-19 nel settore del trasporto e della logistica	Presente I luoghi strategici per la funzionalità del sistema (sale operative, sale ACC, sale di controllo ecc) devono preferibilmente essere dotati di rilevatori di temperatura attraverso dispositivi automatizzati.
Allegato 15	Linee guida per l'informazione agli utenti e le modalità organizzative per il contenimento della diffusione del covid-19 in materia di trasporto pubblico	Presente	a) Misure di carattere generale per il contenimento del contagio da covid-19 Vanno previste misure per la gestione dei passeggeri e degli operatori nel caso in cui sia accertata una temperatura corporea superiore a 37,5° C Nelle principali stazioni:

			ai gate, dove presenti, raccomandabili controlli della temperatura corporea;
Allegato 16	Misure igienico-sanitarie	Non presente	
Allegato 17	Linee guida per la riapertura delle attività economiche e produttive della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome del 16 maggio 2020	Presente	<p>RISTORAZIONE* ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura >37,5°C</p> <p>ATTIVITÀ TURISTICHE (STABILIMENTI BALNEARI E SPIAGGE) ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>STRUTTURE RICETTIVE ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>SERVIZI ALLA PERSONA (ACCONCIATORI ED ESTETISTI) ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>COMMERCIO AL DETTAGLIO ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>UFFICI APERTI AL PUBBLICO ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>PISCINE ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>PALESTRE ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>MUSEI, ARCHIVI E BIBLIOTECHE ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p>

Ricerca indicazioni sulla misurazione della temperatura - D.P.C.M. 11-6-2020

Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, recante misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19, e del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, recante ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19.

Articolo o Allegato	Denominazione	“misurazione della temperatura”	Testo riportato
Art 4 comma 2	Disposizioni in materia di ingresso in Italia	Presente	I vettori e gli armatori acquisiscono e verificano prima dell'imbarco la documentazione di cui al comma 1, provvedendo alla misurazione della temperatura dei singoli passeggeri e vietando l'imbarco se manifestano uno stato febbrile
Art 5 comma 3	Transiti e soggiorni di breve durata in Italia	Presente	I vettori e gli armatori acquisiscono e verificano prima dell'imbarco la documentazione di cui al comma 1, provvedendo alla misurazione della temperatura dei singoli passeggeri e vietando l'imbarco se manifestano uno stato febbrile o nel caso in cui la predetta documentazione non sia completa.
Allegato 1	Protocollo con la Conferenza Episcopale Italiana circa la ripresa delle celebrazioni con il popolo	Non presente	
Allegato 2	Protocollo con le Comunità ebraiche italiane	Non presente	
Allegato 3	Protocollo con le Chiese Protestanti, Evangeliche, Anglicane	Non presente	
Allegato 4	Protocollo con le Comunità ortodosse	Non presente	
Allegato 5	Protocollo con le Comunità Induista, Buddista (Unione Buddista e Soka Gakkai), Baha'i e Sikk	Non presente	
Allegato 6	Protocollo con le Comunità Islamiche	Non presente	
Allegato 7	Protocollo con la Comunità della Chiesa di Gesù Cristo dei Santi degli ultimi giorni	Non presente	
Allegato 8	<p>Linee guida per la gestione in sicurezza di opportunità organizzate di socialità e gioco per bambini ed adolescenti nella fase 2 dell'emergenza covid-19</p> <p>Nuove opportunità per garantire ai bambini ed agli adolescenti l'esercizio del diritto alla socialità ed al gioco</p>	Presente	<p>2. Attività ludico-ricreative, di educazione non formale e attività sperimentali di educazione all'aperto (in inglese, outdoor education) per bambini e adolescenti di età 0-17 anni, con la presenza di operatori, educatori o animatori addetti alla loro conduzione, utilizzando le potenzialità di accoglienza di nidi e spazi per l'infanzia, scuole, altri ambienti simili ed aree verdi</p> <p>Garantire la sicurezza del pernottamento</p> <p>... 2) periodicamente deve essere misurata la temperatura corporea. Il gestore definisce la periodicità di tali misurazioni;</p> <p>....</p> <p>Protocollo per la prima accoglienza</p> <p>3) l'operatore, educatore o animatore addetto all'accoglienza deve misurare la temperatura dell'iscritto o del membro del personale, dopo</p>

			<p>aver igienizzato le mani, con rilevatore di temperatura corporea o termometro senza contatto...</p> <p>Protocollo per l'accoglienza giornaliera, successiva al primo ingresso ... 3) l'operatore, educatore o animatore addetto all'accoglienza deve misurare la temperatura dell'iscritto o del membro del personale, dopo aver igienizzato le mani, con rilevatore di temperatura corporea o termometro senza contatto...</p> <p>Protocollo per le verifiche giornaliere in caso di pernottamento, successive al primo ingresso 1) l'operatore, educatore o animatore addetto all'accoglienza deve misurare la temperatura dell'iscritto o del membro del personale, dopo aver igienizzato le mani, con rilevatore di temperatura corporea o termometro senza contatto. ...</p>
<p>Allegato 9</p>	<p>Linee guida per la riapertura delle Attività Economiche, Produttive e Ricreative della Conferenza delle Regioni e delle province autonome del 9 luglio 2020</p>	<p>Presente</p>	<p>RISTORAZIONE* ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura >37,5°C</p> <p>ATTIVITÀ TURISTICHE (stabilimenti balneari e spiagge) ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>ATTIVITÀ RICETTIVE ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>SERVIZI ALLA PERSONA (acconciatori, estetisti e tatuatori) ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>COMMERCIO AL DETTAGLIO ... In particolare modo per supermercati e centri commerciali, potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>UFFICI APERTI AL PUBBLICO ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>PISCINE ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p> <p>PALESTRE ... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.</p>

MUSEI, ARCHIVI E BIBLIOTECHE

... Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.

ATTIVITÀ FISICA ALL'APERTO

Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura >37,5°C.

**NOLEGGIO VEICOLI E ALTRE
ATTREZZATURE**

È raccomandata la rilevazione della temperatura corporea al momento dell'accesso presso la struttura commerciale ove avviene il servizio di noleggio.

CIRCOLI CULTURALI E RICREATIVI

Potrà essere rilevata la temperatura corporea all'ingresso, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.

FORMAZIONE PROFESSIONALE

Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in aula o alla sede dell'attività formativa in caso di temperatura > 37,5 °C.

CINEMA E SPETTACOLI DAL VIVO

Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5°C.

**PARCHI TEMATICI E DI
DIVERTIMENTO**

Potrà essere rilevata la temperatura corporea, soprattutto nei parchi dove è previsto l'afflusso contemporaneo di molte persone, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C.

SAGRE E FIERE LOCALI

Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5°C.

**STRUTTURE TERMALI E CENTRI
BENESSERE**

Prima dell'accesso alle strutture termali o centri benessere, potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5 °C. Per i pazienti, la misurazione

			<p>viene effettuata nel corso della visita medica di accettazione.</p> <p>PROFESSIONI DELLA MONTAGNA (guide alpine e maestri di sci) Prima dell'inizio delle attività giornaliere i partecipanti ai corsi di abilitazione tecnica all'esercizio della professione ed aggiornamento professionale potrà essere rilevata la temperatura.</p> <p>CONGRESSI E GRANDI EVENTI FIERISTICI Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5°C.</p> <p>SALE SLOT, SALE GIOCHI, SALE BINGO E SALE SCOMMESSE Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5°C.</p> <p>DISCOTECHE Potrà essere rilevata la temperatura corporea, impedendo l'accesso in caso di temperatura > 37,5°C.</p>
Allegato 10	Criteri per Protocolli di settore elaborati dal Comitato tecnico-scientifico in data 15 maggio 2020	Non presente	
Allegato 11	Misure per gli esercizi commerciali	Non presente	
Allegato 12	Protocollo condiviso di regolamentazione delle misure per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus Covid-19 negli ambienti di lavoro fra il Governo e le parti sociali	Presente	2-MODALITA' DI INGRESSO IN AZIENDA Il personale, prima dell'accesso al luogo di lavoro potrà essere sottoposto al controllo della temperatura corporea. Se tale temperatura risulterà superiore ai 37,5°, non sarà consentito l'accesso ai luoghi di lavoro.
Allegato 13	Protocollo condiviso di regolamentazione per il contenimento della diffusione del COVID-19 nei cantieri	Presente	1 INFORMAZIONE In particolare, le informazioni riguardano i seguenti obblighi: <ul style="list-style-type: none"> • il personale, prima dell'accesso al cantiere dovrà essere sottoposto al controllo della temperatura corporea. Se tale temperatura risulterà superiore ai 37,5°, non sarà consentito l'accesso al cantiere.
Allegato 14	Protocollo condiviso di regolamentazione per il contenimento della diffusione del COVID-19 nel settore del trasporto e della logistica	Presente	I luoghi strategici per la funzionalità del sistema (sale

			operative, sale ACC, sale di controllo ecc) devono preferibilmente essere dotati di rilevatori di temperatura attraverso dispositivi automatizzati.
Allegato 15	Linee guida per l'informazione agli utenti e le modalità organizzative per il contenimento della diffusione del covid-19 in materia di trasporto pubblico	Presente	<p>SETTORE AEREO</p> <p>... prevedendo in particolare la misurazione della temperatura prima dell'accesso all'aeromobile e vietando la salita a bordo in caso di temperatura superiore a 37,5 °C;</p> <p>....</p> <p>introduzione di termo-scanner per i passeggeri sia in arrivo che in partenza, secondo modalità da determinarsi di comune accordo tra gestori e vettori nei grandi hub aeroportuali. In linea di massima, potrebbero comunque prevedersi controlli della temperatura all'ingresso dei filtri di sicurezza o al terminal d'imbarco, per le partenze, ed alla discesa dall'aereo per gli arrivi in tutti gli aeroporti.</p> <p>SETTORE DEL TRASPORTO PUBBLICO FUNIVIARIO (FUNIVIE, FUNICOLARI E SEGGIOVIE)</p> <p>Sui sistemi di trasporto o veicoli chiusi: E' consentita la deroga al distanziamento di un metro purché sia misurata la temperatura ai passeggeri prima dell'accesso e gli stessi</p> <p>SETTORE FERROVIARIO</p> <p>Nelle principali stazioni: ... • ai gate, dove presenti, raccomandabili controlli della temperatura corporea;</p> <p>Sui treni a lunga percorrenza (con prenotazione online): ... previsione obbligatoria, nelle stazioni di partenza dei treni ad Alta Velocità di ingressi dedicati per l'accesso ai treni AV e agli IC al fine di procedere alla misurazione della temperatura corporea da effettuarsi prima dell'accesso al treno. Nel caso in cui sia rilevata una temperatura corporea superiore a 37,5 C non sarà consentita la salita a bordo treno.</p> <p>... E' consentito derogare al distanziamento interpersonale di un metro, a bordo dei treni a lunga percorrenza, nei casi in cui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'aria a bordo venga rinnovata sia mediante l'impianto di climatizzazione sia mediante l'apertura delle porte esterne alle fermate, i flussi siano

		<p>verticali e siano adottate procedure al fine di garantire che le porte di salita e discesa dei viaggiatori permangano aperte durante le soste programmate nelle stazioni, nonché nel caso in cui siano adottati specifici protocolli di sicurezza sanitaria, prevedendo in particolare la misurazione, a cura del Gestore, della temperatura in stazione prima dell'accesso al treno e vietando la salita a bordo in caso di temperatura superiore a 37,5 °C;</p> <p>ALTRI SERVIZI</p> <p>Per i servizi con autobus non di linea (NCC) e autorizzati (linee commerciali) a media e lunga percorrenza, nonché per i servizi di trasporto pubblico locale extraurbano, ferme restando le regole già prevista circa la verticalizzazione delle sedute, il ricambio dell'aria etc, è possibile la deroga al distanziamento interpersonale di un metro purché:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sia prevista la misurazione della temperatura per gli utenti prima della salita a bordo del veicolo;

Valutare se intervenire anche laddove sia richiesta autocertificazione in cui attesta di non accusare sintomi riconducibili al COVID-19 quali, a titolo esemplificativo, temperatura corporea superiore a 37,5°C

FrP

Roma, 26 Maggio 2021

Oggetto: parere sulla opportunità di utilizzare la misurazione della temperatura quale prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 negli ambienti NON Sanitari

La misurazione della temperatura, attraverso termometri o termoscanner, è una delle misure di prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 che viene frequentemente utilizzata in diversi contesti con lo scopo di identificare soggetti che, attraverso la loro infettività potrebbero contribuire alla trasmissione del virus.

Lo screening con termoscanner è stato ampiamente implementato negli ultimi dieci anni, principalmente quale screening di ingresso in porti ed aeroporti per persone provenienti da paesi colpiti da epidemie infettive (ad esempio per SARS, influenza aviaria, ebola, MERS, pandemia da influenza suina, Zika)

Tale misura è attualmente presente in molti protocolli per la prevenzione di infezioni da SARS-CoV-2 sia in ambito lavorativo, commerciale, ludico-ricreativo, ma anche sanitario. Non è presente in ambito scolastico se non come raccomandazione di misurare la temperatura autonomamente con i termometri in proprio possesso prima di recarsi nell'ambiente educativo.

In questo scenario di diminuita circolazione virale e di disponibilità di maggiori conoscenze scientifiche si pone il quesito sulla opportunità di utilizzare la misurazione della temperatura quale prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2.

A questo scopo sono stati preparati due documenti che analizzano le evidenze disponibili sia pure con metodologie diverse, sulla suddetta materia.

Il Documento preparato dal Dr. Greco, riporta una revisione non sistematica delle conoscenze sulle tecniche utilizzate per lo screening della temperatura, la applicazione prima e durante la pandemia da SARS-CoV-2, una analisi degli studi su sensibilità specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo e quindi sull'efficacia di questa misura al variare della prevalenza, considerazioni sui costi di questa misura e considerazioni sulla eventuale modifica alla strategia dell'uso di questa misura di prevenzione.

Il documento (allegato 1) giunge alla conclusione che l'evidenza scientifica attuale non mostra evidenze tali a giustificare l'uso negli ambienti non sanitari, in linea con le conclusioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e della Agenzia Europea per la prevenzione e controllo delle malattie infettive (ECDC – Stoccolma) sebbene riportino che tale misura di prevenzione venga usata all'ingresso in alcuni paesi, ma che tale misura non sembra efficace nel ritardare o mitigare la trasmissione locale.

Il Centro Nazionale di Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità ha preparato una revisione sistematica rapida della letteratura (allegato 2) sulla "Accuratezza diagnostica dello screening di massa della temperatura corporea nella popolazione esposta a SARS-CoV-2 utilizzando sistemi di rilevazione non a contatto" con lo scopo di Valutare l'accuratezza diagnostica dei dispositivi di misurazione della temperatura non a contatto per lo screening di massa (es aeroporti, porti, valichi di frontiera, ingressi in luoghi pubblici) dell'infezione da SARS-CoV-2. Per la redazione di questa revisione sono state seguite le linee guida della Cochrane Rapid Reviews Interim (Garritty et al., 2021) e il Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses of Diagnostic

Test Accuracy Studies per gli studi di accuratezza diagnostici (McInnes et al., 2018), valutando la qualità complessiva delle prove disponibili per gli esiti principali utilizzando i criteri GRADE.

La revisione rapida ha tuttavia analizzato sia la accuratezza diagnostica per identificare la febbre in pazienti esposti all'infezione da SARS-CoV2, sia l'accuratezza diagnostica nell'identificare pazienti affetti da SARS-CoV2. Tale revisione giunge alla conclusione che non sono emerse evidenze convincenti a favore dell'uso dei dispositivi di misurazione della temperatura non a contatto per finalità di screening in contesti non sanitari nell'ambito della pandemia COVID-19. I valori di sensibilità e specificità riscontrati e i relativi likelihood ratios, per effetto delle caratteristiche intrinseche dei test, la variabilità degli standard di riferimento e delle modalità di misurazione indicano una insoddisfacente performance nell'escludere la febbre e ancor più nell'individuare in modo efficace i pazienti affetti da COVID – 19, anche alla luce della prevalenza molto variabile di febbre nei casi di COVID-19 e di dati riportati da una revisione sistematica (Struyf et al., 2020).

In conclusione le evidenze scientifiche disponibili e aggiornate non supportano la necessità del mantenimento della misura della rilevazione della temperatura per prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 negli ambienti NON sanitari. La eventuale cancellazione di tale misura deve essere accompagnata da una attenta campagna di comunicazione che tenga in considerazione che la misura era stata attivata sulla base di esperienze precedenti anche con malattie con differenti periodi di infettività, la disponibilità di nuove conoscenze sulla limitata efficacia di questa procedura, la diminuita circolazione virale che rende questa misura ancora meno efficace nel identificare eventuali soggetti malati infettanti, la necessità di monitorare il proprio stato di salute a domicilio, la presenza di altre misure di prevenzione più efficaci quali quale distanziamento sociale, mascherine ed igiene delle mani.

Quesito della Presidenza ISS: condurre una revisione sistematica della letteratura a partire dalla nota di Donato Greco del 13 maggio 2021 “La misurazione della temperatura quale prevenzione dell’infezione da Covid 19 negli ambienti NON Sanitari”.

Accuratezza diagnostica dello screening di massa della temperatura corporea nella popolazione esposta a SARS-CoV-2 utilizzando sistemi di rilevazione non a contatto: revisione sistematica rapida della letteratura.

Background

La febbre è uno dei sintomi più comuni di COVID-19, presente nell'83% dei pazienti con COVID-19 sintomatica (Nasiri et al., 2020). Lo screening della temperatura è stato quindi proposto come requisito per l'accesso ad aree controllate in molti Paesi (Dell'Isola et al., 2021), inclusa l'Italia (DPCM): l'obiettivo è individuare i soggetti infetti da SARS-CoV-2 in modo da ridurre la trasmissione e la circolazione virali. Recenti evidenze attestano che i termometri periferici hanno un'accuratezza che è spesso al di fuori dell'intervallo predefinito clinicamente accettabile ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) e la loro imprecisione è particolarmente elevata utilizzando dispositivi non validati (Ng et al., 2005) o in caso di pazienti febbrili [(Niven et al., 2015). Una recente meta-analisi ha rivelato che 1) la sensibilità e la specificità per il rilevamento della febbre erano dell'81% e del 92% sia per i termometri portatili a infrarossi senza contatto che per gli scanner di immagini termiche, i due dispositivi più utilizzati per scopi di misurazione di massa della temperatura corporea; 2) sono associati al 20% di falsi negativi, che si traduce nel rischio che oltre un quinto dei pazienti febbrili COVID-19 possa non essere identificato facendo affidamento solo su questa tecnica; 3) lo screening termico aveva un valore predittivo positivo basso, soprattutto nella fase iniziale di un'epidemia, mentre il valore predittivo negativo (NPV) ha continuato ad essere alto anche nelle fasi successive e in pandemia (Aggarwal et al., 2020). L'accuratezza diagnostica dello screening termico rilevamento della febbre può variare con le caratteristiche del soggetto, impostazioni dello strumento, test indice e standard di riferimento utilizzato e la sua efficacia durante una pandemia dipenderà da diversi fattori tra cui: (a) l'accuratezza diagnostica dei dispositivi per il rilevamento della febbre e (b) la prevalenza della febbre negli individui infetti (Aggarwal et al., 2020), lo strumento di misura; (c) la sede corporea; (d) la procedura; (e) la temperatura ambientale; (f) l'uso di farmaci che abbassano la febbre o aumentano la temperatura corporea (g), (h) l'attività fisica (es. la corsa) (Dell'Isola, 2021). Di fatto, la percentuale di soggetti con infezione da SARS-CoV-2 che rimane asintomatica fino alla negativizzazione del test molecolare SARS-CoV-2 risultava superiore al 70% in una meta-analisi (Oran and Topol, 2020).

È possibile utilizzare dispositivi di screening della temperatura senza contatto per misurare la temperatura cutanea come surrogato della temperatura interna. Essi sono dotati di sensori a infrarossi (IR) che misurano rapidamente la temperatura superficiale senza entrare in contatto con la pelle. La loro velocità di misurazione e la comodità di non doverli sterilizzare dopo ogni utilizzo li rende adatti all'uso in situazioni in cui è richiesto lo screening della temperatura di massa. Svariate tecnologie sono in fase di sviluppo, o nelle prime fasi di utilizzo, per lo screening della temperatura di massa:

- Termometro IR portatile: fornisce una risposta rapida. I luoghi degli studi inclusi erano l'ospedale e l'aeroporto e lo standard di riferimento era il termometro timpanico. Uno studio diagnostico di coorte ha riscontrato una sensibilità molto bassa (29,4%) ma un'elevata specificità (96,8%) (CADTH, 2020).
- Termometri cutanei a infrarossi (setting sanitario): in studi diagnostici di coorte riportati in una revisione (CADTH, 2020), la sensibilità variava da molto bassa (24%) ad alta (93%), indicando una capacità da scarsa a eccellente di rilevare la febbre. Tuttavia, i dati di specificità non sono stati riportati. Gli standard di riferimento erano il termometro orale e timpanico.
- Termo-camere a infrarossi: in una recente revisione (CADTH, 2020), gli studi di coorte diagnostici inclusi, la sensibilità riportata per le termo-camere IR variava da discreta (57%) a buona (91%). Al contrario, alcuni studi caso-controllo hanno riportato un range di sensibilità elevata (88% -93%). Inoltre, in un ambiente caldo, la precisione della telecamera era molto inferiore e non correlava bene con un termometro timpanico rispetto a quando veniva utilizzata in un ambiente freddo. -Tutti gli studi sono stati condotti in strutture sanitarie e gli standard di riferimento erano termometri orali, timpanici o ascellari

Scopo della rapid systematic review

Valutare l'accuratezza diagnostica dei dispositivi di misurazione della temperatura non a contatto per lo screening di massa (es aeroporti, porti, valichi di frontiera, ingressi in luoghi pubblici) dell'infezione da SARS-CoV-2.

Domande di ricerca

1. Qual è l'accuratezza diagnostica dei termometri a infrarossi non a contatto/termo scanner per lo screening di massa della temperatura corporea nella popolazione esposta a SARS-CoV-2?
2. Qual è l'accuratezza diagnostica dello screening di massa della temperatura corporea con termometri a infrarossi non a contatto/termo scanner nell'identificare i positivi al SARS-CoV-2?

Materiali e Metodi

Per la redazione di questa revisione sono state seguite le linee guida della Cochrane Rapid Reviews Interim (Garrity et al., 2021) e il Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses of Diagnostic Test Accuracy Studies per gli studi di accuratezza diagnostici (McInnes et al., 2018).

Criteri d'inclusione:

Tipo di studi: studi randomizzati e controllati (RCT) e non randomizzati. Sono stati esclusi articoli non originali (es. lettere, recensioni, editoriali, articoli di conferenze) e studi di *modeling*. Inoltre, sono state selezionate le referenze delle pubblicazioni pertinenti e incluse all'occorrenza.

Popolazione: popolazione sottoposta a screening per SARS-CoV-2

Test indice: misurazione della temperatura corporea con termometri a infrarossi non a contatto/termo scanner.

Popolazione target: per essere eleggibili gli studi dovevano effettuare screening di massa offerti a tutti indipendentemente dallo stato di rischio degli individui. I soggetti con un'infezione confermata da SARS-CoV-2 non rientrano nell'ambito di questa revisione.

Standard di riferimento: termometri a contatto

Outcomes:

- Accuratezza diagnostica nel rilevare la febbre: sensibilità, specificità, likelihood ratio del test positivo positivo, likelihood ratio del test negativo, area sotto la curva caratteristica operativa del ricevitore.
- Accuratezza nell'identificare attraverso il test termometrico i positivi al test diagnostico RT-PCR per SARS-CoV 2

Ricerca bibliografica

Sono state ricercate le seguenti fonti: Medline, Embase, Scopus, SciSearch, and the Cochrane Library senza limiti temporali fino al 14 Maggio 2021. In Appendice A è possibile trovare tutta la strategia di ricerca. Inoltre, sono stati controllati i portali sul COVID-19: EPPI-centre, COVID-19 Open Research Dataset (CORD-19), gli studi in corso in Clinical- Trials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>), e la letteratura grigia in medRxiv. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca. Per i dettagli si rimanda all'Appendice A.

Screening e selezione degli studi

Un primo screening dei titoli e degli abstract, individuati attraverso le ricerche bibliografiche, è stato effettuato da due autori (DC, LI) separatamente. Gli studi potenzialmente rilevanti sono stati acquisiti in full text e valutati per verificare la rispondenza ai criteri di inclusione. L'elenco degli studi esclusi con i motivi dell'esclusione sono forniti in Appendice B.

Estrazione e gestione dei dati

Due ricercatori (SG, GC) hanno estratto indipendentemente i dati dagli studi, qualsiasi discordanza è stata risolta attraverso una discussione tra gli autori. Sono state estratte le seguenti informazioni: disegno di studio, numero di partecipanti, paese e setting, finanziamento, durata dello studio, dati sociodemografici, test indice, standard di riferimento, outcome valutato (es. efficacia o accuratezza).

Valutazione della qualità metodologica

La qualità degli studi diagnostici è stata valutata mediante il QUADAS-2 (Whiting et al., 2011), strumento costituito da 4 domini: selezione del paziente, test dell'indice, standard di riferimento, flusso e tempistica.

Analisi statistica e sintesi dei dati

Per gli studi sull'accuratezza dei test diagnostici, sono state definite soglie specifiche e i valori al di sopra o al di sotto della soglia, a seconda delle diverse misure, sono stati considerati positivi. Per l'analisi dell'accuratezza del test diagnostico sono state utilizzate le seguenti misure: area sotto la curva delle caratteristiche operative del ricevitore (ROC) e, per diverse soglie (se appropriate), sensibilità e specificità.

Certeza delle prove

La qualità complessiva delle prove disponibili per gli esiti principali è stata valutata utilizzando i criteri GRADE (Brozek et al., 2021, Guyatt et al., 2013) e presentata con tabelle di sintesi dei risultati (Summary of Findings-SoF) riportati in Appendice E.

Risultati

Attraverso le strategie di ricerca sono stati identificati 466 record e dopo la rimozione dei duplicati sono state ottenute 307 referenze; 294 sono state escluse sulla base del titolo e dell'abstract. 13 articoli sono stati acquisiti in full text, dei quali tre sono stati inclusi nella revisione. Nell'Appendice C è riportata la figura 1 che illustra la procedura di selezione degli studi.

Nessuno degli studi inclusi era RCT. Sono stati trovati due studi osservazionali: uno prospettico (Chen et al., 2020) ed uno trasversale (Khan et al., 2020) che hanno valutato l'accuratezza diagnostica dei sistemi di

temperatura / imaging termico senza contatto per lo screening di massa della febbre nelle persone esposte a SARS-COV-2, mentre il terzo, uno studio trasversale (Dollard et al., 2020), ha riportato dati sull'efficacia della febbre misurata nell'identificazione di pazienti positivi al SARS-CoV-2 utilizzando la RT-PCR (casi rilevati). Le caratteristiche generali degli studi inclusi sono riportate nell'Appendice D.

Accuratezza diagnostica per identificare la febbre

Entrambi gli studi inclusi nella revisione (Chen et al., 2020, Khan et al., 2020) riportano dati di accuratezza diagnostica in merito ai termometri a infrarossi non a contatto. Nessuno studio incluso indaga l'accuratezza diagnostica dei thermal scanner.

Quando si utilizza un termometro a infrarossi non a contatto per identificare il sintomo febbre nella popolazione esposta a SARS-CoV-2 avendo come *reference test* la temperatura ascellare misurata con termometro standard a mercurio (soglia 38 °C), la sensibilità è di 0.09 (Intervallo di confidenza (IC) 95% 0.02 - 0.25, 1 studio, bassa certezza dell'evidenza) e la specificità di 0.98 (IC 95% 0.96 - 1; 1 studio, alta certezza dell'evidenza). Abbassando la soglia di rilevazione della febbre a 37 °C, la sensibilità rimane bassa 0.14 (CI 95% 0.09 - 0.20, 1 studio, moderata certezza dell'evidenza) e la specificità vicina a 1 (CI 95% 0.96 - 0.99; 1 studio, alta certezza dell'evidenza).

Quando si utilizza un termometro a infrarossi non a contatto (misurazione fronte/polso) avendo come *reference test* il termometro timpanico e una soglia di 37.3 °C, la sensibilità varia da 0.86 a 0.93 (moderata certezza dell'evidenza) e la specificità da 0.60 a 0.67 (moderata certezza dell'evidenza).

La qualità degli studi inclusi è generalmente bassa. La certezza dell'evidenza per la sensibilità varia da bassa a moderata, mentre la certezza dell'evidenza per la specificità varia da moderata ad alta. Nell'Appendice E sono riportate le tabelle GRADE con le giustificazioni per il downgrade della certezza dell'evidenza.

Nell'Appendice F sono riportati i *forest plot*, le curve SROC di sensibilità e specificità dei termometri a infrarossi non a contatto come test indice e la valutazione di qualità degli studi inclusi.

Con questi dati, in termini di Likelihood Ratios, il likelihood ratio del test negativo (LR-: probabilità di febbre/probabilità di non febbre con test negativo) rispetto alla temperatura ascellare non si discosta dall'unità (0.92) secondo le stime più prudentziali, mentre il likelihood ratio del test positivo (LR+) è di 4.5. Rispetto alla temperatura timpanica abbiamo peraltro ancora, secondo una stima prudentziale, valori insoddisfacenti di LR- (0.23), mentre il LR+ è 2.15

Accuratezza diagnostica nell'identificare affetti da SARS-CoV2

Per quanto riguarda l'efficacia dei sistemi di screening oggetto della revisione nel rilevare la positività al test diagnostico per SARS-CoV-2, non è stato trovato nessuno studio che rispondesse adeguatamente al quesito clinico. Tuttavia, gli autori hanno deciso di includere lo studio di Dollard et al 2020, che ha valutato l'efficacia del programma di screening del CDC per COVID su 766.044 passeggeri all'ingresso dei 15 aeroporti degli USA da gennaio a settembre 2020. In base a un algoritmo di valutazione, 278 passeggeri screenati sono stati indirizzati alla valutazione del servizio di salute pubblica poiché rispondevano ai criteri CDC e avevano sintomi sospetti per COVID-19. Con specifico riferimento alla febbre, sui 48 (17%) passeggeri a cui è stata rilevata una temperatura > 38 °C, 15 sono stati sottoposti a test RT-PCR e di questi 5 (33,3%) sono risultati positivi, con un *case detection ratio* dello 0,0006% (uno su 153.000) sul totale dei passeggeri sottoposti a screening.

4 Discussione

Accuratezza diagnostica per febbre

I devices di screening per identificare il sintomo febbre nella condizione pandemica da SARS-COV-2 dovrebbero idealmente possedere una elevata sensibilità (basso numero di falsi negativi) e una quantomeno sufficiente specificità (ovvero basso numero di falsi positivi) permettendo di limitare così, in ultima analisi, la diffusione del virus in larga scala nella comunità in modo efficace e non eccessivamente oneroso per il sistema sanitario e la popolazione soggetta a screening.

I risultati della revisione riportano tuttavia una variabilità consistente nella performance diagnostica dei termometri a infrarossi non a contatto. Quando si comparano i termometri a infrarosso non a contatto con un termometro standard a mercurio, la sensibilità è bassa (9% - 14%) con una certezza dell'evidenza che varia da bassa a moderata a causa dell'imprecisione delle stime di sensibilità e rischio di bias nell'interpretazione e applicazione del test indice. La specificità, al contrario, è ragionevolmente alta (98%-100%) con certezza dell'evidenza alta, indipendentemente dalla soglia per identificare lo stato febbrile.

Al contrario, quando si confronta un termometro a infrarossi non a contatto con un termometro timpanico la sensibilità è più alta (86%-93%) e la specificità moderata (60%-67%) con una moderata certezza dell'evidenza. Sebbene tutti gli studi inclusi riportino dati di accuratezza diagnostica dei termometri a infrarosso non a contatto, è importante sottolineare le differenze legate a modalità di misurazione della febbre con questi strumenti (ie. fronte vs polso), la varietà di reference test utilizzati e la relativa sede di misurazione (termometro timpanico vs termometro mercurio rettale/ascellare) oltre alle diverse soglie di identificazione della febbre (ie. 37°C vs 38°C). Inoltre, è bene sottolineare come la performance di questi strumenti sia anche influenzata dalla variabilità intra e inter-operatore. Tutti gli elementi summenzionati possano alterare l'accuratezza diagnostica degli strumenti a infrarossi non a contatto.

Ampliando la popolazione di interesse a qualsiasi esposizione virale e non limitandosi a SARS-COV-2, la stessa variabilità di performance diagnostica è stata riportata da una recente revisione sistematica (Aggarwal et al., 2020) che valuta l'accuratezza diagnostica dei termometri a infrarosso non a contatto e dei thermal scanner includendo 30 studi osservazionali in analisi qualitativa di cui solo uno (Chen et al., 2020), incluso nelle nostre analisi che fa riferimento a popolazione esposta a SARS-COV-2. Vi è perciò *indirectness* ovvero una limitata trasferibilità nel contesto attuale pandemico. Questa revisione conclude che generalmente questi strumenti hanno una ragionevole sensibilità e specificità per identificare il sintomo febbre, tuttavia l'*eterogeneità* tra studi è considerevole. In particolare, gli autori riportano che quando il sito di misurazione è la fronte, la sensibilità cumulata e la specificità è rispettivamente di 0.808 (95% CI 0.656–0.903) e 0.920 (95%CI 0.769–0.975) mentre vi è un aumento della specificità per i termometri a infrarosso non a contatto quando confrontati con la temperatura rettale.

La revisione riporta dati anche dei thermal scanner, di cui non abbiamo evidenza diretta in popolazione esposta a SARS-COV-2. Gli autori riportano una diminuzione della sensibilità quando questi devices sono utilizzati in situazioni pandemiche: in generale, la sensibilità e la specificità cumulate sono pari a 0.818 (95%IC 0.758–0.866) e 0.923 (95%IC 0.823–0.969), il che, tradotto in termini di LR conduce ad una stima (prudenziale) di LR- pari a 0.30, e di LR+ pari a 4.16. Inoltre, anche qui gli autori enfatizzano come la sostanziale eterogeneità dovuta alle differenze dei reference tests, alle soglie di identificazione della febbre e ai setting analizzati dagli studi inclusi deve essere tenuta in considerazione nell'interpretazione dei dati.

Accuratezza diagnostica nell'identificare pazienti affetti da SARS-CoV 2

In assenza di studi che rispondessero al quesito clinico sull'efficacia predittiva di infezione da SARS-CoV2 riportando i dati di positività al test RT-PCR nel gruppo di intervento (screening della temperatura con termometri non a contatto) e di controllo (termometri a contatto/assenza di screening), è stato preso in considerazione lo studio di (Dollard et al., 2020) sul programma di screening del CDC per COVID su 766.044 passeggeri all'ingresso di 15 aeroporti statunitensi tra il 17 gennaio e il 13 settembre 2020. Il basso numero di casi positivi al test identificati (un caso per 153.000 viaggiatori sottoposti a screening), a fronte delle elevate risorse tecnologiche e professionali impiegate, l'acquisizione incompleta di dati sul totale dei passeggeri sottoposti a screening fanno apparire questa strategia di controllo della diffusione dell'infezione COVID-19

altamente inefficace. La bassa proporzione di casi positivi identificati sul totale dei passeggeri sottoposti a screening è riconducibile a diversi fattori, tra cui una bassa prevalenza complessiva di COVID-19 nei viaggiatori; il periodo di incubazione dell'infezione relativamente lungo; l'aspecificità dei sintomi, tra cui la febbre, comune ad altre infezioni; le infezioni asintomatiche; la possibile assunzione di antipiretici. I risultati dello studio devono essere interpretati tenendo conto di almeno tre limitazioni, evidenziate dagli stessi autori. In primo luogo, non tutti i viaggiatori sintomatici sono stati riferiti al servizio di prevenzione perché molti sintomi di COVID-19 sono aspecifici e i dati disponibili (per i viaggiatori non riferiti all'approfondimento diagnostico) non sono sufficienti per determinare la proporzione di passeggeri che potrebbe aver manifestato sintomi. In secondo luogo, la maggior parte dei viaggiatori riferiti al dipartimento di prevenzione non sono stati testati per SARS-CoV-2. Entrambi i gruppi potrebbero essere stati fonte di *bias di selezione* con una sottostima del numero di casi nei passeggeri sottoposti a screening.

Dati di contesto: febbre e COVID-19

Alla luce dell'evidenza disponibile in merito all'accuratezza diagnostica della misurazione della temperatura corporea utilizzando sistemi di screening di massa per immagini / temperatura termica senza contatto, è necessario porsi il quesito se la febbre possa essere sintomo sistemico predittivo di COVID-19. Lo stato febbrile con temperatura maggiore di 37.8, sintomo sistemico, è stato associato a uno stato medio/moderato di malattia da COVID-19 (Struyf et al., 2020). In generale, la prevalenza della febbre nei pazienti positivi COVID-19 è stata osservata pari al 78% dei pazienti (CI 99%, 75% - 81%, con un'elevata eterogeneità di reporting tra stati (dall'83% Singapore, 99% CI 61%-98% al 32% in Korea, CI 99% 15% - 51%) in una recente revisione sistematica (Grant et al., 2020). Tuttavia, la prevalenza di febbre nei pazienti COVID-19 potrebbe essere sovrastimata dal momento che gli studi inclusi nella revisione valutano la presenza di sintomi in soggetti con malattia COVID-19 di grado moderato-severo. Similmente, un'altra revisione (Islam et al., 2021) riporta prevalenze simili includendo 197 studi e 24266 partecipanti. In generale, la prevalenza di febbre in adulti e bambini positivi al COVID-19 è pari al 79.43% negli adulti (95% CI: 77.05-81.80, I² = 95%) e 45.86% nei bambini (95% CI: 35.24-56.48, I² = 78%), anche se in quest'ultimo gruppo in circa il 50% dei casi non si presenta come sintomo primario. Negli adulti COVID-19, la prevalenza della febbre di grado medio-alto (44.33%) era più alta comparata al grado basso (38.16%) e alto/severo (14.71%).

Una recente revisione sistematica "living" pubblicata dalla Cochrane nel 2021 e aggiornata a Luglio 2020 (Struyf et al., 2020), ha verificato l'accuratezza diagnostica di segni e sintomi, tra cui la febbre, nell'iniziale diagnosi di sospetta malattia COVID-19 e identificare i soggetti con polmonite da COVID-19. La revisione ha incluso 44 studi con 26884 partecipanti, e una mediana di 345. La prevalenza di COVID-19 negli studi inclusi variava dal 3% al 71%. Sono stati estratti dati su 84 segni e sintomi divisi in 6 categorie (respiratori superiori, respiratori inferiori, sistemici, gastro intestinali, cardiovascolari e olfattivi). Considerando la febbre come test indice nell'identificare il paziente con COVID-19, la sensibilità cumulata risultante dalla revisione è di 53.8% (95% CI 35.0% to 71.7%) e la specificità di 67.4% (95% CI 53.3% to 78.9%). Tuttavia, considerando soltanto dati prospettici, la sensibilità varia da 7% al 94% e la specificità varia dal 0% al 94%. Parlando di effetti assoluti su 1000 pazienti, negli studi inclusi in media circa 21% di partecipanti era COVID-19 positivo che significa, su un campione di 1000 soggetti 210 risulterebbero positivi a COVID-19. Considerando lo stesso gruppo di 1000 persone, la febbre avrebbe potuto essere presente in circa 371 persone e, di questi, circa 113 avrebbero potuto avere COVID-19. Di 629 pazienti senza febbre, 97 avrebbero potuto avere COVID-19.

Gli autori dichiarano che sulla base dell'evidenza disponibile, né l'assenza né la presenza di un singolo segno o sintomo è in grado di identificare la presenza o assenza di malattia da Covid-19. In particolare, per la febbre, gli autori sottolineano come in contesti sperimentali la presenza di febbre sia stata elemento di inclusione nello studio e quindi non rispecchierebbe la reale prevalenza del sintomo e la reale accuratezza di identificazione di COVID-19.

5. Conclusioni

Da una rapida revisione sistematica letteratura non sono emerse evidenze convincenti a favore dell'uso dei dispositivi di misurazione della temperatura non a contatto per finalità di screening in contesti non sanitari nell'ambito della pandemia COVID-19. I valori di sensibilità e specificità riscontrati e i relativi likelihood ratios, per effetto delle caratteristiche intrinseche dei test, la variabilità degli standard di riferimento, delle modalità di misurazione indicano una insoddisfacente performance nell'escludere la febbre e ancor più nell'individuare in modo efficace i pazienti affetti da COVID – 19.

6. Limiti dello studio

Questa rapida revisione ha dei limiti da considerare. Innanzitutto, abbiamo limitato la nostra selezione solo agli studi che indagavano l'accuratezza diagnostica dei termometri senza contatto e / o dello scanner termico nelle persone esposte a SARS-COV-2 e ad altre infezioni.

In secondo luogo, il setting di alcuni degli studi inclusi potrebbe non essere rappresentativo di tutti i contesti in cui è necessario eseguire lo screening di massa. Comunque, a fronte di queste limitazioni abbiamo incluso un'attenta valutazione della certezza delle prove con l'approccio GRADE.

APPENDICE A – Strategia di ricerca

MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH search terms

(FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 16:02:36 ON 14 MAY 2021)

L1 7443 S THERMOMETERS+NT/CT OR THERMOMETER OR THERMOMETER+NT/CT
L2 9398 S (BODY(W)TEMPERATURE)(L)(MEASUR? OR SCREEN?)
L3 16239 S L1 OR L2
L4 605707 S "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"+NT/CT OR DIAGNOSTIC ACCURACY/C
L5 1130399 S (SENSITIVITY OR SPECIFICITY)/TL,AB OR (PRE TEST OR PRETEST OR
L6 186108 S (DIAGNOS?) (3W)(PERFORMANCE? OR ACCURAC? OR UTILIT? OR VALUE?
L7 1639909 S L4 OR L5 OR L6
L8 1684 S L3 AND L7
L9 77530 S COVID 19/CT OR COVID19/CT OR SARS-COV-2/CT OR CORONAVIRUS DIS
L10 124764 S SARS COV 2/TL,AB OR SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAV
L11 129619 S L9 OR L10
L12 14 S L8 AND L11
L13 214 S L3 AND L6
L14 129 S L3 AND L11
L15 340 S L13 OR L14
L16 214 S L3 AND L6
L17 26889 S (BODY(W)TEMPERATURE OR FEVER)(L)(MEASUR? OR SCREEN?)
L18 33566 S L17 OR L1
L19 559 S L18 AND L6
L20 933 S L18 AND COVID OR CORONVIRUS
L21 5 S L18 AND L 11
L22 945 S L18 AND L11

FILE 'MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH' ENTERED AT 16:44:37 ON 14 MAY 2021

L23 2932 S L22
SET DUPORDER FILE
L24 1717 DUP REM L23 (1215 DUPLICATES REMOVED)

SET NOTICE DISPLAY LOGIN
SET NOTICE SEARCH LOGIN

FILE 'MEDLINE, EMBASE' ENTERED AT 18:08:12 ON 14 MAY 2021

FILE 'MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH' ENTERED AT 18:08:37 ON 14 MAY 2021

L25 60496 S THERMOMETERS+NT/CT OR THERMOMETER OR THERMOMETER+NT/CT OR THE
L26 1079895 S DIAGNOSTIC ACCURACY/CT OR DIAGNOSTIC TEST ACCURACY STUDY/CT O
L27 1892 S L25 AND L26
L28 1418 DUP REM L27 (474 DUPLICATES REMOVED)
L29 190866 S COVID 19/CT OR COVID19/CT OR SARS-COV-2/CT OR CORONAVIRUS DIS
L30 330603 S SARS COV 2/TI,AB OR SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAV
L31 36 S L27 AND L30
L32 1348 S L15
L33 850 DUP REM L32 (498 DUPLICATES REMOVED)
L34 1066012 S THERMOMETERS+NT/CT OR THERMOMETER OR THERMOMETER+NT/CT OR
THE
L35 17692 S L34 AND L26
L36 485 S L35 AND (L29 OR L30)
L37 383 DUP REM L36 (102 DUPLICATES REMOVED)

Cochrane search terms

#1 (THERMOMETRY):ti,ab,kw OR (THERMOGRAPHY):ti,ab,kw OR (INFRARED):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4363
#2 MeSH descriptor: [Thermometry] this term only 13
#3 MeSH descriptor: [Thermography] this term only 173
#4 MeSH descriptor: [Infrared Rays] this term only 221
#5 MeSH descriptor: [Fever] this term only 2078
#6 (FEVER):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 20442
#7 #1 or #2 or #3 or #4 4363
#8 #5 or #6 20442
#9 #7 and #8 46
#10 MeSH descriptor: [COVID-19] this term only 337
#11 (covid near 19):ti OR (covid near 19):ab OR (covid19):ti OR (covid19):ab AND (sars near cov near 2):ti (Word variations have been searched) 4930
#12 (covid near 19sars near cov near 2):ab OR (SEVERE near ACUTE near RESPIRATORY near SYNDROME near CORONAVIRUS near 2):ti OR (SEVERE near ACUTE near RESPIRATORY near SYNDROME near CORONAVIRUS near 2):ab OR (covid19):ab AND (sars near cov near 2):ti (Word variations have been searched) 346
#13 (2019 near NOVEL near CORONAVIRUS near INFECTION*):ti OR (2019 near NOVEL near CORONAVIRUS near INFECTION*):ab OR (2019 near NOVEL near CORONAVIRUS):ti OR (2019 near NOVEL near CORONAVIRUS):ab AND (CORONAVIRUS near DISEASE near 2019):ti (Word variations have been searched) 20
#14 #9 and (#10 or #11 or #12 or #13) 2

APPENDICE B – Lista degli studi esclusi con motivazione

REFERENCES	REASON FOR EXCLUSION
Facente SN, et al. Feasibility and effectiveness of daily temperature screening to detect COVID-19 in a large public university setting. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.03.22.21254140 ; this version posted March 26, 2021	Outcomes not reported by type of thermometer
Haimovich AD, et al. Performance of temporal artery temperature measurement in ruling out fever: implications for COVID-19 screening. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20070649 ; this version posted April 28, 2020.	Out of PIRD for index test
Maguire RS, et al. Thermal Camera Detection of High Temperature for Mass COVID Screening. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.05.05.21256285 ; this version posted May 7, 2021	Out of PIRD for population and setting
Martinez-Jimenez MA, et al. Diagnostic accuracy of infrared thermal imaging for detecting COVID-19 infection in minimally symptomatic patients. Eur J Clin Invest. 2021 Mar;51(3):e13474. doi: 10.1111/eci.13474. Epub 2020 Dec 28.	Out of PIRD for population
McConeghy KW, et al. Temperature Screening for SARS-CoV-2 in Nursing Homes: Evidence from Two National Cohorts. J Am Geriatr Soc. 2020 Dec;68(12):2716-2720. doi: 10.1111/jgs.16876. Epub 2020 Oct 2	Out of PIRD for index test
Mitra B, et al. Temperature screening has negligible value for control of COVID-19. Emerg Med Australas. 2020 Oct;32(5):867-869. doi: 10.1111/1742-6723.13578. Epub 2020 Aug 17	Out of PIRD for population, outcomes not reported by type of thermometer
Pasi AR, et al. Early detection of suspected cases of COVID-19: role of thermal screening at international airports in India. Int J Community Med Public Health. 2020 Dec;7(12):4817-4822	Reference test not reported
Rudolph JL, et al. Temperature in Nursing Home Residents Systematically Tested for SARS-CoV-2 JAMDA 21 (2020) 895e899	Out of PIRD for index
Samuels, et al. Congregate Shelter Characteristics and Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20108985 ; this version posted May 24, 2020	Out of PIRD for Index test and outcomes
Zhou Y, et al. Clinical evaluation of fever-screening thermography: impact of consensus guidelines and facial measurement location. J Biomed Opt. 2020 Sep;25(9):097002. doi: 10.1117/1.JBO.25.9.097002.	Out of PIRD for diagnosis

APPENDICE C

Figure. 1 Flow diagram of study selection process

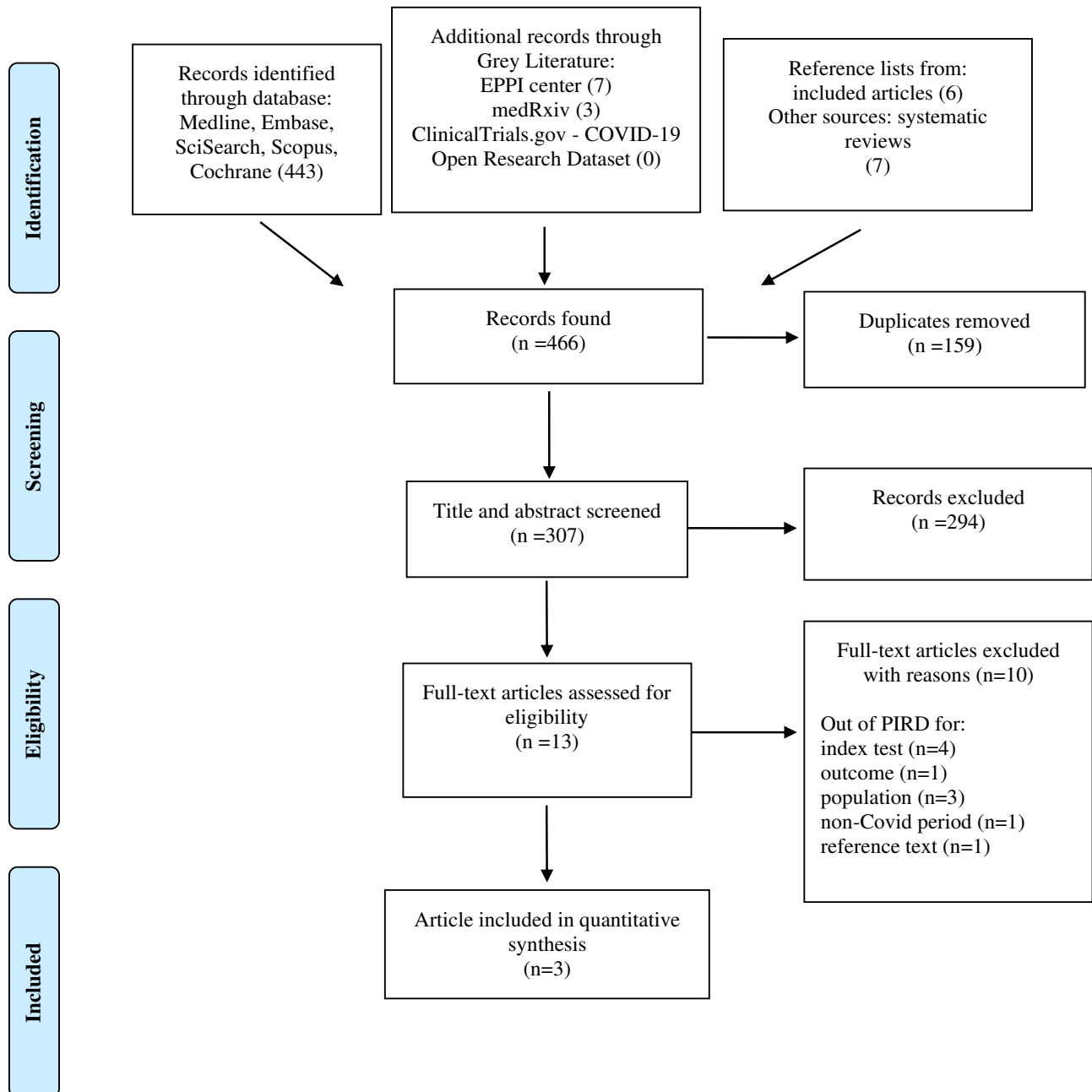


Figura 1- Diagramma di selezione degli studi

APPENDICE D – Caratteristiche degli studi inclusi

Table 1a.

Study	Chen 2020
Study type	Prospective observational study in a real-life population
Number of participants	528
Countries and Settings	Ningbo First Hospital, China
Funding	No funding was received
Duration of study	The data of indoor patients were collected consecutively between Feb 14th and Feb 20th in 2020. The data of outdoor participants were collected on Feb 14th, 15th, and 17th in 2020.
Age, gender, ethnicity	Age >18; (M:F) 1.3:1; Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	261 indoor (for at least a few minutes) from fever clinic and emergency department and 267 outdoor included patients and accompanying family members
Index test	Wrist and forehead temperatures in Celsius (°C) using non-contact infrared thermometer (NCIT) and defined fever as temperature of ≥ 36.2 °C
Reference standard	Tympanic temperature using tympanic thermometer (IRTT) and defined fever as temperature of ≥ 37.3 °C
Outcomes assessed	Sensitivity, specificity

Table 1b.

Study	Khan 2020
Study type	Cross-sectional study
Number of participants	538
Countries and Settings	Accident & Emergency Department, Combined Military Hospital Peshawar, Pakistan
Funding	Not reported
Duration of study	May to Jun 2020
Age, gender, ethnicity	Age: 46.76 ± 12.44 yrs; (M:F) 0.9:1; Ethnicity: Not reported
Patient characteristic	Adult patients reporting to the ED fever desk to screen patients for COVID-19
Index test	Forehead temperature recorded using non-contact electronic infrared thermometer
Reference standard	Axillary temperature recorded using standard clinical mercury thermometer
Outcomes assessed	Sensitivity, specificity, PPV, NPV, Positive likelihood ratio, Negative likelihood ratio, Frequency of fever

Table 1c.

Study	Dollard 2020
-------	--------------

Study type	Cross-sectional
Number of participants	766,044, 298 (0.04%) of whom met CDC criteria for referral; 278 referred for public health assessment
Countries and Settings	15 U.S. airports
Funding	Not reported
Duration of study	January 17–September 13, 2020
Age, gender, ethnicity	Not reported
Patient characteristic	Asymptomatic and symptomatic travelers screened for COVID-19
Intervention	Temperature screening
Outcomes assessed	Laboratory-confirmed COVID-19 on symptomatic travelers with measured fever referred for public health assessment

APPENDICE E - Summary of findings table (GRADE)

Question: Should non-contact infrared thermometer (wrists/forehead; Chen 2020; reference test: tympanic thermometer 37.3°C) be used to diagnose fever in COVID-19?

Sensitivity		0.86 to 0.93		Prevalences		8.3%			
Specificity		0.60 to 0.67							
Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 8.3%	
True positives (patients with fever)	2 studies 88 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	71 to 77	⊕⊕⊕○ MODERATE
False negatives (patients incorrectly classified as not having fever)								6 to 12	
True negatives (patients without fever)	2 studies 434 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	550 to 614	⊕⊕⊕○ MODERATE
False positives (patients incorrectly classified as having fever)								303 to 367	

Explanations

a. Downgrade by 1 for serious risk of bias (index test)

Question: Should non-contact infrared thermometer (Khan 2020; reference test: axillary mercury thermometer, 37°C) be used to diagnose fever in COVID-19?

Sensitivity	0.14 (95% CI: 0.09 to 0.20)			Prevalences		27.3%			
Specificity	0.98 (95% CI: 0.96 to 0.99)								
Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 27.3%	
True positives (patients with fever)	1 studies 147 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	38 (25 to 55)	⊕⊕⊕○ MODERATE
False negatives (patients incorrectly classified as not having fever)								235 (218 to 248)	
True negatives (patients without fever)	1 studies 391 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	712 (698 to 720)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False positives (patients incorrectly classified as having fever)								15 (7 to 29)	

Explanations

a. Downgrade by 1 for imprecision. The judgement of precision for sensitivity and specificity separately was based on visual inspection of the confidence region in the diagnostic meta-analysis, where diagnostic metaanalysis has not been conducted imprecision was assessed using the confidence interval of the median sensitivity value. For studies with only AUC data precision was based on the corresponding 95%CI. Downgrading by one increment was applied for confidence intervals 10% or by two increments for confidence intervals more than 10%.

Question: Should non-contact infrared thermometer (Khan 2020; reference test: axillary mercury thermometer, 38° C) be used to diagnose fever in COVID-19?

Sensitivity	0.09 (95% CI: 0.02 to 0.25)									
Specificity	1.00 (95% CI: 0.99 to 1.00)									
			Prevalence		6%					
Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE	
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 6%		
True positives (patients with fever)	1 studies 32 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	5 (1 to 15)	⊕⊕○○ LOW	
False negatives (patients incorrectly classified as not having fever)								55 (45 to 59)		
True negatives (patients without fever)	1 studies 506 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	940 (931 to 940)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 6%	
False positives (patients incorrectly classified as having fever)								0 (0 to 9)	

Explanations

a. Downgrade by 2 for imprecision. The judgement of precision for sensitivity and specificity separately was based on visual inspection of the confidence region in the diagnostic meta-analysis, where diagnostic metaanalysis has not been conducted imprecision was assessed using the confidence interval of the median sensitivity value. For studies with only AUC data precision was based on the corresponding 95%CI. Downgrading by one increment was applied for confidence intervals 10% or by two increments for confidence intervals more than 10%.

APPENDICE F - Forest plot e curve SROC (Summary ROC analysis) di sensibilità e specificità dei termometri a infrarossi non a contatto come test indice.

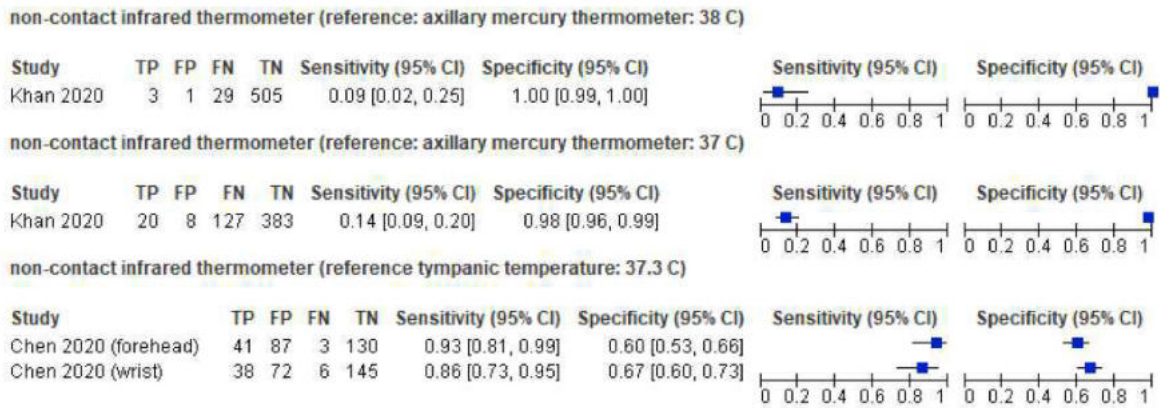


Figura 2. Forest plots di sensibilità e specificità termometri a infrarossi non a contatto come test indice.

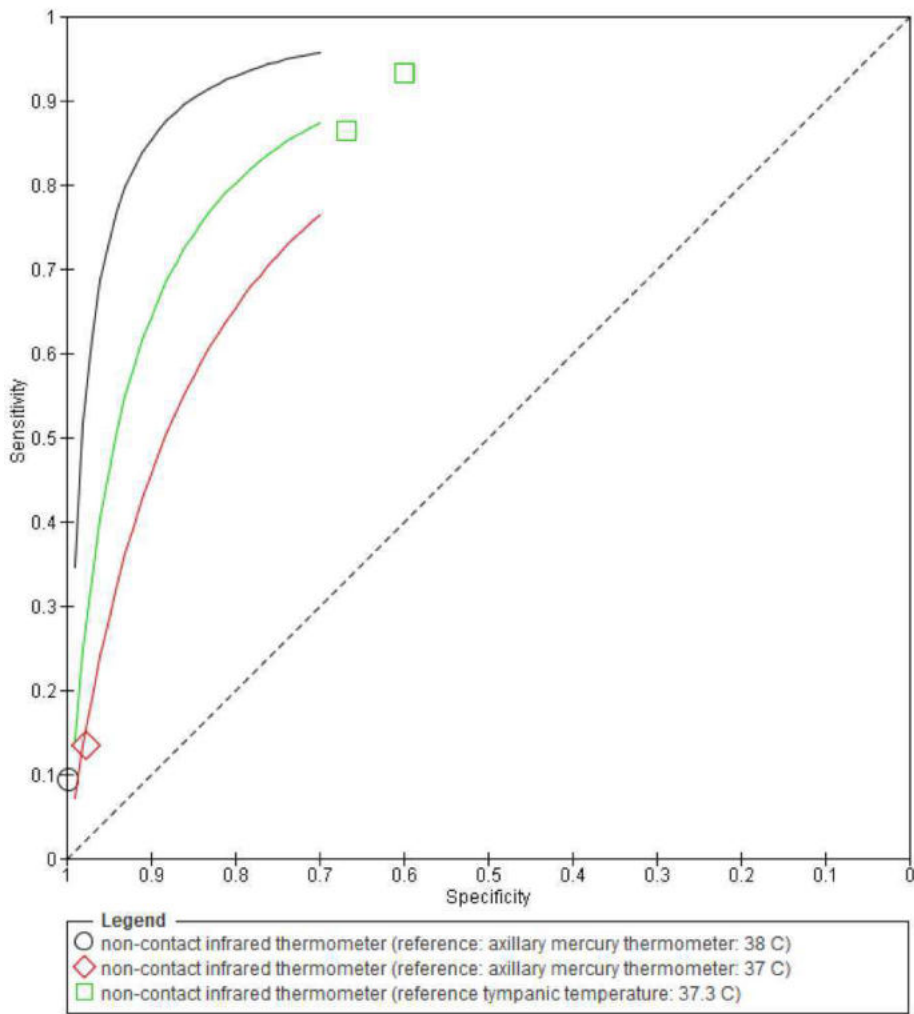


Figura 3. Summary receiver operating characteristic (SROC) analysis di sensibilità e specificità termometri a infrarosso non a contatto come test indice

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Chen 2020	+	?	?	+	+	+	+
Khan 2020	+	+	+	+	+	+	+




 High	 Unclear	 Low
---	--	--

Figura 4. Summary of risk of bias degli studi inclusi (QUADAS-2)

References

- Aggarwal, N., Garg, M., Dwarakanathan, V., Gautam, N., Kumar, S.S., Jadon, R.S., Gupta, M., Ray, A., 2020. Diagnostic accuracy of non-contact infrared thermometers and thermal scanners: A systematic review and meta-analysis. *Journal of travel medicine* 27 (8), taaa193.
- Brozek, J.L., Canelo-Aybar, C., Akl, E.A., Bowen, J.M., Bucher, J., Chiu, W.A., Cronin, M., Djulbegovic, B., Falavigna, M., Guyatt, G.H., Gordon, A.A., Hilton Boon, M., Hutubessy, R.C.W., Joore, M.A., Katikireddi, V., LaKind, J., Langendam, M., Manja, V., Magnuson, K., Mathioudakis, A.G., Meerpohl, J., Mertz, D., Mezencev, R., Morgan, R., Morgano, G.P., Mustafa, R., O'Flaherty, M., Patlewicz, G., Riva, J.J., Posso, M., Rooney, A., Schlosser, P.M., Schwartz, L., Shemilt, I., Tarride, J.E., Thayer, K.A., Tsaion, K., Vale, L., Wambough, J., Wignall, J., Williams, A., Xie, F., Zhang, Y., Schünemann, H.J., 2021. GRADE Guidelines 30: the GRADE approach to assessing the certainty of modeled evidence-An overview in the context of health decision-making. *J Clin Epidemiol* 129, 138-150.
- CADTH, 2020. <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/ha0004-non-contact-ir-temperature-screening-final.pdf>
- Chen, G., Xie, J., Dai, G., Zheng, P., Hu, X., Lu, H., Xu, L., Chen, X., Chen, X., 2020. Validity of the use of wrist and forehead temperatures in screening the general population for covid-19: A prospective real-world study. *Iranian Journal of Public Health* 49, 57-66.
- Dell'Isola, G.B., Cosentini, E., Canale, L., Ficco, G., Dell'Isola, M., 2021. Noncontact Body Temperature Measurement: Uncertainty Evaluation and Screening Decision Rule to Prevent the Spread of COVID-19. *Sensors (Basel)* 21 (2).
- Dollard, P., Griffin, I., Berro, A., Cohen, N.J., Singler, K., Haber, Y., de la Motte Hurst, C., Stolp, A., Atti, S., Hausman, L., 2020. Risk Assessment and Management of COVID-19 Among Travelers Arriving at Designated US Airports, January 17–September 13, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69 (45), 1681.
- DPCM, Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 26 Aprile 2020. . Available online: <https://www.lavoro.gov.it/documenti-e-norme/normative/Documents/2020/DPCM-26-aprile-2020.pdf> (accessed on 19 May 2021). .
- Garrity, C., Gartlehner, G., Nussbaumer-Streit, B., King, V.J., Hamel, C., Kamel, C., Affengruber, L., Stevens, A., 2021. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 130, 13-22.
- Grant, M.C., Geoghegan, L., Arbyn, M., Mohammed, Z., McGuinness, L., Clarke, E.L., Wade, R.G., 2020. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PloS one* 15 (6), e0234765.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Schünemann, H.J., 2013. GRADE guidelines-an introduction to the 10th-13th articles in the series. *J Clin Epidemiol* 66 (2), 121-123.
- Islam, M.A., Kundu, S., Alam, S.S., Hossan, T., Kamal, M.A., Hassan, R., 2021. Prevalence and characteristics of fever in adult and paediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 17515 patients. *PloS one* 16 (4), e0249788.
- Khan, N., Arshad, A.R., Tariq, M., Khan, M., Siddique, M., Shabbir, K., 2020. Usefulness of forehead infrared thermometers to screen patients for fever during COVID-19 pandemic. *70*, S597-602.
- McInnes, M.D.F., Moher, D., Thombs, B.D., McGrath, T.A., Bossuyt, P.M., Clifford, T., Cohen, J.F., Deeks, J.J., Gatsonis, C., Hooft, L., Hunt, H.A., Hyde, C.J., Korevaar, D.A., Leeflang, M.M.G., Macaskill, P., Reitsma, J.B., Rodin, R., Rutjes, A.W.S., Salameh, J.P., Stevens, A., Takwoingi, Y., Tonelli, M., Weeks, L., Whiting, P., Willis, B.H., 2018. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. *Jama* 319 (4), 388-396.
- Nasiri, M.J., Haddadi, S., Tahvildari, A., Farsi, Y., Arbabi, M., Hasanzadeh, S., Jamshidi, P., Murthi, M., Mirsaeidi, M., 2020. COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 7, 459.

- Ng, D.K.-k., Chan, C.-h., Chan, E.Y.-t., Kwok, K.-l., Chow, P.-y., Lau, W.-F., Ho, J.C.-S., 2005. A brief report on the normal range of forehead temperature as determined by noncontact, handheld, infrared thermometer. *American journal of infection control* 33 (4), 227-229.
- Niven, D.J., Gaudet, J.E., Laupland, K.B., Mrklas, K.J., Roberts, D.J., Stelfox, H.T., 2015. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 163 (10), 768-777.
- Oran, D.P., Topol, E.J., 2020. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Annals of internal medicine* 173 (5), 362-367.
- Struyf, T., Deeks, J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeftang, M., Spijker, R., Hooft, L., Emperador, D., Dittrich, S., 2020. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 7 (7), CD013665.
- Whiting, P.F., Rutjes, A.W., Westwood, M.E., Mallett, S., Deeks, J.J., Reitsma, J.B., Leeftang, M.M., Sterne, J.A., Bossuyt, P.M., 2011. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 155 (8), 529-536.



**Ministero
delle Infrastrutture e della Mobilità
Sostenibili**

GABINETTO DEL MINISTRO

APPUNTO PER IL COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

Normativa di riferimento

Il **DPCM 2 marzo 2021**, all'articolo 31, ha previsto che *“1. A bordo dei mezzi pubblici del trasporto locale e del trasporto ferroviario regionale, con esclusione del trasporto scolastico dedicato, è consentito un coefficiente di riempimento non superiore al 50 per cento; detto coefficiente sostituisce quelli diversi previsti nei protocolli e linee guida vigenti.*

2. Il Presidente della regione dispone la programmazione del servizio erogato dalle aziende del trasporto pubblico locale, anche non di linea, finalizzata alla riduzione e alla soppressione dei servizi in relazione agli interventi sanitari necessari per contenere l'emergenza COVID-19 sulla base delle effettive esigenze e al solo fine di assicurare i servizi minimi essenziali, la cui erogazione deve, comunque, essere modulata in modo tale da evitare il sovraffollamento dei mezzi di trasporto nelle fasce orarie della giornata in cui si registra la maggiore presenza di utenti.

3. Per le medesime finalità di cui al comma 2 il Ministro delle infrastrutture e della mobilità sostenibili, con decreto adottato di concerto con il Ministro della salute, può disporre riduzioni, sospensioni o limitazioni nei servizi di trasporto, anche internazionale, automobilistico, ferroviario, aereo, marittimo e nelle acque interne, anche imponendo specifici obblighi agli utenti, agli equipaggi, nonché ai vettori e agli armatori.”.

Le predette restrizioni hanno confermato quanto in precedenza indicato dal DPCM 3 novembre 2020.

Il **Decreto-Legge 18 maggio 2021, n. 65**, all'articolo 12, rubricato “Linee Guida e Protocolli”, ha successivamente stabilito che *“I protocolli e le linee guida di cui all'articolo 1, comma 14¹, del decreto-legge n. 33 del 16 maggio 2020 sono adottati e aggiornati con ordinanza del Ministro della Salute, di concerto con i ministri competenti per materia o d'intesa con la Conferenza delle regioni e delle province autonome”.*

¹ Le attività economiche, produttive e sociali devono svolgersi nel rispetto dei contenuti di protocolli o linee guida idonei a prevenire o ridurre il rischio di contagio nel settore di riferimento o in ambiti analoghi, adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli o nelle linee guida nazionali. In assenza di quelli regionali trovano applicazione i protocolli o le linee guida adottati a livello nazionale. Le misure limitative delle attività economiche, produttive e sociali possono essere adottate, nel rispetto dei principi di adeguatezza e proporzionalità, con provvedimenti emanati ai sensi dell'articolo 2 del decreto-legge n. 19 del 2020 o del comma 16.

Evoluzione dello scenario di riferimento

Come noto il miglioramento della situazione sanitaria nel nostro Paese e l'evoluzione in senso favorevole dello scenario epidemiologico orientato su scenari di bassa incidenza cumulativa pari su 7 gg a circa 5 casi ogni 100.000.000 abitanti a seguito dell'avanzamento della campagna vaccinale che allo stato ha una copertura totale per oltre il 25% della popolazione e con una somministrazione di oltre 42 milioni di dosi di vaccino (in costante aumento) e tenuto conto delle misure di sistema presenti nelle attuali linee guida citate, nonché le ulteriori misure implementabili o già implementate come, ad esempio l'aumento della sanificazione giornaliera per il TPL, inducono a porsi il tema dell'evolversi della mobilità in relazione all'auspicata ripresa delle attività produttive e sociali. Il tema peraltro risulta particolarmente importante per il trasporto pubblico locale alla luce della prevista ripresa delle attività didattiche in presenza agli inizi di settembre ed alla necessaria programmazione delle attività di trasporto da parte degli enti locali. La questione assume particolare rilevanza anche in relazione agli effetti della scelta dei mezzi di trasporto sull'inquinamento, sul traffico stradale e sul rischio di incidenti che inevitabilmente potrebbero aumentare qualora ampie fasce della popolazione dovessero optare per l'utilizzo del mezzo privato per i propri spostamenti.

Singole modalità di trasporto regole esistenti e possibili implementazioni

Al fine di meglio inquadrare la problematica per le singole attività di trasporto e facendo riferimento ai protocolli e linee guida allegate all'ultimo provvedimento normativo (DPCM 2 marzo 2021), si riporta, di seguito, un estratto delle previsioni atte ad incidere sugli indici di riempimento nelle varie modalità di trasporto, individuando le ulteriori implementazioni delle misure nel frattempo intervenute, nonché quelle effettuabili con particolare riferimento al trasporto pubblico locale per il quale risulta indispensabile individuare soluzioni condivise e praticabili al fine di consentire l'attività di programmazione delle regioni in vista della ripresa delle attività didattiche in presenza.

a. DISPOSIZIONI PER TUTTE LE MODALITA' DI TRASPORTO (All. 15 al DPCM 2 marzo 2021)

“Al fine di aumentare l'indice di riempimento dei mezzi di trasporto potranno essere installati separazioni removibili in materiale idoneo tra i sedili che non comportino modifiche strutturali sulle disposizioni inerenti alla sicurezza, prevedendo, comunque, la periodica sanificazione. Su tale aspetto è in corso un accordo tra MIT- INAIL e IIT volto ad individuare il materiale idoneo per consentire la separazione tra una seduta e l'altra, al fine di consentire l'ulteriore capacità di riempimento.”;

Al riguardo si fa presente che risulta completata l'attività scientifica di sperimentazione relativamente all'installazione di separazioni removibili in materiale idoneo tra i sedili - non comportanti modifiche strutturali e atte a garantire una buona areazione/ventilazione - utili a far aumentare l'indice di riempimento dei rotabili ferroviari destinati ai servizi di trasporto ferroviario regionale ed interregionale, la cui documentazione viene rimessa in allegato.

b. SETTORE AEREO (All. tecnico al DPCM 2 marzo 2021)

Non sono riportati particolari riferimenti agli indici di riempimento;

in relazione alla tipologia di areazione (filtri HEPA) il tema degli indici di riempimento è stato superato ed è possibile con gli accorgimenti previsti dalle linee guida (bagaglio a bordo, etc) un indice di riempimento del 100%.

- c. SETTORE MARITTIMO E PORTUALE (All. tecnico al DPCM 2 marzo 2021)
“le imprese forniscono indicazioni ed opportuna informativa tramite il proprio personale o mediante display: (...) per il TPL marittimo con istruzioni circa gli accorgimenti da adottare per garantire una distanza adeguata tra le persone nel corso della navigazione e durante le operazioni di imbarco e sbarco, prevedendo appositi percorsi dedicati; per il TPL marittimo è necessario l'utilizzo di dispositivi di sicurezza, come previsto anche per il trasporto pubblico locale di terra, e sono previste le stesse possibilità di indici di riempimento con gli accorgimenti previsti per il trasporto pubblico locale”;

con nota del 31-5-2021 ai fini di consentire una mobilità adeguata con le isole minori è stato posto il tema dell'indice di riempimento dei mezzi di trasporto per le dette isole minori al CTS che, con verbale del 4 giugno, ha concordato con le proposte di questa Amministrazione circa un indice di riempimento dei mezzi all'80% in presenza di determinati accorgimenti in aggiunta a quanto già esistente (prenotazione obbligatoria, tampone effettuato entro le 48 ore precedenti, certificazione del completamento del ciclo della vaccinazione).

Tali misure potrebbero in presenza degli stessi accorgimenti per il trasporto sulle isole minori (prenotazione obbligatoria, tampone effettuato entro le 48 ore precedenti, certificazione del completamento del ciclo della vaccinazione), essere estese anche all'interno settore del trasporto marittimo.

- d. SETTORE TRASPORTO PUBBLICO LOCALE AUTOMOBILISTICO, METROPOLITANO, TRANVIARIO, FILOVIARIO, FUNICOLARE, LAGUNARE, COSTIERO E FERROVIARIO DI INTERESSE DELLE REGIONI E DELLE P.A. (All. tecnico al DPCM 2 marzo 2021)

E' consentito un indice di riempimento del 50%. In relazione al ridursi del contagio nell'estate 2020 era stato previsto, nelle linee guida, un indice di riempimento superiore in presenza di alcuni accorgimenti che poi in concreto non ha avuto attuazione *“E' consentito, nel caso in cui le altre misure non siano sufficienti ad assicurare il regolare servizio di trasporto pubblico, anche extraurbano, ed in considerazione delle evidenze scientifiche sull'assunto dei tempi di permanenza medi dei passeggeri indicati dai dati disponibili, un coefficiente di riempimento dei mezzi non superiore all'80% dei posti consentiti dalla carta di circolazione dei mezzi stessi, prevedendo una maggiore riduzione dei posti in piedi rispetto a quelli seduti. Il ricambio dell'aria deve essere costante, predisponendo in modo stabile l'apertura dei finestrini o di altre prese di aria naturale.*

Tale coefficiente di riempimento è consentito anche in relazione al ricambio dell'aria interna dei veicoli di superficie e dei treni metropolitani, infatti la maggior parte degli impianti di climatizzazione consente una percentuale di aria prelevata dall'esterno e un ricambio ad ogni apertura delle porte in fermata.

Inoltre, per i tram di vecchia generazione è possibile l'apertura permanente dei finestrini. Pertanto, ove possibile, occorre mantenere in esercizio gli impianti di areazione senza ricircolo.

Ferme restando le precedenti prescrizioni, potrà essere aumentata la capacità di riempimento, oltre il limite previsto, esclusivamente nel caso in cui sia garantito un ricambio di aria e un filtraggio della stessa per mezzo di idonei strumenti di aereazione che siano preventivamente autorizzati dal CTS.”;

Le misure previste nelle linee guida, implementate con l'ulteriore sanificazione giornaliera (già prevista), l'installazione di dispenser sui mezzi contenenti soluzioni disinfettanti ad uso dei passeggeri, la diffusione di avvisi sui mezzi volti a consigliare di limitare l'uso vocale dei telefonini per ridurre la produzione di aerosol, possono - attesa anche la durata media dei viaggi frequentemente inferiore o pari ai 30 minuti - essere strumenti utili su cui codesto Comitato tecnico scientifico potrà esprimere le proprie valutazioni.

Inoltre, in esito all'accordo di collaborazione IIT- INAIL-MIMS gli enti incaricati della sperimentazione, come già accennato, hanno provveduto a trasmettere gli elaborati tecnici previsti nella proposta progettuale finalizzata all'individuazione di soluzioni tecnologiche, consistenti in separazioni rimovibili in materiale idoneo tra i sedili, non comportanti modifiche strutturali, utili a far aumentare l'indice di riempimento dei rotabili ferroviari destinati ai servizi di trasporto ferroviario regionale ed interregionale in aggiunta alle misure già previste.

Una concreta utilizzazione dei dispositivi di separazione e dei materiali evidenziati potrebbe fornire un valido supporto per l'implementazione dei posti disponibili sul trasporto ferroviario afferente il trasporto pubblico locale. Trenitalia S.p.A sta inoltre adeguando i filtri (in grafene) di ricambio aria per consentire una migliore qualità dell'areazione.

e. SETTORE TRASPORTO PUBBLICO FUNIVIARIO (FUNIVIE E SEGGIOVIE) (All. tecnico al DPCM 2 marzo 2021)

valgono le regole generali per tutti i mezzi di trasporto e possono essere fatte le stesse valutazioni riguardanti il trasporto pubblico locale, soprattutto con riguardo alla durata media della permanenza sugli impianti ed all'utilizzo delle misure specificatamente previste per tale modalità dalle linee guida;

f. SETTORE FERROVIARIO DI INTERESSE NAZIONALE E A LIBERO MERCATO (All. tecnico al DPCM 2 marzo 2021)

“Ferme restando le precedenti prescrizioni aggiuntive potrà essere aumentata la capacità di riempimento con deroga al distanziamento di un metro, oltre ai casi previsti, esclusivamente nel caso in cui sia garantito a bordo treno un ricambio di aria almeno ogni 3 minuti e l'utilizzo di filtri altamente efficienti come quelli HEPA e la verticalizzazione del flusso dell'aria”;

La società Italo S.p.A. sta adeguando i mezzi con filtri HEPA che, come noto, migliorano la qualità dell'aria e quindi in presenza di tali misure risultano valide le stesse considerazioni a suo tempo effettuate per il trasporto aereo. Come già evidenziato Trenitalia S.p.A sta installando i filtri in grafene che, come noto, non hanno le stesse caratteristiche dei filtri HEPA, ancorché apportino comunque un miglioramento dell'areazione rispetto all'attualità. Potrebbero comunque essere estensibili le misure previste per il trasporto delle isole minori in presenza degli stessi accorgimenti (prenotazione obbligatoria, tampone effettuato entro le 48 ore precedenti, certificazione del completamento del ciclo della vaccinazione).

g. TRASPORTO SCOLASTICO DEDICATO (All. 16 al DPCM 2 marzo 2021)

“La distribuzione degli alunni a bordo sarà compiuta anche mediante marker segnaposto. E' consentito, nel caso in cui le altre misure non siano sufficienti ad assicurare il regolare servizio di trasporto pubblico scolastico dedicato, ed in considerazione delle evidenze scientifiche sull'assunto dei tempi di permanenza medi in relazione alla percorrenza casa-scuola-casa, un coefficiente di riempimento dei mezzi non superiore all'80% dei posti consentiti dalla carta di circolazione dei mezzi stessi.”.

A questo proposito può essere valutata l'opportunità di prevedere in modo sistematico “specifiche” misure dedicate per segmenti di utenti agevolmente determinati o determinabili, quali gli studenti delle scuole medie superiori, iscritti presso istituti comprensivi tra loro limitrofi e raggiungibili dal servizio di trasporto scolastico, attraverso una preventiva programmazione che tenga conto di coefficienti di riempimento, orari e tempi di percorrenza.

In merito si rammentano le rilevanti attività di monitoraggio dei tavoli di coordinamento, costituiti presso le Prefetture, ai sensi del d.P.C.M. 3 dicembre 2020, per i raccordi tra gli orari di inizio e termine del servizio scolastico, del trasporto pubblico locale e delle attività commerciali.

In merito andrebbe considerata l'utilità di prevedere adeguati raccordi tra le suddette attività di monitoraggio dei tavoli di coordinamento e le attività di analisi delle competenti direzioni sanitarie regionali preposte al controllo dell'andamento della diffusione del Covid-19 sui territori di riferimento.

A valle delle decisioni del Comitato Tecnico Scientifico potrebbe essere effettuato un adeguamento delle linee guida in relazione all'evolversi della campagna vaccinale.

Ministro della Salute
On. Roberto Speranza

Commissario Straordinario di Governo per Emergenza Covid 19
Generale C. A. Francesco Paolo Figliuolo

Egregio Ministro, Spettabile Generale C.A.

con la presente sottopongo alla vostra attenzione un quesito che a mio avviso merita un approfondimento.

Come sapete il Lazio sin da subito si è adeguato alle indicazioni nazionali circa il cosiddetto richiamo eterologo e le somministrazioni sono già iniziate da diversi giorni con buoni risultati.

Notiamo tuttavia una quota stimata in circa il 10 %, soprattutto nella fascia di età 50-59 anni, che non si sottopone alla vaccinazione dichiarando di voler proseguire nel richiamo con lo stesso vaccino eseguito nella prima dose.

Chiedo pertanto di sapere come dobbiamo comportarci in relazione a questa quota di utenti che non hanno completato il percorso vaccinale, ovvero rimangono con un'unica dose senza la possibilità di rilascio del certificato vaccinale e senza completare il percorso di immunizzazione.

Resto in attesa di vostre indicazioni.

Cordiali saluti.

Alessio D'Amato

Roma, 17 giugno 2021

How should access to a COVID-19 vaccine be regulated?

Summary

The rapid international development of effective vaccines against COVID-19, which will not be available initially in sufficient quantities to vaccinate everyone willing to undergo vaccination, necessitates the drawing up of a distribution plan and prioritisation. The population must be able to trust in the safety, efficacy and proper rollout of vaccination in order to maintain and increase their willingness to be vaccinated. This will require considerable efforts and level-headedness in the upcoming decisions on vaccination recommendations and prioritisation, in the practical roll-out of vaccination, in the timely recording of vaccination coverage rates, in the avoidance of vaccination complications and also in the ongoing education of the public regarding the efficacy and safety of vaccination.

- Prioritisation must comply with medical, ethical and legal principles. These are to be presented to the population in an understandable way so that prioritisation can be perceived as fair.
- Vaccine distribution is to be organised in such a way as to ensure the achievement of the vaccination goals. This requires suitable new structures.
- A self-determined decision about vaccination is dependent on ongoing, transparent information and education of the population regarding both the efficacy of vaccination and the associated risks.
- In order to identify and minimise vaccination risks at an early stage, a system for the timely recording and evaluation of adverse events must be established in parallel to vaccination.

This paper touches on and combines the main medical aspects of infection epidemiology and vaccination with ethical, legal and practical reflections, and develops a framework for action for vaccination measures against COVID-19.

1. Preamble

More than 200 candidate vaccines to protect against COVID-19 are currently in the development phase, several of which have already been admitted to phase 3 clinical trials. If these trials were to confirm the efficacy and safety of the vaccines, the first COVID-19 vaccines could possibly be authorised as early as the start of 2021. However, it is to be assumed that, at least in the beginning, not enough vaccine doses will be available for all the people willing to undergo vaccination. This is when *prioritisation* becomes necessary. This process serves to decide which persons or groups of persons should have priority access to which vaccines. However, prioritisation should not be based on medical-epidemiological findings alone. It is rather the case that ethical and legal considerations should play a decisive role, too. With this in mind, the Federal Ministry of Health (Bundesministerium für Gesundheit) asked the Standing Committee on Vaccination (Ständige Impfkommision, STIKO), together with experts from the National Academy of Sciences Leopoldina (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina) and the German Ethics Council (Deutscher Ethikrat), to suggest criteria for the fair prioritisation of access to COVID-19 vaccines.

This document is intended as a guide for STIKO to develop a detailed COVID-19 vaccination recommendation. It should also show policy makers and other stakeholders which structures

should be established in order to be able to implement the recommendation. For it to have binding force, this prioritisation must – on ethical and constitutional grounds – be anchored in sufficiently precise statutory regulations. This position paper also aims to provide information for the public and thus help to make decision-making processes more transparent.

2. Background

Just a few days after publication of the genome sequence of SARS-CoV-2 in January 2020, the first groups began the preparations for the development of a vaccine. Since then (as per October 2020), the first authorisation procedures have been launched at the European Medicines Agency (EMA) in line with all customary clinical trials and evaluations. The vaccines that are expected to be rolled out first will be based on novel vaccine technologies. To date, no published phase 3 clinical trial results on efficacy and safety are available. There are also still many unanswered questions regarding individual aspects of the pathogen and the immunity it mediates. For example, it is still unclear how pronounced and how long immunity will last after recovery from the disease, what factors encourage or prevent it, and whether the immunity acquired through infection differs from immunity after vaccination. Nor is it clear what role is played by certain groups

in the population (for instance children) in pathogen transmission. Furthermore, when the first vaccines are authorised, only limited data will be available regarding their efficacy in specific risk groups (e.g. the elderly, people with serious diseases and children) and regarding the question whether the vaccines will not only prevent disease onset in but also virus transmission by infected individuals. Finally, new vaccines will continue to enter the authorisation procedure which means that, in the course of 2021, an increasing availability of vaccines is expected but also new challenges arising from the use of these products (e.g. interchangeability, preferential use). It is currently assumed that for numerous vaccines two vaccine doses with a minimum interval of three to four weeks will be required for effective vaccination; this will exacerbate any vaccine shortage.

3. Ethical foundations for prioritisation decisions

The initial short supply of COVID-19 vaccines will necessitate decisions about who should be vaccinated first. Prioritisation decisions therefore touch on elementary ethical and legal issues, in particular the protection of the health and life of each individual as well as justice and solidarity amongst all affected members of a society.

The starting point is the *self-determination* ('autonomy') of each individual. In principle, informed, voluntary consent is required for vaccination. Undifferentiated, general compulsory vaccination can therefore be ruled out. If at all, compulsory vaccination could only be justified on serious grounds and for a clearly defined group of persons. This would apply in particular to employees who, as potential multipliers, are in constant contact with members of a high-risk group if serious harm to this group of people could only be prevented by vaccination. The necessary legislative provisions and their practical application would also have to be implemented and reviewed in the light of emerging findings on the efficacy and risk profiles of the new vaccines. Consequently, compulsory vaccination limited to a specific area in the context of vaccines against COVID-19 would only be considered if the mode of action of the vaccine had been observed over a sufficiently long period of time. At the same time, this touches on the ethical principle of *non-maleficence* or *protection of integrity*. All prioritisation decisions must be measured in terms of whether they help to prevent serious harm – harm that can be avoided by means of self-protection of persons to be vaccinated through immunity, but also harm that results from a lack of protection for others and can therefore be averted by preventing pathogen transmission. Furthermore, harm can impact not only health but also basic interpersonal relationships of care or the organisational and supply structures of a society that are vital for its survival. It is, therefore, essential that prioritisation decisions also take these potential sources of harm into account. In contrast, the ethical principle of *beneficence*, particularly in the sense of the individual doctor's duty of care, must take a back seat in the case of prioritisation decisions in cases of conflict. Normally, medicine sees itself as duty bound to promote the well-being of its patients

in the best possible way. This is scarcely possible if there is a severe shortage of suitable resources. The aim here is to provide sufficient basic care for as many people as possible and not just the best possible care for only a few.

The ethical principle of *justice* and basic *equality before the law* are of key importance for prioritisation decisions. Not only do they prohibit certain unacceptable differentiation criteria, but they also require in principle that (substantial) equals be treated equally and (substantial) unequals unequally. The same risk situation therefore gives rise to the same right to care. Conversely, the following applies: an unequal risk situation justifies and necessitates unequal care. If a person has a significantly higher risk than the general population of contracting a serious or even a fatal disease due to his personal condition or through his professional activity or of exposing other people to such increased risks through transmission, then it is appropriate on the grounds of justice to give this person preferential treatment, i.e. to assign him priority for vaccination. This aspect of justice is closely linked to the ethical principle of solidarity: People who subscribe to *solidarity*, demonstrate responsibility towards people who are more at risk. In return, they put aside their own claim to speedy health protection – at least temporarily.

Fair prioritisation decisions are therefore based on the *urgency* of preventive health protection. This urgency may result on the one hand from the persons to be vaccinated – for instance due to age-related higher vulnerability, underlying health problems or social circumstances that make access to health care more difficult (homelessness, living in shared accommodation, etc.). The decisive factor is a significantly increased probability of the need for intensive medical care, of sustaining permanent serious harm or of dying after contracting the disease. On the other hand, this urgency may also result from the fact that certain (groups of) people live in physically dense professional or private quarters and are therefore either themselves exposed to an increased risk of illness or even mortality – for example due to intensive contact with COVID-19 patients – or represent an increased risk of transmission and therefore a risk for particularly vulnerable persons. Such urgencies are usually determined individually, i.e. in relation to each individual person. People's age or their physical or cognitive impairment alone does not automatically make them members of a high-risk group. However, under the conditions of a pandemic that spreads rapidly in terms of time and space, prioritisation decisions must necessarily be made on a generalised basis, i.e. for clustered groups of people, if they are to have the hoped-for positive effect. Consequently, there is not generally any need for proof of individual urgency. In any case, every individual has the right to refuse the offer of prioritised delivery of a vaccine. The chances of success of a vaccination measure only come into play in this prioritisation process if insufficient effectiveness can be expected for a person or group of persons and therefore their urgent risk situation cannot be averted by vaccination.

Ethically and legally admissible prioritisation decisions must also meet minimum formal and procedural requirements. They must be based on the latest and continuously updated medical and scientific facts. They must be convincingly substantiated

both in accordance with the Basic Law and in application of the ethical principles outlined above. They must draw on the broadest possible consensus involving all relevant stakeholders, must be publicly communicated in transparent procedures and must be anchored in law.

4. Application of the ethical framework conditions to the STIKO prioritisation recommendation

The ethical and legal principles outlined above as well as the following concrete vaccination goals constitute guiding principles for the future detailed prioritisation recommendation:

- Prevention of severe courses of COVID-19 (hospitalisation) and deaths
- Protection of persons with an especially high work-related risk of exposure to SARS-CoV-2 (occupational indication)
- Prevention of transmission and protection in environments with a high proportion of vulnerable individuals and in those with a high outbreak potential
- Maintenance of essential state functions and public life

Ideally, a COVID-19 vaccination will contribute to the achievement of all vaccination goals. However, the contribution to the vaccination goals varies significantly between different groups of people. The contribution to the respective vaccination goal also varies markedly depending on the vaccine's characteristics: a vaccine that completely prevents transmission can achieve all vaccination goals. A vaccine that prevents only severe courses of a disease meets in particular the requirements of vaccination goal 1. In this respect, the vaccines that will soon become available will most likely be situated between these extremes. Nevertheless, it seems possible already now to basically identify groups of persons who should be invited to undergo vaccination first on the basis of the principles described above.

In the context of the principle of urgency outlined above, vaccination goal 1 is the decisive one in the case of a disease such as COVID-19 with a high risk of death and serious illness. Non-maleficence and justice point in the same direction. As a result, priority should be given to those individuals at the highest risk of death and serious illness from a disease such as COVID-19. STIKO carries out systematic literature analyses in order to undertake a hierarchical classification of the relevant risk groups. It is already evident that old age is by far the most pronounced and most easily identifiable generic risk factor. However, even regardless of age, some underlying medical conditions can significantly increase the risk of a severe course of COVID-19. For a finer subdivision into smaller priority groups (with these maximum risks), vaccine characteristics and risk constellations in different groups must be taken into account, among other things. Statistical analyses of empirical data are used for this purpose. The groups of persons to be given priority therefore include:

- persons (groups of persons) who have a significantly increased risk of serious or fatal disease progression due to their age or underlying medical condition, especially in the case of

increased contact density (for example in nursing homes and other long-term care facilities)

The second priority group encompasses those who assist COVID-19 patients and who may themselves be exposed to increased risks. Health care professionals are exposed to the risk of transmission and increased exposure to the virus through regular contact with patients. Conversely, in the case of a non-occupational primary infection of this group of people, multiplier effects put patients at risk. In turn, this can lead to the infection of people who are particularly vulnerable to COVID-19. Alongside aspects of urgency, considerations of solidarity come into play here. Here, too, the details need to be modelled more precisely to ensure that the people in this group who are actually most at risk and who constitute the greatest risk to other people if they become infected themselves, are vaccinated first. This second group includes:

- employees of inpatient or outpatient health care and geriatric facilities who, due to their close and frequent professional contacts with persons suffering from COVID-19, have a significantly increased risk of infection and, perhaps in addition, a risk of a serious or fatal course of the disease, or who, as multipliers, can carry the virus into the facilities and out into other areas of society.

In addition, protection must be afforded to persons who fulfil functions that are particularly relevant to the community and cannot be easily replaced. The assignment of people to this third priority group can only be done correctly when the relevant epidemiological data are available. They include:

- persons (groups of persons) who hold key positions in basic areas of services of general interest and are responsible for maintaining central state functions (e.g. employees of local health authorities, police and security agencies, fire brigades, teachers and educators), especially if they have direct, risk-increasing contact with patients, members of risk groups or potentially infected persons.

Before the end of the year, STIKO will present a matrix based on scientific data, which may require fine-tuning, in which different groups of persons will be arranged more precisely in a hierarchy, bearing in mind the framework set out here. An evidence-based rationale will explain in a transparent manner why a certain priority level is initially assigned to which group of people. Further adjustments may be necessary during the epidemic if new scientific evidence emerges or new vaccines become available. They will comply with the ethical principles presented here. Given their considerable impact on relevant ethical values and values pertaining to basic rights, the rollout of the vaccination distribution recommendations formulated on this basis will have to be anchored in clear regulations drawn up by parliament. The Protection against Infection Act and the Basic Law only contain rather brief statements on the topic of distribution. The legislator is therefore responsible for putting in place precise statutory foundations. It would be conceivable for instance to have a provision comparable to Swiss law (Article 61 Epidemics Ordinance [Epidemienverordnung]) which, under the conditions of an epidemic on a national scale (section 5 (1) sentence 1 IfSG), would standardise the above-mentioned prioritisation criteria

Consideration of ethical criteria in the work of STIKO

In accordance with the Protection against Infection Act (Infektionsschutzgesetz), STIKO makes recommendations for carrying out vaccinations. The highest federal state health authorities have been tasked with formulating public vaccination recommendations based on the respective STIKO recommendations.

The internal regulations and a standard operating procedure (SOP) freely accessible on the Internet ensure that STIKO complies with conditions of procedural fairness when drawing up vaccination recommendations. According to its internal regulations, STIKO has to provide comprehensive justification for recommendations and draft recommendations. The internal regulations also help to minimise conflicts of interest by means of exclusion from the discussion and the decision-making process. Transparency is guaranteed both by publication of the SOP, self-declarations by members and minutes of STIKO meetings on the STIKO website (www.stiko.de) and by the use of what are known as 'evidence-to-decision' tables. In these tables the evidence and reflections on criteria such as the benefits and risks of vaccination, cost-effectiveness or even justice and expected acceptance are likewise recorded in writing. The standard procedure described in the SOP ensures that STIKO systematically refers to a set of key questions and uses methods of evidence-based medicine for the scientific processing and evaluation of the quality of evidence. In accordance with the internal regulations, draft recommendations go through a six-week procedure to ensure participation in and openness for revision, during which the highest federal state health authorities, the Joint Federal Committee and professional stakeholders may comment. In the case of an urgent new recommendation which may be deemed necessary in the context of a pandemic, the cut-off date for the submission of comments may be reduced to two weeks.

As a consequence of the described dynamics in data availability and the successive authorisation of several new COVID-19 vaccines over a period of one year and longer, STIKO must – from the methodological angle – conduct what is known as a 'living systematic review' of the efficacy and safety of the vaccines authorised in Europe. The results are continuously updated and factored into a mathematical transmission model. The model simulates the population in Germany, and contains components of the natural course of the disease as well as relevant infection epidemiology behavioural and vaccination parameters. The updates of the review and the modelling then lead to a 'living guideline' which continuously takes on board new scientific findings. This means that the STIKO recommendation is constantly updated and adapted where necessary.

and groups of persons. More concrete details could be set out in an ordinance (perhaps with Bundestag participation, for instance through the approval of the Committee on Health) and/or a STIKO recommendation (with the approval of the Federal Ministry of Health).

5. Implementation of the vaccination recommendation and conduct of the vaccination campaigns

The consistent and transparent implementation of the prioritisation criteria for the fair distribution of scarce vaccine doses are crucial for acceptance and trust. They are in conformity with ethical principles of public health care.

How the above-mentioned prioritisation specifications are complied with and implemented will very much depend on the environment in which vaccination is rolled out. Although this is not a classical state task in Germany, it does seem appropriate on the basis of reflections linked to the welfare state and duty of protection – and given the risks associated with COVID-19 not only for the individuals concerned but also for society as a whole – not to surrender distribution specifications for vaccines to the usual market rules of supply and demand. More particularly, a person's insured status must not be the determining factor for their access to vaccination. For fundamental ethical and legal but also for pragmatic reasons, distribution should be as uniform and transparent as possible. This will inspire confidence and ensure acceptance of distribution. This argues in favour of a vaccination

strategy that does not rely on individual general practitioners but on vaccination centres mandated by the state (such as local health authorities, etc.). For the rest, the following applies: the more decentralised the rollout is, the more important binding prioritisation rules become. However, the prerequisite for binding rules is a sufficiently clear legal basis, possibly combined with the power to issue ordinances. The Federal Ministry of Health has already submitted a draft along those lines.

It is also crucial that policy makers and the scientific community take steps to adequately address fears around vaccination. Here, too, trust and acceptance are dependent on transparency, information and communication. Vaccinations can be reactogenic; a significant proportion of vaccinated individuals may experience temporary reactions at the vaccination site (e.g. redness, swelling, pain) or transient fever or discomfort. Very rarely, more serious adverse events occur after vaccination such as the onset of a new, serious disease. In most cases, the adverse event is coincidental, i.e. random. In order to comply with the ethical principle of non-maleficence, a prompt distinction must be made between a random coincidence and a possible signal of a causal relationship. Fears when using a vaccine developed with new technologies can only be credibly assuaged if any signals of vaccination complications can be detected early on and distinguished from random associations in a timely manner. This is the only way of avoiding harm caused by the unfounded rejection of a potentially life-saving vaccination. An indispensable prerequisite for the differentiation between signal and chance is the timely and product-specific recording of COVID-19 vaccination coverage rates in a central database. This is also necessary to determine the efficacy of the various vaccines.

6. Communication and transparency in prioritisation and rollout

Social acceptance of the prioritised distribution of vaccines depends above all on it being communicated clearly and implemented consistently and transparently. Independent of prioritisation, the following applies in general: If a vaccine against COVID-19 is to be widely and successfully used in future to contain the pandemic, public confidence in its safety and efficacy must be gained, increased and maintained. According to surveys, the willingness to be vaccinated against COVID-19 is currently less than 60 percent.^[1] There is, therefore, a need for action.

Building confidence

The overall communication goal is to behave in a way that builds, maintains or restores confidence. Key aspects that increase confidence are the use of clear, understandable and non-technical language;^[2] the ability to respond to people's concerns^[3] and the regular provision and repetition of information even when there is no new scientific evidence.

Providing customised information

Everyone must be able to retrieve and understand messages about COVID-19 vaccination. This means that the language and communication formats used must be barrier-free and should be suitable for groups with different levels of education, for people with disabilities or communication difficulties and for all other groups with special communication needs.

Identifying, acknowledging and responding to concerns

The following questions could arise in connection with the authorisation of a COVID-19 vaccine: How effective is the vaccine? What side effects does it have? How was its safety tested and what steps were taken to ensure that the relevant requirements were not compromised by the pressure of the crisis? How do the risks of side effects and unknown long-term effects compare to the risks of the disease?

Public concerns must be addressed in a respectful manner. This also means that questions and concerns must be taken seriously. This also means not playing down the importance of questions, even if they are based on incomplete or incorrect information or convictions from a scientific point of view.

Transparency

Transparency is essential to maintain public confidence. It enables the general public to understand the information gathering, the risk assessment and the decision-making processes in conjunction with COVID-19.^[4] There should also be transparent communication of the fact that the respective decisions are based on the currently available data and that recommendations will have to be adjusted in the light of any new findings.

Obtaining feedback, monitoring acceptance

The acceptability of vaccines against COVID-19 is likely to change over time. For this reason, the aspects that influence

people's behaviour in relation to vaccination (including confidence in the efficacy and safety of vaccination, risk perception of the disease, practical barriers or a sense of community responsibility) should continue to undergo regular review with the help of validated surveys.

Health communication should continue to find ways of integrating new technologies into communication strategies as the public increasingly seeks relevant information from online and other electronic sources. If positive findings on the safety and efficacy of a vaccine are available, they should also be specifically publicised on social media. The Federal Centre for Health Education (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, BZgA) and the Federal Ministry of Health, among others, can play a central role here. It is also important to prepare the public for the ongoing systematic adoption of the familiar protection and hygiene measures even when COVID-19 vaccines are available. The availability of vaccines is no substitute for prevention through hygiene measures, especially as long as vaccination coverage rates remain low and data on the scale and duration of protection after vaccination are unavailable. Ultimately, what is needed is an integrated communication approach that encompasses diverse areas of action and involves the main interest groups.

Berlin, 9 November 2020

References

- [1] <https://projekte.uni-erfurt.de/cosmo2020/web/topic/impfung/10-impfungen> [2020-10-30].
- [2] Glik DC (2007). Risk communication for public health emergencies. *Annu. Rev. Public Health* 28, 33–54.
- [3] Renn O (2009). Risk communication: Insights and requirements for designing successful communication programs on health and environmental hazards. In: Heath RL, O'Hair HD (eds.). *Handbook of Risk and Crisis Communication*. New York, NY: Routledge, 80–98.
- [4] Schoch-Spana M et al. (2020). *The Public's Role in COVID-19 Vaccination: Planning Recommendations Informed by Design Thinking and the Social, Behavioral, and Communication Sciences*. Baltimore, MD: Johns Hopkins Center for Health Security.

Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute

Seestraße 10
13353 Berlin
www.stiko.de

German Ethics Council

Jägerstraße 22/23
10117 Berlin
www.ethikrat.org

National Academy of Sciences Leopoldina

Jägerberg 1
06108 Halle (Saale)
www.leopoldina.org

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Aktualisierung vom 1. April 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 einer der beiden zugelassenen Vektor-basierten Impfstoffe (COVID-19 Vaccine AstraZeneca, COVID-19 Vaccine Janssen) verwendet werden. Bei keinem der Impfstoffe handelt es sich um einen Lebendimpfstoff. Die Impfstoffe werden hinsichtlich des Individualschutzes und der Bekämpfung der Pandemie nach derzeitigem Wissen als gleichermaßen geeignet beurteilt. Direkte Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Impfstoffen sind nur sehr begrenzt verfügbar. Die beiden mRNA-Impfstoffe und die COVID-19 Vaccine Janssen können in allen Alters- und Indikationsgruppen eingesetzt werden, für die sie zugelassen sind. Eine begonnene Impfschritte muss gegenwärtig mit demselben Produkt abgeschlossen werden; eine Ausnahme gilt bei der Impfung von Personen < 60 Jahren, die bereits eine 1. Dosis der COVID-19 Vaccine AstraZeneca erhalten haben.

Auf Basis der derzeit verfügbaren, allerdings noch begrenzten Evidenz und unter Berücksichtigung der gegenwärtigen pandemischen Lage empfiehlt die STIKO, die COVID-19 Vaccine AstraZeneca für Personen im Alter ≥ 60 Jahren zu verwenden. Der Einsatz der COVID-19 Vaccine AstraZeneca für eine 1. oder 2. Impfstoffdosis unterhalb dieser Altersgrenze bleibt indes nach ärztlicher Aufklärung und bei individueller Risikoakzeptanz durch den Patienten möglich. Bislang liegen keine Daten zum Risiko bei der Zweitimpfung vor. Hinsichtlich der 2. Impfstoffdosis für jüngere Personen, die bereits eine

1. Dosis der COVID-19 Vaccine AstraZeneca erhalten haben, gibt es noch keine wissenschaftliche Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit einer heterologen Impfschritte. Bis entsprechende Daten vorliegen, empfiehlt die STIKO, bei Personen im Alter < 60 Jahren anstelle der 2. AstraZeneca-Impfstoffdosis eine Dosis eines mRNA-Impfstoffs 12 Wochen nach der Erstimpfung zu verabreichen (siehe unten: [Hinweise zur praktischen Umsetzung](#)).

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

Da in Bezug auf die Höhe des Risikos Unterschiede bestehen, empfiehlt die STIKO ein stufenweises Vorgehen (**Priorisierungsempfehlung**). In der folgenden [Tabelle](#) ist unter Berücksichtigung der Impfschritte, des individuellen Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf und des arbeitsbedingten Infektionsrisiko ein Stufenplan abgebildet, der die zu priorisierenden Personengruppen in 6 Stufen einordnet.

Nach Zulassung des ersten COVID-19-Impfstoffs Ende 2020 wurde das bundesweite Impfprogramm mit der Impfung der Personengruppen der 1. Stufe mit dem höchsten Risiko begonnen. Bei zunehmender, aber weiterhin limitierter Impfstoffverfügbarkeit sollen Personengruppen der 2. Stufe geimpft

werden, gefolgt von den Menschen in der jeweils nachfolgenden Stufe. Zu welchem Zeitpunkt von einer Stufe zur nächsten gewechselt werden kann, soll lokal entschieden werden. Dies richtet sich nach der Verfügbarkeit der Impfstoffe und danach, ob alle Impfwilligen der jeweiligen Priorisierungsstufe das Angebot einer 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 Impfeempfehlung und einer Empfehlung zur Priorisierung zusammen. Es handelt sich wäh-

rend der Pandemie um eine Indikationsimpfeempfehlung im Rahmen der epidemischen Lage von nationaler Tragweite. Ob es in Zukunft eine Standardimpfeempfehlung oder eine anderslautende Indikationsimpfeempfehlung geben wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt der Pandemie noch nicht beurteilt werden. Die Priorisierungsempfehlung hat nur solange Gültigkeit, bis genügend Impfstoff verfügbar ist, um allen eine Impfung anbieten zu können. Mittelfristig ist es das Ziel, allen Menschen einen gleichberechtigten Zugang zu einer Impfung gegen COVID-19 anbieten zu können. Für die Impfung gegen COVID-19 sind aktuell in der Europäischen Union (EU) vier Impfstoffe zugelassen. Es handelt

Stufe	Personengruppen
1	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥ 80 Jahren ▶ BewohnerInnen von SeniorInnen- und Altenpflegeheimen ▶ Personal mit besonders hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen° ▶ Personal in medizinischen Einrichtungen mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen° ▶ Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege ▶ Andere Tätige in SeniorInnen- und Altenpflegeheimen mit Kontakt zu den BewohnerInnen
2	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥ 75–79 Jahren ▶ Personen mit Down-Syndrom (Trisomie 21) ▶ Personen mit dialysepflichtiger, chronischer Nierenerkrankung ▶ Personal mit hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen° ▶ Personen mit einer Demenz oder geistigen Behinderung, die in Institutionen wohnen oder betreut werden ▶ 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 ≥ 70–74 Jahren ▶ Personen mit Vorerkrankungen mit hohem Risiko (z. B. Zustand nach Organtransplantation, aktive maligne hämatologische Erkrankungen, fortgeschrittene solide Tumorerkrankungen, die nicht in Remission sind, sowie Tumorerkrankungen unter aktueller systemischer Therapie (ausgenommen ausschließlich antihormonelle Monotherapie), interstitielle Lungenerkrankungen, 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 nicht-dialysepflichtige 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° 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 ≥ 65–69 Jahren ▶ Personen mit Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko (z. B. 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) ▶ Enge Kontaktpersonen bzw. Pflegenden von Personen mit erhöhtem Risiko ▶ Personal mit niedrigem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen° ▶ LehrerInnen ▶ ErzieherInnen ▶ sonstige Personen, bei denen aufgrund ihrer Arbeits- oder Lebensumstände ein signifikant erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 besteht
5	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥ 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

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

Zur Einteilung des Personals in medizinischen Einrichtungen° wird auf die wissenschaftliche Begründung verwiesen (Tabelle 8, Kapitel 10.2.1)

sich dabei um zwei **mRNA-Impfstoffe** (Comirnaty der Firma BioNTech/Pfizer und COVID-19-Vaccine Moderna der Firma Moderna) und zwei **Vektor-basierte Impfstoffe** (COVID-19 Vaccine AstraZeneca der Firma AstraZeneca und **COVID-19 Vaccine Janssen von Johnson & Johnson**). Für eine vollständige Impfserie der beiden mRNA-Impfstoffe und des Vektor-basierten AstraZeneca-Impfstoffs sind zwei intramuskulär (i. m.) zu applizierende **Impfstoffdosen** notwendig. Die COVID-19 Vaccine Janssen ist derzeit als Einzeldosis i. m. anzuwenden. **Unter Berücksichtigung der Zulassungen und der vorliegenden Wirksamkeitsdaten empfiehlt die STIKO für die mRNA-Impfstoffe einen Abstand zwischen den beiden Impfungen von 6 Wochen und für die COVID-19 Vaccine AstraZeneca einen Abstand von 12 Wochen.** Sobald weitere Impfstoffe zugelassen und verfügbar sind oder neue Erkenntnisse mit Einfluss auf diese Empfehlung bekannt werden, wird die STIKO ihre COVID-19-Impfempfehlung aktualisieren und ggf. Indikationsgruppen anpassen. Die Publikation jeder Aktualisierung erfolgt im *Epidemiologischen Bulletin* und wird auf der RKI-Webpage bekannt gegeben

Hinweise zur praktischen Umsetzung:

- ▶ Für die Umsetzung der Empfehlung sind die Bundesländer bzw. die von ihnen beauftragten Stellen verantwortlich.
 - ▶ Bei der Priorisierung innerhalb der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO können nicht alle **Krankheitsbilder oder Impfindikationen** explizit genannt werden. Es obliegt daher den für die Priorisierung in den Bundesländern Verantwortlichen, in Einzelfällen Personen, die nicht ausdrücklich im Stufenplan genannt sind, angemessen zu priorisieren. Dies betrifft z.B. Personen mit seltenen, schweren Vorerkrankungen oder auch schweren Behinderungen, für die bisher zwar keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz bzgl. des Verlaufes einer COVID-19-Erkrankung vorliegt, für die aber ein deutlich erhöhtes Risiko angenommen werden muss. Dies trifft auch für Personen zu, die zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr oder nicht mehr gleich wirksam geimpft werden können (z.B. bei unmittelbar bevorstehender Chemotherapie). Darüber hinaus sind Einzelfallentscheidungen möglich, wenn berufliche
- Tätigkeiten bzw. Lebensumstände mit einem nachvollziehbaren, unvermeidbar sehr hohen Infektionsrisiko einhergehen. Diese **Öffnungsklausel** darf nicht missbraucht werden, um **ungerechtfertigt** 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** (*Epidemiologische Bulletin* 34/2020).
 - ▶ Bei der Impfung sind die Anwendungshinweise in den Fachinformationen zum jeweiligen Impfstoff zu beachten.
 - ▶ Auch bei sehr alten Menschen oder Menschen mit progredienten Krankheiten, die sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, muss die **Impffähigkeit** gegeben sein. Bei diesen Gruppen sollte ärztlich geprüft werden, ob ihnen die Impfung empfohlen werden kann.
 - ▶ Zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe in der **Schwangerschaft** 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. Zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe in der **Stillzeit** liegen aktuell nur wenige Daten vor. Insbesondere gibt es keine Daten zur Sicherheit für das gestillte Kind und für die Wirkung der Impfung auf die Milchproduktion. Die STIKO hält es jedoch für sehr unwahrscheinlich, dass eine Impfung der Mutter während der Stillzeit ein Risiko für den Säugling darstellt. Hierzu wird auch auf die gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Nationalen Stillkommission (NSK) verwiesen: <https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/The->

[men/Stillkommission/Empfehlung_Impfung_Covid_Stillen_final.pdf](#)

- ▶ Zu **anderen** planbaren **Impfungen** soll ein **Mindestabstand** von 14 Tagen vor und nach jeder COVID-19-Impfstoffdosis eingehalten werden (Notfallimpfungen sind davon ausgenommen).
- ▶ Es besteht keine Notwendigkeit, vor Verabreichung einer COVID-19-Impfung das Vorliegen einer akuten asymptomatischen oder (unerkannt) durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion labor-diagnostisch auszuschließen. Bei **Persone**n mit **durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion** kann es nach Impfung zu vorübergehenden verstärkten systemischen Reaktionen kommen. Nach den bisher vorliegenden Daten gibt es aber keinen Hinweis darauf, dass die Impfung in diesen Fällen eine relevante Gefährdung darstellt.

Aufgrund der Immunität nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und in Anbetracht des weiterhin bestehenden Impfstoffmangels sollten **immungesunde Personen**, die eine durch direkten Erregernachweis (PCR) gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, nach Ansicht der STIKO zunächst nicht geimpft werden. Die derzeit verfügbaren klinischen und immunologischen Daten belegen eine Schutzwirkung für mindestens 6 bis 8 Monate nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion. Entsprechend sollte frühestens 6 Monate nach Genesung bzw. Diagnosestellung eine COVID-19-Impfung unter Berücksichtigung der Priorisierung erwogen werden. **Hierbei reicht zunächst eine Impfstoffdosis** aus, da sich dadurch bereits hohe Antikörperkonzentrationen erzielen lassen, die durch eine 2. Impfstoffdosis nicht weiter gesteigert werden. Ob und wann später eine 2. COVID-19-Impfung notwendig ist, lässt sich gegenwärtig nicht sagen. Hingegen muss bei **Persone**n mit **eingeschränkter Immunktion** im Einzelfall entschieden werden, ob eine 1-malige Impfung ausreicht oder eine vollständige Impfserie verabreicht werden sollte. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der Immundefizienz ab.

- ▶ Die **Gabe der 2. Impfstoffdosis** soll für die mRNA-Impfstoffe nach 6 Wochen und für den AstraZeneca-Impfstoff nach 12 Wochen erfolgen, da dadurch sowohl eine sehr gute individu-

elle Schutzwirkung als auch ein größerer Effekt der Impfung auf Bevölkerungsebene zu erzielen ist. 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 Grundimmunisierung muss nach derzeitigem Erkenntnisstand mit dem gleichen Produkt abgeschlossen werden. **Eine Ausnahme gilt für Personen im Alter <60 Jahren, die bereits eine erste Impfung mit dem AstraZeneca-COVID-19-Impfstoff erhalten haben.** Für diese Personen wird empfohlen, anstelle der 2. AstraZeneca-Impfstoffdosis **eine Dosis eines mRNA-Impfstoffs 12 Wochen nach der Erstimpfung zu verabreichen.** Hintergrund hierfür ist, dass der von einer 1-maligen AstraZeneca-Impfung ausgelöste Schutz nach 12 Wochen abzunehmen beginnt.

Die STIKO empfiehlt eine Studie, die immunologische Effekte nach dem heterologen Impfschema untersucht.

- ▶ Tritt nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis eine durch direkten Erregernachweis (PCR) gesicherte SARS-CoV-2-Infektion auf, sollte nach Ansicht der STIKO die Verabreichung der 2. Impfstoffdosis frühestens 6 Monate nach Genesung bzw. Diagnosestellung erwogen werden.
- ▶ Es ist aktuell nicht bekannt, ob man nach SARS-CoV-2-Exposition durch eine **postexpositionelle Impfung** den Verlauf der Infektion günstig beeinflussen oder die Erkrankung noch verhindern kann.
- ▶ Auf Basis der bisher vorliegenden Daten ist anzunehmen, dass die **Virusausscheidung bei Personen, die sich trotz einer abgeschlossenen Impfserie mit SARS-CoV-2 infiziert haben, stark reduziert ist und damit das Transmissionsrisiko vermindert ist.** Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Menschen nach entsprechender Exposition trotz Impfung **symptomatisch oder asymptomatisch infiziert werden können und dabei SARS-CoV-2 ausscheiden (nachgewiesen durch PCR-Testung).** Die STIKO empfiehlt daher auch nach Impfung die allgemein empfohlenen Schutzmaßnahmen (Alltagsmasken, Hygieneregeln, Abstandhalten, Lüften) weiterhin einzuhalten.

- ▶ 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 Kompression der Einstichstelle über mindestens 2 Minuten erfolgen.
- ▶ Im Allgemeinen wird eine **Nachbeobachtungszeit** nach der COVID-19-Impfung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Längere Nachbeobachtungszeiten (30 Minuten) sollten vorsichtshalber bei bestimmten Risikopersonen eingehalten werden, z. B. bei Personen mit schweren kardialen oder respiratorischen Grunderkrankungen oder mit stärkeren oder anaphylaktischen Reaktionen auf Impfungen in der Anamnese. Maßgeblich für diese Entscheidungen sind die Angaben der Person selbst sowie die ärztliche Einschätzung des Gesundheitszustands.
- ▶ 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. Polyethylenglykol im Falle der COVID-19-mRNA-Impfstoffe) 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=publicationFile&v=6 und das Flussdiagramm zum Vorgehen bei positiver Allergianamnese vor COVID-19-Impfung verwiesen: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/Flowchart_Allergianamnese.pdf?__blob=publicationFile
- ▶ Nach der Impfung mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca sind seltene Fälle von **Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenien** bei Geimpften aufgetreten. Aufgefallen sind vor allem Hirnvenenthrombosen (sogenannte

Sinus venosus Thrombosen; SVT). Aber auch andere thrombotische Ereignisse, wie Mesenterialvenenthrombosen und Lungenembolien sind berichtet worden. Einzelne Fälle waren auch kombiniert mit erhöhter Gerinnungsaktivität oder Blutungen im ganzen Körper. Die Symptome traten 4 bis 16 Tage nach der Impfung auf. Bisher wurden diese schweren und teilweise tödlich verlaufenden Nebenwirkungen überwiegend bei Frauen im Alter ≤ 55 Jahren beobachtet, aber auch Männer und Ältere waren betroffen. Inwieweit die vermehrte Anwendung des Impfstoffs bei jüngeren Frauen eine Rolle für die beobachtete Geschlechts- und Altersverteilung spielt, ist noch unklar. Das PEI und die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) führen weitere Untersuchungen durch. **Basierend auf der momentanen Datenlage empfiehlt die STIKO im Regelfall die Impfung mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca nur Menschen im Alter ≥ 60 Jahre**, da in dieser Altersgruppe aufgrund der ansteigenden Letalität einer COVID-19-Erkrankung die Nutzen-Risiko-Abwägung eindeutig zu Gunsten der Impfung ausfällt. Obwohl bisher deutlich mehr Frauen betroffen waren, schränkt die STIKO ihre Empfehlung nach Risiko-Nutzen-Abwägung für beide Geschlechter ein, zumal alternative Impfstoffe ohne dieses Sicherheitssignal verfügbar sind (siehe auch Kapitel 7.2.1.1. [Einschränkung der Indikation für den AstraZeneca-Impfstoff](#)). Der Einsatz der COVID-19 Vaccine AstraZeneca für eine 1. oder 2. Impfstoffdosis unterhalb dieser Altersgrenze bleibt indes nach ärztlicher Aufklärung und bei individueller Risikoakzeptanz durch den Patienten möglich.

- ▶ Mit dem AstraZeneca-Impfstoff Geimpfte sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie bei Symptomen wie starken anhaltenden Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Beinschwellungen, anhaltenden Bauchschmerzen, neurologischen Symptomen oder punktförmigen Hautblutungen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten. ÄrztInnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie in Kombination mit einer Thrombozytopenie achten, wenn sich PatientInnen vorstellen, die kürzlich mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca geimpft wurden. Dies gilt insbesondere,

wenn PatientInnen über später als drei Tage nach der Impfung beginnende und dann anhaltende Kopfschmerzen klagen oder punktförmige Hautblutungen auftreten. Weitere Informationen und Hinweise zur Diagnostik und Therapie findet man in der Stellungnahme zu AstraZeneca der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH): https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH-Stellungnahme-AstraZeneca_3-29-2021.pdf

- ▶ Die STIKO bekräftigt die Empfehlung das bundesweite Monitoring von Impfquoten weiter zu führen damit auch in Zukunft verlässliche Daten zur Risiko-Nutzen-Analyse zeitnah verfügbar sind.
- ▶ 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/arsneimittelsicherheit/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/arsneimittelsicherheit.html>

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	10	14. Implementierung	58
Vorbemerkung	12	14.1. Alternative Maßnahmen für das Erreichen des Impfziels im Vergleich zur Impfung sowie deren Effektivität und Umsetzbarkeit	59
1. Hintergrund	13	15. Impfkzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft	61
2. Öffentliches Interesse	13	16. Monitoring-Systeme zur Evaluation der Impfung bzw. der Impfpfempfehlung	62
3. SARS-CoV-2-Erreger und Übertragung	13	16.1. Impfquoten-Monitoring	62
4. COVID-19-Krankheitsbild	15	16.2. Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit der Impfstoffe.....	63
5. Immunität	16	Literatur	65
6. COVID-19-Epidemiologie in Deutschland ..	17		
6.1. IfSG-Melddaten (Datenstand 24.03.2021) .	17		
6.2. Epidemiologische Daten aus anderen Datenquellen	21		
6.3. Seroprävalenzdaten.....	21		
7. COVID-19-Impfstoffe	22		
7.1. Messenger-RNA (mRNA)-Impfstoffe	22		
7.2. Vektor-basierte Impfstoffe.....	23		
7.3. Wirksamkeit der zugelassenen Impfstoffe gegen <i>variants of concern</i> (VOC).....	27		
7.4. Hinweise zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe	28		
8. Systematischer Review zur Sicherheit und Wirksamkeit	30		
8.1. Methodik des systematischen Reviews	30		
8.2. Ergebnisse des systematischen Reviews....	32		
9. Impfziele	46		
10. Risiko- und Indikationsgruppen für die Impfpfempfehlung	47		
10.1. Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf.....	47		
10.2. Personen mit einem erhöhten arbeitsbedingten Infektionsrisiko	48		
10.3. Öffentlicher Gesundheitsdienst und weitere Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur.....	52		
10.4. Personengruppen, die aufgrund ihrer Wohn-, Lebens- und/oder Arbeitsverhältnisse besonders gefährdet sind	53		
11. Ethik	56		
12. Mathematische Modellierung	57		
13. Impfstrategie und Priorisierung der zu impfenden Bevölkerungsgruppen	57		

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 24. März 2021 nahezu 2,7 Millionen Menschen an COVID-19 erkrankt und mehr als 75.000 Menschen an oder mit COVID-19 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 zugelassenen Impfstoffen erreichbar. Das zweite Ziel ist im Hinblick auf die Vermeidung von Erkrankungen entsprechend auch erreichbar. **Hinsichtlich der Unterbrechung oder Verminderung der Transmission (drittes Ziel) kann auf Basis der derzeitigen Daten angenommen werden, dass (i) die Anzahl der PCR-Positiven durch die Impfung erheblich verringert wird und darüber hinaus (ii) die Virusausscheidung von Personen die trotz Impfung PCR-positiv werden deutlich reduziert ist. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass manche Menschen trotz Impfung symptomatisch oder asymptomatisch infiziert werden können und dabei SARS-CoV-2 ausscheiden (nachgewiesen durch PCR-Testung).** Daher sollten

bis auf Weiteres auch nach Impfung die allgemein empfohlenen Schutzmaßnahmen (Alltagsmasken, Hygieneregeln, Abstandhalten, Lüften) weiterhin eingehalten werden. 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 vier COVID-19-Impfstoffe zugelassen: zwei mRNA-Impfstoffe (Comirnaty von BioNTech/Pfizer; COVID-19-Vaccine Moderna von Moderna) und zwei Vektor-basierte Impfstoffe (COVID-19 Vaccine AstraZeneca von AstraZeneca und COVID-19 Vaccine Janssen von Johnson & Johnson). In den Zulassungsstudien der **mRNA-Impfstoffe**^{2,3} 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 Abstand von 6 Wochen verabreicht werden sollen. 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 Fazialispareisen beobachtet, bei denen ein Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung nicht ausgeschlossen werden konnte.

In den ursprünglichen Zulassungsstudien des **Vektor-basierten Impfstoffs AstraZeneca Vaccine** wurde über alle Altersgruppen eine Wirksamkeit von 63% gegen eine laborbestätigte COVID-19-Erkrankung ermittelt.⁴ Es zeigte sich, dass der Impfabstand zwischen den Impfstoffdosen Einfluss auf die Höhe des erzielten Impfschutzes nach der 2. Impfstoffdosis hat und die Effektivität bei einem Abstand von 8–12 Wochen auf 72% ansteigt.⁴ Postmarketing Beobachtungsstudien ergaben eine Wirksamkeit der AstraZeneca-Vakzine gegen schwere COVID-19-Erkrankung, Hospitalisierung und Tod von bis zu 94%.^{5–7} Für die Impfung sind zwei i. m. Dosen er-

forderlich, die nach aktueller STIKO-Empfehlung im Abstand von 12 Wochen verabreicht werden sollen. Die häufigsten lokalen Reaktionen waren Schmerzen an der Einstichstelle (Impfung: 54 %; Vergleichsgruppe: 38 %), wobei zu berücksichtigen ist, dass überwiegend ein ACWY-Meningokokken-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 COVID-19 Vaccine AstraZeneca wurde am 29. Januar 2021 in der EU zugelassen und ab Februar in Deutschland eingesetzt. In seltenen Fällen sind 4–16 Tage nach der Impfung mit diesem Impfstoff Sinus venosus Thrombosen (SVT) in Kombination mit Thrombozytopenien bei Geimpften aufgetreten. Bisher wurden diese schweren und teilweise tödlich verlaufenden Nebenwirkungen überwiegend bei Frauen im Alter ≤ 55 Jahren beobachtet, aber auch Männer und Ältere waren betroffen. Basierend auf der momentanen Datenlage empfiehlt die STIKO die Impfung mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca im Regelfall nur Menschen im Alter ≥ 60 Jahre, da in dieser Altersgruppe aufgrund der deutlich höheren Letalität einer COVID-19-Erkrankung die Nutzen-Risiko-Abwägung eindeutig zu Gunsten der Impfung ausfällt. Darüber hinaus ist eine individuelle Entscheidung für die Impfung mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca, die nach Aufklärung über die Risiken gemeinsam von Arzt/Ärztin und PatientIn getroffen wird, unabhängig vom Alter möglich.

In den Zulassungsstudien des **Vektor-basierten Impfstoffs COVID-19 Vaccine Janssen** wurde für alle Altersgruppen eine Vakzineeffektivität von 66 % gegen eine laborbestätigte COVID-19-Erkrankung ermittelt.⁸ Die Effektivität gegen schwere COVID-19-Erkrankung lag bei 76,7 % (95 % KI: 54,6–89,1) und gegen COVID-19-assoziierte Hospitalisation 81,8 % (16,7–98,0). Für die COVID-19 Vaccine Janssen ist bisher nur eine i. m. Dosis erforderlich. Die häufigsten lokalen Reaktionen waren Schmerzen an der Einstichstelle (Impfung: 49 %; Placebo: 17 %). Unter den systemischen Reaktionen waren Abgeschlagenheit (Impfung: 38 %; Placebo:

22 %) sowie Kopfschmerzen (Impfung: 39 %, Placebo: 24 %) die häufigsten Ereignisse.

Die STIKO empfiehlt für die Impfung gegen COVID-19 einen der vier zugelassenen Impfstoffe. Alle vier Impfstoffe werden hinsichtlich des Individualschutzes und der Bekämpfung der Pandemie nach derzeitigem Wissen als gleichermaßen geeignet beurteilt. Direkte Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Impfstoffen sind nur sehr begrenzt verfügbar. **Die COVID-19 Vaccine AstraZeneca soll in der Regel bei Menschen im Alter ≥ 60 Jahre zur Anwendung kommen. Darüber hinaus ist eine individuelle, aufgeklärte Entscheidung für die Verwendung dieses Impfstoffs, die gemeinsam von Arzt/Ärztin und PatientIn getroffen wird, unabhängig vom Alter möglich. Nach durchgemachter, mittels direktem Erregernachweis (PCR) bestätigter SARS-CoV-2-Infektion empfiehlt die STIKO eine 1-malige COVID-19-Impfung frühestens sechs Monate nach Diagnosestellung bzw. Genesung in Betracht zu ziehen.**

Mittelfristig ist es das Ziel, allen Menschen einen gleichberechtigten Zugang zu einer Impfung gegen COVID-19 anbieten zu können. Je mehr Menschen geimpft sind, desto schneller ist eine Rückkehr zum „normalen Leben“ und ein Gewinn an Lebensqualität möglich. Da initial die COVID-19-Impfstoffe nur in begrenzten Mengen zur Verfügung stehen werden, sollten diese 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 wird, 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.

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 zur 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 Personal in der ambulanten und stationären Altenpflege und z. B. in der Onkologie einen Impfschutz hat und so die Transmission auf die vulnerablen Gruppen vermindert wird. 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 Impfkzeptanz 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. Aufgrund der dynamischen Entwicklung der SARS-CoV-2-Pandemie ist eine kommunikative

Begleitung der Entscheidung der STIKO zur Impfempfehlung sowie der Implementierung der Impfung von zentraler Bedeutung für Deutschland und darüber hinaus. Dies betrifft auch Änderungen der Impfstrategie, die sich auf Grundlage neuer Daten ergeben.

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 kursierende Virus erwerben. Bisher hat nur ein geringer Anteil der Bevölkerung eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht. Im März 2021 lag die Seroprävalenz von spezifischen SARS-CoV-2-Antikörpern in einer Bevölkerungstichprobe (90.000 BlutspenderInnen) in Deutschland bei 7,8%.⁹ Durch den Einsatz sicherer und effektiver Impfstoffe sollen Einzelne und die Bevölkerung vor einer COVID-19-Erkrankung und/oder einer SARS-CoV-2-Infektion 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 (COVID-19 Vaccine AstraZeneca der Firma AstraZeneca) am 29. Januar 2021. Am 11. März 2021 wurde ein weiterer Vektor-basierter Impfstoff (COVID-19 Vaccine Janssen der Firma Johnson & Johnson) zugelassen.

Trotz aller Bemühungen, die Impfstoffproduktion voranzutreiben, sind nach wie vor nicht ausreichend Impfstoffdosen verfügbar, um zeitgleich 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 empfohlen 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 STIKO¹). 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 (s. Tab. 9) aufgelistet.

Diverse COVID-19-Impfstoffe befinden sich aktuell noch in der Entwicklung, von denen möglicherweise noch einige im Laufe des Jahres 2021 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 differenzielle 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 vor der Veröffentlichung immer 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.¹⁰ Am 7. Januar 2020 konnte das verantwortliche Virus, ein neues Beta-Coronavirus, erstmals aus dem Rachenabstrich eines Patienten isoliert werden.¹¹ 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).¹² 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 Gesundheit-

lichen Notlage Internationaler Tragweite (*Public Health Emergency of International Concern, PHEIC*).¹³ Am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (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.¹⁴ Bis zum 24. März 2021 wurden weltweit 123 Mio. COVID-19-Fälle und 2,7 Mio. Todesfälle an die WHO gemeldet (<https://covid19.who.int/>). Mit Stand 23. März 2021 wird an mehr als 260 Impfstoffkandidaten geforscht; 83 Kandidaten befinden sich in der klinischen und 184 in der präklinischen Prüfung.¹⁵

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, der Erziehung und Bildung, des sozialen und kulturellen 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.^{16,17} 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 Ausbrei-

tung.^{12,18} 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,¹⁹ die sich in einem Abstand von etwa 1 bis 2 m von der Infektionsquelle ausbreiten.²⁰ Gleichzeitig werden virushaltige Partikel in Form von Bioaerosolen ausgeschieden, die z. B. auch bereits beim Atmen, Sprechen, Schreien, Singen entstehen.^{21–26} 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.^{27,28} 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.^{29–34} Bei jedem Einzelfall einer infizierten Person gibt es zahlreiche Faktoren, die auf die Transmission Einfluss haben, z. B. Höhe der Expositions-dosis, Größe der Partikel, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Umgebung, Raumluftwechselrate und das Tragen einer Mund-Nase-Bedeckung.³⁵ Übertragungen im Außenbereich kommen insgesamt selten vor.³⁶ 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.³⁷

Eine Übertragung durch kontaminierte Oberflächen ist theoretisch vorstellbar,³⁸ da SARS-CoV-2-Viren unter Laborbedingungen auf Flächen eine gewisse Zeit lang infektiös bleiben können.^{28,39} Im Vergleich zur aerogenen SARS-CoV-2-Übertragung wird die Bedeutung der Verbreitung des Virus durch kontaminierte Flächen aktuell gering eingeschätzt.^{40,41} Die Inkubationszeit beträgt 2–14 Tage (im Durchschnitt 5–6 Tage).^{42,43} 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.^{44–46}

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.^{47,48} 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.^{49–51} Durch infektionspräventive Maßnahmen, wie z. B. Abstand halten, das Tragen von Mund-Nase-Bedeckungen, regelmäßiges Lüften geschlossener Räume, Isolation Infizierter und Quarantäne von Kontaktpersonen, kann die natürliche Übertragungsrate deutlich gesenkt werden.^{49,50} Im Gegensatz zum SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*)-Virus kann SARS-CoV-2 bereits durch infizierte, aber (noch) asymptomatische Personen übertragen werden.^{42,52,53} Dies erschwert die Eindämmung einer Pandemie wesentlich. Umso bedeutender ist bei COVID-19 der Schutz der Bevölkerung durch eine präventive Impfung.

Wie andere Viren auch, unterliegt SARS-CoV-2 während der Replikation ungerichteten Veränderungen im Genom. Mutationen können grundsätzlich zu Veränderungen der Viruskontagiosität (Übertragbarkeit), Erkrankungsschwere, Virusreplikation und -ausscheidung, in der Reinfektionsrate oder in der Vakzinewirksamkeit (Evasion vor der natürlich erworbenen oder Vakzine-induzierten Immunität) führen. Über Selektionsprozesse kann bei Veränderung der biologischen Eigenschaften der Mutanten die Verbreitung bestimmter Virusvarianten zunehmen und so zu einer Veränderung der Epidemiologie führen.

Die Veränderungen der zirkulierenden Virusvarianten von SARS-CoV-2 werden in Deutschland und weltweit aufmerksam verfolgt. Insbesondere die höhere Kontagiosität, aber auch die mögliche Verände-

rung der antigenen Eigenschaften führten dazu, dass die Varianten B.1.1.7 (britische Variante), B.1.351 (südafrikanische Variante) und P.1 (brasilianische Variante) als „variants of concern“ (VOC) deklariert wurden.⁵⁴ Beobachtungsstudien weisen auch auf eine höhere Letalität der B.1.1.7 Variante hin.^{55–58}

Das RKI berichtet regelmäßig über das Vorkommen der zirkulierenden Virusvarianten in Deutschland.⁵⁹ Im Februar und März 2021 wurde eine sehr starke Ausbreitung von B.1.1.7 in Deutschland beobachtet, so dass Ende März B.1.1.7 der dominierende Virustyp ist. Epidemiologische Modelle gehen davon aus, dass B.1.1.7 in Kürze nahezu alle SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland verursachen wird. Die Wirksamkeit der Impfstoffe gegenüber B.1.1.7 und den anderen Virusvarianten wird im Kapitel 7.3. beschrieben.

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.^{60–62}

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.⁶³ Auch andere Organmanifestationen sind möglich – am Herzen⁶⁴ und am Gefäßsystem,⁶⁵ an der Niere,⁶⁶ am ZNS,⁶⁷ an Leber und Gastrointestinaltrakt.⁶⁸ 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 seltener⁶⁹ und asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen häufiger. Insgesamt gibt es unterschiedliche Angaben über den Anteil an asymptomatischen Infektionen. Basierend auf Daten des COVID-19-Ausbruches auf dem Kreuzfahrtschiff Diamond Princess mit überwiegend älteren Menschen liegt der Anteil asymptomatischer Infektionen bei 18%.⁷⁰ Mittels serologischer Untersuchungen, die im Anschluss an den COVID-19-Ausbruch in Heinsberg durchgeführt wurden, wurde ein Anteil von 22% asymptomatischer Infektionen bestimmt.⁷¹ Ein systematischer Review ergab eine Rate von asymptomatischen Infektionen von bis zu 45%.⁷² 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.⁷³ 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.⁷⁴ 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.⁷⁵ 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.⁷⁶ In einer weiteren Metaanalyse 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).^{77,78}

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.⁷⁹

Besonders häufig wird über Luftnot, Muskelschmerzen, Gedächtnisstörungen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, eine ausgeprägte Erschöpfung und Müdigkeit berichtet.^{80–82} 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.⁸³ 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. Es berichteten 21 % der PatientInnen, die schon vor der COVID-19-Erkrankung eine psychiatrische Erkrankung hatten, über eine Symptomverschlechterung.⁸⁴ Die Ursachen der Langzeitfolgen von COVID-19 sind unklar und hinsichtlich der Prognose und möglicher Therapieoptionen besteht dringender Forschungsbedarf.⁸⁰

5. Immunität

Eine SARS-CoV-2-Infektion induziert innerhalb von zwei Wochen nach Symptombeginn die Bildung von Antikörpern.⁸⁵ Neutralisierende Antikörper sind im Median in der zweiten Woche nach Sym-

ptombeginn nachweisbar.^{86–88} Sechs bis acht Monate nach Symptombeginn weisen 90 % der Genesenen bindende IgG-Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein, 80 % IgG-Antikörper gegen die Rezeptor Binding Domain (RBD) und 90 % im Neutralisationstest gemessene SARS-CoV-2-Antikörper auf. Bei vormals hospitalisierten Personen sind die Antikörperspiegel gegen Spike und RBD höher und Spike- und RBD-spezifische B-Gedächtniszellen häufiger als bei vormals nicht-Hospitalisierten. Weiterhin zeigt sich, dass die Entwicklung SARS-CoV-2-spezifischer B-Gedächtniszellen, die für die Immunantwort gegen die Spike-, RBD-Antikörper und Nukleokapsid-Antigene verantwortlich sind, nach Symptombeginn stetig zunehmen, und fünf bis acht Monate nach Infektion gibt es keine Hinweise, dass diese verloren gehen. Bei 92 % der untersuchten Teilnehmer wurden nach ≥ 6 Monaten SARS-CoV-2 CD4+-Gedächtniszellen nachgewiesen. Es zeigt sich 5 bis 8 Monate nach SARS-CoV-2-Infektion bei 95 % der Genesenen eine anhaltende Immunität, die vor einer erneuten SARS-CoV-2-Erkrankung schützt.⁸⁹ 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.^{90–92} 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.^{93–99} SARS-CoV-2-spezifische-T-Zellen konnten auch bei Infizierten nachgewiesen werden, die keine Antikörpertiter aufwiesen und asymptomatisch waren.¹⁰⁰ Ob spezifische T-Zellen auch bei fehlendem Antikörpernachweis Schutz vor Erkrankung bieten, ist noch unklar.

Seltene Fälle von 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.^{101–105} Reinfektionen bei endemischen Coronaviren (HCoV) kommen vor und die HCoV-Immunität nimmt mit der Zeit ab.^{106,107} Es ist nicht sicher bekannt, ob eine Reinfektion mit SARS-CoV-2 mit einer Transmission einhergehen

kann. COVID-19-Zweiterkrankungen sind nach bisherigem Kenntnisstand selten.^{108,109}

In-vitro-Untersuchungen lassen die Vermutung zu, dass es nach vorangegangenen Infektionen mit HCoV zu einer kreuzreaktiven Immunantwort auf SARS-CoV-2 kommen kann.¹¹⁰ Zur Frage, ob es nach HCoV-Infektionen zur Bildung neutralisierender Antikörper gegen SARS-CoV-2 kommt, liegen kontroverse Daten vor.^{110,111} 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.^{112–114}

6. COVID-19-Epidemiologie in Deutschland

6.1 IfSG-Melddaten (Datenstand 24.03.2021)

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. Bei der Interpretation der Daten muss bedacht werden, dass das Testverfahren und die Testhäufigkeit sich im Laufe der Zeit verändert haben. 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 24.03.2021 wurden 2.690.000 labordiagnostisch bestätigte COVID-19-Fälle an das RKI übermittelt, 202.000 Fälle (7,5%) wurden hospitalisiert, 75.212 Personen (2,8%) sind verstorben. Dies entspricht einer kumulativen Inzidenz von 3,235 COVID-19-Fällen/100.000 Einwohnern. In der Rückschau sieht man, dass im März 2020 zu Beginn der Pandemie die täglich übermittelten Fallzahlen in Deutschland deutlich zugenommen haben (s. Abb. 1). 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 2020 und Mitte Juli 2020 auf einem niedrigen Niveau stabilisierten. Anfang September 2020 nahmen die Fallzahlen wieder deutlich zu und es ereignet sich eine zweite, weit intensivere Infektionswelle, die ihr Maximum Mitte Dezember mit mehr als 28.600 Erkrankungsfällen am Tag erreichte. Ab Anfang November 2020 galt bundesweit ein zweiter „Teil-Lockdown“, der ab Mitte Dezember ausgeweitet wurde und bis Anfang März 2021 wiederholt verlängert wurde. Die COVID-19-Fallzahlen sind in dieser Zeit deutlich zurückgegangen und Mitte Februar 2021 wurde eine Talsohle mit weniger als 6.000 täglichen Fällen erreicht. Seitdem steigen die 7-Tage-Inzidenz und Fallzahlen im Bundesgebiet wieder an und eine dritte Infektionswelle beginnt (s. Abb. 1).

Bezüglich der regionalen Verteilung kann man aktuell feststellen, dass sich SARS-CoV-2 flächendeckend im Bundesgebiet ausgebreitet hat. 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 2020 gingen die Infektionszahlen in allen Altersgruppen zurück. Ab Anfang Juli 2020 nahmen die Fallzahlen leicht zu; blieben aber, bis auf die erhöhten Werte bei den 15–34-jährigen bis Mitte September 2020, 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

Anzahl übermittelte COVID-19-Fälle

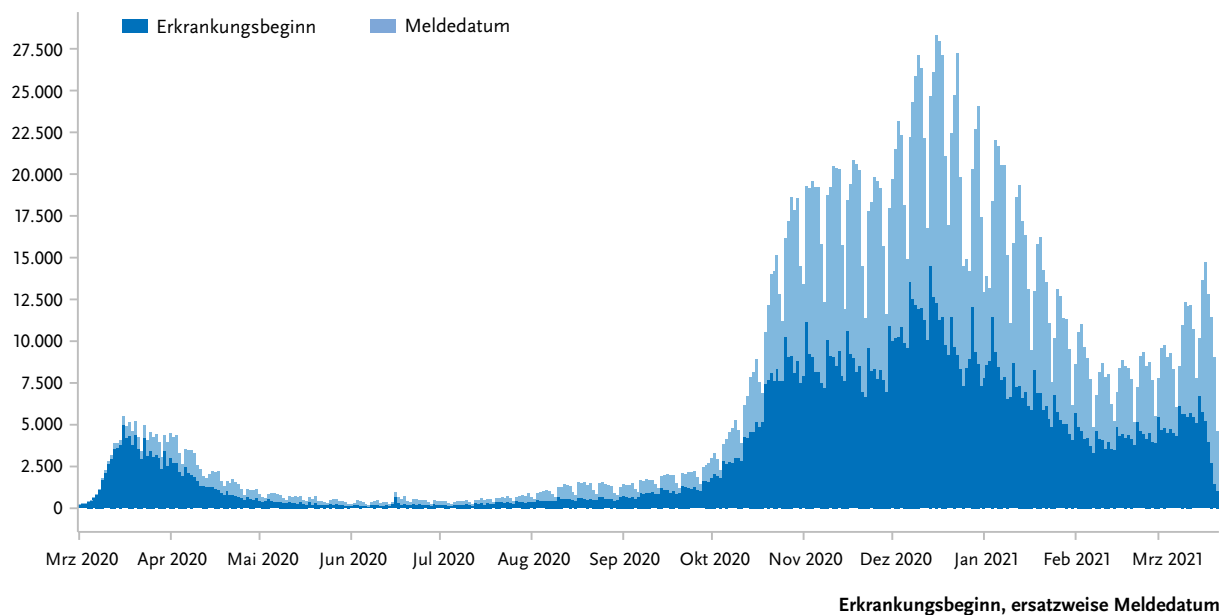


Abb. 1 | Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle nach Erkrankungsbeginn, ersatzweise nach Meldedatum seit dem 01.03.2020 (Stand 24.03.2021)

0–4-Jährigen und 370/100.000 bei den ≥ 80 -Jährigen (s. Abb. 2). Danach sind die Fallzahlen in allen Altersgruppen deutlich zurückgegangen und die 7-Tages-Inzidenzen in allen Altersgruppen lagen unter 100/100.000 Einw. In den Altersgruppen < 70 Jahren nehmen die Fallzahlen seitdem wieder zu, während die Häufigkeiten bei den ≥ 70 -Jährigen auf dem niedrigeren Niveau bleiben. Dies ist sicherlich auch auf die steigenden Impfquoten in diesen Altersgruppen zurückzuführen.

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 > 90 -Jährigen gemessen und die niedrigsten Inzidenzen bei Kindern im Alter von < 10 Jahren (s. Abb. 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.

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 30 %. Mit weiter steigendem Alter geht der Anteil stationär versorgter COVID-19-Fälle wieder zurück, er beträgt bei den ≥ 90 -Jährigen 21 % (s. Abb. 4). Männer (8,2 %) werden etwas häufiger hospitalisiert als Frauen (6,9 %). Der Rückgang des Anteils stationär behandelter PatientInnen bei den Hochbetagten ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass man aufgrund des hohen Alters eine Krankenhauseinweisung vermeiden möchte.

Insgesamt wurden bis zum 23.03.2021 74.964 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 66.3397 (89 %) Personen 70 Jahre und älter; das mediane Alter der Verstorbenen beträgt 84 Jahre (s. Tab. 1). 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.

Der Anteil verstorbener Personen an allen übermittelten COVID-19-Fällen liegt bei den ≤ 59 -Jährigen

COVID-19-Fälle/100.000 Einwohner

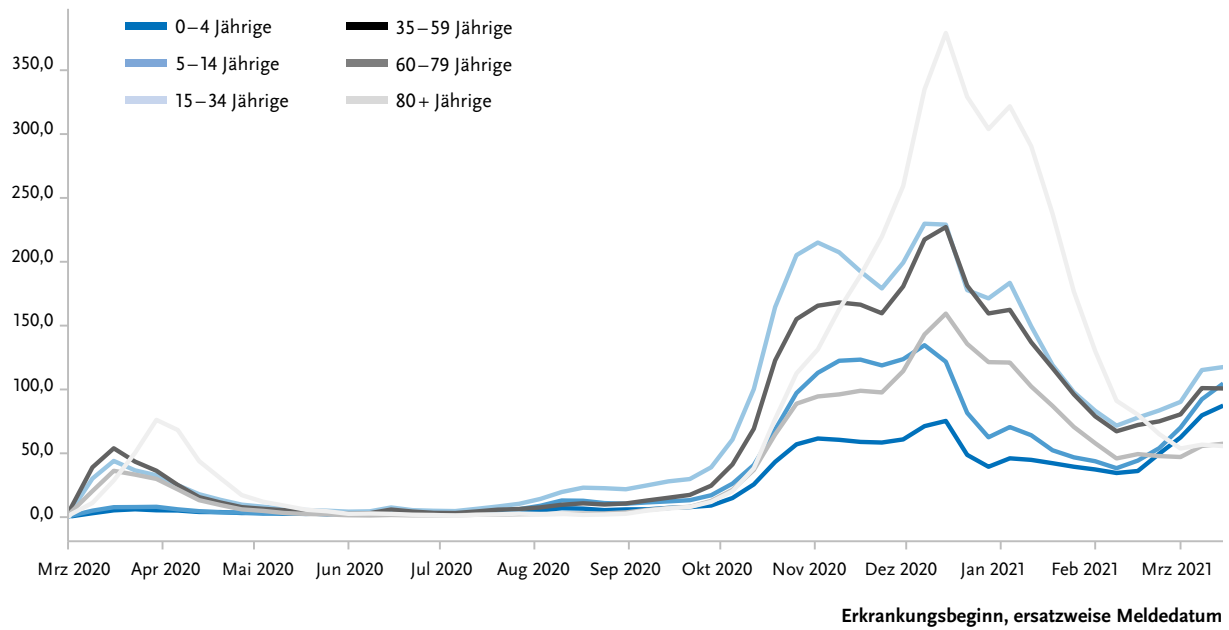


Abb. 2 | Übermittelte COVID-19-Fälle/100.000 Einwohner in Deutschland nach Altersgruppen und Meldewoche (KW 10/2020–11/2021; Stand 19.01.2021).

COVID-19-Fälle/100.000 Einwohner

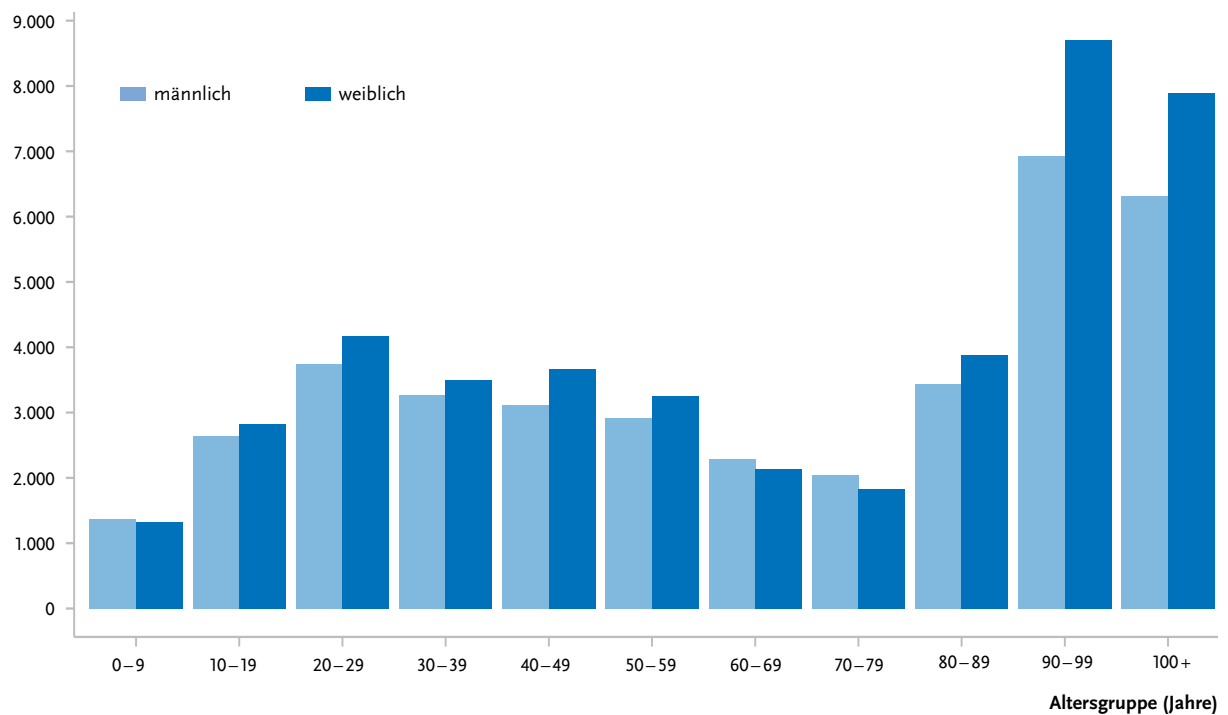


Abb. 3 | Übermittelte COVID-19-Fälle/100.000 Einwohner (kumulative Inzidenz) in Deutschland nach Altersgruppen und Geschlecht für den Zeitraum 1.3.2020 bis 28.02.2021 (Stand 24.03.2021).

Anzahl übermittelter COVID-19-Fälle

Anteil Hospitalisierte

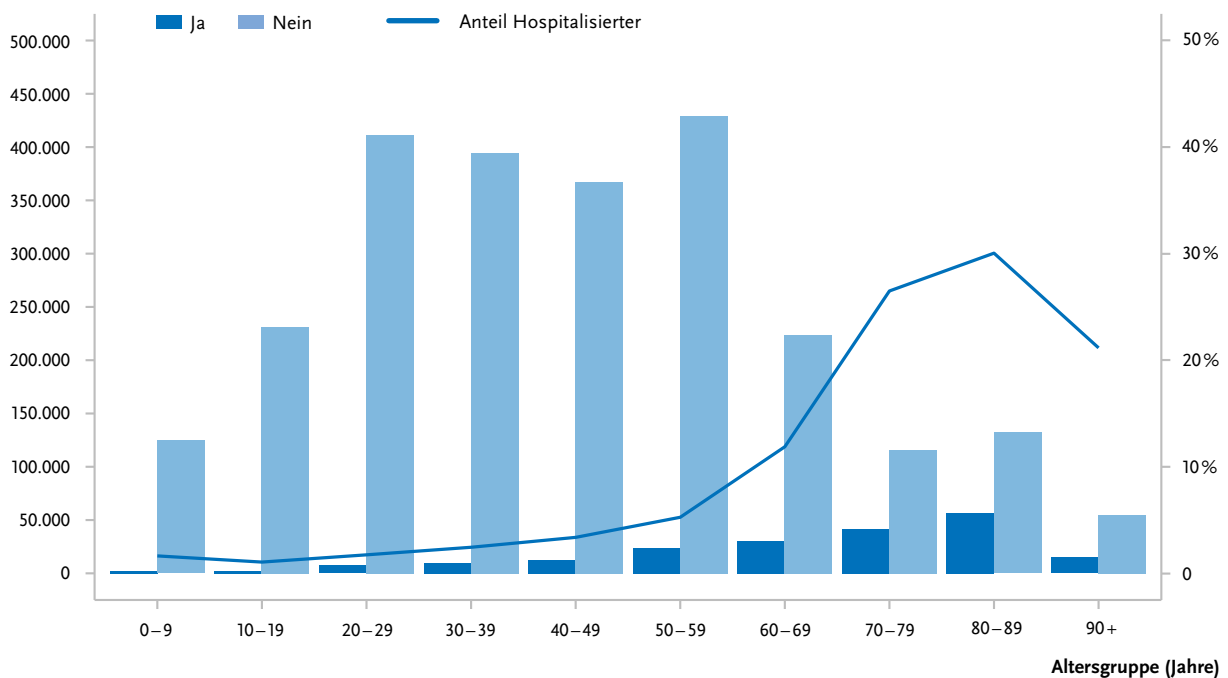


Abb. 4 | Hospitalisierte COVID-19-Fälle in Deutschland und relativer Anteil nach Altersgruppen für den Zeitraum 1.03.2020 bis 24.03.2021 (Stand 24.03.2021).

unter 0,4 %. Die Zahl der Verstorbenen nimmt mit zunehmendem Alter kontinuierlich zu und steigt von 1,9 % bei den 60–69-Jährigen, auf 7,7 % bei den 70–79-Jährigen, auf 15,4 % bei den 80–89-Jährigen und 20,2 % bei den ≥ 90 -Jährigen an (s. Abb. 5). Männer versterben etwas häufiger als Frauen (3,0 % versus 2,6 %). 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%.¹¹⁵

Für weitere detaillierte Informationen und aktuelle Daten wie z. B. die regionale Verteilung von COVID-19, das Ausbruchsgeschehen und Angaben zu den intensivmedizinisch behandelten COVID-19-

Geschlecht	Altersgruppe (in Jahren)									
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90+
männlich	2	3	31	87	276	1.397	4.047	9.315	17.499	5.780
weiblich	6		21	50	137	578	1.778	5.197	17.199	11.349
gesamt	8	3	52	137	413	1.975	5.825	14.512	34.698	17.129

Tab. 1 | Übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Altersgruppe und Geschlecht (Angaben verfügbar für 74.752 Todesfälle; 23.03.2021)

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 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.^{116,117} Als Fälle werden stationäre Aufnahmen mit SARS-CoV-2-Direktnachweis (PCR- oder Antigen-Schnelltest) definiert. Mit [Datenstand 14.03.2021](#) liegen Daten zu 1.093 Fällen vor. 70 % der intensivmedizinisch Betreuten Kinder und Jugendlichen hatten Begleiterkrankungen. 38 % der hospitalisierten Kinder waren jünger als 1 Jahr. 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 CRONOS 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.¹¹⁸ Mit [Stand vom 25.03.2021](#) waren 1.573 Patientinnen registriert, von denen 1.218 bereits entbunden waren; 1.110 waren zwischenzeitlich von COVID-19 genesen. Sechzig Frauen wurden wegen COVID-19 intensivmedizinisch behandelt. Die Raten von Frühgeburten und Kaiserschnittentbindungen lagen im Vergleich zum bundesdeutschen Durchschnitt vergangener Jahre leicht höher. Auch international publizierte Daten berichten über erhöhte Frühgeburtsraten bei COVID-19-infizierten Schwangeren unabhängig von einer symptomatischen Erkrankung, während eine erhöhte Sectiorate nur bei symptomatisch erkrankten Schwangeren dokumentiert ist.¹¹⁹

6.3. Seroprävalenzdaten

Ergebnisse ([Datenstand vom 18.3.2021](#)) einer vom RKI überregional durchgeführten Seroprävalenzstudie (SeBluCo), in der Seren über 90.000 erwach-

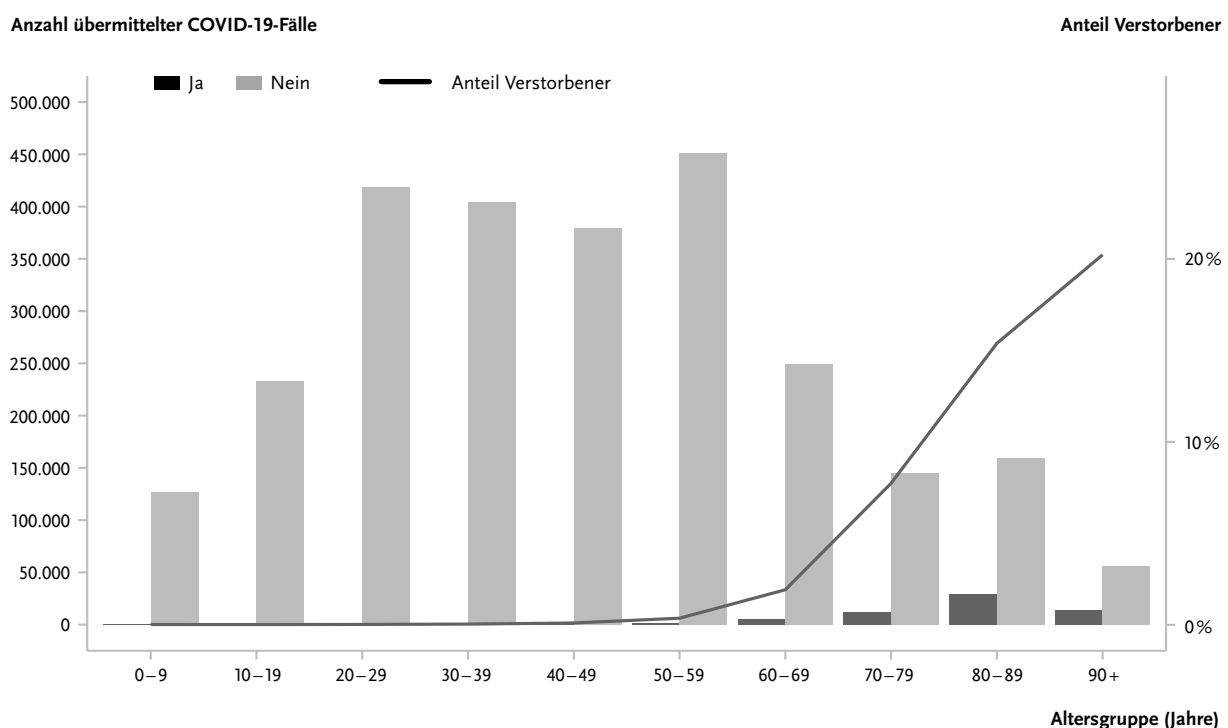


Abb. 5 | COVID-19-Todesfälle in Deutschland und relativer Anteil nach Altersgruppen für den Zeitraum 1.03.2021 bis 24.03.2021 (Stand 24.03.2021).

senen BlutspenderInnen untersucht wurden, zeigten einen Positivenanteil mit spezifischen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 von 7,8%.⁹ Der Anteil von mutmaßlich Geimpften unter den StudienteilnehmerInnen lag in den ersten beiden Märzwochen bei etwas über 3%. Dabei handelt es sich um (geimpftes) Gesundheitspersonal. Die Seroprävalenz ist zwischen Männern und Frauen nicht statistisch signifikant verschieden. Jüngere TeilnehmerInnen haben eine signifikant höhere Prävalenz als Personen >30 Jahre. Es bestehen deutlich regionale Unterschiede: Proben aus den Regionen Freiburg, Bayern Nord-West, Bayern Süd-Ost und Dresden haben im Studienverlauf den höchsten Anteil an Seropositiven.

7. COVID-19-Impfstoffe

Überblick über die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe

In diesem Kapitel werden die Technologien der in Deutschland zugelassenen COVID-19-Impfstoffe beschrieben. Zusammenfassungen der Challenge Studien an nicht-humanen Primaten, sowie der Phase 1/2-Zulassungsstudien finden sich in den Vorversionen dieser Impfpfehlungen ([Empfehlung und 1. und 2. Aktualisierung](#)) und im [Anhang 1](#). Eine Ausnahme bildet der jeweils zuletzt zugelassene Impfstoff. Zu diesem werden Challenge- und Phase 1/2-Studien im vorliegenden Dokument zusammengefasst. Phase 3-Studiendaten sind in [Kapitel 8](#) dargestellt. Dort findet sich auch eine zusammenfassende Übersichtstabelle mit den Basischarakteristika zu den Phase 3-Studien der Impfstoffe.

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 Adju-

vanzeigenschaft können mRNA-Impfstoffe die Immunantwort gegen das Ziel-Protein zusätzlich stimulieren. Die in den Impfstoffen enthaltene mRNA wird innerhalb kurzer Zeit abgebaut. Aufgrund biochemischer Unterschiede zwischen mRNA und DNA kann die mRNA des Impfstoffes nicht primär in die DNA des humanen Genoms integrieren. Auch die Umschreibung der nach der Impfung aufgenommenen RNA in eine doppelsträngige DNA ist nicht zu erwarten. Vor der Zulassung von COVID-19-Impfstoffen wurden weltweit noch keine mRNA-Impfstoffe zur Infektionsprävention zugelassen.

Vorteile der mRNA-Impfstoffe sind, dass sie kurzfristig entwickelt, schnell und in großen Mengen produziert und ggf. rasch an neu aufgetretene Mutanten angepasst 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.¹²⁰ Nach Eintritt der mRNA in das Zytoplasma der Zielzellen erfolgt die Synthese des Spike-Proteins durch Translation der mRNA an den Ribosomen.^{121,122} 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.

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 Präformationskonformation 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.

7.2. Vektor-basierte Impfstoffe

Bei den Vektor-basierten Impfstoffen werden derzeit 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 gesamte 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. Ebola-Impfstoffe auf Vektorbasis des vesikulären Stomatitisvirus oder Adenovirus-26).

7.2.1. ChAdOx1-S (AZD1222; AstraZeneca)

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 vermehrungsfähig. Der Impfstoff enthält die genetische Information des SARS-CoV-2-Spike-Proteins in voller Länge.¹²³ Die COVID-19 Vaccine AstraZeneca ist für die Prävention von COVID-19 ab 18 Jahren zugelassen.

7.2.1.1. Einschränkung der Indikation für den AstraZeneca-Impfstoff

Die COVID-19 Vaccine AstraZeneca wurde am 29. Januar 2021 in der EU zugelassen und ab Februar in Deutschland eingesetzt. Nach der Impfung mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca sind Thrombosen häufig in Kombination mit Thrombozytopenien bei Geimpften aufgetreten. Aufgefallen sind vor allem Hirnvenenthrombosen, sogenannte **Sinus venosus Thrombosen (SVT)**, aber auch andere Thrombosen wie Mesenterialvenenthrombosen und Lungenembolien wurden berichtet. Diese Thrombosen waren auch mit erhöhter Gerinnungsaktivität (**Disseminierte intravasale Koagulopathie, DIC**) oder mit Blutungen im ganzen Körper assoziiert. Die Symptome traten 4 bis 16 Tage nach der Impfung auf. Bisher waren überwiegend Frauen im Alter ≤ 55 Jahren betroffenen. Wenige Fälle traten auch bei Männern in der gleichen Altersgruppe und bei Älteren auf.

Bei der SVT handelt es sich um ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild. Es kommt aufgrund einer Thrombose in den zerebralen Venen

und den drainierenden *Sinus durae matris* zu einer venösen Abflussstörung. Die SVT führt häufig zu Stauungsblutungen und Ischämien. Die meisten der in der Spontanerfassung nach AstraZeneca-Impfung beobachteten SVT unterscheiden sich vom klassischen Krankheitsbild einer SVT durch die Kombination mit einer Thrombozytopenie. International wird auch von „**vaccine induced prothrombotic immune thrombozytopenia (VIPIT)**“^{124,125} gesprochen. Nach der Verabreichung von Comirnaty sind mit Stand 31.03.2021 4 SVT aufgetreten. Betroffenen waren zwei Frauen im Alter von 47 und 81 Jahren, ein Mann im Alter von 87 Jahren und eine Person im Alter von 82 Jahren ohne Angabe zum Geschlecht; die SVT traten im Zeitraum von 3–15 Tagen nach der Impfung auf. Weitere Informationen zu diesen Fällen liegen der STIKO nicht vor. Bis einschließlich 25.03.2021 waren in Deutschland 9,3 Millionen Dosen Comirnaty verabreicht worden (6,7 Mio. erhielten Personen im Alter 60+ Jahre und 1,7 Mio. bzw. 0,87 Mio. erhielten Frauen bzw. Männer im Alter < 60 Jahre).

Die Zulassungsbehörde (Paul-Ehrlich-Institut), die für die Pharmakovigilanz in Deutschland verantwortlich ist, hat die folgenden Daten und Analysen zu SVT nach AstraZeneca-Impfung der STIKO bzw. dem RKI zur Verfügung gestellt (s. Tab. 2). Sie berichtet über 22 Fälle einer **SVT mit Thrombozytopenie** nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca, die bis zum 31.03.2021 über die Spontanerfassung von unerwünschten Wirkungen erfasst wurden. In einem Fall bei einem jungen Mann, bei dem im Rahmen der Autopsie eine SVT mit Hirnblutung aufgefallen war, konnte die Thrombozytenzahl postmortal nicht mehr bestimmt werden. Bei den 22 o.g. Fällen handelte es sich um 19 Frauen und drei Männer. Alle Personen bis auf drei waren im Alter von 20 bis 55 Jahre; zwei Fälle waren > 60 Jahre alt. Sieben PatientInnen waren zum o.g. Berichtszeitpunkt verstorben. Zusätzlich wurden 16 **SVT ohne begleitende Thrombozytopenie** gemeldet, ein Patient mit **SVT ohne Thrombozytopenie** verstarb. Die insgesamt berichteten 38 PatientInnen mit SVT (31 Frauen, 7 Männer) wurden zwischen dem 13.02.2021 und dem 23.03.2021 mit dem AstraZeneca-Impfstoff immunisiert.

Darüber hinaus traten andere thromboembolische Ereignisse mit Thrombozytopenien sowie Fälle von DIC mit Thrombozytopenie nach AstraZeneca-Impfung auf, die teilweise einen letalen Verlauf nahmen. Diese Fälle werden derzeit noch untersucht.

Frauen und Männer sind in Deutschland in dieser Altersgruppe bislang unterschiedlich häufig mit dem AstraZeneca-Impfstoff geimpft worden. Im Zeitraum vom 01.02. bis zum 25.03.2021 wurden Frauen im Alter zwischen 20 und 59 Jahren 1.337.229 Impfstoffdosen verabreicht und bei Männern derselben Altersgruppe 575.982. Dies könnte – neben der unterschiedlichen Hintergrundinzidenz für Thrombosen ohne Thrombozytopenie – erklären, warum insgesamt weniger Fälle bei Männern beobachtet wurden. Aufgrund des vermuteten Pathomechanismus ist nicht unbedingt von einem ausgeprägten geschlechtsspezifischen Risiko auszugehen. Zudem gibt es bisher keine Hinweise für eine Assoziation der thromboembolischen Ereignisse nach der Impfung mit klassischen, prädisponierenden, prothrombotischen Faktoren (wie z. B. die Einnahme von Kontrazeptiva).

Vergleicht man die Zahl der beobachteten Fälle von SVT mit den erwarteten Fällen (*observed versus expected* Analyse) innerhalb von 16 Tagen nach der Impfung, unter Berücksichtigung der Impfquoten und der Hintergrundinzidenz von SVT, so ergibt sich ein

deutliches Signal für eine Risikoerhöhung hinsichtlich des Auftretens einer SVT nach AstraZeneca-Impfung.

Bei Frauen im Alter von 20–59 Jahren liegt die Hintergrundinzidenz für klassische SVT bei 2,4/100.000 (95% KI: 1,4–3,3). Bei Männern der gleichen Altersgruppe ist die Hintergrundinzidenz niedriger 1,02/100.000 (95% KI: 0,4–1,6) (unpublizierte Daten, zur Verfügung gestellt vom Institut für angewandte Gesundheitsforschung (InGef)¹²⁶). Nach den derzeit an das PEI gemeldeten und aufgearbeiteten Fallberichten ist die Zahl der gemeldeten Fälle von SVT bei Frauen im Alter von 18–59 Jahren deutlich höher als die im Zeitintervall von 16 Tagen zu erwartende Anzahl von SVT [(Standardized Morbidity Ratio (SMR)* 20,71, 95% KI: 13,87–29,75)]. Bei Männern betrug das SMR 27,20 (95% KI: 10,94–56,04).

Nach aktuellem Datenstand muss mit dem Auftreten von 2–3 SVT pro 100.000 geimpfter Frauen (2,3/100.000) und 1–2 Fällen pro 100.000 geimpf-

* Das „Standardized Morbidity Ratio (SMR)“ ist das Verhältnis der Anzahl der beobachteten Erkrankungsfälle zur Anzahl der aufgrund der Hintergrundinzidenz der Erkrankung erwarteten Anzahl von Erkrankungsfällen.

Altersgruppe	Frauen				Männer			
	Anzahl Fälle SVT	Anzahl Impfungen bis 25.3.2021	Hintergrundinzidenz (N pro 100.000)	O/E (95% CI)	Anzahl Fälle SVT	Anzahl Impfungen bis 25.3.2021	Hintergrundinzidenz (N pro 100.000)	O/E (95% CI)
20–50 Jahre	25	870.774	2,69 (1,48–3,91)	24,36 (15,78–35,97)	4	378.404	0,93 (0,23–1,64)	25,95 (7,07–66,44)
51 Jahre und älter	6	691.544	1,85 (0,98–2,73)	10,71 (3,93–23,30)	3	329.853	1,88 (0,94–2,82)	11,04 (2,28–32,27)
20–55 Jahre	28	1.104.002	2,51 (1,46–3,57)	23,07 (15,33–33,34)	5	477.193	0,98 (0,33–1,63)	24,41 (7,92–56,96)
20–59 Jahre	29	1.337.229	2,39 (1,42–3,35)	20,71 (13,87–29,75)	7	575.982	1,02 (0,40–1,65)	27,20 (10,94–56,04)
56 Jahre und älter	3	458.316	1,88 (0,92–2,85)	7,95 (1,64–23,23)	2	231.063	2,05 (0,95–3,15)	9,64 (1,17–34,82)
60 Jahre und älter	2	225.089	1,96 (0,88–3,03)	10,35 (1,25–37,38)	0	132.274	2,22 (0,95–3,49)	–
Gesamt	31	1.562.318	2,23 (1,51–2,94)	20,31 (13,80–28,83)	7	708.256	1,44 (0,85–2,03)	15,67 (6,30–32,28)

Tab. 2 | An das PEI gemeldete Sinus venosus Thrombosen innerhalb von 16 Tagen nach AstraZeneca-Impfung (Datenstand: 30.3.2021)

ter Männer (1,2/100.000) im Alter von 20–59 Jahren im Zeitraum von 16 Tagen nach der AstraZeneca-Impfung gerechnet werden. Es muss betont werden, dass die *observed versus expected Analyse* mit einer deutlichen Unsicherheit behaftet ist. Die mediale Aufmerksamkeit, die das Thema im Moment erfährt, kann die Melderate erheblich steigern. Andererseits ist es jedoch auch möglich, dass es eine Dunkelziffer von unbekannter Größe gibt. Eine genaue Abschätzung des Risikos wird erst in den nächsten Wochen möglich, wenn weitere Studien zur Assoziation und Häufigkeit durchgeführt werden. Zur weiteren Abklärung ist es wichtig, dass die Fälle systematisch erfasst und analysiert werden.

In anderen europäischen Ländern wurden ähnliche Beobachtungen zu thrombotischen Ereignissen nach AstraZeneca-Impfung gemacht, die dazu geführt haben, dass in einigen Ländern die Nutzung des Impfstoffs bis auf weiteres ganz ausgesetzt oder eine Altersbeschränkung eingeführt wurde. Das PEI und die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) führen weitere Untersuchungen durch. Mit einer Stellungnahme der EMA wird nach Ostern gerechnet.

Die STIKO hat eine **altersabhängige Risiko-Nutzen Bewertung** durchgeführt. Sie hat nach dem gegenwärtigen Datenstand aufgrund des erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse mit Thrombozytopenie im Zeitraum von 4–16 Tagen nach der Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff bei Personen im Alter von 20–59 Jahren, der Schwere des Krankheitsbildes und der verfügbaren alternativen Impfstoffe entschieden, **im Regelfall den AstraZeneca-Impfstoff ab sofort nur für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren** zu empfehlen. Die Altersgrenze wurde gewählt, da 95 % der gemeldeten thromboembolischen Ereignisse bei < 60 -Jährigen auftraten. Es sind verschiedene andere Impfstoffe verfügbar, für die dieses Risiko nicht bekannt ist. Eine Umverteilung der Impfstoffe erscheint möglich. Darüber hinaus ist eine **individuelle Entscheidung für die Impfung** mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca, die nach Aufklärung über die Risiken gemeinsam von Arzt/Ärztin und PatientIn getroffen wird, unabhängig vom Alter möglich.

In der Altersgruppe ≥ 60 Jahre ist das Risiko an COVID-19 zu versterben unter den Erkrankten etwa

50-mal höher als unter den Erkrankten in der Altersgruppe 18–59-Jahre. Seit Beginn der Pandemie sind in Deutschland in der Altersgruppe > 60 Jahre etwa 300/100.000 Einwohner dieser Altersgruppe an COVID-19 verstorben, im Vergleich dazu sind etwa sechs 18–60-Jährige pro 100.000 Personen in dieser Altersgruppe verstorben (Quelle: RKI-Melddaten). In der Altersgruppe der < 60 -Jährigen wiegt das geringe COVID-19-Sterberisiko das Risiko für eine schwere Impfnebenwirkung durch eine SVT nicht auf.

Im Vereinigten Königreich wurde der Impfstoff bevorzugt in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre angewandt. Offiziellen Berichten zufolge sind dort ebenfalls einige SVT beobachtet worden. In den Zulassungsstudien wurde zudem beobachtet, dass die systemischen Impfreaktionen bei Personen im Alter ≥ 60 Jahren deutlich geringer ausgeprägt waren und die Impfung wesentlich besser vertragen wurde, als dies bei jüngeren Geimpften der Fall war (siehe [Kapitel 8.2.10](#)). Das Ausmaß der systemischen Immunreaktion könnte auch für die Entstehung einer VIPIT von Bedeutung sein. Aus Sicht der STIKO ist das Risiko für thromboembolische Ereignisse vorwiegend auf Personen im Alter < 60 Jahre begrenzt.

Mithilfe des dynamischen Transmissionsmodells (s. [Kapitel 12](#)) wurde analysiert welche Auswirkungen die Empfehlung der STIKO, den AstraZeneca-Impfstoff nur noch für die ≥ 60 -Jährigen zu empfehlen, in Bezug auf die Verhinderung von Intensivbettenbelegungen, Todesfälle und auf den Verlauf der Pandemie hat (s. [Anhang 3](#)).

Die Modellierung zeigt, dass ohne Einbeziehung weiterer Hintergrundannahmen, die Umverteilung der Impfstoffe nur einen vergleichsweise geringen Effekt auf den bevorstehenden Verlauf der Pandemie hat. Hier wurden empirische Daten zur erwartbaren Impffakzeptanz der verschiedenen Impfstoffe berücksichtigt.

Hinsichtlich der Personen < 60 Jahre, die bereits eine 1. Dosis der COVID-19 Vaccine AstraZeneca erhalten haben, empfiehlt die STIKO, anstelle der 2. AstraZeneca-Impfstoffdosis eine Dosis eines mRNA-Impfstoffs 12 Wochen nach der Erstimpfung zu verabreichen. Das Ausmaß eines denkbaren Risikos bei

der großen Zahl von AstraZeneca-Zweitimpfungen ist derzeit in dieser Altersgruppe nicht einzuschätzen. Hypothetisch könnte es durch die 1. Impfung auch zu vermehrten Antikörpern gegen Plättchenfaktor (PF) 4 gekommen sein. Die Zulassungsstudien lassen hierzu keine gesicherte Aussage zu.

Nach einer COVID-19-Impfung (AstraZeneca- und mRNA-Impfung) sind im Organismus die Komponenten des Impfstoffes nach kurzer Zeit abgebaut, und es verbleibt nur die Immunantwort gegen das von beiden Impfstoffen kurzfristig induziert hergestellte Spike-Protein des SARS-CoV-2. Der Schutz gegen COVID-19 nimmt bei 1-maliger AZ-Impfung nach gewisser Zeit ab. Es gibt weder einen Hinweis darauf noch eine plausible immunologische Überlegung, dass die Auffrischung der Immunantwort gegen das Spike-Protein durch den heterologen mRNA-Impfstoff eine negative Auswirkung haben könnte. Ob die Boosterung der Immunantwort durch diese Impfung zu einer quantitativ gleichen Immunantwort führt, ist durch Studien derzeit nicht belegt (es könnte aber sogar sein, dass die Schutzwirkung stärker ausfällt). Das Fehlen von Studiendaten ist der Grund für eine bislang fehlende Empfehlung zu diesem Vorgehen. Studien, die die Reaktogenität und Immunantwort eines solchen Impfschemas quantitativ bestimmen, sind initiiert; erste Ergebnisse sind jedoch nicht rechtzeitig zu erwarten.

Da die beiden verfügbaren COVID-19-mRNA-Impfstoffe weder nach der ersten noch nach der 2. Impfdosis mit dem Auftreten einer erhöhten Anzahl thrombotischer Ereignisse assoziiert waren und alle drei Impfstoffe eine Immunantwort gegen das gleiche Virusantigen (Spike-Protein) auslösen, betrachtet die STIKO eine heterologe Impfung von Personen < 60 Jahren als sehr wahrscheinlich wirksam und als sicherer als die 2-malige Gabe der COVID-19 Vaccine AstraZeneca.

7.2.2. Ad26.COVS.2 COVID-19-Impfstoff (Janssen)

Der von der Firma Janssen entwickelte COVID-19-Impfstoff Ad26.COVS.2 ist ein nicht-replizierender Adenoviren-basierter Vektorimpfstoff, der als Immunogen das gesamte Spike-Protein (S) des SARS-CoV-2-Erregers kodiert. Das Trägervirus ist ein humanes Adenovirus der Serogruppe 26.¹²⁷ Der Vektorimpfstoff wurde so optimiert, dass hohe Spiegel

neutralisierender Antikörper und eine Th1-gerichtete Immunantwort induziert werden können.¹²⁸

Challenge-Studien mit Ad26.COVS.2 (Ad26.S.PP) in nicht-humanen Primaten (NHP)

Die Immunisierung von sechs Makaken mit jeweils einer i. m. applizierten Dosis von 1×10^{11} Ad26.COVS.2 (Ad26.S.PP)-Viruspartikeln induzierte innerhalb von 2–4 Wochen hohe Spiegel Virus-neutralisierende Antikörper, die die Spiegel von rekonvaleszenten Makaken nach SARS-CoV-2 um das Vierfache überstiegen. Vier Wochen nach der Immunisierung konnten in Proben aus der bronchoalveolären Lavage (BAL) dieser Makaken S-Protein-spezifische IgG- und IgA-Antikörper nachgewiesen werden. Die Immunisierung induzierte zudem eine Th1-gerichtete Immunantwort.¹²⁹ Sechs Wochen nach der Immunisierung wurden die Makaken mit hohen Dosen SARS-CoV-2 intranasal und intratracheal infiziert. In den BAL-Proben konnte innerhalb einer Spanne von 0–10 Tagen nach der Infektion kein SARS-CoV-2 detektiert werden. Lediglich bei einem der sechs infizierten Makaken waren in einem Nasenabstrich sehr geringe Mengen von SARS-CoV-2 detektierbar. Die Daten deuten auf eine sehr gute Schutzwirkung der Vakzine in NHP nach einer Immunisierung hin: weder in den oberen noch den unteren Atemwegen der geimpften Tiere konnte sich eine SARS-CoV-2-Infektion etablieren.¹²⁹ In weiteren Studien wurde die Wirksamkeit von reduzierten Dosen Ad26.COVS.2 in NHP untersucht.¹³⁰ Durch die Reduktion der Dosis auf 2 % (2×10^9 Ad26.COVS.2-Viruspartikel) konnte noch eine gute Schutzwirkung in den unteren Atemwegen induziert werden. Für die oberen Atemwege reichten 12,5 % ($1,125 \times 10^{10}$ Ad26.COVS.2-Viruspartikel) der Dosis für einen guten Schutz aus.

Daten aus Phase 1/2-Studien zu Ad26.COVS.2

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität des Impfstoffs Ad26.COVS.2 wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Phase 1/2a-Studie (NCT04436276) an gesunden Menschen in verschiedenen Altersgruppen (18–55 Jahre, ≥ 65 Jahre) und unterschiedlichen Dosierungen (niedrige Dosis, hohe Dosis, 1-malige Dosis, Booster-Dosis) untersucht.¹³¹ Die Studie wurde im Juli 2020 in Belgien und den USA begonnen. Im Januar 2021 wurden erste Zwischenergebnisse veröffentlicht. Die Zwi-

schenauswertung beschränkt sich auf die Ergebnisse für die 18–55-Jährigen (Kohorte 1, n=397) und die ≥65-Jährigen (Kohorte 3, n=403, Altersspanne: 66–88 Jahre) die entweder mit 1×10^{11} Ad26.COV2.S-Viruspartikeln (hohe Dosis) oder mit 5×10^{10} Ad26.COV2.S-Viruspartikeln (niedrige Dosis) i. m. geimpft wurden. Im 2-Dosen-Schema wurde nach 56 Tagen eine Booster-Dosis verabreicht. Vor der Immunisierung waren 2% (Kohorte 1) bzw. 1% (Kohorte 3) seropositiv. Die Nebenwirkungen nach der 1. Impfstoffdosis waren zumeist von Grad 1–2 (leichte bzw. mittlere Schwere); dazu zählten Schmerzen an der Einstichstelle, Abgeschlagenheit, Fieber, Übelkeit, Kopf- und Muskelschmerzen. Am häufigsten traten Schmerzen an der Einstichstelle auf. Die Nebenwirkungen traten seltener bei ≥65-Jährigen im Vergleich zu den 18–55-Jährigen auf. In der jüngeren Kohorte wurden zudem häufiger Nebenwirkungen berichtet, wenn die höhere Dosis verabreicht wurde. Fieber (Grad 3) mit $39–40^{\circ}\text{C}$ trat bei 4–9% der StudienteilnehmerInnen (abhängig von Alter und Dosis) auf. Die Fieberreaktionen begannen innerhalb von zwei Tagen nach der Impfung und hielten für 1–2 Tage an. Alle anderen Nebenwirkungen waren innerhalb von 24 Stunden abgeklungen. Die berichteten Häufigkeiten der Nebenwirkungen waren nach der 2. Impfstoffdosis insgesamt geringer. Als einzige schwere unerwünschte Wirkung, die einem wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Impfung stand, wurde Fieber berichtet. Am 29. Tag nach der 1. Impfstoffdosis konnte bei über 99% der 18–55-Jährigen und 96% der ≥65-Jährigen eine Serokonversion nachgewiesen werden. Die Spiegel induzierter Antikörper waren in einer vergleichbaren Größenordnung wie bei SARS-CoV-2 Genesenen (Rekonvaleszenzserum). Eine 2. Impfstoffdosis im Abstand von 57 Tagen nach der ersten induzierte bei den 18–55-Jährigen noch höhere Antikörperspiegel. Diesbezügliche Ergebnisse für die höhere Altersgruppe liegen noch nicht vor.

Am 15. Tag nach der 1. Impfung wurden bei 76–83% der 18–55-Jährigen (in Abhängigkeit von der Impfstoffdosis) bzw. bei 60–67% der ≥65-Jährigen eine Th1-gerichtete Immunantwort gegen Untereinheiten des S-Proteins nachgewiesen. S-Protein spezifische CD8-T-Zellen wurden 15 Tage nach der 1. Impfung bei 51–64% der 18–55-Jährigen (in Abhängig-

keit von der Impfstoffdosis) bzw. bei 24–36% der ≥65-Jährigen nachgewiesen.

Die Daten sprechen insgesamt für eine angemessene Sicherheit und Reaktogenität des Impfstoffes in allen untersuchten Kohorten und für eine gute Immunogenität für beide Altersgruppen bereits nach einer verabreichten Impfstoffdosis, unabhängig davon, ob die niedrigere oder die höhere Dosis verwendet wurde. Über die Dauer der Immunantwort oberhalb des Zeitraums von 71 Tagen nach Verabreichung der 1-maligen Impfstoffdosis liegen noch keine Studienergebnisse vor.

Daten aus Phase 3-Studien zu Ad26.COV2.S

Siehe hierzu [Kapitel 8](#).

7.3. Wirksamkeit der zugelassenen Impfstoffe gegen variants of concern (VOC)

Die Schutzwirkung der zugelassenen Impfstoffe wurde in Laborversuchen und zum Teil in epidemiologischen Studien im Hinblick auf die veränderten antigenen Eigenschaften der VOC untersucht.

7.3.1. mRNA-Impfstoffe (Comirnaty und COVID-19 Vaccine Moderna)

In verschiedenen *in vitro*-Studien wurde gezeigt, dass die durch die mRNA-Impfstoffe induzierten Antikörper auch gegen die meisten zirkulierenden Virusvarianten eine sehr gute, jedoch verglichen mit dem Wuhan-Wildtyp leicht reduzierte Neutralisationsfähigkeit haben.^{132–141}

Die deutlichste Reduktion wurde bei Vorliegen einer E484K-Mutation und hier insbesondere bei B.1.351 (südafrikanische Variante) beobachtet^{133,136,137,139,141,142} wo sich ein humoraler *immune escape* andeutet, ohne dass bisher klar ist, ob dies auch zu einem Verlust der klinischen Vakzineeffektivität führt. In einer epidemiologischen Studie aus Israel wurde für die Virusvariante B.1.1.7 die sehr hohe Wirksamkeit von BNT162b2 der Zulassungsstudie bestätigt. Die VE gegen symptomatische Erkrankungen lag bei 92%.¹⁴³

7.3.2. Vektorimpfstoffe (COVID-19 Vaccine AstraZeneca und COVID-19 Vaccine Janssen)

In der Zulassungsstudie COV3001 für die COVID-19 Vaccine Janssen wurde eine VE von 64%

gegen symptomatische Erkrankungen bzw. 82 % gegen schwere Erkrankungen für den in Südafrika durchgeführten Studienteil berichtet (28 Tage nach Einzeldosis). Die im Rahmen der Studie durchgeführten Typisierungen zeigten, dass hier zu 95 % die Virusvariante B.1.351 vorlag.^{144,145}

In einer britischen Studie für die COVID-19 Vaccine AstraZeneca wurde in begleitenden *in vitro* Messungen eine 9-fach geringere Neutralisationsfähigkeit der Vaccine induzierten Antikörper gegen B.1.1.7 im Vergleich zu nicht-B.1.1.7 festgestellt. Jedoch zeigte sich trotz dieses Unterschiedes nur ein geringer Einfluss auf die Wirksamkeit der Impfung gegen symptomatische Erkrankungen durch B.1.1.7 von 75 % vs. 84 %.¹⁴⁶

In einer südafrikanischen Studie hatte für die COVID-19 Vaccine AstraZeneca hingegen nur noch eine stark reduzierte Wirksamkeit (10 %) gegenüber symptomatischen Erkrankungen durch die B.1.351 Variante, während die Vakzineeffektivität gegenüber Wildtyp-SARS-CoV-2 75 % betrug.¹⁴⁷ In dieser Studie traten keine schweren Verläufe auf, so dass für diesen Endpunkt keine Wirksamkeit bestimmt werden konnte. Tierexperimentelle Studien deuten jedoch darauf hin, dass die COVID-19 Vaccine AstraZeneca dennoch vor schweren Verlaufsformen schützt, wenn eine Infektion mit B.1.351 vorliegt.¹⁴⁸

Ein Vergleich von Antikörpern, die durch Comirnaty bzw. COVID-19 Vaccine AstraZeneca induziert worden waren, zeigte, dass beide Impfstoffe eine starke Reduktion der Neutralisationsfähigkeit gegenüber B.1.351 im Vergleich zum Wildtyp hatten, die untersuchte Neutralisationsfähigkeit jedoch für Antikörper nach COVID-19 Vaccine AstraZeneca generell geringer war als nach Comirnaty.¹⁴⁹ In einer ähnlichen Studie wurden diese Ergebnisse bestätigt. Sowohl Comirnaty als auch COVID-19 Vaccine AstraZeneca hatten eine nur leicht reduzierte Neutralisationsfähigkeit gegenüber B.1.1.7 sowie gegenüber P.1 (2,6-fach), aber gegenüber der B.1.351-Variante von SARS-CoV-2 war bei beiden Impfstoffen die Neutralisationsfähigkeit vergleichsweise stark reduziert (7,6-fach für Comirnaty und 9-fach für COVID-19 Vaccine AstraZeneca).¹⁵⁰

Für alle in Europa zugelassenen Impfstoffe gilt, dass diese einen sehr guten Schutz vor einer symptomatischen Erkrankung durch die VOC B.1.1.7 bieten. Die Schutzwirkung gegen symptomatische Erkrankungen durch B.1.351 ist hingegen deutlich reduziert. Die derzeit vorliegenden Studiendaten deuten dennoch auf eine Schutzwirkung aller zugelassenen Impfstoffe gegen schwere Verlaufsformen von COVID-19 auch bei Vorliegen von B.1.351 hin.

7.4. Hinweise zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe

7.4.1. Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe in der **Schwangerschaft** 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.

Auch zur Impfung in der **Stillzeit** liegen nur wenige Daten vor. Stillende Frauen waren aus den Phase 3-Studien ausgeschlossen. In einer US-amerikanischen Studie¹⁵¹ wurde die Muttermilch von sechs stillenden Frauen, die mit Comirnaty (n=5) oder COVID-19-Vaccine Moderna (n=1) geimpft waren, 4–48 Stunden nach der Impfung untersucht. Beide mRNA-Impfstoffe waren nicht in der Muttermilch nachweisbar. Eine israelische Studie¹⁵² beschreibt die Dynamik der impfstoffspezifischen Antikörperantwort nach 2-maliger Impfung mit Comirnaty bei zehn stillenden Frauen. Die Antikörperkonzentrationen im Serum und in der Muttermilch lagen im selben Bereich. In der Muttermilch wurden IgG und IgA nachgewiesen, die neutralisierende Eigenschaften zeigten. 14 Tage nach der 2. Impfstoffdosis wurden die höchsten Antikörperkonzentrationen gemessen.

Für den AstraZeneca- und den Janssen-Impfstoff liegen noch keine Studienergebnisse von stillenden Frauen vor. Die STIKO hält es jedoch für unwahrscheinlich, dass eine Impfung der Mutter mit einem

der zugelassenen Impfstoffe während der Stillzeit ein Risiko für den Säugling darstellt.

7.4.2. Immundefizienz

Die Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit der Impfstoffe bei Immunsupprimierten wurden bislang nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit der Impfstoffe bei immunsupprimierten Personen in Abhängigkeit von Art und Ausmaß der Immundefizienz geringer ist. Hingegen ist in Analogie zu Totimpfstoffen nicht von einer reduzierten Sicherheit der Impfstoffe bei immunsupprimierten Patienten auszugehen, da keiner der derzeit in Deutschland zugelassenen COVID-19-Impfstoffe einen Lebendimpfstoff darstellt.¹⁵³

7.4.3. Kontraindikationen und besondere Warnhinweise

Für alle COVID-19-Impfstoffe gilt, dass die Impfung bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder seine sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist.

Die Fachinformation der COVID-19 Vaccine AstraZeneca wurde am 23.3.2021 aktualisiert und ein Warnhinweis zum Auftreten von Thrombosen, Thrombozytopenien und Gerinnungsstörungen ergänzt (für Details siehe Abschnitt 7.2.1.1.). Zusätzlich wurde von der Firma AstraZeneca ein Rote-Hand-Brief zur Information der Fachöffentlichkeit publiziert (https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rhb/21-03-23-covid-19-vaccine-astrazeneca.pdf?__blob=publicationFile&v=2).

7.4.4. Koadministration

Zur Koadministration mit anderen Impfstoffen sind bislang keine Daten verfügbar.

7.4.5. Impfung von Personen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion

In die Zulassungsstudien waren jeweils nur wenige Personen eingeschlossen, die vor Studienbeginn Hinweise auf eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion hatten (Definition: **Comirnaty**: positive SARS-CoV-2-Serologie, -PCR oder COVID-19-Anamnese; **COVID-19 Vaccine Moderna**: positive SARS-CoV-2-Serologie oder -PCR; **AstraZeneca-Impfstoff**: positive SARS-CoV-2-Serologie). Für die Beurteilung der Sicherheit waren dies bei Comirnaty 1.125

Personen, beim Moderna-Impfstoff 680, beim AstraZeneca-Impfstoff 671 Personen und beim Janssen-Impfstoff 2.151 Personen. Das Sicherheitsprofil dieser Subpopulation war vergleichbar mit dem der übrigen StudienteilnehmerInnen.^{2,3,8,154,155}

Es stellt sich zunehmend die Frage ob, wann, und wie oft Personen nach einer durchgemachten mittels direktem Erregernachweis gesicherten SARS-CoV-2-Infektion geimpft werden sollen. Die STIKO hat bisher empfohlen, dass Personen nach einer bekannten SARS-CoV-2-Infektion im Regelfall in einem Abstand von etwa 6 Monaten nach Genesung eine vollständige Impfserie bekommen sollen. Die Datengrundlage zur Schutzwirkung von COVID-19-Impfungen nach zuvor durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion war bisher uneinheitlich. Seit Anfang Februar sind jedoch mehrere Studien nach *Peer-Review* oder als *Preprint* veröffentlicht worden, die die **Immunantwort nach mRNA-Impfung von SARS-CoV-2-Seropositiven und -Seronegativen** vergleichen.^{156–160} Verglichen wurde die IgG-Antikörperantwort gegenüber dem Spike-Protein (S1, S2),^{156–160} der Rezeptor-Bindungs-Domäne (RBD)^{156,157} und dem Nukleokapsid-(NP)-Protein^{156,157} zu Beginn und 1–3 Wochen nach Verabreichung der 1. Dosis eines mRNA-Impfstoffs. Personen mit vorangegangener SARS-CoV-2-Infektion hatten nach der Impfung signifikant höhere S- und RBD-Antikörperspiegel. Die Antikörperspiegel waren nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis im Vergleich zu naiven Personen 10–20-mal höher. In einer Studie wurde auch die Immunantwort nach einer 2. Impfstoffdosis untersucht. Im Vergleich zu seronegativen Personen waren die Antikörper nach vollständiger Impfserie ebenfalls mehr als 10-mal so hoch.^{158,159} Im Vergleich zu den Werten nach der 1. Impfstoffdosis nahmen die Antikörperspiegel bei den Seropositiven nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis jedoch nicht weiter zu.^{158,159} Auch die SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörperkonzentrationen waren bei seropositiven Personen signifikant höher.^{156–158}

Hinsichtlich der **Reaktogenität** wurde in einer Studie festgestellt, dass Personen, die zuvor mit SARS-CoV-2 infiziert waren, signifikant häufiger mit systemischen Reaktionen (z. B. Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Myalgien) auf die 1. Impfung reagieren als Seronegative.^{158,159} Diese Beobachtungen unter-

stützen die Hypothese, dass die 1. Impfung von seropositiven Personen als Booster-Impfung wirkt.

In der Zwischenzeit liegen auch erste **quantitative Daten** darüber vor, **wie stark eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion vor einer (erneuten) COVID-19-Erkrankung schützt**. In der Zulassungsstudie von Janssen wurde vor der Impfung überprüft, ob die TeilnehmerInnen Antikörper gegen SARS-CoV-2 haben oder nicht. In der Kontrollgruppe traten bei den 19.544 seronegativen ProbandInnen 509 COVID-19-Fälle auf, bei den 2.030 seropositiven Probanden nur 4.¹⁶¹ In der seropositiven Gruppe wurden 1,3 Infektionen mit mindestens moderatem Krankheitsverlauf pro 100 Personenjahre beobachtet, während dies 16,5 Infektionen in der seronegativen Gruppe waren. Daraus errechnet sich ein Schutzwert (analog zur Vakzine-Effektivität) nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion vor einer moderaten oder schweren COVID-19-Erkrankung von 92,34% (95% KI: 79,79–97,17). Auch in der bisher nur als Preprint veröffentlichten SIREN-Studie zur Effektivität des BioNTech-Impfstoffes bei Krankenhausmitarbeitern zeigt sich bei seropositiven Nichtgeimpften eine 90% (95% KI: 88–92%) niedrigere Inzidenz einer durch regelmäßige PCR-Testung nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion.¹⁶²

Da Personen nach durchgemachter, mittels direktem Erregernachweis (PCR) gesicherter SARS-CoV-2-Infektion einen Schutz vor erneuter moderater oder schwerer COVID-19-Erkrankung aufweisen, der vergleichbar zu Geimpften ist, sollten in Anbetracht des noch bestehenden Impfstoffmangels nach Ansicht der STIKO immungesunde Personen, die eine durch direkten Erregernachweis bestätigte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, zunächst nicht geimpft werden. Die derzeit verfügbaren klinischen und immunologischen Daten belegen eine Schutzwirkung für mindestens 6–8 Monate nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion.^{89,161,163,164} **Entsprechend sollte frühestens 6 Monate nach Genesung bzw. Diagnosestellung eine COVID-19-Impfung, unter Berücksichtigung der Priorisierung, erwogen werden.** Im Falle einer Impfung wird eine Impfstoffdosis als ausreichend angesehen, da sich dadurch bereits hohe Antikörpertiter erzielen lassen,^{158–160} die durch eine 2. Impfstoffdosis nicht wei-

ter gesteigert werden.^{158,159} Ob und wann später eine 2. COVID-19-Impfung notwendig wird, lässt sich gegenwärtig noch nicht sagen, da die Dauer des Schutzes sowohl nach 2-maliger Impfung als auch nach durchgemachter Infektion und anschließender 1-maliger Impfung bisher unbekannt ist.

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

Immungesunde Personen, die eine durch direkten Erregernachweis (PCR) gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, sollen eine 1-malige COVID-19-Impfstoffdosis mit einem der zugelassenen COVID-19-Impfstoffe bekommen. Hingegen muss bei **Personen mit eingeschränkter Immunkompetenz** im Einzelfall entschieden werden, ob eine 1-malige Impfung ausreicht oder eine vollständige Impfschritte verabreicht werden sollte. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der Immundefizienz ab.

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 zeitnahe 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 (s. Tab. 2) 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 (Anhang 1, Tab. 1).

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 ArRvix, BioRvix, ChemRvix, MedRvix, 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. Metaanalysen 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 syste-*

Population	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Gesamte Bevölkerung ▶ Spezielle Sub- und Altersgruppen nach Priorisierung (medizinisches Personal, Risikopersonen, ggf. vorbestehende Immunität, etc.) ▶ Erwachsene \geq 18 Jahre ▶ Kinder und Jugendliche 	
Intervention	COVID-19-Impfung <ul style="list-style-type: none"> ▶ 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 (<i>head to head</i>-Vergleich) 	
Outcome	Wirksamkeit <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 	Sicherheit <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“)

Tab. 3 | PICO-Fragen für den systematischen Review zur Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe (* labordiagnostisch gesichert (PCR))

matic review werden neu identifizierte Studienschätzer der Auswertung und, wenn zutreffend, den Metaanalysen 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 24.03.2021 lagen mehrere Publikationen zu Phase 2/3-Studien mit COVID-19-Impfstoffen vor.^{2,3,8,165} Hierbei handelt es sich um die Interim-Analyse der Studie mit dem Impfstoff AZD1222 (vormals ChAdOx1; AstraZeneca/University of Oxford),¹⁶⁵ die Ergebnisse der Zulassungsstudie der Hersteller BioNTech/Pfizer für den Impfstoff BNT162b2 (Comirnaty),² die Zulassungsstudie des Herstellers Moderna für den Impfstoff mRNA-1273³ sowie das öffentlich zugängliche Zulassungsdokument der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zum Ad26.COV2.S-Impfstoff des Herstellers Johnson & Johnson. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf die zitierten Publikationen zu Comirnaty, dem Moderna-, dem AstraZeneca- bzw. den Janssen-Impfstoff. Für die Analyse des Moderna-Impfstoffs wurden ergänzend Daten aus dem öffentlich zugänglichen Zulassungsdokument der FDA verwendet.^{154,166} Für die Analyse des AstraZeneca-Impfstoffs wurden zusätzlich Daten aus dem öffentlich zugänglichen Dokument der britischen Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) ausgewertet.¹⁵⁵ Von den durch die STIKO in der oben berichteten PICO-Frage definierten Endpunkten (s. Tab. 3) wurden für alle vier Impfstoffe (Comirnaty, Moderna-, AstraZeneca- und den Janssen-Impfstoff) die Endpunkte COVID-19-Erkrankung (laborbestätigt), Lokalreaktionen, systemische Reaktionen sowie schwere unerwünschte Ereignisse (*serious adverse events*) berichtet. Für den Moderna-Impfstoff wurde außerdem der Endpunkt COVID-19-bedingter Tod berichtet. Zusätzlich erhoben alle Studien Daten zum Endpunkt schwere COVID-19-Erkrankung

(*severe COVID-19*). Für den AstraZeneca- und den Janssen-Impfstoff liegen außerdem Daten zu asymptomatischen Infektionen sowie zum Endpunkt Hospitalisierung vor.

In [Tabelle 4](#) sind die Basischarakteristika der Zulassungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

8.2.1. RNA-Impfstoff Comirnaty

Es wurden 44.820 Personen zur Teilnahme an der Phase 3-Studie eingeladen und auf das Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.² 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). Eingeschlossen in die vorliegende Analyse) wurden 37.706 TeilnehmerInnen (18.860 Impfung, 18.846 Placebo). Weitere Basischarakteristika der Studie sind in [Tabelle 4](#) aufgeführt.

8.2.2. mRNA-Impfstoff COVID-19-Vaccine von Moderna

Es wurden 30.420 ProbandInnen in einen der beiden Studienarme randomisiert (15.210 Impfung; 15.210 Placebo).³ 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 Effektivitätsanalyse wurden 14.073 aus der Placebogruppe und 14.134 aus der Impfstoffgruppe berücksichtigt. Weitere Basischarakteristika der Studie sind in [Tabelle 4](#) aufgeführt.

8.2.3. Vektor-basierte COVID-19 Vaccine AstraZeneca

Bewertungsgrundlage ist die zusammengefasste (gepoolte) Interimanalyse von vier RCTs.^{165,167} Hierbei handelt es sich um die Studien COV001, COV002, COV003 und COV005, die ab dem 23. April 2020 im Vereinigten Königreich, in Brasilien und Südafrika durchgeführt wurden. Hierzu wurden 23.753 ProbandInnen (12.018 in den Impfstoff- und 11.735 in den Kontrollarm) ab einem Alter von 18 Jahren im Verhältnis 1:1 dem Impfstoff- bzw. Kontrollarm randomisiert zugeteilt. Die Studienteilnehmerinnen des Impfstoffarms erhielten zwei Dosen des AstraZeneca Impfstoffs i. m. In der Kontrollgruppe

Impfstoffname	Comirnaty/BioNTech (BNT162b2)	COVID-19-Vaccine Moderna (mRNA-1273)	COVID-19 Vaccine AstraZeneca (AZD1222)	Janssen (Ad26COVS1)
Impfstofftechnologie	mRNA +LNP	mRNA +LNP	Vektor-basiert, nicht replizierend	Vektor-basiert, nicht replizierend
Klinische Studienphase und Clinical Trial-Nr.	NCT04368728	NCT04470427	NCT04324606, NCT04400838, NCT04536051, NCT04444674 (gepoolte Analyse von 4 klinischen Studien)	NCT04505722
RCT; Ratio; Verblindung	1:1-randomisiert, Beobachter-verblindet	1:1-randomisiert, Beobachter-verblindet	1:1-randomisiert, Beobachter-verblindet und doppelblind	1:1-randomisiert, doppelblind
Dosierung, Administration, Anzahl der Dosen, Impfabstand, Zulassungsalter	30µg, i. m., 2 Dosen, 21 Tage, ab 16 Jahren	100µg, i. m., 2 Dosen, 28 Tage, ab 18 Jahren	Standarddosis:(SD) 3.5 – 6.5 × 10 ¹⁰ Viruspartikel, i. m., 2 Dosen, 4–12 Wochen, ab 18 Jahren	5 × 10 ¹⁰ Viruspartikel, i. m., 1 Dosis, ab 18 Jahren
Placebo/Vergleichsvakzine	Placebo (Kochsalzlösung)	Placebo (Kochsalzlösung)	MenACWY/Placebo (Kochsalzlösung)	Placebo (Kochsalzlösung)
Studienzeitraum bzw. -beginn	27.07.–09.10.2020	27.07.–23.10.2020	Ab 23.04.2020 – fortlaufend	Ab 01.09.2020 – fortlaufend
Anzahl der randomisierten Teilnehmer	43.548	30.420	12.196	44.325
Länder/Regionen	152 Studienzentren; USA, Brasilien, Argentinien, Südafrika, Deutschland, Türkei	99 Studienzentren, USA	UK, Brasilien, Südafrika	USA, Brasilien, Südafrika, Lateinamerika (Mexiko, Chile, Peru, Kolumbien, Argentinien)
Primärer Wirksamkeitsendpunkt	COVID-19 (laborbestätigt) 7 Tage nach 2. Dosis	COVID-19 (laborbestätigt), 14 Tage nach 2. Dosis	COVID-19 (laborbestätigt), 15 Tage nach 2. Dosis	COVID-19 (laborbestätigt); 14 Tage nach 2. Dosis
Sekundäre und explorative Wirksamkeitsendpunkte	schwere COVID-19-Erkrankung, COVID-19-bedingter Tod	schwere COVID-19-Erkrankung, COVID-19-bedingter Tod	schwere COVID-19-Erkrankung, COVID-19 assoziierte Hospitalisierung, COVID-19-bedingter Tod, asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion	schwere COVID-19-Erkrankung, COVID-19-bedingte medizinische Behandlung, COVID-19-bedingter Tod, asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion
Betrachtete Endpunkte zur Sicherheit	Lokalreaktionen, systemische Reaktionen, schwere unerwünschte Ereignisse	Lokalreaktionen, systemische Reaktionen, schwere unerwünschte Ereignisse	Lokalreaktionen, systemische Reaktionen, schwere unerwünschte Ereignisse	Lokalreaktionen, systemische Reaktionen, schwere unerwünschte Ereignisse
Mittleres Alter (Spanne)	Impfstoffgruppe: 52,0 (16–89) Kontrollgruppe: 52,0 (16–91)	Impfstoffgruppe: 51,4 (18–95) Kontrollgruppe: 51,3 (18–95)	Impfstoffgruppe: 44 (18–88) Kontrollgruppe: 44 (18–88)	Impfstoffgruppe: 51 (18–100) Kontrollgruppe: 51 (18–94)
Studienpopulation 16–55/18–64/ ^a 18–59 ^{bc} Jahre	Impfstoffgruppe: 10.889 (57,7%) Kontrollgruppe: 10.896 (57,8%)	Impfstoffgruppe: 11.418 (75,2%)* Kontrollgruppe: 11.421 (75,3%)*	Impfstoffgruppe: 4.572 (87%) Kontrollgruppe: 4.545 (87%)	Impfstoffgruppe: 12.830 (65,4%)** Kontrollgruppe: 12.881 (65,4%)**
Studienpopulation >55/ ^b >65 ^c ≥60 ^{bc} Jahre	Impfstoffgruppe: 7.971 (42,3%) Kontrollgruppe: 7.950 (42,2%)	Impfstoffgruppe: 3.763 (24,8%)* Kontrollgruppe: 3.749 (24,7%)*	Impfstoffgruppe: 686 (13%) Kontrollgruppe: 665 (13%)	Impfstoffgruppe: 6.800 (34,6%)** Kontrollgruppe: 6.810 (34,6%)**
Studienpopulation 18–64, ≥18 ^a Jahre ohne/mit Risikofaktoren		Impfstoffgruppe: 8.888 (58,5%) Kontrollgruppe: 8.886 (58,6%) Impfstoffgruppe: 2.530 (16,7%) Kontrollgruppe: 2.535 (16,7%)		Impfstoffgruppe: 11.800 (60,1%)* Kontrollgruppe: 11.824 (60,0%)* Impfstoffgruppe: 7.830 (39,9%)* Kontrollgruppe: 7.867 (40,0%)*
Geschlechterverteilung m/w	Impfstoffgruppe: 9.639 (51,1%)/9.221 (48,9%) Kontrollgruppe: 9.436 (50,1%)/9.410 (49,9%)	Impfstoffgruppe: 7.923 (52,2%)/7.258 (47,8%) Kontrollgruppe: 8.062 (53,1%)/7.108 (46,9%)	Impfstoffgruppe: 2.360 (44,9%)/2.898 (55,1%) Kontrollgruppe: 2.322 (44,6%)/2.888 (55,4%)	Impfstoffgruppe: 10.924 (55,6%)/8.702 (44,3%) Kontrollgruppe: 10.910 (55,4%)/ 8.777 (44,6%)
Anteil der Patienten mit Grunderkrankungen	Verum: 3.934 (20,9%)/3.809 (20,2%)	s.o. Studienpopulation 18–64 Jahre mit Risikofaktoren	Impfstoffgruppe: 37% Kontrollgruppe: 38%	s.o. Studienpopulation ≥18 Jahre mit Risikofaktoren
Beobachtungszeitraum (Median) nach der 2. Impfstoffdosis	2 Monate	64 Tage	78 Tage	50–64 Tage
Datenstand der Auswertung	09.10.2020	26.11.2020	07.12.2020 (n=12.196; Impfstoffgruppe: n=6.106 Kontrollgruppe: n=6.090)	22.01.2021
Datum der Zulassung durch die EMA	21.12.2020	06.01.2021	29.01.2021	11.03.2021
Einschlusskriterien (Auszug)	gesunde Personen, Personen mit klinisch stabilen Vorerkrankungen	gesunde Personen, Personen mit klinisch stabilen Vorerkrankungen	gesunde Personen, Personen mit klinisch stabilen Vorerkrankungen	gesunde Personen, Personen mit klinisch stabilen Vorerkrankungen
Ausschlusskriterien (Auszug)	COVID-19 oder immunsuppressive Vorerkrankung bzw. Therapie in der Anamnese, Schwangerschaft oder Stillzeit	COVID-19 oder immunsuppressive Vorerkrankung bzw. Therapie in der Anamnese, Schwangerschaft und Stillzeit	COVID-19, Impfunfähigkeit, Anaphylaxie in Anamnese, Immundefizienz, schwere Vorerkrankung, Schwangerschaft oder Stillzeit	Akute schwere Erkrankungen, Impfstoffunverträglichkeiten, Immundefizienz aufgrund Erkrankung oder Therapie sowie Schwangere

Tab. 4 | Basischarakteristika der Zulassungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe

Alter (Jahre)	Comirnaty (n/N)	Placebo (n/N)	VE (%)	95 % KI	Moderna- Impfstoff (n/N)	Placebo (n/N)	VE (%)	95 % KI	Astra- Zeneca- Impfstoff (n/N)	Kontrollen (n/N)	VE (%)	95 % KI	Janssen ² - Impfstoff (n/N)	Kontrollen (n/N)	VE (%)	95 % KI
COVID-19 (TeilnehmerInnen ohne vorherige Infektion)																
Alle	8/17.411	162/17.511	95	90,0–97,9	11/14.134	185/14.073	94,1	89,3–96,8	72/6.106	189/6.090	62,6	50,9–71,5	66/19.306	193/19.178	66,1	55,0–74,8
Impfintervall 4–8 Wochen*									46/3.728	88/3.639	50,4	29,2–65,3				
Impfintervall 8-12 Wochen*									18/1.530	66/1.571	72,1	53,0–83,4				
> 12 Wochen**									8/807	33/828	75,4	46,7–88,7				
16–55 / 18–64	5/9.897	114/9.955	95,6	89,4–98,6	7/10.551	156/10.521	95,6	90,6–97,9	60/4.572	147/4.545	60,0 (Impfintervall 4–12 Wochen)*	46,0–70,4	52/12.617	152/12.527	66,1	53,3–75,8
>55/>65	3/7.500	48/7.543	93,7	80,6–98,8	4/3.583	29/3.552	86,4	61,4–95,2	4/686	7/665	44,8 (Impfintervall 4–12 Wochen)*	-88,8–83,9	14/6.689	41/6.651	66,2	36,7–83,00
Schwere COVID-19-Erkrankung																
alle	1/21.314	4/21.259	75 ¹	-152,6–99,5	0/14.134	30/14.073	100	k.A.	0/6.845	1/6.794	100	n.k.	5/19.306	34/19.178	85 %	54,2–96,9
Hospitalisierung durch COVID-19																
alle									0/6.845	8/6.794	100	n.k.	0/3.106	6/3.084	100 %	15,7–100
Tod durch COVID-19																
alle					0/14.134	1/14.073	100	k.A.								
COVID-19: 14/15 bzw. 22 (AZ) Tage nach Dosis 1, vor Dosis 2																
alle	2/21.669	27/21.686	92,6	68,9–98,2	2/14.550	35/14.598	94	76,0–99,0	12/6.410	44/6.392	73,0	48,9–85,8				
Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion																
alle									13/1.956	14/1.978	7,7	-96,3–56,6	10/19.306	38/19.178	74 %	46,8–88,4
Impfintervall 9–11 Wochen*																
									6/599 (4)	11/666	39,9	-62,3–77,8				

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

² berechnet auf Grundlage der Angaben in der FDA-Publikation (170)

RF, Risikofaktoren; k.A., keine Angaben; n.k., nicht kalkulierbar

Datenstand 7. Dezember 2020* und 5. November 2020**

Tab. 5 | Daten zur Impfstoffwirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe aus den Zulassungsstudien

kam entweder ein MenACWY-Impfstoff (COV001, COV002) oder Kochsalzlösung (COV005) oder beides (COV003) zum Einsatz. Zur Beurteilung der Sicherheit wurden alle 4 Studien berücksichtigt, während für die Wirksamkeit nur die Ergebnisse der Studien COV002 und COV003 berücksichtigt wurden. Akzidentiell erhielt ein Teil der TeilnehmerInnen des Impfstoffarms der Studien COV001, COV002 und COV005 bei der ersten Injektion eine verminderte (halbe) Dosis des Impfstoffs. Da der Impfstoff jedoch in der Standarddosierung zugelassen ist, werden in der aktualisierten Beurteilung der STIKO zur Wirksamkeit des Impfstoffs nur die Ergebnisse nach Anwendung der Standarddosis berücksichtigt. Weitere Basischarakteristika der Studie sind in [Tabelle 4](#) aufgeführt.

8.2.4. Vektor-basierte COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COV2.S)

Es wurde eine multizentrische randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie (RCT) durchgeführt, [NCT04505722](#). Hierzu wurden ab dem 1.09.2020 ProbandInnen ab dem Alter ≥ 18 Jahre an insgesamt 225 Studienzentren in den USA (46,7%), Brasilien (17,3%), Lateinamerika (Mexiko, Chile, Peru, Kolumbien, Argentinien, 23,3%) und Südafrika (12,5%) im Verhältnis 1:1 in den Impfstoff- oder den Placebo-Arm randomisiert.⁸ Die StudienteilnehmerInnen erhielten entweder eine 1-malige Dosis des Impfstoffes Ad26.COV2.S (Dosierung: 5×10^{10} Viruspartikel) oder des Placebos (Kochsalzlösung) i. m. injiziert. Eingeschlossen wurden gesunde Personen ohne Vorerkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Erkrankungen assoziiert waren. Ausgeschlossen waren Personen mit akuten schweren Erkrankungen, mit Impfstoff-unverträglichkeiten in der Anamnese, mit immunsuppressiver Vorerkrankung oder immunsuppressiver Therapie, anderen schweren Vorerkrankungen sowie Schwangere.

Es wurden 44.325 ProbandInnen in einen der beiden Studienarme randomisiert. Eine Injektion erhielten insgesamt 43.783 Personen, davon $n=21.895$ im Impfstoff-Arm und $n=21.888$ im Placebo-Arm. In die vorgelegte Auswertung zur Wirksamkeit des Impfstoffs wurde die *per-Protocol*-Analyse berücksichtigt, die $n=19.630$ (89,7%) Personen aus der Impfstoffgruppe und $n=19.691$ (90,0%) aus der

Placebogruppe einschloss. Der Großteil der ausgeschlossenen TeilnehmerInnen wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt, weil sie bei Studienbeginn bereits eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten und seropositiv waren ($n=4.217$) oder aufgrund eines positiven PCR-Nachweises zum Zeitpunkt der Impfung ($n=238$). Die Gründe für den Ausschluss waren zwischen den beiden Gruppen ausgewogen. Mit Stand 22.01.2021 (Datenschluss der vorliegenden Analyse) hatten 54,6% der ProbandInnen der Impfstoff- und 54,6% der Placebogruppe eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 8 Wochen nach der Impfung. Weitere Basischarakteristika der Studie sind in [Tabelle 4](#) aufgeführt.

8.2.5. Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe in unterschiedlichen Altersgruppen ist in [Tabelle 5](#) dargestellt.

Comirnaty: 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 anamnestic, noch serologisch, noch PCR), erhoben.² In der altersstratifizierten Analyse zeigten sich 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).

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 ([s. Tab. 5](#)).

Moderna-Impfstoff: 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 serologisch noch PCR)³ (s. [Tab. 5](#)).

AstraZeneca-Impfstoff: In die Effektivitätsanalyse mit Datenstand vom 7. Dezember 2020⁴ gingen Ergebnisse von insgesamt 12.196 TeilnehmerInnen ein (Impfstoffgruppe: n=6.106; Kontrollgruppe: n=6.090). Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 78 Tage (s. [Tab. 5](#)).

In [Tabelle 5](#) sind die Effektivitätsdaten für die primär seronegativen TeilnehmerInnen⁴ aufgeführt. Gegen eine laborbestätigte COVID-19-Erkrankung ab dem 15. Tag nach der 2. Impfstoff-(SD/SD) bzw. Kontrollimpfstoffdosis bei TeilnehmerInnen aller Altersgruppen ohne vorangegangene Infektion wurde eine Effektivität von 62,6 % (95 % KI: 50,9 – 71,5) bestimmt.^{4,168} Wird die Auswertung eingeschränkt auf die ProbandInnen, die in einem Intervall von 8–12 Wochen geimpft wurden (Impfstoffgruppe n=1.530/Kontrollgruppe n=1.571), beträgt die Wirksamkeit ab dem 15. Tag nach der 2. Impfstoffdosis 72,1 % (95 % KI: 53,0–83,4). Die Wirksamkeit der 2-maligen Impfung war unabhängig von bestehenden Vorerkrankungen vergleichbar (mit Vorerkrankungen 58,3 %, 95 % KI: 33,6–77,9 vs. 59,1 %, 95 % KI: 40,5–71,8 ohne Vorerkrankungen).

In der **Altersgruppe ≥ 65 Jahre** wurden weniger als 700 TeilnehmerInnen pro Studienarm ausgewertet (Stand 7.12.2020): In der Impfstoffgruppe betrug die Häufigkeit von COVID-19 0,6 % (4/686) und in der Kontrollgruppe 1,1 % (7/665), so dass keine statistisch belastbare Aussage zur Impfeffektivität möglich ist (44,8 (95 % KI: –88,8–83,9)). Bei einem Impfintervall von 9–11 Wochen beträgt die Effektivität gegen asymptomatische Infektionen über alle Altersgruppen ab dem 15. Tag nach der 2. Impfstoffdosis 39,9 % (95 % KI: –62,3–77,8); das Ergebnis ist jedoch nicht statistisch belastbar¹⁶⁷ (s. [Tab. 5](#)).

Für die Endpunkte schwere COVID-19-Erkrankung und Hospitalisierung wurden insgesamt wenige Fälle beobachtet. Die Wirksamkeit zur Verhinde-

rung der COVID-19-bedingten Hospitalisierung (WHO-Schweregrad ≥ 4) wird im Update vom 7. Dezember 2020 mit 100 % (95 % KI: 42,7–NE) angegeben; das Ergebnis ist jedoch ebenfalls nicht statistisch belastbar. Hinsichtlich der Verhinderung von schweren COVID-19-Fällen (WHO-Schweregrad ≥ 6) wurde kein Fall in der Impfstoffgruppe und ein Fall in der Kontrollgruppe beobachtet. Eine statistisch belastbare Aussage zur Impfeffektivität gegenüber schweren COVID-19-Erkrankungen ist bei den kleinen Fallzahlen und nicht berechenbaren 95 % Konfidenzintervallen basierend auf den Zulassungsdaten nicht möglich (s. [Tab. 5](#)).

In den Zulassungsstudien wurde zusätzlich die Wirksamkeit der 1-maligen Impfstoffdosis zur Verhinderung der COVID-19-Erkrankung untersucht. Es wurden die Daten von 12.606 TeilnehmerInnen (Impfstoffgruppe n=6.410, Kontrollgruppe (n=6.392) berücksichtigt (Stichtag 05.11.2020). Eine 1-malige Impfstoffdosis vermittelt demnach ab 22 Tage nach Verabreichung der Impfung und bis zur Verabreichung der 2. Impfstoffdosis einen Schutz von 73,0 % (95 % KI: 48,9 – 85,8)⁴ (s. [Tab. 5](#)). Im aktuell publizierten Update (Stichtag 07.12.2020) der Studien zum AstraZeneca-Impfstoff wird ein längerer Zeitraum betrachtet.^{4,167} Für die Berechnung der 1-Dosis-Effektivität im Zeitraum von 61 bis 90 Tage nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis wurden aus dem Kollektiv die Daten von 5.857 TeilnehmerInnen (Impfstoffgruppe n=2.883, Kontrollgruppe n=2.974) berücksichtigt. Demnach verhindert die 1-malige Verabreichung des Impfstoffs in der Standarddosierung das COVID-19-Erkrankungsrisiko um 78 % (95 % KI: 36 – 93). Nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis bietet der Impfstoff in der Standarddosierung somit im Zeitraum von 22 bis 90 Tagen einen Schutz vor COVID-19, ohne dass es über den Zeitraum zu einem Nachlassen der Wirksamkeit kommt.

Studiendaten zeigen, dass der **Abstand zwischen den Impfstoffdosen** die Effektivität der Impfung nach der 2. Dosis beeinflusst und ein verlängertes Dosisintervall einen positiven Effekt auf die Höhe des 2-Dosis-Impfschutzes hat, d. h. mit einer höheren Vakzineeffektivität einhergeht. Die im EMA-Bericht angegebene Wirksamkeit einer 2-maligen Impfung (SD/SD), die im Abstand von 4 – 8 Wo-

chen erfolgte, betrug 50,4 % (95 % KI: 29,2–65,3), während die Effektivität bei einem Abstand von 8–12 Wochen auf 72,1 % (95 % KI: 53,0–83,4) und bei einem Impfintervall von >12 Wochen auf 75,4 % (46,7–88,7)^{155,165} anstieg. Im aktuell publizierten Update (Stichtag 07.12.2020) der Studien zum AstraZeneca-Impfstoff¹⁶⁷ wird bei einem Impfintervall von ≥ 12 Wochen sogar eine Impfeffektivität von 82,4 % (95 % KI: 62,7–91,7) angegeben. Die bessere Wirksamkeit bei längerem Impfabstand wird durch Immunogenitätsdaten unterstützt, die zeigen, dass eine Verlängerung des Dosisintervalls zu höheren Antikörperspiegeln (GMT) führt (<6 Wochen: 22.222 (95 % KI: 20.360–24.225) vs. 9–11 Wochen: 34.754 (95 % KI: 30.287–39.879)).¹⁵⁵ Während die Verabreichung der 2. Impfstoffdosis zum Ende des von der Zulassung gedeckten Zeitintervalls die Wirksamkeit nach der 2. Dosis erhöhen soll, ist die Wirksamkeit der 1. Dosis wie oben gezeigt ausreichend, um das Intervall bis zu 12 Wochen abzudecken. Wie auch bei anderen Impfungen, tritt die Wirkung dieses Impfstoffs in der Regel etwa 10–14 Tage nach der ersten Impfstoffgabe ein. Bereits nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis besteht somit ein relevanter Schutz, der ohne einen Wirkverlust über mehrere Wochen anhält und somit die Gabe der 2. Dosis zu einem möglichst späten – noch von der Zulassung abgedeckten Zeitpunkt – ermöglicht.

Janssen-Impfstoff: Bei vor Impfung nicht Infizierten (negative PCR und negative SARS-CoV-2-Nucleokapsid-Serologie) TeilnehmerInnen wurde die Effektivität gegen den primären Endpunkt PCR-bestätigte moderate bis schwere COVID-19-Erkrankung 14 Tage und 28 Tage nach der Impfung bzw. Verabreichung der Placebodosis untersucht.⁸ Im Folgenden sind nur die Ergebnisse für den Zeitraum ab 14 Tage nach Impfung dargestellt (s. Tab. 5). Die Effektivität zur Verhinderung von COVID-19 jeglicher Schwere betrug 66,9 % (95 % KI: 59,0–73,4). Schränkte man die Auswertung auf die TeilnehmerInnen aus den USA ein, betrug die VE (Vakzineffektivität) 74,4 % (95 % KI: 54,6–89,1). Hinsichtlich der Effektivität nach Alter zeigte sich bei den ≥ 60 -Jährigen eine höhere Wirksamkeit (76,3 %; 95 % KI: 61,6–86,0) als bei den 18–59-Jährigen (63,7 %; 95 % KI: 53,9–71,6), wobei die Konfidenzintervalle überlappen. Das Vorliegen von Vorerkrankungen (Adipositas, Hypertension, Diabetes melli-

tus etc.) beeinträchtigte den Impfschutz nicht; die Effektivität betrug beim Vorliegen von Komorbiditäten 64,2 % und ohne Komorbiditäten 67,6 %. Die Effektivität gegen schwere COVID-19-Erkrankung lag bei 76,7 % (95 % KI: 54,6–89,1) und gegen COVID-19-assoziierte Hospitalisation 81,8 % (16,7–98,0). Eine schwere Erkrankung war definiert durch das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Symptome: schwere systemische Erkrankung, Atemversagen, Schocksymptomatik, ITS-Aufnahme oder Tod. Die Wirksamkeit der Impfung gegen eine asymptomatische Infektion wurde bei ProbandInnen gemessen, die im Verlauf der Studie eine positive PCR oder eine positive SARS-CoV-2-N-Serologie entwickelten, aber keine Symptome zeigten. Auf Basis der bisherigen Analyse beträgt die VE 74,0 % (95 % KI: 46,8–88,4). Ob und in welchem Umfang nach Verabreichung der einen Impfstoffdosis über den medianen Beobachtungszeitraum von 60 Tagen hinaus Schutz vor Erkrankung, Hospitalisierung und/oder Tod besteht, ist derzeit nicht bekannt. Da die Sequenzanalysen der identifizierten COVID-19-Fälle noch nicht abgeschlossen sind, kann zum jetzigen Zeitpunkt auch keine Aussage zur Impfstoffeffektivität gegenüber den verschiedenen Virusvarianten getroffen werden.

8.2.6. Intervall zwischen 1. und 2. Dosis der mRNA-Impfstoffe

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. Dadurch wäre es grundsätzlich 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 geprüft. Die Wirkung der Impfung tritt in der Regel 10–14 Tage nach Applikation ein. Für beide mRNA-Impfstoffe lässt sich die Impfeffektivität einer 1-maligen Dosis für das Zeitintervall zwischen 14 Tage nach deren Applikation und vor Verabreichung der 2. Impfstoffdosis (Comirnaty: 1 Woche; Moderna-Impfstoff: 2 Wochen) aus den Zulassungsstudien in post-hoc Analysen bestimmen.^{154,166} Die so ermittelte Impfeffektivität beträgt 92,6 % (Comirnaty) und 94,0 % (Moderna-Impfstoff). Die Berechnung beruht jedoch auf einer sehr kurzen

Beobachtungszeit, in der nur wenige COVID-19-Erkrankungsfälle aufgetreten sind. Auch in den bislang vorliegenden Beobachtungsstudien ist die Nachbeobachtungszeit bislang zu kurz, um einen belastbaren Schätzer für die Dauer des Impfschutzes der mRNA-Impfstoffe nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis zu ermitteln. Daten einer nationalen prospektiven Kohortenstudie unter Einbezug von ca. 5,4 Millionen Menschen in Schottland zeigen eine Reduktion der Wirksamkeit gegen eine Hospitalisierungsbedürftige COVID-19-Erkrankung nach nur *einer* Impfstoffdosis von 85 % (28–34 Tage nach Impfung) auf 64 % (>42 Tage nach Impfung).⁵ Aus den Dosisfindungsstudien zu den beiden mRNA-Impfstoffen ist bekannt, dass die Antikörperantworten nach der 1. Impfstoffdosis um den Faktor 10–20 niedriger ausfallen als nach der zweiten.^{169,170} Unabhängig davon, dass es bisher kein gesichertes immunologisches Korrelat für den Schutz durch Impfung gibt, liegen keine Daten zum zeitlichen Antikörperverlauf nach 1-maliger 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.¹⁷¹ Aus anderen Virussystemen ist bekannt, dass eine 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.

In einer vom RKI entwickelten mathematischen Modellierung (Dynamisches Transmissionsmodell) wurde unter der Annahme des o. g. Abfalls der Wirksamkeit bzgl. Hospitalisierung von 85 % auf 64 % sowie einer Dominanz der britischen Virus-

variante eine Abschätzung des Effekts unterschiedlicher Impfintervalle überprüft (Anhang 3).

geändert am
16. April 2021

Unter Abwägung der verschiedenen Argumente hat die STIKO entschieden, für die beiden mRNA-Impfstoffe einen Impfabstand von 6 Wochen zu empfehlen. Dadurch wird die beste Balance zwischen einem sehr guten Individualschutz und einem optimalen Bevölkerungsschutz erreicht und das Risiko für nicht-intendierte Effekte minimiert.

8.2.7. Metaanalyse zur Wirksamkeit 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) (s. Abb. 6). Hinsichtlich der Verhinderung einer „schweren COVID-19-Erkrankung“ ergibt die Metaanalyse eine Wirksamkeit von 96 % (95 % KI: 78–99) (s. Abb. 7). Die Unsicherheit bei der Bewertung der Effektivität der Impfstoffe auf Grundlage der Daten aus den Einzelstudien wird in der gepoolten Datenanalyse geringer.

8.2.8. Effektivitätsdaten aus nicht-randomisierten Studien

Mit Datenstand 01.03.2021 liegen vier große Beobachtungsstudien zur COVID-19-Impfeffektivität nach der 1. Impfstoffdosis vor.^{5,143,172,173} Die Effektivität beschreibt die Wirksamkeit unter „real world“ Bedingungen, die in Beobachtungsstudien bestimmt wird.

In einer **retrospektiven Kohortenstudie in Israel**, in die das Gesundheitspersonal des größten israelischen Krankenhauses eingeschlossen war, wurde die Reduktion von SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19 bei Comirnaty-Geimpften im Vergleich zu Ungeimpften untersucht.¹⁷² Die Impfung wurde allen Personen des Personals angeboten, die keinen Nachweis einer vorausgegangenen SARS-CoV-2-Infektion hatten (n=9.109). Zum Zeitpunkt der

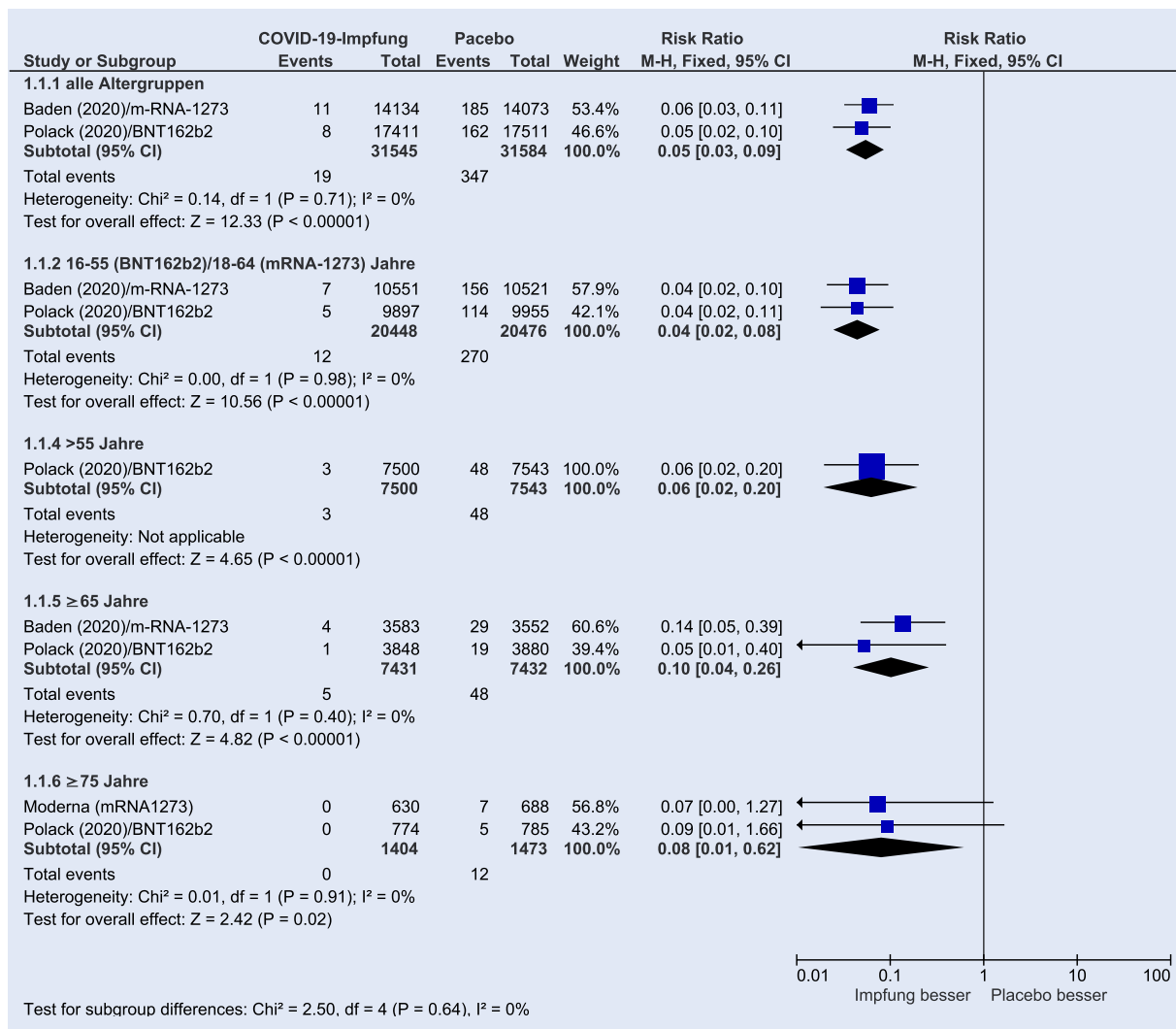


Abb. 6 | Wirksamkeit der mRNA-COVID-19-Impfstoffe BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) und mRNA-1273 (Moderna) zur Verhinderung von COVID-19-Erkrankung (ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion) in verschiedenen Altersgruppen und insgesamt ^{4,5,125}

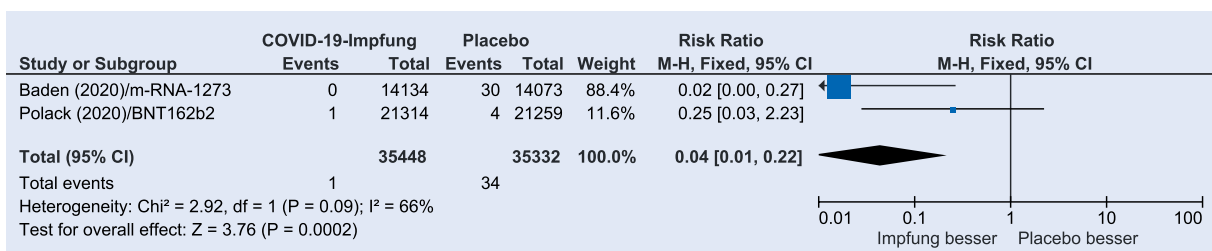


Abb. 7 | Wirksamkeit der mRNA-COVID-19-Impfstoffe BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) und mRNA-1273 (Moderna) zur Verhinderung einer schweren COVID-19-Erkrankung ^{4,5}

Analyse hatten 7.214 (79 %) die 1. Impfstoffdosis erhalten. Im Zeitraum zwischen 15 und 28 Tagen nach der 1. Impfstoffdosis wurde eine Reduktion der adjustierten Infektions- bzw. Erkrankungsrate von 75 % (95 % KI: 72–84) bzw. 85 % (95 % KI: 71–92)

im Vergleich zu Ungeimpften berichtet. Die Autoren weisen darauf hin, dass es aufgrund einer fehlenden aktiven Laborsurveillance zu einer Unterschätzung der asymptomatischen Fälle in der Kohorte gekommen sein kann.

In einer **israelischen Fall-Kontroll-Studie**¹⁴³ wurden unter Verwendung von Daten aus der größten nationalen Gesundheitsorganisation verschiedene Effektivitätspunkte zwischen 596.618 mit Comirnaty geimpften Personen und ebenso vielen ungeimpften Kontrollpersonen (Alter, Gesundheitszustand und sozioökonomischem Status jeweils vergleichbar) miteinander verglichen. Die Vakzineeffektivität für diese Endpunkte wurde nach Alter, Geschlecht und dem Vorliegen von Vorerkrankungen stratifiziert. 80 % der Infektionen waren zum Zeitpunkt der Datenextraktion durch die B.1.1.7-Variante verursacht. In der Nachverfolgungsperiode ab Tag 7 nach der 2. Impfstoffdosis lag die Vakzineeffektivität für eine laborbestätigte Infektion bei 92 % (95 % KI: 88–95), für eine symptomatische COVID-19-Erkrankung bei 94 % (95 % KI: 87–98), für Hospitalisierungen bei 87 % (95 % KI: 55–100), und für schwere Verläufe bei 92 % (95 % KI: 75–100). In der Altersgruppe der ≥ 70 -Jährigen lag die VE gegen eine symptomatische COVID-19-Erkrankung bei 98 % (95 % KI: 90–100). Auch in allen anderen Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen wurde eine VE ≥ 90 % dokumentiert, mit Ausnahme von Personen mit drei oder mehr Vorerkrankungen (VE: 89 %; 95 % KI: 68–98). In einer zusätzlichen Analyse wurde eine SARS-CoV-2-Infektion ohne dokumentierte Symptome als Proxy für eine asymptomatische Infektion verwendet. Die errechnete Vakzineeffektivität ab 7 Tage nach der 2. Impfstoffdosis für diesen Proxy lag bei 90 % (95 % KI: 83–94).

Kohortenstudie aus Schottland: Die Studie berichtet Daten zur Effektivität der COVID-19-Impfstoffe Comirnaty und AstraZeneca zur Verhinderung von Hospitalisierungen.⁵ Der Studie liegt die „Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19 (EAVE II)“-Datenbank zugrunde, die Daten von 5,4 Millionen Personen enthält. Für die Untersuchung der Effektivität der 1. Impfstoffdosis wurden Angaben zum COVID-19-Impfstatus mit Versorgungsdaten, PCR-Testergebnissen und Informationen zu Hospitalisierungen verknüpft. Endpunkt war die Verhinderung von Hospitalisierungen aufgrund laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektion. Für die Analysen wurden geimpfte Personen mit Ungeimpften verglichen und mit Hilfe verschiedener statistischer Verfahren auf mögliche

Störgrößen (*Confounder*) adjustiert; dabei wurden u. a. 11 Vorerkrankungen sowie sozioökonomische Faktoren berücksichtigt. Es werden sowohl altersunabhängige Schätzer separat für beide Impfstoffe, als auch altersstratifizierte Ergebnisse berichtet, letztere aber nur für beide Impfstoffe gemeinsam. Alle Ergebnisse werden in 7-Tage-Zeitintervallen ab dem siebten Tag nach der Impfung dargestellt. Die Studie schloss 1.137.775 geimpfte Personen ein. Während bei den jüngeren StudienteilnehmerInnen (≤ 60 Jahre) überwiegend (≥ 80 %) Comirnaty zum Einsatz kam, erhielten die ≥ 80 -Jährigen überwiegend (≥ 80 %) den AstraZeneca-Impfstoff. Die Ein-Dosis-Vakzineeffektivität zur Verhinderung von Hospitalisierungen erreichte 28–34 Tage nach der Impfung die höchsten Werte, um danach (bis > 42 Tage) wieder leicht abzufallen. Dies galt für beide Impfstoffe und alle Altersgruppen. Die Ein-Dosis-Vakzineeffektivität zur Verhinderung von Hospitalisierungen lag für alle Altersgruppen (Tag 28–34) für Comirnaty bei 85 % (95 % KI: 76–91), für die AstraZeneca-Vakzine bei 94 % (95 % KI: 73–99). Für die 18–64-Jährigen wurde eine kombinierte Ein-Dosis-Vakzineeffektivität (beide Impfstoffe) von 85 % (95 % KI: 68–93), für die 65–79-Jährigen von 79 % (95 % KI: 17–95) und für die über 80-Jährigen von 81 % (95 % KI: 65–90) berechnet.

Fall-Kontroll-Studie im Test-negativen Design aus England: Eine weitere im Vereinigten Königreich durchgeführte Studie nutzte das sogenannte test-negative design (eine Variante der Fall-Kontroll-Studie), um die Effektivität von Comirnaty und der AstraZeneca Vaccine gegen eine symptomatische COVID-19-Erkrankung und Hospitalisierung bei SeniorInnen zu untersuchen.¹⁷³ Dieses Studiendesign wurde bereits vielfach für Impfeffektivitätsstudien gegen respiratorische Erkrankungen (v. a. Influenza) verwendet und gilt als hierfür am besten geeigneter nicht-randomisierter Studientyp. Hierzu wurden aus England stammende Daten von 7,5 Mio. Personen im Alter ab 70 Jahren ausgewertet, die im Zeitraum vom 8. Dezember 2020 bis 19. Februar 2021 mit COVID-19-verdächtigen Symptomen auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 getestet wurden. PatientInnen, die ein positives Testergebnis hatten, wurden als Fälle (Test-positive), solche mit negativem Testergebnis als Kontrollen (Test-negative) klassifiziert. Die Testdaten wurden mit den Angaben des Impf-

registers verknüpft und es wurde die Impfeffektivität nach der 1. Impfstoffdosis Comirnaty bzw. AstraZeneca Vaccine (unter Berücksichtigung von Störgrößen wie Alter, geografische Lage und sozioökonomische Faktoren) berechnet. Für Comirnaty wurden darüber hinaus auch Ergebnisse nach der 2. Impfstoffdosis berichtet. Die Effektschätzer wurden in zunächst 3-Tage-, dann 7-Tage-Zeitintervallen nach der Impfung angegeben. In die Analyse gingen Daten von 44.590 Personen mit positivem PCR-Test und 112.340 Personen mit negativem Testergebnis ein. Für die AstraZeneca Vaccine wird für den Zeitraum 28–34 Tage nach der 1. Impfstoffdosis eine Impfeffektivität von 60 % (95 % KI: 41–73 %) berichtet. Die Effektivität steigt nach Tag 35 auf 73 % an, bei allerdings breitem 95 % Konfidenzintervall (27–90 %) aufgrund geringer Fallzahlen. Darüber hinaus berechneten die Studienautoren eine zusätzliche Verringerung des Hospitalisierungsrisikos um weitere 37 % (95 % KI: 3–59 %). Daraus errechnen die Autoren eine Gesamtvakzineeffektivität gegen COVID-19-bedingte Hospitalisierung von 80 %.

Für die nicht-randomisierten (Beobachtungs-) Studien wurde das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte COVID-19 bzw. Hospitalisierung als „*moderate*“ (moderat) eingestuft. Grund hierfür war v. a., dass trotz Adjustierung in keiner der Studien ein residuales Confounding (verbleibendes Verzerrungsrisiko) ausgeschlossen werden konnte.

8.2.9. Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe gegenüber Transmission

Für die Frage, ob ein Impfstoff vor einer Virusübertragung schützt, muss dessen Wirksamkeit nicht nur gegenüber asymptomatischen Infektionen, sondern gegenüber jeglicher Ausprägung von Infektionen bzw. Erkrankungen betrachtet werden. COVID-19-Impfstoffe erreichen die Verhinderung schwerer Krankheitsausprägungen (Tod, Intensivstation, Hospitalisierung) durch Verschieben in mildere Ausprägungen (mild symptomatisch und asymptomatisch). Dadurch kann die Wirksamkeit der Impfung in Bezug auf die Verhinderung asymptomatischer Infektionen zwar niedrig sein, der Gesamteffekt in Bezug auf Reduzierung PCR-positiver Personen jedoch beträchtlich. Für die Beantwortung der Frage nach der Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe gegenüber Transmission sind daher die Er-

gebnisse zur Effektivität der Impfung gegen jegliche Form von PCR-Positivität (symptomatisch + asymptomatisch) entscheidend.

In der Zulassungsstudie der AstraZeneca Vaccine wurde bereits nach der 1. Impfdosis eine Reduktion der PCR-Positiven (symptomatisch + asymptomatisch) von 64 % (95 % KI: 46–76 %) nachgewiesen.¹⁶⁷ In einer prospektiven Kohortenstudie in England mit 23.324 TeilnehmerInnen, in der alle 14 Tage anlasslose PCR-Testungen durchgeführt wurden, konnte ein Schutz von 86 % (95 % KI: 76–97) vor jeglicher Infektion (asymptomatisch und symptomatisch) unter 2-malig mit Comirnaty geimpften seronegativem Gesundheitspersonal nachgewiesen werden. Dieser Schutz lag damit ungefähr im Bereich für Personen nach durchgemachter Infektion, der in dieser Studie auf 90 % berechnet wurde (95 % KI: 88–92 %).¹⁶² In einer großen Beobachtungsstudie in Israel wurde eine Effektivität von 92 % (95 % KI: 88–95 %) zur Verhinderung jeglicher Infektion (symptomatisch und asymptomatisch) nach zwei Impfstoffdosen Comirnaty berichtet.¹⁴³ Eine hohe Schutzwirkung (mindestens 80 %) gegen schweres COVID-19 (bzw. Hospitalisierung aufgrund von COVID-19) ist für alle vier zugelassenen Impfstoffe belegt (s. Kapitel 8.2.4.).

Die in der o. g. Zulassungsstudie von AstraZeneca eingeschlossenen TeilnehmerInnen wurden auch auf Viruslast und Dauer der Ausscheidung untersucht. Dabei zeigte sich, dass Menschen, die trotz Impfung infiziert wurden, eine signifikant geringere Viruslast (Erhöhung des Ct [cycle threshold]-Wertes in der PCR) und auch eine im Durchschnitt um eine Woche verkürzte Dauer eines Virusnachweises (d. h. kürzere Virusausscheidung) hatten.¹⁴⁶ In einer kürzlich als Preprint veröffentlichten Studie aus Israel¹⁷⁴ wurde eine vierfache Reduktion der Viruslast bei geimpften Personen ermittelt. Dies wird als Indikator einer verminderten Übertragbarkeit durch Geimpfte gewertet, da die Viruslast als ein Haupttreiber der Transmission gilt.¹⁷⁵

Hinsichtlich der Variante B.1.351 zeigte eine Studie in Südafrika eine deutlich reduzierte Wirksamkeit in Bezug auf die Verhinderung symptomatischer Erkrankungen bei Patienten, die mit der AstraZeneca-Vaccine geimpft wurden.¹⁷⁶ In welchem Umfang

dies auf alle bzw. asymptomatische Infektionen zutrifft, ist unklar. Die oben erwähnte Kohortenstudie aus England liefert einen indirekten Hinweis auf eine gute bis sehr gute Wirkung von Comirnaty auch gegen B.1.1.7, da während der Studienlaufzeit diese Variante dominant war.¹⁶² Ein ähnlicher Schluss kann aus den o.g. Ergebnissen der in Israel durchgeführten Beobachtungsstudie gezogen werden, da die dort ermittelte hohe Effektivität im Kontext multipler zirkulierender Stämme gemessen wurde, wobei der Anteil von B.1.1.7 zum Ende der Untersuchungsperiode auf 80 % angestiegen war.¹⁴³ Vorläufige Daten aus der o.g. Zulassungsstudie des Janssen-Impfstoffs könnten auf eine reduzierte Wirksamkeit gegen B.1.351 hindeuten, da die Effektivität an den Studienstandorten in Südafrika (wo diese VOC dominant war) auf ca. 50 % verringert war.¹⁶¹ Weitere indirekte Hinweise liefern In-vitro-Studien: Seren von mit Comirnaty oder dem Moderna-Impfstoff geimpften Personen zeigten in unterschiedlichem Ausmaß Reduktionen in der Neutralisationsfähigkeit für die einzelnen VOC (siehe Kapitel 7.3.1.). Da es gegenwärtig kein etabliertes Korrelat für Schutz gibt, kann von einer reduzierten Immunogenität nicht ohne Weiteres auf eine reduzierte Impfeffektivität geschlossen werden.

Zusammenfassend zeigt die derzeitige Datenlage, dass die Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff wie auch mit den mRNA-Impfstoffen zu einer deutlichen Reduktion der SARS-CoV-2-Infektionen (symptomatisch + asymptomatisch) führt. Weitere Daten belegen, dass selbst bei Menschen, die trotz Impfung PCR-positiv werden, die Viruslast signifikant reduziert ist und die Virusausscheidung weniger lange anhält. In der Gesamtschau legen die Daten nahe, dass die Impfung eine Transmission in erheblichen Maß reduziert. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass einige Menschen nach Exposition trotz Impfung (asymptomatisch) PCR-positiv werden und dabei auch infektiöse Viren ausscheiden. Die Daten deuten darauf hin, dass dies auch für die VOC B.1.1.7 gilt. Für die übrigen VOC liegen bisher nur wenige Daten vor.

8.2.10. Sicherheit

Daten zur Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe sind in [Tabelle 6](#) dargestellt.

Comirnaty: 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. Insgesamt traten in der Altersgruppe der > 55-Jährigen weniger **Lokalreaktionen** als in der Altersgruppe 16–55 Jahre auf. Die lokalen Reaktionen hielten 1–2 Tage an.

Unter den **systemischen Reaktionen** waren Abgeschlagenheit (*fatigue*) und Kopfschmerzen die häufigsten Ereignisse. Nach der 2. Dosis waren die Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe in der Altersgruppe 16–55 Jahre ausgeprägter. In der höheren Altersgruppe (> 55 Jahre) waren die Symptome nach der 1. Dosis weniger stark ausgeprägt. Auch hier waren die Gruppenunterschiede nach der 2. Dosis akzentuiert. Die systemischen Reaktionen hielten zumeist 1–2 Tage an.

[Tabelle 6](#) 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 1. Impfstoffdosis bzw. an den Tagen 3, 9 und 48 nach der 2. Impfstoffdosis auf und wurden von den Studienärzten als möglicherweise durch die Impfung verursacht gewertet.^{166,177} 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.

Alter (Jahre)	Comirnaty (%) 16–55 Jahre n = 2.291/ n = 2.098	Comirnaty (%) > 55 Jahre n = 1.802/ n = 1.660	Placebo (%) n = 4.090	Moderna- Impfstoff (%) 16–64 Jahre n = 11.406/ n = 10.985	Moderna- Impfstoff (%) ≥ 65 Jahre n = 3.762/ n = 3.692	Placebo (%) n = 30.323/ n = 29.243	AstraZeneca- Impfstoff (%) n = 10.069	Kontrollen (%) n = 9.902	Janssen Ad26.COV2.S (%) 18–59 Jah- re n = 2.036	Janssen Ad26.COV2.S ≥ 60 Jahre (%) n = 1.320	Kontrollen (%) n = 3.380
	1./2. Dosis	1./2. Dosis	1.+2.Dosis	1./2. Dosis	1./2. Dosis	1.+2.Dosis	1. Dosis	1. Dosis	1. Dosis	1. Dosis	1. Dosis

Lokalreaktionen (7 d nach Impfung)

Schmerzen	83,1/77,8	71,1/66,1	7,7–14,0	86,9/89,9	74/83,2	12,8–18,7	54,2	36,7	58,6	35,4	16,7
Rötung	4,5/5,9	4,7/7,2	<1,2	3/8,9	2,3/7,5	0,4–0,5	14	8,8	9	4,6	3,9
Schwellung	5,8/6,3	6,5/7,5	<1,2	6,7/12,6	4,4/10,8	0,3–0,5	10	5,8	7	2,7	1,6

Systemische Reaktionen (7 d nach Impfung)

Fieber (≥38,0°C)	3,7/5,8	1,4/10,9	0,5–0,9	0,9/17,4	0,3/10,0	0,2–0,4	7,9	1,2	12,8	3,1	0,6
Schüttelfrost	14,0/35,1	6,3/22,7	3,8–6,4	9,2/48,6	5,4/30,9	4,0–6,4	31,9	8,3	2		
Abgeschlagenheit	47,7/59,4	34,1/50,5	22,8–33,4	38,4/23,0	33,3/24,6	22,7–28,8	53,1	38,2	43,8	29,7	21,5
Kopfschmerzen	41,9/51,7	25,2/39,0	24,1–33,7	35,5/62,8	24,5/46,2	19,3–29,0	52,6	39	44,4	30,4	23,7
Myalgien	21,3/37,3	13,9/28,7	8,2–10,8	23,7/61,6	19,7/47,1	11,8–12,9	44	21,6	39,1	24	12,7
Antipyretikagebrauch	27,8/45,0	19,9/37,7	9,8–22,0						26,4	9,8	5,7

Schwere unerwünschte Ereignisse

	n = 21.621	n = 21.631	n = 15.185	n = 15.166	n = 12.021	n = 11.724	n = 14.564	n = 7.331	n = 21.888
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SAE	126 (0,6)	111 (0,5)	93 (0,6)	89 (0,6)	79 (0,7)	89 (0,8)	45 (0,3)	38 (0,5)	96 (0,4)
hoher Schweregrad	71 (0,3)	68 (0,3)							
lebensbedrohlich	21 (0,1)	23 (0,1)							
SAE (Impfstoff-bezogen)	4	0	6 (<0,1)	4 (<0,1)	3 (<0,1)	3 oder 2 (<0,1)	4 (<0,1)	3 (<0,1)	2 (<0,1)
Anaphylaktische Ereignisse(n)	0	0	1 (<0,1)	1 (<0,1)	1 (<0,1)	0 (<0,1)	0	0	0

SAE – *serious adverse event* (schweres unerwünschtes Ereignis)**Tab. 6 |** Daten zur Impfstoffsicherheit der COVID-19-Impfstoffe aus den Zulassungsstudien

COVID-19 Vaccine Moderna: 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 Placebogruppe über mindestens ein Ereignis nach der 1. Dosis; nach der 2. Dosis waren es 88,6 % bzw. 18,8 %. In der Impfstoffgruppe 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 2. Dosis anhielten.

Mindestens eine **systemische Reaktion** trat nach der 1. Dosis bei 54,9 % der Verum-Geimpften und 42,2 % der TeilnehmerInnen der Placebogruppe auf; nach der 2. Dosis waren es 79,4 % bzw. 36,5 %. Unter den systemischen Reaktionen wurden am häufigsten Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit berichtet. 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).

Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) und Ereignisse, die als impfstoffbezogen klassifiziert wurden, lagen in der Impfstoff- und Placebogruppe in 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 Paresen traten in der Impfstoffgruppe an den Tagen 22, 28 und 37 nach der 2. Impfstoffdosis auf. Ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung konnte nicht ausgeschlossen werden.

AstraZeneca-Impfstoff: Daten zur Reaktogenität des Impfstoffes wurden innerhalb der ersten 7 Tage

nach Impfung mit Hilfe eines Studientagebuchs erhoben.¹⁵⁵ Hinsichtlich **lokaler Reaktionen** berichteten 74,7 % der Verum-Geimpften und 50,4 % der TeilnehmerInnen der Kontrollgruppe 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. Außerdem war eine prophylaktische Paracetamol-Einnahme (1000 mg) 1-malig vor der Impfung und dann alle 6 Stunden für 24 Stunden empfohlen. Paracetamol wurde den StudienteilnehmerInnen zur Verfügung gestellt; der Anteil der Probanden, der tatsächlich Paracetamol eingenommen hat, ist jedoch nicht einheitlich dokumentiert. **Systemische Reaktionen** traten bei 73 % der TeilnehmerInnen der AstraZeneca-Impfstoffgruppe und 59,6 % der Kontrollgruppe auf. Unter diesen waren Abgeschlagenheit (*fatigue*), Kopfschmerzen sowie Krankheitsgefühl (*malaise*) die häufigsten. Erhöhte Temperaturen (*feverishness*) traten bei 33,6 % der AstraZeneca-Impfstoffgruppe und 10,7 % in der Kontrollgruppe auf. Fieber hingegen trat nur bei einem vergleichsweise geringen Anteil der TeilnehmerInnen auf. 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. Altersstratifizierte Sicherheitsergebnisse werden in der Phase 3-Studie nicht aufgeführt. Auf Basis der Daten der Phase 1/2-Studie¹⁷⁸ kann man festhalten, dass sowohl lokale als auch systemische Reaktionen bei ProbandInnen im Alter von 18–55 Jahren deutlich häufiger auftraten als in den hohen Altersgruppen. Fieber nach der 1. Impfstoffdosis trat bei 24,5 % im Alter von 18–55 Jahren auf und bei 0 % in den höheren Altersgruppen; Schüttelfrost bei 34,7 % der ProbandInnen im Alter von 18–55 Jahren vs. 10 % im Alter von 56–69 Jahren und 4 % im Alter ≥ 70 Jahren; Abgeschlagenheit bei 75,5 % im Alter von 18–55 Jahren vs. 50 % im Alter von 56–69 Jahren und 41 % im Alter ≥ 70 Jahren; Kopfschmerzen bei 65,3 % im Alter von 18–55 Jahren vs. 50 % im Alter von 56–69 Jahren und 40,8 % im Alter ≥ 70 Jahren. Unter den **schweren unerwünschten Ereignissen** wurden 5 als Impfstoff- ($n=3$) bzw. Kontrollimpfstoff/Placebo-assoziiert ($n=2$) klassifiziert. Dies waren im Einzelnen in der AstraZeneca-Impfstoffgruppe 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 AstraZeneca-Impfstoffgruppe aufgetretene transverse Myelitis konnte eine kausale Beziehung zur Impfung bisher nicht bestätigt werden.

Janssen-Impfstoff: Daten zur Reaktogenität des Impfstoffes wurden innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung der Impfung in einer Teilgruppe von 6.736 TeilnehmerInnen mit Hilfe eines elektronischen Studientagebuchs erhoben; unerwartete Impfreaktionen über einen Zeitraum von 28 Tagen nach der Impfung wurden auf diese Weise registriert.⁸ Andere unerwünschte Ereignisse wurden im gesamten Studienkollektiv bei 43.783 ProbandInnen über 6 Monate erhoben und schwere unerwünschte Ereignisse werden ebenfalls im gesamten Kollektiv bis zum offiziellen Studienende nach 2 Jahren erfasst.

Hinsichtlich **lokaler Reaktionen** berichteten 50,2 % der TeilnehmerInnen aus der Impfstoffgruppe und 19,4 % der Placebogruppe über mindestens ein Ereignis nach der Impfung. Unter den Lokalreaktionen wurden am häufigsten über Schmerzen an der Einstichstelle bei 48,6 % in der Impfstoffgruppe und 16,7 % in der Placebogruppe berichtet, darunter waren 0,3 % Grad 3-Reaktionen in der Verum- und 0,1 % in der Placebogruppe. Rötung (7,3 % vs. 3,9 %) und Schwellung (5,3 % vs. 1,6 %) traten deutlich seltener auf.

Mindestens eine **systemische Reaktion** nach der Impfung trat bei 55,1 % in der Impfstoff- und 35,1 % in der Placebogruppe auf; darunter waren 1,8 % Grad 3-Reaktionen in der Verum- und 0,6 % in der Placebogruppe. Am häufigsten wurde über Kopfschmerzen (Impfstoff vs. Placebogruppe: 38,9 % vs. 23,7 %), Abgeschlagenheit (38,2 % vs. 21,5 %), Myalgie (33,2 % vs. 12,7 %) und Fieber (9 % vs. 0,6 %) berichtet. In der jüngeren Altersgruppe (18–59 Jahre) waren sowohl lokale (59,8 % vs. 35,4 %), als auch systemische Beschwerden (61,5 % vs. 45,3 %) häufiger als bei der älteren Gruppe (≥ 60 Jahre).

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Impfstoff- und der Placebogruppe in gleicher Häufigkeit (13,1 % vs. 12,0 %) und Ausprägung auf. Von den Ereignissen wurden 7,2 % in der Impfstoff- und

4,6 % in der Placebogruppe als impfstoffbezogen bewertet. Das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen (15 vs. 10 Fälle), von Urtikaria (5 vs. 1 Fall) und von Tinnitus (6 vs. 0 Fälle) war zwischen Impfstoff- und Placebogruppe unausgewogen. Je 1 Fall unter den thromboembolischen Ereignissen, alle Urtikaria-Fälle und zwei Tinnitusfälle wurden als impfstoffbezogen bewertet. Zwei Tage nach Impfstoffgabe trat eine ernste Überempfindlichkeitsreaktion, die nicht als Anaphylaxie klassifiziert wurde, aber als impfstoffbezogen bewertet wurde. Lässt man die COVID-19-assoziierten Todesfälle unberücksichtigt, war das Auftreten von Todesfällen in den beiden Studiengruppen ausgewogen (je 0,4 %); kein Fall war impfstoffbezogen. Im Studienzeitraum sind in der Impfstoff- und der Placebogruppe jeweils 4 Schwangerschaften aufgetreten. Bei 7 Frauen (3 in der Impfstoff-, 4 in der Placebogruppe) wurde die Impfung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Menstruation verabreicht. In der Impfstoffgruppe kam es zu einem Spontanabort und einer ektopen Schwangerschaft; zwei Schwangerschaften bestehen weiterhin. In der Placebogruppe kam es zu einem inkompletten Abort und 2 elektiven Abbrüchen.

Im Median traten die lokalen und systemischen Reaktionen nach 2 Tagen auf und hielten über 1 bis 3 Tage an. Lokalreaktionen und systemische Reaktionen traten bei seronegativen (n=3.202) etwa gleich häufig wie bei seropositiven ProbandInnen der Impfstoffgruppe (n=154) auf (Lokalreaktionen: 50,0 % vs. 53,9 %; systemische Reaktionen (55,4 % vs. 50 %).

8.2.11. Verzerrungsrisiko

Das Verzerrungsrisiko (*risk of bias*) wurde mittels RoB-2 für Endpunkte aus den RCTs zu den beiden mRNA-Impfstoffen und zum AstraZeneca-Impfstoff mit „*some concerns*“ (einige Bedenken) bewertet (s. [Anhang 1](#)). 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 in klinischen Studien (*efficacy*), bei der im Verum- und im Placeboarm beider Studien insgesamt mehrere tausend ProbandInnen unberücksichtigt geblieben sind. Aufgrund mangelhafter Berichtsquali-

tät konnte hier eine Verzerrung der Ergebnisse nicht komplett ausgeschlossen werden. Für den AstraZeneca-Impfstoff 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 den genannten Studien um „*observer-blinded*“ Studien handelt, d. h. dass Teile des Studienpersonals offenbar nicht verblindet waren (lediglich die vergleichsweise kleine AstraZeneca-Impfstoff-Teilstudie COV005 wurde doppelblind 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. [In der Zulassungsstudie für den Janssen-Impfstoff wurde das Verzerrungsrisiko für alle betrachteten Endpunkte mit „low“ \(keine Bedenken\) bewertet.](#)

8.2.12. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Evidenzqualität) nach GRADE

Comirnaty: 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 1). Für den Endpunkt „Hospitalisierung“ ergab sich auf Basis der o. g. Fall-Kontroll-Studie aus Israel aufgrund von residualem Confounding eine moderate Evidenzqualität. Für alle Sicherheitsendpunkte wurde die Evidenzqualität aufgrund des Verzerrungsrisikos als moderat eingestuft.

Moderna-Impfstoff: 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.

AstraZeneca-Impfstoff: Für die Verhinderung des Endpunktes COVID-19-Erkrankung wurde die Evidenzqualität aufgrund des Verzerrungsrisikos als moderat eingestuft. Für die höhere Altersgruppe (≥ 65 Jahre) konnten die Daten der o. g. nicht-randomisierten Studie von Lopez-Bernal et al. herangezogen werden. Hier resultierte aufgrund des residuellen Confounding und wegen Indirektheit (Wirksamkeit nach einer statt nach zwei Dosen Impfstoff) eine geringe (low) Evidenzqualität. Gleiches galt für den Endpunkt Hospitalisierung, für den die Daten der Kohortenstudie von Vasileiou et al. bewertet wurden. Auch die Evidenzqualität für den Endpunkt asymptomatische Infektion wurde 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 (MenA-CWY) geimpft wurde (Indirektheit hinsichtlich der Vergleichsgruppe), als gering bewertet.

Janssen-Impfstoff: Die Evidenzqualität (Vertrauen in die Effektschätzer) wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte und alle Sicherheitsendpunkte aufgrund des insgesamt niedrigen Verzerrungsrisikos als hoch 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.^{179,180} 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.¹⁸¹ Das mediane Alter der Erkrankten betrug 73 Jahre (*interquartile 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.⁶² 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 2020.¹⁸² 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 Review-Artikel) durchgeführt. [Detaillierte Darstellungen der Methodik und der Ergebnisse finden sich in Anhang 2.](#)

Auf Grundlage der Ergebnisse 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.

[Hinsichtlich der Berücksichtigung von DialysepatientInnen erfolgte in der 4. Aktualisierung der wissenschaftlichen Begründung eine Anpassung. PatientInnen mit chronischen Nierenerkrankungen waren bisher auf Grundlage von 15 Studien \(\$n=15.411\$ \)](#)

und einem gepoolten Risikoschätzer (OR) für Krankenhausmortalität von 1,55 (95 % KI: 1,35–1,79) in die Priorisierungsstufe 3 eingeordnet (Details s. [Anhang 2](#)). In einer Studie aus Italien,¹⁸³ in die 3.894 PatientInnen eingeschlossen waren, wurden adjustierte Schätzer für die Krankenhausmortalität bei Vorliegen unterschiedlicher Stadien einer Niereninsuffizienz dargestellt. Für hospitalisierte PatientInnen mit einer glomerulären Filtrationsrate von <15 ml/min/1,73 m² war das Risiko (adjustiertes Hazard Ratio) an COVID-19 zu versterben 5,1 (95 % KI: 3,1–8,4) mal höher, als bei gleichaltrigen COVID-19-PatientInnen ohne diese Vorerkrankung. In einer kürzlich veröffentlichten Registerstudie zu COVID-19 bei DialysepatientInnen in Deutschland¹⁸⁴ wurde von einer 20-prozentigen COVID-19-assoziierten Mortalität über alle Altersgruppen berichtet; eine Altersadjustierung fand hier nicht statt. Zudem liegen der STIKO Daten des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e. V. zur Altersverteilung von an COVID-19 verstorbenen DialysepatientInnen in Deutschland vor. In Zusammenschau dieser Daten und unter Berücksichtigung des erhöhten Expositionsrisikos hat die STIKO entschieden, PatientInnen mit chronischer, dialysepflichtiger Nierenerkrankung in die Priorisierungsstufe 2 einzustufen. In Deutschland gibt es etwa 95.000 chronische DialysepatientInnen.

Zusammengefasst lässt sich 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 den 70 bis 79 Jahre alten Personen und den DialysepatientInnen \(s. Tab. 7\).](#)

10.1.3. Schwangere bzw. deren enge Kontaktpersonen

Schwangere und Frauen im Wochenbett, die an COVID-19 erkrankt waren, zeigten laut einem systematischen Review, der 192 Beobachtungsstudien aus USA, China, Europa, Israel, Japan, Brasilien, Mexiko und weiteren Ländern einschloss, seltener Fieber und Gliederschmerzen als nicht-schwangere COVID-19-Patientinnen derselben Altersgruppe. Im Gegensatz dazu hatten sie aber häufiger einen schweren Infektionsverlauf, der die Versorgung auf einer Intensivstation (gepooltes Odds Ratio (gOR)

2,13; 95 % KI: 1,53–2,95) und eine invasive Beatmung notwendig machte (gOR 2,59; 95 % KI: 2,28–2,94). Bestehende Komorbiditäten (z. B. Hypertonus, Diabetes mellitus) sowie höheres mütterliches Alter und Adipositas sind Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf bei Schwangeren.¹⁸⁵ Bezüglich Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf wurden 95 Studien mit insgesamt 54.943 Schwangeren und 9.466 Neugeborenen ausgewertet. Schwangere Frauen mit COVID-19 hatten häufiger Frühgeburten (<37 SSW; gOR 1,47; 95 % KI: 1,14–1,91) im Vergleich zu Müttern ohne diese Erkrankung in der Schwangerschaft; die Rate der Neugeborenen, die auf einer neonatologischen Intensivstation betreut werden mussten, war hierbei erhöht (gOR 4,89; 95 % KI: 1,87–12,81).¹⁸⁵ Eine vertikale Transmission auf das Kind wurde in Einzelfällen beschrieben,^{185,186} scheint jedoch nach derzeitiger Datenlage eher selten vorzukommen.¹⁸⁷

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 Mehrlingsgeburten¹⁸⁸) bestünde für mindestens 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.

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
Chronische Nierenerkrankung, dialysepflichtig					HR	5,1	3,09	8,41	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
Solide Tumorerkrankungen, 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 mellitus (HbA1c ≥ 58 mmol/ mol bzw. ≥ 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
Aktive maligne hämatologische Erkrankungen					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
Rheumatische 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

Tab. 7 | Effektschätzer für die Risiken von Alter und Vorerkrankungen für die COVID-19-assoziierte Hospitalisierung (links) und Mortalität (rechts; sortiert nach Größe des Effektschätzers für Mortalität)

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

* Bipolare Störung, Schizophrenie und schwere Depression

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.¹⁸⁹ 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. Arbeiterschweren 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 Bevölke-

rung 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.^{190,191} Es besteht eine große Variabilität hinsichtlich ihres **arbeitsbedingten Expositionsrisikos** aufgrund unterschiedlicher Einsatzbereiche^{192,193} und Tätigkeiten.¹⁹⁰ Ein hohes (z. B. Zahnärzte) oder besonders hohes Expositionsrisiko gegenüber SARS-CoV-2 kann bei der intensivmedizinischen Betreuung von COVID-19-PatientInnen,¹⁹² in Notaufnahmen¹⁹³ und beim Ausüben aerosolgenerierender oder gesichtsnahe Tätigkeiten^{192,194–196} 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, Onkologie oder in der Behandlung schwer immunsupprimierter PatientInnen 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 (s. Tab. 8).

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 vollbeziehungsweise 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 not-

wendigen 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.¹⁹⁷ 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 regulär 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), Fußpflegepersonal, FriseurInnen, die SeelsorgerInnen 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.¹⁹⁸ 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.¹⁹⁸

Die Rolle von Kindern und Jugendlichen für die Übertragung von SARS-CoV-2 ist nicht abschlie-

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 PatientInnenkontakt	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 PatientInnenkontakt	3
mit geringem Expositionsrisiko	Personal, das keine PatientInnen mit (Verdacht auf) Infektionskrankheiten betreut und keine aerosolgenerierenden Tätigkeiten durchführt; Laborpersonal	4

Tab. 8 | Beispiele für Personal in medizinischen Einrichtungen nach Tätigkeitsbereichen und dessen Priorität für eine COVID-19-Impfung

ßend 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.¹⁹⁹ Zwischenergebnisse zu 2.466 Kindern und deren Eltern aus einer Studie aus Baden-Württemberg zeigen, dass die Seroprävalenz mit zunehmendem Alter zunimmt: bei den 1–5-Jährigen lag sie bei 0,6 %, bei den 6–10-Jährigen bei 0,9 % und bei den Eltern bei 1,8 %.²⁰⁰ Bei einer ähnlichen Untersuchung in Sachsen wurde eine Seroprävalenz von 0,7 % bei 1.538 Schülern der Klassenstufen 8–11 bestimmt.²⁰¹ Unter 507 LehrerInnen derselben Schulen betrug die Seroprävalenz nur 0,2 %.²⁰¹

Nach Einschätzung der DAKJ besteht bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen eine geringere Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen. Zumindest jüngere Kinder (< 14 Jahren) übertragen das Virus seltener als Erwachsene auf andere Personen.¹⁹⁸ Des Weiteren postulieren die Autoren unter Berufung auf Studien aus Irland²⁰² und Australien,²⁰³ 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“.¹⁹⁸

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 Lebensmit-

tel 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 „Risikoschätzung zur Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 bei Beschäftigten im Einzelhandel für Lebensmittel und Drogeriewaren“ publiziert.²⁰⁴ 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 kommt es auch in Ausbruchssituationen nicht zwangsläufig zu Hochrisikokontakten.²⁰⁴

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 Fachassistentenpersonal, 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 ÖGD eine Vielzahl von Aufgaben zur Aufrechterhaltung des öffentlichen Lebens wahr. Beispielfähig 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.²⁰⁵ Im Folgenden wird exemplarisch auf 3 Berufsgruppen eingegangen.

Polizei: In Deutschland sind ca. 334.000 Menschen bei der Polizei tätig.²⁰⁶ 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.²⁰⁷ 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.

Öffentlicher Personennahverkehr (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 ÖPNV nur eine sehr geringe Zahl an SARS-CoV-2-Infektionen aufgetreten ist.²⁰⁸ 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-CoV-2-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.²⁰⁹ 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 Pflege-

bedürftigen ≥ 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 70–74-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.²¹⁰

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 insti-

tionell versorgt wurden.²¹¹ 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 %.²¹²

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 COVID-19-Pandemie durchgeführt.¹⁹⁷ 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 Demenz²¹³ und laut dem Statistischen Bundesamt ca. 1,7 Mio. Menschen mit geistiger oder seelischer Behinderung oder zerebralen Störungen.²¹⁴ 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 Ausbruchsrisko 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.).²¹⁵ 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 Erkrankun-

gen 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.²¹⁶ 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.^{217–219} 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.²²⁰

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.²²¹ 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.²¹² 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.²²²

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.²²³ Grund dafür sind sowohl die gesundheitsschäd-

lichen Lebensbedingungen auf der Straße als auch ein häufig eingeschränkter Zugang zur medizinischen (Regel-)Versorgung (durch u. a. fehlenden oder unklarer Versicherungsstatus, Scham, Vertrauensdefizite, Diskriminierung, zu große Entfernungen, körperliche oder psychische Beeinträchtigung sowie Sprachbarrieren^{224,225}). 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.²²⁶ Aus den USA gibt es zahlreiche Berichte über Ausbrüche in diesen Unterkünften,^{227–229} bei denen sowohl BewohnerInnen als auch Personal mit teilweise sehr hohen Erkrankungs-raten (bis 36%)²²⁷ 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.²³⁰

10.4.5. Personen, bei den aufgrund ihrer Arbeits- oder Lebensumstände ein signifikant erhöhtes Risiko einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 besteht

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 Deutschland²³¹ als auch international,^{232–234} COVID-19-Ausbrüche unter Beschäftigten in der fleischverarbeitenden Industrie. In diesen Ausbrüchen traten zum Teil sehr viele Fälle auf.²³⁵ 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 Luftaus-

tausch werden als Hauptfaktoren für die vielen Übertragungen genannt.^{231,234,235} Kühle Temperaturen scheinen ebenfalls die Transmission von SARS-CoV-2 zu begünstigen.^{236,237}

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.²³⁵

11. Ethik

Grundsätzlich ist ein allgemeiner, gleichberechtigter Zugang zur Impfung für alle anzustreben.* 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 Priorisie-

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

rung dynamisch verstanden und auf der Grundlage der jeweiligen Evidenz gegebenenfalls immer wieder angepasst werden muss. Des Weiteren berücksichtigt die Impfpfempfehlung 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

Um die Effekte einer Impfung auf Bevölkerungsebene darzustellen, wurde eine mathematische Modellierung durchgeführt. Hintergrund, Methodik und Ergebnisse sind in [Anhang 3](#) detailliert dargestellt.

Zusammenfassend zeigt das Modell, 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 sind als bei jüngeren. Bei einer Impfung von Personen über 80 Jahren ist mit den höchsten Reduktionen an Todesfällen und verlorenen Lebensjahren zu rechnen.

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 (s. [Tab. 9](#)) 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-Impfpfempfehlung der STIKO können nicht alle Krankheitsbilder oder Impfindikationen explizit genannt werden. Es obliegt daher den für die Priorisierung in den Bundesländern Verantwortlichen, in Einzelfällen Personen, die nicht ausdrücklich im Stufenplan genannt sind, angemessen zu priorisieren. Dies betrifft z. B. Personen mit seltenen, schweren Vorerkrankungen oder auch schweren Behinderungen, für die bisher zwar keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz bzgl. des Verlaufes einer COVID-19-Erkrankung vorliegt, für die aber ein deutlich erhöhtes Risiko angenommen werden muss. Dies trifft auch für Personen zu, die zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr oder nicht mehr gleich wirksam geimpft werden können (z. B. bei unmittelbar bevorstehender Chemotherapie). Darüber hinaus sind Einzelfallentscheidungen möglich, wenn berufliche Tätigkeiten bzw. Lebensumstände mit einem nachvollziehbaren, unvermeidbar sehr hohen Infektionsrisiko einhergehen. Diese Öffnungsklausel darf nicht missbraucht werden, um ungerechtfertigterweise eine Impfung durchzuführen und somit stärker gefährdeten Personen die Impfung vorzuenthalten. 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, aktive maligne hämatologische Erkrankungen, fortgeschrittene solide Tumorerkrankungen, die nicht in Remission sind, sowie Tumorerkrankungen unter aktueller systemischer Therapie (ausgenommen ausschließlich antihormonelle Monotherapie), interstitielle Lungenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen (bipolare Störung, Schizophrenie und schwere Depression), Demenz, Diabetes mellitus mit einem HbA_{1c} \geq 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 HbA_{1c} $<$ 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 (s. Tab. 10) 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.

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 ÄrztInnen (ca. 50.000 Praxen in ganz Deutschland) sowie durch BetriebsärztInnen 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.

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 Ausbruchspotenzial	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 ≥ 75–79 Jahren ▶ Personen mit Down-Syndrom[~] ▶ DialysepatientInnen 	<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 ≥ 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 fleischverarbeitenden Industrie oder Verteilzentren) 	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥ 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 ≥ 60–64 Jahren 			
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von < 60 Jahren[~] 			

Tab. 9 | Matrix zur Priorisierung der Bevölkerungsgruppen für eine COVID-19-Impfung unter Berücksichtigung der Impfziele

* zur Einteilung des Personals in medizinischen Einrichtungen siehe Tabelle 15 (Kapitel 10.2.1); [~] Ein *off-label*-Gebrauch für Kinder wird nicht empfohlen

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 vier 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.

Stufe	Personengruppen	N (Mio.)
1	▶ BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen	1,0*
	▶ Personen im Alter von ≥ 80 Jahren	5,4*
	▶ Personal mit besonders hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen ^o (z.B. Notaufnahmen, medizinische Betreuung von COVID-19-PatientInnen)	1,0 [~]
	▶ Personal in medizinischen Einrichtungen und andere Personen mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen ^o (z.B. in der Betreuung schwer immunsupprimierter, onkologischer, transplantierte PatientInnen)	?
	▶ Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege	1,2*
	▶ Andere Tätige in Senioren- und Altenpflegeheimen mit Kontakt zu den BewohnerInnen	?
	Summe	> 8,6
2	▶ Personen im Alter von $\geq 75 - 79$ Jahren	4,1*
	▶ Personen mit Down-Syndrom (Trisomie21)	0,05 ^f
	▶ Personen mit dialysepflichtiger, chronischer Nierenerkrankung	0,95
	▶ Personal mit hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen ^o	1,0 [~]
	▶ Personen mit einer Demenz oder geistigen Behinderung, die in Institutionen wohnen oder betreut werden	> 1,6 [§]
	▶ Tätige in der ambulanten oder stationären Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung	?
	Summe	> 7
3	▶ Personen im Alter von $\geq 70 - 74$ Jahren	3,6*
	▶ Personen mit Vorerkrankungen mit hohem Risiko (z. B. Zustand nach Organtransplantation, aktive maligne hämatologische Erkrankungen, fortgeschrittene solide Tumorerkrankungen, die nicht in Remission sind, sowie Tumorerkrankungen unter aktueller systemischer Therapie (ausgenommen ausschließlich antihormonelle Monotherapie), interstitielle Lungenerkrankungen, 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 kg/m ²), chronische Lebererkrankungen inkl. Leberzirrhose, chronische nicht-dialysepflichtige Nierenerkrankungen)	?
	▶ BewohnerInnen (falls im Impfalter) und Tätige in Gemeinschaftsunterkünften (z. B. für Kinder und Jugendliche, ** Asylsuchende, Obdachlose, Frauenhäuser)	> 0,5**
	▶ Enge Kontaktpersonen von Schwangeren	0,76 [~]
	▶ Enge Kontaktpersonen bzw. Pflegenden 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 relevant sind	0,8
	▶ Teilbereiche des ÖGD	0,017 [§]
	Summe	> 5,7
4	▶ Personen im Alter von $\geq 65 - 69$ Jahren	4,8*
	▶ 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	0,3 [~]
	▶ LehrerInnen	0,8*
	▶ ErzieherInnen	> 0,6*
	▶ sonstige Personen, bei den aufgrund ihrer Arbeits- oder Lebensumstände ein signifikant erhöhtes Risiko einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 besteht (z.B.: Inhaftierte, Saisonarbeiter, Beschäftigte in Verteilzentren oder der fleischverarbeitenden Industrie)	> 0,4 [~]
	Summe	> 6,9
5	▶ Personen im Alter von $\geq 60 - 64$ Jahren	5,5*
	▶ Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen	?
	▶ Beschäftigte im Einzelhandel	3,1*
	▶ Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur	0,8 ^{%,*§}
	Summe	> 8,4
6	▶ Alle übrigen Personen im Alter von < 60 Jahren	45,0*

Tab. 10 | 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.)

^o zur Einteilung des Personals in medizinischen Einrichtungen siehe Tabelle 8 (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.

Ein systematischer Review untersuchte die Wirksamkeit des Abstandshaltens und das Tragen von Gesichtsmasken zum Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion.²³⁸ Es wurden 44 Vergleichsstudien mit 25.697 PatientInnen in der Metaanalyse 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 kürzeren 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).²³⁸ Die Wirksamkeit von Gesichtsmasken beschränkt sich nicht auf Masken mit hoher Aerosolfilterleistung (z.B. FFP2). Auch chirurgischer Mund-Nasen-Schutz und Mund-Nasen-Bedeckungen sind wirksam, wenngleich deren Partikelfilterleistung natürlich geringer ist als von FFP2-Atemschutzmasken.^{238,239} Wichtig für die Schutzwirkung ist der korrekte Gebrauch der Masken. Eine randomisierte 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.²⁴⁰ 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 wurden 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 Risikoreduktion sollten in Abhängigkeit von der aktuellen Epidemiologie und der SARS-CoV-2-Infektionshäufigkeit verschiedene Strategien berücksichtigt und kombiniert werden: Reduktion der Personenkontakte und ihrer Dauer, Einhaltung ei-

nes 1,5 m oder größeren Abstands, Einhalten von Husten-, Nies- und Händehygiene, Gebrauch von Alltags-/Atemschutzmasken 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. Impfkzeptanz in der Bevölkerung und der Ärzteschaft

Bei der SARS-CoV-2-Impfung handelt es sich nicht nur um eine neue Impfeempfehlung (für Deutschland und weltweit), sondern auch um einen neuartigen Erreger. Die empfohlenen Impfstoffe wurden teilweise in Verfahren entwickelt, die bei keinem der bisher zugelassenen Impfstoffe zum Einsatz kamen. Andererseits werden die Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 aufgrund der hohen Infektionsgefahr und der Auswirkungen der bisherigen nicht-medizinischen Maßnahmen u. a. auf Wirtschaft und soziales Leben dringend erwartet. Hinzu kommt eine so noch nie dagewesene dynamische Situation, die auch die Impfkommunikation beeinflusst:

- ▶ Die (inter-) nationale Zusammenarbeit erbringt fortlaufend neue Erkenntnisse, die bisheriges Wissen ablösen oder erweitern.
- ▶ Der Einsatz neuer Impfstoffe erfordert das Aushalten von Unsicherheit in Bezug auf Fragen der Transmission, der Impfschutzdauer etc.
- ▶ Durch den vorübergehenden Impfstoffmangel bedarf es einer Priorisierung, die eine hohe Solidarität der Bevölkerung fordert.

Insgesamt stellt dies eine besondere Situation dar, die sich auf die Akzeptanz der neuen Impfung auswirken kann.

In einer repräsentativen telefonischen Befragungsstudie des RKI gaben zuletzt 79,2% der Befragten an, sich (eher) gegen COVID-19 impfen zu lassen (Befragungszeitraum: 22.02.–05.03.21). Dieser Wert ist vergleichbar zur Impfbereitschaft der Vorerhebung (Befragungszeitraum: 18.01.–13.02.21). Der Anteil derjenigen, die eine Impfung auf keinen Fall erwägen, ist mit 4,1% etwas größer als bei bisherigen Befragungen zur allgemeinen, nicht COVID-19-spezifischen, Impfeinstellung.²⁴¹

Für die Impfbereitschaft ist insbesondere das Vertrauen in die Sicherheit der Impfung maßgeblich (stärkster Prädiktor). Weitere wichtige Aspekte sind das Verantwortungsgefühl für die Gemeinschaft und die Risikowahrnehmung: Personen, die der Sicherheit der Impfung mehr vertrauen, nicht von der Impfung anderer profitieren wollen, ohne sich selbst impfen zu lassen, und eine höhere Risikowahrnehmung gegenüber der Erkrankung haben, zeigen eine höhere Impfbereitschaft. Die Impfbereitschaft steigt zudem mit zunehmendem Alter.

Die Impfbereitschaft des Personals in medizinischen Einrichtungen bzw. Pflegeeinrichtungen unterscheidet sich nicht signifikant von Personen, die nicht in diesem Bereich tätig sind. Auch das Bildungsniveau, das Geschlecht, die Region oder das Vorliegen einer bzw. mehrerer Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf beeinflussen die COVID-19-Impfbereitschaft nicht.

Zusätzlich zur allgemeinen COVID-19-Impfbereitschaft wurde die impfstoffspezifische Impfbereitschaft abgefragt (mRNA-Impfstoffe vs. Vektorimpfstoff AstraZeneca). Die Bereitschaft der Befragten, sich mit einem mRNA-Impfstoff impfen zu lassen, ist deutlich höher als die Bereitschaft, sich mit dem Vektorimpfstoff AstraZeneca impfen zu lassen. Der Anteil derjenigen, die sich (eher) impfen lassen würden, liegt für mRNA-Impfstoffe bei gut 75 %, für den Vektorimpfstoff AstraZeneca hingegen nur bei etwa 57 %. Es ist anzunehmen, dass die vorsorgliche Aussetzung des AstraZeneca-Impfstoffs vom 16.–19.03.21 die impfstoffspezifische Impfbereitschaft zusätzlich negativ beeinflussen wird.

Das kritische Abwägen von Für und Wider der Impfung ist hoch. Dies deutet auf ein weiterhin hohes Informationsbedürfnis der Bevölkerung hin. 29,7 % der Befragten fühlen sich mäßig, 61,2 % (eher) gut und 9,1 % der Teilnehmenden (eher) schlecht über die COVID-19-Impfung informiert. Berücksichtigt man das tatsächliche Wissen zur COVID-19-Impfung, zeigen sich zudem Wissenslücken und Verunsicherungen zu Fragen der Transmission, der Impfeffektivität, zum Eintreten des Impfschutzes und zur Sicherheit der Impfung bei Personen mit Kinderwunsch. Auch Fragen der Impforganisation (Impfporte) kann ein relevanter Anteil der Befragten

nicht beantworten. Befragte, die als Personal in medizinischen Einrichtungen oder Pflegeeinrichtungen tätig sind, wissen mehr zur COVID-19-Impfung als andere Befragte. Das Wissen zur COVID-19-Impfung ist zudem abhängig vom Bildungsabschluss: Befragte mit einem hohen oder mittleren Bildungsabschluss können mehr Fragen zur COVID-19-Impfung richtig beantworten als Befragte mit Hauptschul- oder ohne Abschluss.

Für einen relevanten Anteil der Bevölkerung könnte in dem fehlenden Wissen bzw. der Verunsicherung eine mögliche Zugangsbarriere zum Impfangebot bestehen. Im weiteren Verlauf sollte deshalb unbedingt auf eine regelmäßige, schnelle und transparente Aufklärung geachtet werden, die das Informationsbedürfnis der Bevölkerung berücksichtigt und flexibel auf neuauftretende Fragen und Themen reagieren kann. Angesichts der weiterhin ungeklärten Frage, inwiefern eine Transmission trotz Impfung möglich ist, und der andauernden Impfstoffknappheit, die Einschränkungen auch zukünftig nötig macht, ist zunächst eine 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.²⁴²

Aufgrund der dynamischen Entwicklung der SARS-CoV-2-Pandemie ist eine kommunikative Begleitung der Entscheidung zur Impfempfehlung durch die STIKO sowie der Implementierung der Impfung von zentraler Bedeutung für Deutschland und darüber hinaus. Dies betrifft auch Änderungen der Impfstrategie, die sich auf Grundlage neuer Daten ergeben. 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.

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 Signa-

len 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 Impfkaktivitäten 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 Datenerfassungstellen 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. Weitere Details zur Inanspruchnahme der Impfung, wie z. B. den Impf-Fortschritt in den einzelnen priorisierten Zielgruppen, kann man über das Impf-Dashboard des BMG erhalten (<https://impfdashboard.de/>).

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.²⁴³

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.²⁴³ 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 Herstellerunabhängigen 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-19.²⁴³

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 Studienpopulationen in den Zulassungsstudien (15.000–20.000 pro Studienarm) 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 Meldepflichtung des Zulassungsinhabers oder pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz (§ 63 b AMG) und der standesrechtlichen Verpflichtung von ÄrztInnen zur Meldung von Nebenwirkungen eine gesetzliche Meldepflichtung über Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG).²⁴⁴ 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.

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.²⁴³ Unter anderem hat das PEI eine Smartphone App entwickelt, 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 angefordert. 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. [Das PEI publiziert regelmäßige Berichte zur Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe unter folgendem Link: https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/arzneimittelsicherheit.html](https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/arzneimittelsicherheit.html)

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.

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

Literatur

- 1 Ständige Impfkommission, Deutscher Ethikrat, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina. Positionspapier der gemeinsamen Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Ständigen Impfkommission, des Deutschen Ethikrats und der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina. Wie soll der Zugang zu einem COVID-19-Impfstoff geregelt werden? <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/gemeinsames-positionspapier-stiko-der-leopoldina-impfstoffpriorisierung.pdf> (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 2 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.
- 3 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.
- 4 European Medicines Agency (EMA) CfMPfHUC. Assessment report- COVID-19 Vaccine Astra-Zeneca. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021).
- 5 Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U, et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. 2021. Verfügbar als Preprint vom 19. Februar 2021. SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3789264> (zuletzt aufgesucht am 23.02.2021).
- 6 Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv.* 2021:2021.03.01.21252652.
- 7 Hyams C, Marlow R, Maseko Z, King J, Ward L, Fox K, et al. Assessing the effectiveness of bnt162b2 and chadox1ncov-19 covid-19 vaccination in prevention of hospitalisations in elderly and frail adults: A single centre test negative case-control study. 2021.
- 8 Food and Drug Administration (FDA). FDA Briefing Document – Janssen Ad26.COVID-19 Vaccine for the Prevention of COVID-19; <https://www.fda.gov/media/146217/download> (zuletzt aufgesucht am 09.03.2021).
- 9 Robert Koch-Institut. Serologische Untersuchungen von Blutspenden auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 (SeBluCo-Studie). Zwischenauswertung Datenstand: 18.09.2020 (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/SeBluCo_Zwischenbericht.html;jsessionid=C47522EB5C472997302F17D76BD-C8DBA.internet071).
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 Burki TK. Coronavirus in China. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):238.
- 14 World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. <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).
- 15 World Health Organization (WHO). Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines – 12 November 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 16 Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer JA, Lee WW, et al. Ultrastructural characteri-

- zation of SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(2):320-6.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 Dbouk T, Drikakis D. On coughing and airborne droplet transmission to humans. *Phys Fluids* (1994). 2020;32(5):053310.
- 20 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 Spreads: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020 (last update June 16, 2020).
- 21 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.
- 22 Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and super-emission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep.* 2019;9(1):2348.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 Wang J, Du G. COVID-19 may transmit through aerosol. *Ir J Med Sci.* 2020;189(4):1143-4.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 Barth RE, De Regt MJ. Persistence of viral RNA in stool samples from patients recovering from covid-19. *British Medical Journal Publishing Group;* 2020.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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).
- 36 Leclerc QJ, Fuller NM, LE K. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res.* 2020;5(83).
- 37 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. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.28.20029272v1>.

- medRxiv. 2020:2020.02.28.20029272 (zuletzt besucht am 05.01.2021).
- 38 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for health professionals on Coronaviruses European Centre for Disease Prevention and Control 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses>.
- 39 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.
- 40 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Q & A on COVID-19: Basic facts 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/facts/questions-answers-basic-facts>.
- 41 World Health Organization (WHO). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 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.
- 45 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.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen K-E, Williamson MK, Antón-Plágaro C, et al. Neuro-pilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 Abdool Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants – Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. *N Engl J Med.* 2021.
- 55 Iacobucci G. COVID-19: New UK variant may be linked to increased death rate, early data indicate. *BMJ.* 2021;372:n230.
- 56 Davies NG, Jarvis CI, van Zandvoort K, Clifford S, Sun FY, Funk S, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature.* 2021.
- 57 Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ.* 2021;372:n579.
- 58 Horby P, Huntley C, Davies N, Edmunds J, Ferguson N, Medley G, et al. NERVTAG note on B.1.1.7 severity. NERVTAG https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/955239/NERVTAG_

[paper_on_variant_of_concern__VOC__B.2021;1\(7\).](#)

- 59 Robert Koch-Institut. Berichte zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland, insbesondere zur Variant of Concern (VOC) B.1.1.7. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Berichte-VOC-tab.html (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021).
- 60 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.
- 61 Vetter P, Vu DL, L'Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacqueroz F. Clinical features of covid-19. *BMJ.* 2020;369:m1470.
- 62 Nachtigall I, Lenga P, Jozwiak K, Thurmann P, Meier-Hellmann A, Kuhlen 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.
- 63 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.
- 64 Adeghate EA, Eid N, Singh J. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review. *Heart Fail Rev.* 2020:1-7.
- 65 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.
- 66 Fabrizi F, Alferi CM, Cerutti R, Lunghi G, Messa P. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens.* 2020;9(12):1052.
- 67 Bodro M, Compta Y, Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation.* 2021;8(1).
- 68 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.
- 69 Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanasa M, Lancelli 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.
- 70 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).
- 71 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.
- 72 Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):362-7.
- 73 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.
- 74 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.
- 75 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.
- 76 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.
- 77 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.

- 78 Lenzen-Schulte M. Long COVID: Der lange Schatten von COVID-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(49):A-2416/B-036.
- 79 National Institute for Health Research. Living with COVID-19 (updated Published on 15 October 2020). <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/>.
- 80 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.
- 81 Rayner C, Lokugamage A, Molokhia M. COVID-19: prolonged and relapsing course of illness has implications for returning workers. *BMJ Opinion.* 2020;23.
- 82 Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-5.
- 83 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.
- 84 Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun.* 2020;89:531-42.
- 85 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.
- 86 Wölfel R CV, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020.
- 87 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.
- 88 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).
- 89 Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021.
- 90 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.
- 91 Li K, Huang B, Wu M, Zhong A, Li L, Cai Y, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nature communications.* 2020;11(1):1-11.
- 92 Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A, et al. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):545-57. e9.
- 93 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).*
- 94 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.
- 95 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.
- 96 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.
- 97 Braun J, Loyal L, Frensch 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.
- 98 Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-73.

- 99 Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-73.
- 100 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.
- 101 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.
- 102 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.
- 103 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.
- 104 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.
- 105 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.
- 106 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.
- 107 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.
- 108 European Centre for Disease Prevention and Control. Reinfection with SARS-CoV: considerations for public health response: ECDC. 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Re-infection-and-viral-shedding-threat-assessment-brief.pdf> (zuletzt aufgesucht 11.02.2021).
- 109 Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, Richter L, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest.* 2021:e13520.
- 110 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.
- 111 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.
- 112 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.
- 113 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.
- 114 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.
- 115 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).
- 116 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.
- 117 Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI). COVID-19 Survey. <https://dgpi.de/>

- covid-19-survey-der-dgpi/ (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 118** Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM). COVID-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study in Germany (CRONOS), 2020. <https://www.dgpm-online.org/gesellschaft/covid-19/>.
- 119** Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021.
- 120** Lutz J. Unmodified mRNA in LNPs constitutes a competitive technology for prophylactic vaccines. *npj Vaccines* 2. 2017.
- 121** 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.
- 122** 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.
- 123** 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.
- 124** Pai M GA, Ivers N, et al. Vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia VIPIT following AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table*. 2021;1(17). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0>. 2021.
- 125** Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination. Preprint vom 28.03 2021 online unter <https://www.researchsquare.com/article/rs-362354/v1> (zuletzt aufgesucht am 01.04.2021). Research Square. 2021.
- 126** Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012;43(12):3375-7.
- 127** Geisbert TW, Bailey M, Hensley L, Asiedu C, Geisbert J, Stanley D, et al. Recombinant adenovirus serotype 26 (Ad26) and Ad35 vaccine vectors bypass immunity to Ad5 and protect nonhuman primates against ebolavirus challenge. *J Virol*. 2011;85(9):4222-33.
- 128** Betsch C, Korn L, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 30. *PsychArchives* 2020.
- 129** Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2020;586(7830):583-8.
- 130** He X, Chandrashekar A, Zahn RC, Wegmann F, Yu J, Mercado NB, et al. Low-Dose Ad26. COV2. S Protection Against SARS-CoV-2 Challenge in Rhesus Macaques. *bioRxiv*. 2021.
- 131** Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers C, de Groot AM, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26. COV2. S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *MedRxiv*. 2020.
- 132** Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*. 2021.
- 133** Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med*. 2021.
- 134** Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med*. 2021.
- 135** Muik A, Wallisch AK, Sängler B, Swanson KA, Mühl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science*. 2021;371(6534):1152-3.
- 136** Tada T, Dcosta BM, Samanovic-Golden M, Herati RS, Cornelius A, Mulligan MJ, et al. Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vac-

- ne-elicited antibodies. Online verfügbar als Preprint seit dem 7. Februar 2021 unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33564768/>. (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021). bioRxiv. 2021.
- 137 Wu K, Werner AP, Koch M, Choi A, Narayanan E, Stewart-Jones GBE, et al. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021.
- 138 Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. *Cell Host Microbe*. 2021.
- 139 Collier DA, De Marco A, Ferreira I, Meng B, Datir R, Walls AC, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*. 2021.
- 140 Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, Stadlbauer D, Krammer F, Simon V, et al. The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. *medRxiv*. 2021.
- 141 Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KS, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*. 2021.
- 142 Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B. 1.351 from natural and vaccine induced sera. *Cell*. 2021.
- 143 Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021.
- 144 US Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices. Overview of Janssen's Single-Dose COVID-19 Vaccine, Ad26.COV2.Sjanssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/02-COVID-Douoguih.pdf> (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021).
- 145 Usdin S, S W. J&J COVID-19 vaccine advisory committee meeting to focus on serious disease, variants. <https://www.biocentury.com/article/634535/j-j-covid-19-vaccine-advisory-committee-meeting-to-focus-on-serious-disease-variants> (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021).
- tee-meeting-to-focus-on-serious-disease-variants (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021).
- 146 Emary K, Golubchik T, Aley P, Ariani C, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). *SSRN Electronic Journal*. 2021.
- 147 Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021.
- 148 Fischer RJ, Doremalen Nv, Adney DR, Yinda CK, Port JR, Holbrook MG, et al. ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) protects against SARS-CoV-2 B.1.351 and B.1.1.7. Als Preprint vom 11.03.2021 online verfügbar unter <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.435000v1> (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021). bioRxiv. 2021:2021.03.11.435000.
- 149 Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021.
- 150 Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2. Als Preprint vom 19.03.2021 online verfügbar unter <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.12.435194v2> (zuletzt aufgesucht am 23.03.2021). bioRxiv. 2021:2021.03.12.435194.
- 151 Golan Y, Prael M, Cassidy A, Lin CY, Ahituv N, Flaherman VJ, et al. COVID-19 mRNA vaccine is not detected in human milk. 2021. Online vorab am 08. März 2021, verfügbar auf medRxiv unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.05.21252998v1> (zuletzt aufgesucht am 10.03.2021). medRxiv. 2021.
- 152 Friedman MR, Kigel A, Bahar Y, Yogev Y, Dror Y, Many A, et al. BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine elicits a rapid and synchronized antibody response in blood and milk of breastfeeding women. *medRxiv*. 2021.
- 153 Niehues T, Bogdan C, Hecht J, Mertens T, Wiese-Posselt M, Zepp F. Impfen bei Immundefizienz. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017;60(6):674-84.

- 154 U.S. Food and Drug Administration (FDA). Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum (Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine/ BNT162b2). 2020. www.fda.gov/media/146217/download (zuletzt aufgesucht am 05.03.2021).
- 155 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Public Assessment Report Authorisation for Temporary Supply; COVID-19 Vaccine Astra-Zeneca, solution for injection in multidose container COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). 2020.
- 156 Bradley T, Grundberg E, Selvarangan R. Antibody responses boosted in seropositive healthcare workers after single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. medRxiv. 2021.
- 157 Levi R, Azzolini E, Pozzi C, Ubaldi L, Lagioia M, Mantovani A, et al. A cautionary note on recall vaccination in ex-COVID-19 subjects. medRxiv. 2021:2021.02.01.21250923.
- 158 Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. Preprint vom 18.02.2021, online verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v5> (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021). medRxiv. 2021:2021.01.30.21250843.
- 159 Krammer F, Srivastava K, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactivity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. 2021. Preprint vom 01.02.2021, online verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1> (zuletzt aufgesucht am 04.03.2021). medRxiv. 2021:2021.01.29.21250653.
- 160 Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beiruti K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. Eurosurveillance. 2021;26(6):2100096.
- 161 U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. 2021. <https://www.fda.gov/media/146217/download> (zuletzt aufgesucht am 05.03.2021).
- 162 Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study).
- 163 Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. N Engl J Med. 2021;384(6):533-40.
- 164 Hall V, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk E, Simmons R, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. medRxiv. 2021:2021.01.13.21249642.
- 165 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.
- 166 U.S. Food and Drug Administration (FDA). Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum (Moderna COVID-19 Vaccine/mRNA-1273). 2020.
- 167 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. The Lancet. 2020;Preprint.
- 168 Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. 2021.
- 169 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.

- 170 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.
- 171 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.
- 172 Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *The Lancet*. 2021.
- 173 Bernal JL, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv*. 2021.
- 174 Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z, Schreiber L, et al. Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination. 2021. Als Preprint vom 8. Februar 2021 verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.06.21251283v1.full.pdf> (zuletzt aufgesucht am 17.03.2021). *medRxiv*.2021.02.06.21251283.
- 175 Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, Roberts CH, Alemany A, Corbacho-Monné M, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. Als Preprint vom 2. Februar 2021 verfügbar unter [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30985-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30985-3/fulltext) (zuletzt aufgesucht am 17.03.2021). *The Lancet Infectious Diseases*. 2021.
- 176 Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) COVID-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *medRxiv*. 2021:2021.02.10.21251247.
- 177 European Medicines Agency. Assessment report Comirnaty Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified). https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf (zuletzt besucht am 04.01.2021).
- 178 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*.
- 179 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.
- 180 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.
- 181 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.
- 182 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.
- 183 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. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020;30(11):1899-913.
- 184 Hoxha E, Suling A, Turner JE, Haubitz M, Floege J, Huber TB, et al. COVID-19-Prävalenz und -Sterblichkeit bei dauerhaft dialysepflichtigen Patienten. COVID-19 prevalence and mortality in chronic dialysis patients. *Dtsch Arztebl Int* 2021. 2021;118:195-6.
- 185 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.
- 186 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.
- 187 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.
- 188 Statistisches Bundesamt. Geburten. Daten zu den Mehrlingsgeburten für die Jahre 2015 bis 2019. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mehrlinge.html;jsessionid=B-7DA869E315E1A7009CAF80511C0013F.internet8711>.
- 189 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.
- 190 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.
- 191 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.
- 192 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.
- 193 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.
- 194 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.
- 195 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.
- 196 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.
- 197 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.
- 198 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 Kozyklisation weiterer Erreger von Atemwegserkrankungen. Stellungnahme der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ) e. V. 2020. <https://www.dakj.de/wp-content/uploads/2020/08/DAKJ-SN-Aufrechterhaltung-Regelbetrieb-Gemeinschaftseinrichtungen.pdf>.
- 199 Poethko-Müller C, Prütz F, Buttmann-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.
- 200 Debatin KM, Henneke P, Hoffmann GF, et al. Prevalence of COVID-19 in children in Baden-Württemberg Preliminary study report 2020. https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/pressestelle/Kinderstudie/Prevalence_of_COVID-19_in_BaWu.
- 201 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.

- lence and Transmission Rates; Preprint online vorab am 21. Juli 2020. <https://ssrn.com/abstract=3651210> (zuletzt besucht 05.01.2021). *Lancet Infect Dis.* 2020.
- 202** 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.
- 203** 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. <https://www.ncirs.org.au/covid-19-in-schools>.
- 204** 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). https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Fokus/SARS-CoV-2-Infektionsrisiko-Einzelhandel.pdf?__blob=publicationFile&v=6.
- 205** Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe. Definition Kritische Infrastrukturen. https://www.bbk.bund.de/SharedDocs/Downloads/BBK/DE/Downloads/Kritis/KRITIS_Sektoreneinteilung.pdf;jsessionid=812A82355CD-C09032366341A6FF99DAC.1_cid320?__blob=publicationFile (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 206** Statistisches Bundesamt. Öffentlicher Dienst. Beschäftigte des öffentlichen Dienstes nach Aufgabenbereichen. 2020. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Staat/Oeffentlicher-Dienst/Tabellen/beschaeftigte-aufgaben.html>.
- 207** Deutscher Feuerwehrverband. Erfassung statistischer Daten. <https://www.feuerwehrverband.de/presse/statistik/> (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 208** Verband Deutscher Verkehrsunternehmen e.V. (VDV). Pressemitteilung: Fast keine Corona-Infektionen bei ÖPNV-Beschäftigten (29.10.2020). <https://www.vdv.de/201029-pm-corona-infektionen-bei-oepnv-mitarbeitenden.pdf> (zuletzt besucht am 05.01.2021).
- 209** 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. <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/10/Mortality-associated-with-COVID-among-people-living-in-care-homes-14-October-2020-4.pdf>.
- 210** Seidler A, Schubert M, Petereit-Haack G, Horn A, Kämpf D, Westerman R. Kompetenznetz Public Health COVID-19 | Soziale Isolation als Sterblichkeitsrisiko für ältere Menschen. 2020.
- 211** 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.
- 212** 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.
- 213** Deutsche Alzheimergesellschaft e.V. Infoblatt 1. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf (zuletzt besucht am 05.01.2021).
- 214** Statistisches Bundesamt. Presse. 7,9 Millionen schwerbehinderte Menschen leben in Deutschland. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/06/PD20_230_227.html;jsessionid=26CD2F0D77A413C8E9C6A040056BA7EE.internet8711 (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 215** 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.
- 216** 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.
- 217** 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.
- 218** 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.
- 219 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.
- 220 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.
- 221 Kompetenznetz Public Health COVID-19. SARS-CoV-2 in Aufnahmeeinrichtungen und Gemeinschaftsunterkünften für Geflüchtete. Epidemiologische und normativ-rechtliche Aspekte. https://www.public-health-covid19.de/images/2020/Ergebnisse/FactSheet_PHNetwork-Covid19_Aufnahmeeinrichtungen_v1_inkl_ANNEX.pdf (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 222 Statistisches Bundesamt. Asylbewerberleistungen. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Soziales/Asylbewerberleistungen/Tabellen/liste-empaenger-bl.html?nn=211032> (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 223 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.
- 224 Schindel D, Kleyer C, Schenk L. Somatische Erkrankungen Wohnungsloser in Deutschland. Ein narratives Literaturreview der Jahre 2009–2019. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2020:1-14.
- 225 Kaduskiewicz 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.
- 226 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.
- 227 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.
- 228 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.
- 229 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.
- 230 Tsai J, Wilson M. COVID-19: a potential public health problem for homeless populations. *The Lancet Public Health*. 2020;5(4):e186-e7.
- 231 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.
- 232 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.
- 233 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.
- 234 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.
- 235 Dyal JW. COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities – 19 States, April 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69.
- 236 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.

- 237 Mecenas 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.
- 238 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.
- 239 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.
- 240 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*.
- 241 Horstkötter N, Müller U, Ommen O, Platte A, Reckendrees B, Stander V, et al. Einstellungen, Wissen und Verhalten von Erwachsenen und Eltern gegenüber Impfungen – Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2016 zum Infektionsschutz. <https://www.bzga.de/forschung/studien/abgeschlossene-studien/studien-ab-1997/impfen-und-hygiene/infektionsschutz-einstellungen-wissen-und-verhalten-von-erwachsenen-und-eltern-gegenueber-impfung/> (zuletzt aufgesucht am 30.11.2021).
- 242 Pfattheicher S, Petersen MB, Böhm R. Information about herd immunity and empathy promote COVID-19 vaccination intentions. 2020.
- 243 Bundesministerium für Gesundheit. Nationale Impfstrategie COVID-19. Strategie zur Einführung und Evaluierung einer Impfung gegen Sars-CoV-2 in Deutschland. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Impfstoff/Nationale_Impfstrategie.pdf (zuletzt besucht am 06.01.2021).
- 244 Weißer K, Barth I, Keller-Stanislawski B. Sicherheit von Impfstoffen. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2009;52(11):1053-64.

Autorinnen und Autoren

AutorInnen der AG COVID-19 der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut und weitere KoautorInnen:

- ^{a)} Dr. Sabine Vygen-Bonnet | ^{a)} Dr. Judith Koch |
^{b)} Prof. Dr. Christian Bogdan | ^{a)} Dr. Thomas Harder |
^{b)} Prof. Dr. Ulrich Heininger | ^{a)} Dr. Kerstin Kling |
^{b)} Dr. Martina Littmann | ^{b)} Prof. Dr. Joerg Meerpohl |
^{c)} Dr. Heidi Meyer | ^{b)} Prof. Dr. Thomas Mertens |
^{a)} Dr. Kai Michaelis | ^{a)} Nora Schmid-Küpke |
^{a)} Stefan Scholz | ^{b)} Dr. Martin Terhardt | ^{a)} Dr. Marina Treskova-Schwarzbach | ^{b)} Prof. Dr. Klaus Überla |
^{b)} Prof. Dr. Marianne van der Sande | ^{a)} Maria Waize |
^{a)} PD Dr. Ole Wichmann | ^{b)} Prof. Dr. Dr. Sabine Wicker |
^{b)} Prof. Dr. Ursula Wiedermann | ^{d)} Prof. Dr. Verina Wild |
^{b)} Prof. Dr. Rüdiger von Kries
- ^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention
^{b)} Mitglied der STIKO
^{c)} Paul-Ehrlich-Institut
^{d)} Universität Augsburg, Medizinische Fakultät, Ethik der Medizin

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heininger U, Kling K, Littmann M, Meerpohl J, Meyer H, Mertens T, Michaelis K, Schmid-Küpke N, Scholz S, Terhardt M, Treskova-Schwarzbach M, Überla K, van der Sande M, Waize M, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann U, Wild V, von Kries R: Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2021;16:3-78 | DOI 10.25646/8277.2

(Dieser Artikel ist online vorab am 8. April 2021 erschienen.)

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Anhang 3 zur wissenschaftlichen Begründung der STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Mathematische Modellierung

Inhalt

3.1	Hintergrund zur Modellierung.....	2
3.2	Markov Modell	2
3.2.1	Methodik	2
3.2.2	Ergebnisse der Modellierung.....	5
3.3	SEIR-Transmissionsmodell.....	8
3.4	Literatur:.....	17

3.1 Hintergrund zur Modellierung

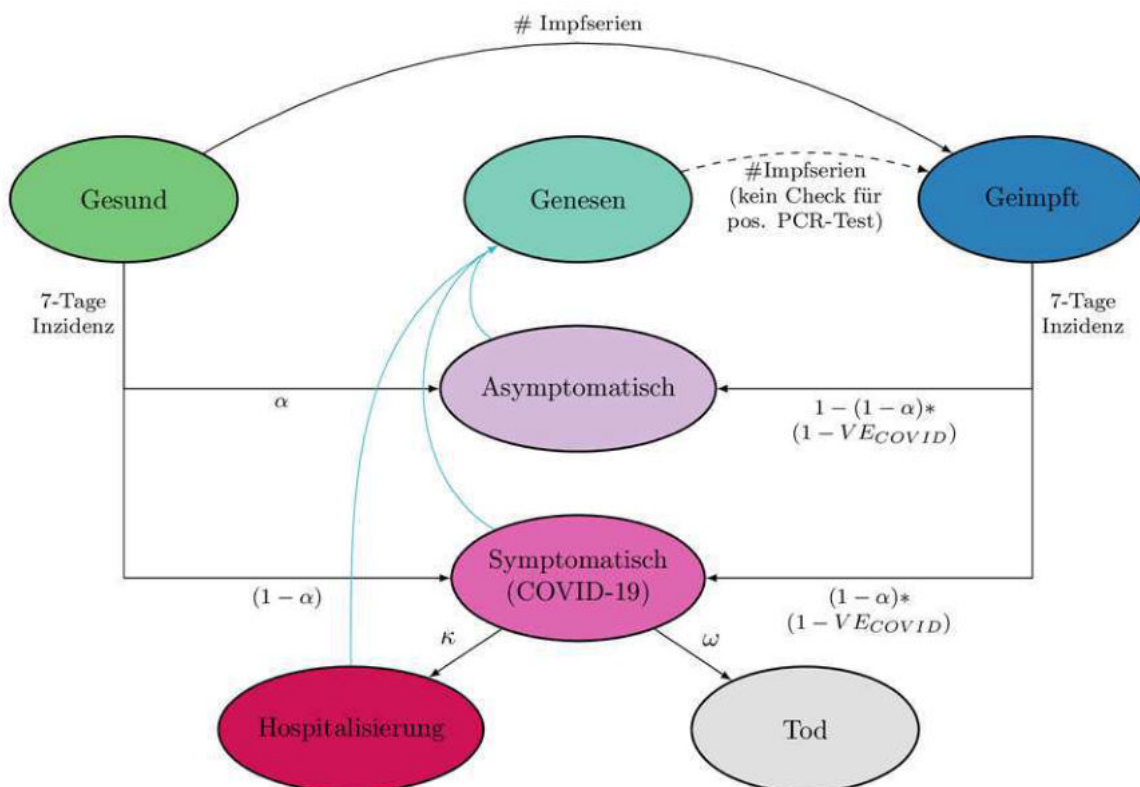
Um die Effekte einer Impfung auf Bevölkerungsebene darzustellen, wurde ein Modell-basierter Ansatz gewählt. Diese Vorgehensweise erlaubt die Verwendung von Evidenz aus verschiedenen Quellen und die Abschätzung der Effekte verschiedener, potentieller Strategien. Für Infektionskrankheiten bildet dabei die Modellart der dynamischen Transmissionsmodelle den Goldstandard, da hier das Transmissionsgeschehen explizit abgebildet wird und so auch indirekte Effekte durch Impfungen abgebildet werden können.

Nachfolgend werden im Kapitel 3.2 die 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. Ende Februar wurde dieses Modell mit der Fertigstellung eines Transmissionsmodells abgelöst. Die Ergebnisse, vorgestellt im Kapitel 3.3, wurden mit Hilfe eines SEIR-Transmissionsmodells, generiert. Dieses Modell bietet die Möglichkeit, Effekte der derzeit zugelassenen Impfungen – unter Berücksichtigung der Effektivitäten, Liefermengen und Impfbereitschaft – auf das Transmissionsgeschehen zu modellieren und den Verlauf der Pandemie abzuschätzen.

3.2 Markov Modell

3.2.1 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.



Für die Berechnungen wurde eine Vielzahl an verschiedenen Daten zusammengeführt. Zunächst wurden die aktuellen Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes aus der Bevölkerungsvorausberechnung (1) und der Bevölkerungsfortschreibung (2) 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 (3) und GEDA (4). 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 1: Berücksichtigte Vorerkrankungen in der Modellierung

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

[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.

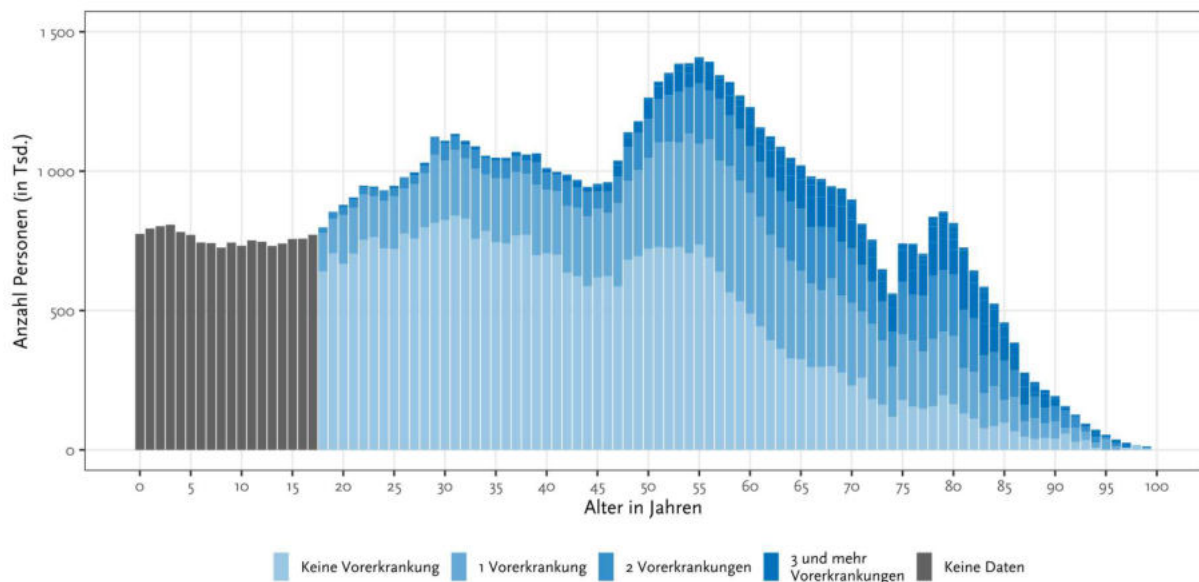


Abbildung 2: Anzahl der Personen nach Alter in Jahren der Bevölkerung in Deutschland in Kombination mit den Angaben zu Vorerkrankungen

Das erhöhte Risiko für Hospitalisierung und Mortalität für Personen mit Vorerkrankung wurde über die in Anhang 2 der wissenschaftlichen Begründung dargestellten Ergebnisse in die Berechnungen eingebunden. Dafür wurden zunächst *Hazard Ratios* (HR) (5) und *Odds Ratios* (OR) (6) 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 (1) 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.

3.2.2 Ergebnisse der Modellierung

3.2.2.1 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 zu rechnen. 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 gewonnen Lebensjahre, obwohl die noch zu erwartenden Lebensjahre bei älteren Menschen notwendigerweise deutlich geringer als bei jüngeren sind.

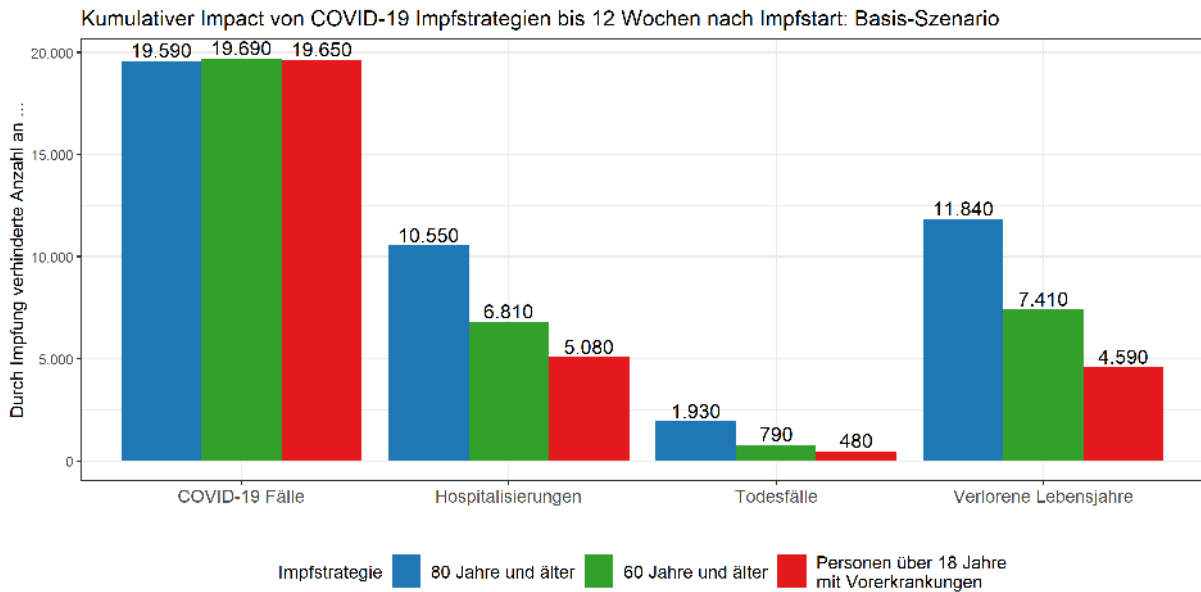


Abbildung 3: Kumulativer Impact von COVID-19 Impfstrategien bis 12 Wochen nach Impfstart: Basis-Szenario

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.

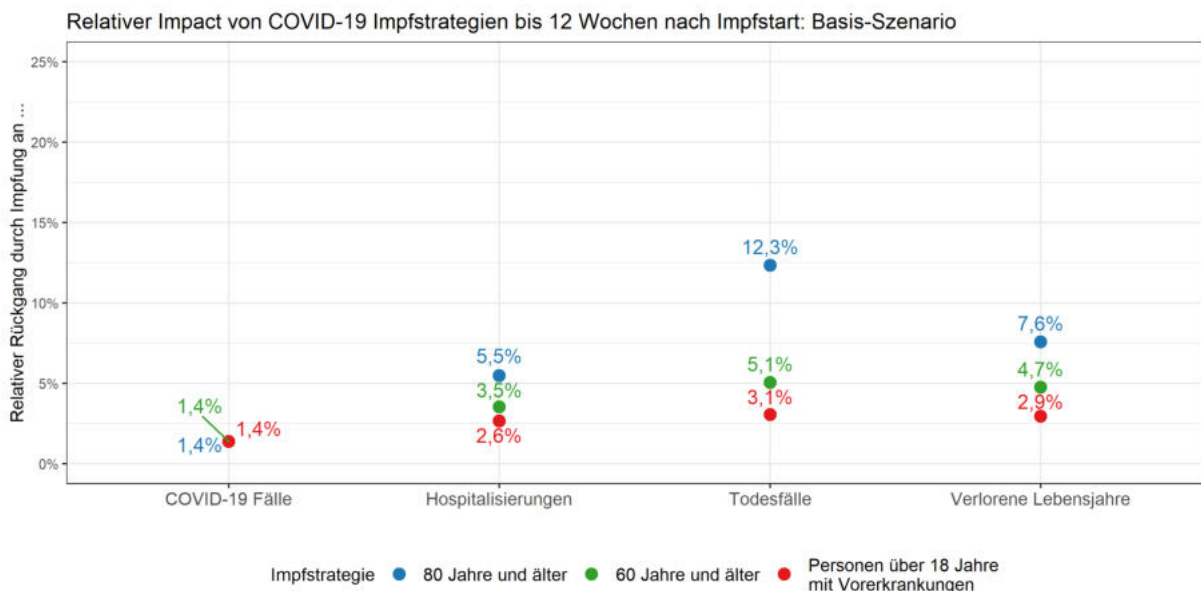


Abbildung 4: Relativer Impact von COVID-19 Impfstrategien bis 12 Wochen nach Impfstart: Basis-Szenario

3.2.3 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 verloraener 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.

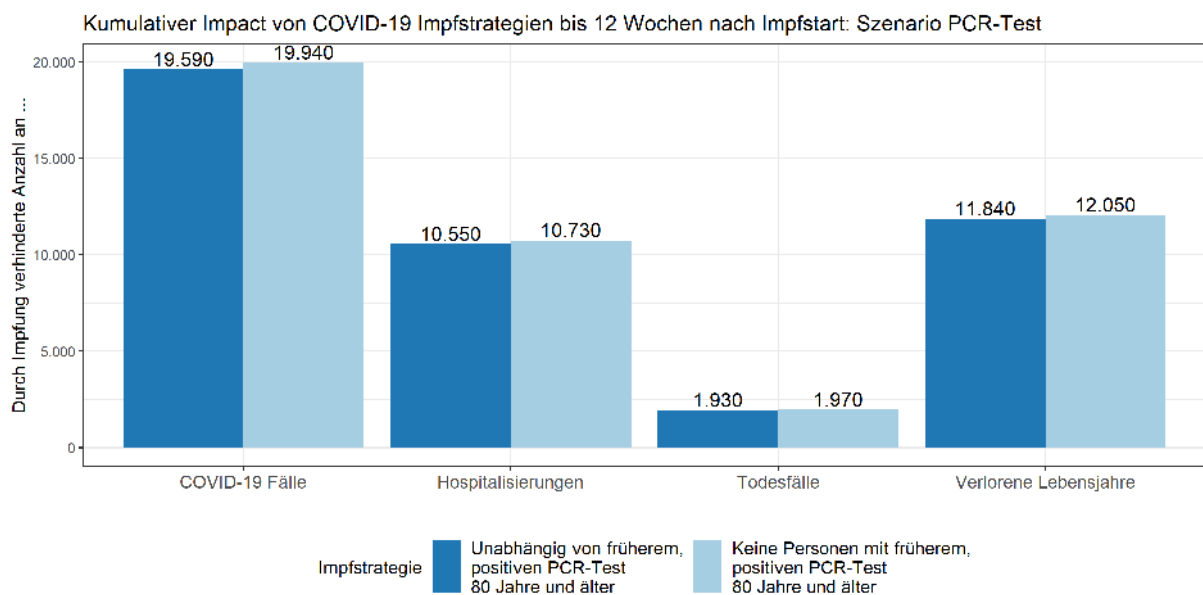


Abbildung 5: Impact von COVID-19 Impfstrategien (Szenario Ausschluss von Personen mit SARS-CoV-2-PCR-Nachweis in der Anamnese)

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.

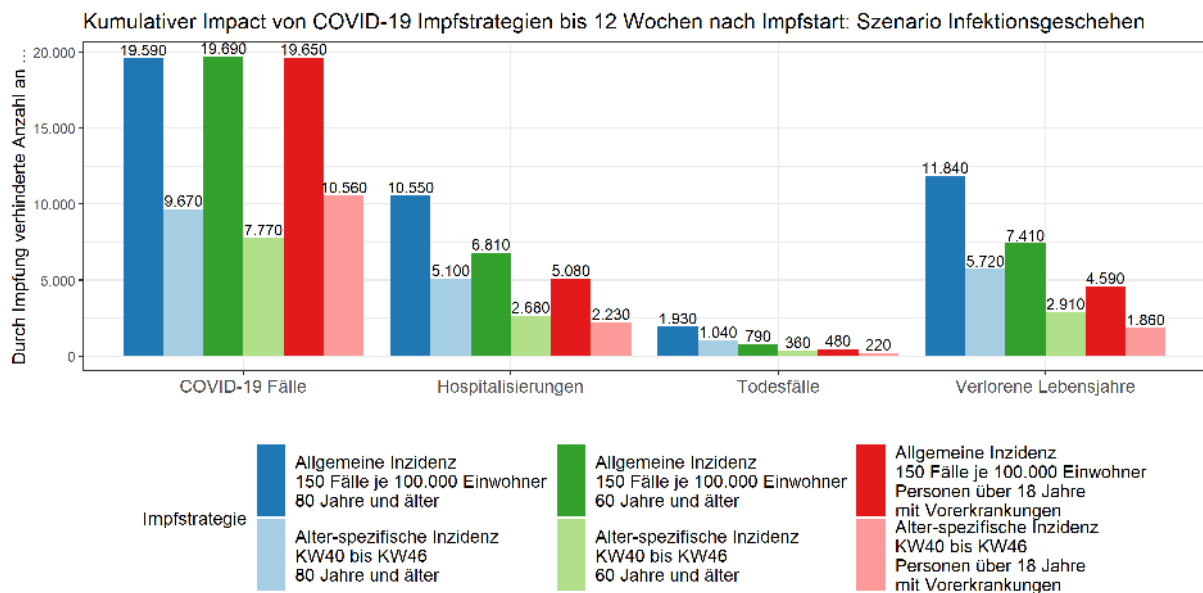


Abbildung 6: Kumulativer Impact von COVID-19 Impfstrategien bis 12 Wochen nach Impfstart: Szenario Infektionsgeschehen

3.3 SEIR-Transmissionsmodell

3.3.1 Methodik

Eine detaillierte Beschreibung der Methodik ist unter

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/13_21_vorab.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/13_21_vorab.pdf?blob=publicationFile)

publiziert.

Für die Abschätzung der Effekte unterschiedlicher Impfstrategien inklusive verschiedener Priorisierungsstrategien für die COVID-19 Impfung und unter Annahme unterschiedlicher Liefermengen für die COVID-19-Impfstoffe wurde ein mathematisches Modell entwickelt, um evidenzbasierte Entscheidungen treffen zu können. Dieses dynamische Transmissionsmodell hat die grundsätzliche Struktur eines SEIR(S) (engl. Susceptible → Exposed → Infectious → Recovered) Modells. Die Bevölkerung wird dafür nach Alter- und Risiko für einen milden, moderaten oder schweren Verlauf einer COVID-19 Erkrankung stratifiziert. Die Einteilung der Risikogruppen basiert auf der prozentualen Verteilung von Vorerkrankungen in der Bevölkerung, die den Verlauf einer COVID-19 Infektion beeinflussen (Anhang 2 zur wissenschaftlichen Begründung).

Die Dunkelziffer der SARS-CoV-2 Infektionen wird mithilfe des Anteils positiver COVID-19 Tests der wöchentlichen Teststatistik approximiert. Dadurch ist es möglich, altersabhängige Unterschiede in den Meldedaten auszugleichen und das Modell bestmöglich an das tatsächliche Transmissionsgeschehen anzupassen.

Mit Hilfe des Modells können die Anzahl der SARS-CoV-2 Infektionen, COVID-19 Erkrankungen, Hospitalisierungen und Todesfälle abgeschätzt werden. Die Anzahl und die tägliche Auslastung der Intensivbetten wird unter der Annahme, dass 10% von den Hospitalisierten eine intensivmedizinische Betreuung benötigen und diese im Durchschnitt eine 25% längere Klinikaufenthalte haben, abgeschätzt.

Im Modell werden drei Impfstofftypen unterschieden:

1. mRNA Impfstoffen, zu denen die Impfstoffe von BioNTech/Pfizer, Moderna und ab voraussichtlich Juni 2021 CureVac zählen,
2. dem vektor-basierten Impfstoff des Herstellers AstraZeneca und
3. dem Ein-Dosis Impfstoff von Johnson & Johnson.

Der Impfstoff der Firma CureVac wird, unter der Voraussetzung einer Zulassung, aufgrund der Vergleichbaren Technologie analog zu den anderen mRNA Impfstoffen im Modell berücksichtigt.

Für jeden dieser Impfstofftypen werden alters- und risikostratifizierte Effektivitäten gegen eine SARS-CoV-2 Infektion, gegen eine COVID-19 Erkrankung, gegen Hospitalisierung und eine Reduktion der Transmission sowohl nach der ersten und zweiten Impfung berücksichtigt. Es wird angenommen, dass die Wirksamkeit der Impfungen nach 14 Tagen einsetzt. Tabelle 2 liefert einen Überblick über die verwendeten Effektivitäten. Diese basieren auf den Zulassungsstudien und Beobachtungsstudien der einzelnen Impfstoffe.

Tabelle 1: Übersicht der kumulativen Effektivitäten der Impfungen (1./2. Dosis)

	mRNA (BioNTech, Moderna, Curevac)	AstraZeneca	Johnson & Johnson
SARS-CoV-2	72/92	67/67	0
COVID-19 (<60 Jahre)	93/95,6	73/83	66
COVID-19 (≥60 Jahre)	90/90	73/83	66
Hospitalisierung (<70 Jahre)	85/87	-	100
Hospitalisierung (≥70 Jahre)	71/71	-	100
Hospitalisierung (<80 Jahre)	-	94/94	-
Hospitalisierung (≥80 Jahre)	-	81/81	-
Infektiosität	25% / 50%	25% / 50%	25%

Die Verteilung der Impfstoffe, erfolgt unter Berücksichtigung der empfohlenen Priorisierung der STIKO, der Impfbereitschaft der verschiedenen Altersgruppen (COSMO) sowie die Kapazität der Impfzentren sowie niedergelassenen Ärzte(7). Die Analyse beinhaltet rückwirkend die tatsächlich verimpften Impfdosen bis zum 23.03.2021 (DIM-Daten; https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquoten-Tab.html, aufgerufen am 24.03.2021). Die Liefermengen der Impfstoffe stammen vom BMG mit dem Stand vom 25.03.2021.

Es wird davon ausgegangen, dass die zweite Impfdosis der mRNA Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna zwischen bis zum 31.01.2021 zurückgehalten wurden und mit einem Abstand von 35 Tagen verimpft wurde. Danach wurde die Impfung mit einem Abstand von 42 Tagen verimpft und alle gelieferten Impfdosen wurden direkt eingesetzt. Der Impfstoff des Herstellers AstraZeneca wurde in den zwischen dem 07.02.2021 bis zum 28.02.2021 mit einem Abstand von 70 Tagen geimpft, wobei die zweite Dosis für den Impfling zurückgehalten wurden. Anschließend wurde der Abstand erweitert auf 84 Tage und die zweite Dosis wurde nicht mehr zurückgehalten.

Um saisonale Schwankungen in der Transmissionswahrscheinlichkeit einzubeziehen, wird diese im Modell zwischen Januar bis einschließlich Juni stetig um 20% reduziert. Anschließend steigt die Transmissionswahrscheinlichkeit bis zum Ende des Jahres wieder auf den Ursprungswert.

Der Einfluss der Mutation des Coronavirus B.1.1.7 wird im Modell durch eine prozentuale Erhöhung der Übertragungswahrscheinlichkeit von 35% im Zeitraum Januar bis März 2021 abgebildet.

Die Maßnahmen der Regierung zur Eindämmung der Pandemie bzw. deren Lockerungen werden im Modell durch eine prozentuale Reduktion bzw. Erhöhung der Kontakte dargestellt. Diese wird aufgrund der Weiterentwicklung des Modells in den verschiedenen Analysen unterschiedlich hoch eingeschätzt. In den folgenden Analysen werden sowohl die Öffnung von 5 % als auch die Öffnung von 20 % zum 15.03.2021 dargestellt.

3.3.2 Ergebnisse zur Analyse zum Abstand der mRNA-Impfungen

Die Empfehlung der STIKO sieht einen Abstand von vier bis zu sechs Wochen zwischen der ersten und zweiten Dosis der mRNA Impfung voraus.

Mit Hilfe der Modellierung soll festgestellt werden, wie sich die Anpassung des Abstandes der zwei Impfungen auf die erwartete Anzahl der ITS-Betten und Todesfälle auswirken wird. Dafür werden drei Szenarien betrachtet: Im ersten Szenario wird der Abstand der mRNA Impfung zum 01.04.2021 auf 28 Tage reduziert, im zweiten Szenario bleibt der Abstand bei 42 Tagen, während im dritten Szenario der Abstand auf 84 Tage ausgedehnt wird. In allen drei Szenarien bleibt die Strategie, dass gelieferte Impfstoffdosen direkt genutzt werden, ohne eine zweite Dosis für den Impfling zurückzuhalten. Einen genauen Überblick über die im Modell verwendeten Abstände sowie Strategien der Verteilung der Impfstoffe liefert Tabelle 2.

Zeitraum	Szenario 1	Szenario 2	Szenario 3	Strategie
27.12.2020 – 31.01.2021	35 Tage			Rückstellung der 2.Dosis
01.02.2021 – 31.03.2021	42 Tage			Ohne Rückstellung
01.04.2021 – 31.12.2021	28 Tage	42 Tage	84 Tage	

Tabelle 2: Überblick über die im Modell verwendeten Abstände der mRNA Impfstoffe sowie die Strategie der Verteilung

Studien deuten darauf hin, dass die Wirkung der mRNA Impfung nach der ersten Dosis gegen Hospitalisierung nach den ersten 42 Tagen von 85% auf 64% sinkt (8). Die Umsetzung im Modell erfolgt, in dem eine mittlere Schutzdauer von 190 Tagen angenommen wurde. Mit einer täglichen Rate von 0,00525 verlieren Impflinge der Schutz der Impfung und werden im Modell analog zu ungeimpften Personen betrachtet. Die zweite Impfung, die nach Versagen der ersten Impfung verabreicht wird, erzielt danach lediglich Wirksamkeit, die nach der ersten Dosis angenommen wird. Nach der zweiten Dosis wird kein Verlust der Wirksamkeit angenommen, unabhängig davon, ob nach der ersten Dosis die Wirksamkeit nachgelassen hat oder nicht. Da diese Ergebnisse noch nicht endgültig bestätigt sind, wurde im Rahmen einer alternativen Analyse angenommen, dass die Wirkung der Impfung nicht nachlässt.

Aufgrund fehlender Studienergebnissen wird kein Verlust der Wirksamkeit bei den Impfstoffen der Hersteller Johnson und Johnson sowie AstraZeneca angenommen.

Durch die veränderten Abstände zwischen der ersten und zweiten Dosis der mRNA Impfung bleiben Impftermine, die bereits vergeben worden sind, in der Modellierung unverändert.

Die Modellierung wurde sowohl mit einer Öffnung von 5 % als auch 20 % am 15.03 durchgeführt. Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die zu erwarteten Anzahl der ITS-Belegung und Todesfällen.

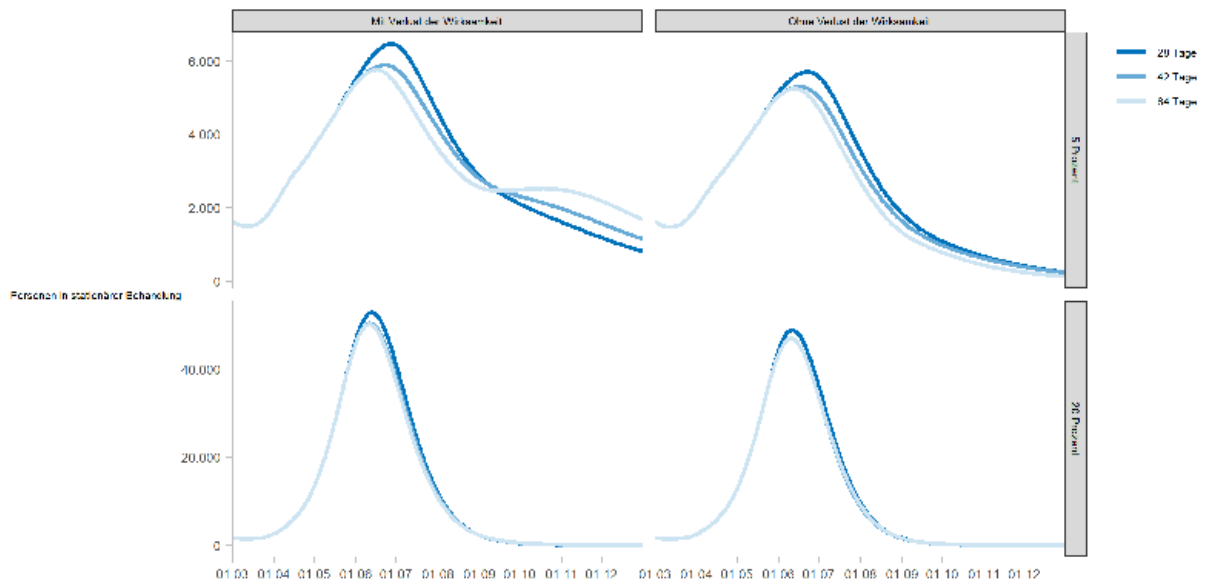


Abbildung 7: Vergleich der Entwicklungen der ITS-Bettenbelegung abhängig von dem Abstand zwischen der ersten und zweiten Dosis der mRNA Impfung. Modelliert wurde eine Öffnung von 5 und 20 Prozent zum 15.03.2021

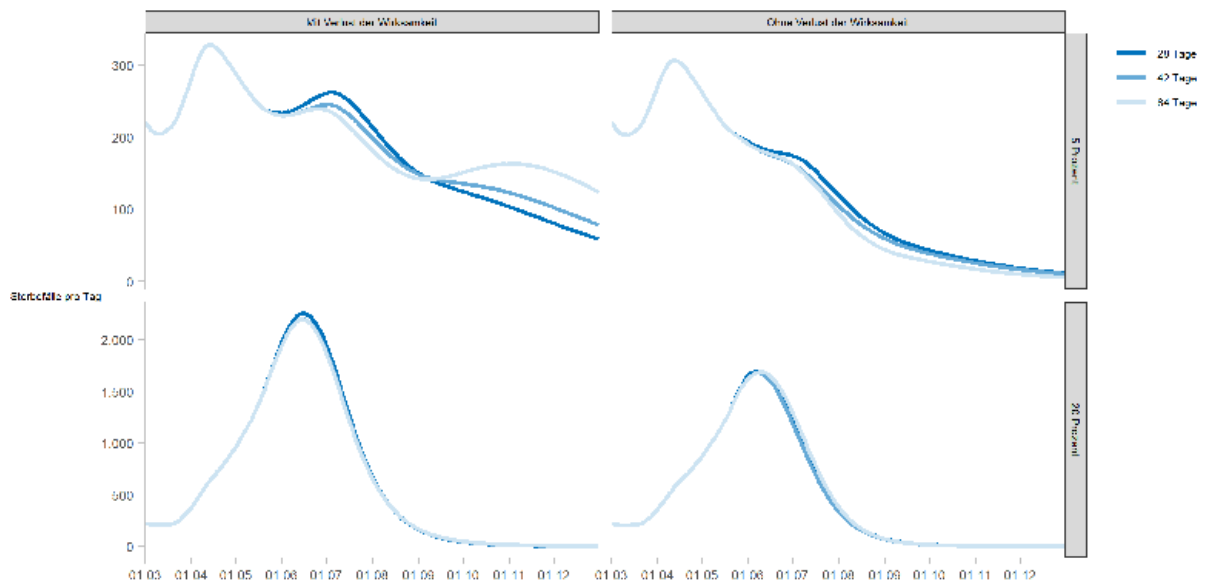


Abbildung 8: Vergleich der Entwicklungen der Todesfälle abhängig von dem Abstand zwischen der ersten und zweiten Dosis der mRNA Impfung. Modelliert wurde eine Öffnung von 5 und 20 Prozent zum 15.03.2021

Die Modellierung mit der Annahme einer 20%-igen Öffnung am 15.03.2021 führt zu sehr hohen erwarteten Infektionszahlen, ITS-Belegungen und Todesfällen. Daher beziehen sich folgende Ergebnisse auf die Modellierung mit einer Öffnung von 5 %. Eine Öffnung auf 5 % zeigt sowohl im Hinblick auf die erwartete Auslastung der ITS-Betten als auch auf die Todesfälle, dass unter der Annahme, dass ein Verlust der Wirksamkeit existiert, zwar kurzfristig durch einen längeren Abstand die erwartete Anzahl geringer ist, sich jedoch langfristig umdreht.



Abbildung 9: Vergleich der erwarteten ITS- und Todesfälle bei einem Abstand von 28 bzw. 84 Tagen zwischen der ersten und zweiten Impfung im Vergleich zu einem Abstand von 42 Tagen. Es wurde eine Öffnung von 5 Prozent am 15.03.2021 angenommen.

Die Modellierung zeigt, dass die Entscheidung, ob der Abstand zwischen der ersten und zweiten Dosis verlängert werden sollte, stark von der Annahme abhängt, ob die Impfung mit der Zeit ihre Wirkung verliert oder nicht. Die Modellierung unterstützt demnach die Entscheidung der STIKO, einen Abstand von 42 Tagen zwischen der ersten und zweiten Impfung zu wählen.

3.3.3 Ergebnisse zur Frage der Umverteilung des AstraZeneca Impfstoffs

Für die Analyse der Umverteilung des Impfstoffes von AstraZeneca wurden drei Szenarien berechnet.

- **Szenario 1:** AstraZeneca wird weiterhin an alle Altersgruppen verimpft und ist verfügbar (Status-Quo)
- **Szenario 2:** AstraZeneca wird zum 01.04. für ≥ 60 Jahre empfohlen (neue STIKO-Empfehlung)
- **Szenario 3:** kompletter Ausfall von AstraZeneca am 01.04. („worst-case“)

Durch einen Ausfall der Lieferungen von AstraZeneca oder der Änderung der STIKO-Empfehlung bleiben Personen, die bereits die erste Impfung im März erhalten haben, in einem Ein-Dosis-Szenario. Impfungen, die ihre Erstdosis im Februar erhalten haben, erhalten in der Modellierung trotz der Empfehlung der STIKO, eine ihre Zweitdosis, da in diesem Zeitraum die zweite Impfdosis zurückgehalten wurde. Die Empfehlung der STIKO, denjenigen Personen, die bereits eine Dosis AstraZeneca erhalten haben, als Zweitdosis einen mRNA Impfstoff zu geben, konnte nicht berücksichtigt werden.

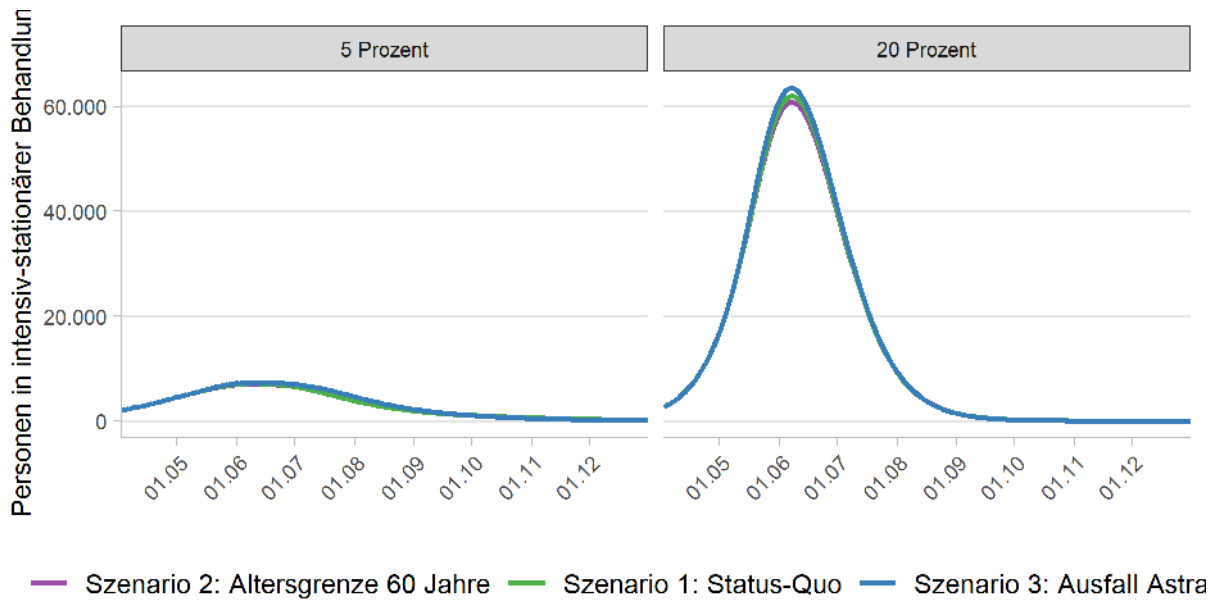


Abbildung 10: Vergleich der Entwicklungen der ITS-Bettenbelegung von der Status-Quo, der Einführung einer Altersgrenze bei 60 Jahren für den AstraZeneca Impfstoff und einem kompletten Ausfall der AstraZeneca Impfung

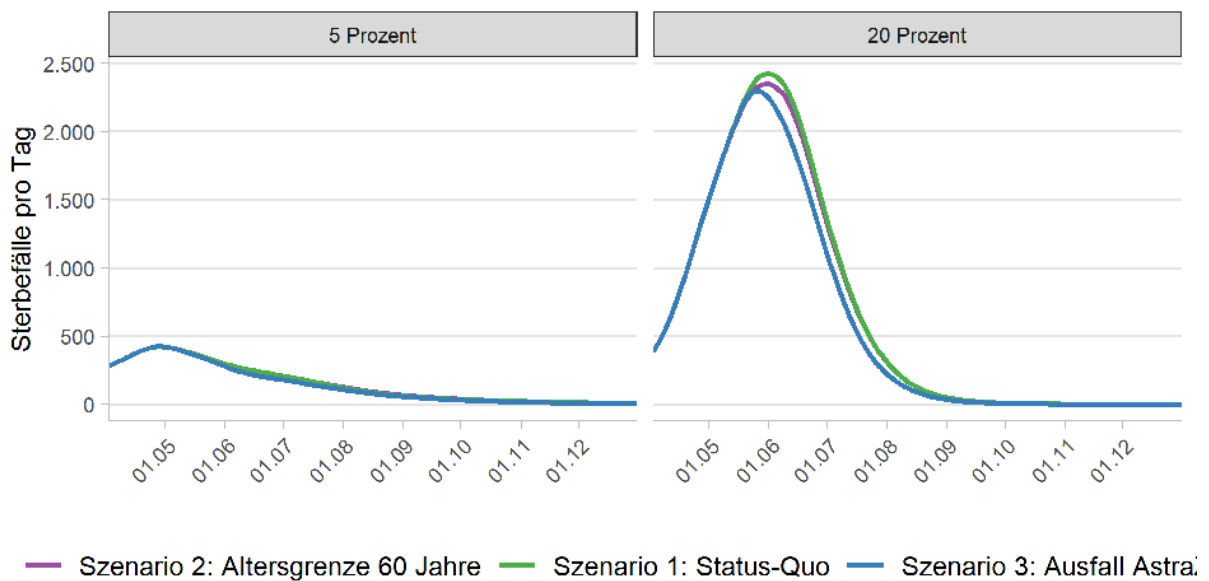


Abbildung 11: Vergleich der Entwicklungen der Todeszahlen von dem Status-Quo, der Einführung einer Altersgrenze bei 60 Jahren für den AstraZeneca Impfstoff und einem kompletten Ausfall der AstraZeneca Impfung

Die Ergebnisse der Modellierung, bei der eine Öffnung von 20 % angenommen wurde, zeigt eine deutliche zu hoher Anzahl an erwarteten Infektionen. Daher beziehen sich folgende Ergebnisse auf die Modellierung bei einer Öffnung von 5 %.

Tabelle 3: Modellierung verschiedener Impfstrategien in Bezug auf den Einsatz der AstraZeneca COVID-19 Vakzine. Annahmen: Britische Variante dominant (+35% mehr infektiös), 5% Lockerung ab 15.03.2021. Dargestellt sind Absolutwerte mit 95% Konfidenzintervallen bzw. Kalenderwoche.

Outcome	Szenario 1 Status-Quo	Szenario 2 Alterscut 60 J.	Szenario 3 Ausfall AZ
Kumulative Anzahl Infektionen* bis Ende 2021	11.26 Mio. (10.12 - 11.97)	12.02 Mio. (10.83 - 12.77)	13.34 Mio. (12.06 – 14.18)
Kumulative Anzahl Todesfälle bis Ende 2021	40.589 (36121 – 43626)	40.385 (35965 - 43401)	37.948 (33823 – 40825)
Kumulative Anzahl ITS-Belegung bis Ende 2021	65.445 (58506 – 69761)	66.418 (59459 - 70766)	69.974 (62707 – 74542)
Max. Anzahl ITS-Belegung im Peak Welle 3	7.136 (6.302 – 7.619)	6.994 (6.176 – 7.468)	7.330 (6.477 – 7.832)
Kalenderwoche Peak Welle 3, ITS-Belegung	23	23	23
Kalenderwoche Auslauf Welle 3, ITS-Belegung <5.000	29	29	30

*Die Anzahl an Infektionen beinhaltet auch eine Dunkelziffer, die zu einer ca. 4-fachen Erhöhung im Vgl. zu den nach IfSG erfolgten Meldezahlen führt

Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf einen Zeitraum vom 01.04.2021 bis zum 31.12.2021.

Die Modellierung zeigt, dass die Umverteilung des Impfstoffes von AstraZeneca nur einen geringen, nicht-signifikanten Effekt auf den bevorstehenden Verlauf der Pandemie hat. Durch die Einführung einer Altersgrenze bei 60 Jahren für den AstraZeneca-Impfstoff erhalten Personen über 60 Jahre die gesamte Liefermenge. Im Gegensatz dazu wird die Liefermenge im ersten Szenario (Status-Quo) zwischen Personen in der Priorisierungsgruppe aufgrund des Alters und Personen mit beruflicher Indikation aufgeteilt. Die zu erwartende Anzahl an Infektionen steigt um 0,76 Mio. (+6,7%) Fälle, was v.a. auf den Ausfall in der letztgenannten Personengruppe zurückzuführen ist. Die Anzahl der IST-Belegung und Todesfälle ändern sich nur geringfügig. Der Zeitpunkt des zu erwartenden Höchststandes sowie das Ende der aktuellen dritten Welle werden nicht beeinflusst.

Würde es zu einem kompletten Ausfall der Lieferungen von AstraZeneca zum 01.04.2021 kommen, so stiegen die zu erwartenden Infektionszahlen um zusätzliche 2,08 Mio. (+18,5%). Im Gegensatz dazu würde die Anzahl der zu erwartenden Todesfälle um 2511 (-6,6%) Fälle sinken. Grund hierfür ist, dass Personen, die im ersten Szenario (Status-Quo) den AstraZeneca Impfstoff erhalten hätten, im Modell im Szenario 3 den Impfstoff von Johnson & Johnson erhalten. Für diesen Ein-Dosis Impfstoff wird eine 100 prozentige Wirksamkeit gegen Hospitalisierung angenommen, was zu einer vollständigen Verhinderung von Todesfällen im Krankenhaus führt. Die Summe der ITS-Belegungen steigt im Vergleich zum Status-Quo um 4529 (+6,9%) an, da der Ausfall der AstraZeneca Impfung dazu führt, dass jüngere Personen die Impfung später erhalten. Diese Personen haben aber im ungeimpften

Zustand ein höheres Risiko, einen schweren COVID-19 Verlauf zu erleiden, der intensiv-medizinische Betreuung benötigt.

3.3.3.1 Limitationen der Modellierung

Die grundsätzlichen Limitationen der Modellierung wurden bereits in der Publikation des Modells (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/13_21_vorab.pdf?blob=publicationFile) beschrieben. Die folgenden Limitationen beziehen sich auf die vorstellte Analyse zur Umverteilung des AstraZeneca-Impfstoffes.

Die Modellierung wurde auf der Basis verschiedener Annahmen gemacht und nicht alle Aspekte, die mit einer Änderung der Impfstrategie zusammenhängen, konnten berücksichtigt werden. So könnte beispielsweise die Einführung einer Altersgrenze bei 60 Jahren bei dem Impfstoff von AstraZeneca einen negativen Einfluss auf die Impfbereitschaft, das Vertrauen in die COVID-19 Impfung und in die verantwortlichen Institutionen insgesamt haben. Durch die Dynamik des Geschehens und damit verbundene Umstellung der Einladungssysteme, könnte dazu führen, dass es zeitliche Verzögerungen in der Terminvergabe gibt und damit verbunden eine potentielle Verzögerung im Impffortschritt bzw. in der Bekämpfung der Pandemie.

In den vergangenen Wochen wurde mehrfach in der Presse über die aufgetretenen, teils tödlich verlaufenden Sinusvenenthrombosen bei jungen Frauen berichtet. Wie sich diese Berichte bereits auf die Impfbereitschaft und das Vertrauen der Bevölkerung gegenüber der COVID-19 Impfungen ausgewirkt haben, ist ungewiss.

Impfwillige über 60 Jahren, die aufgrund der definierten Priorisierungsreihenfolge bislang noch kein Impfangebot erhalten haben, könnten durch die Umverteilung früher einen Termin erhalten, wenn sie sich für den AstraZeneca Impfstoff entscheiden. Das Bewusstsein, dass das Risiko einer COVID-19 Erkrankung und den damit verbundenen potentiellen schweren Folgen höher ist, als das Risiko schwerer Nebenwirkungen hervorgerufen durch die AstraZeneca Impfung, soll begleitend zu der Empfehlung der STIKO gestärkt werden.

Insgesamt lässt sich damit nur schwer einschätzen, ob negative Konsequenzen eintreten und in welchem Grad. Daher könnte dies nicht im Modell berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wurde in der Modellierung das dritte Szenario hinzugefügt, in dem ein kompletter Ausfall der AstraZeneca Impfungen zum 01.04 modelliert wurde. Diese stellt eine Art „worst-case“ Szenario dar. Das ist aber nur einer von mehreren möglichen negativen Konsequenzen.

3.4 Literatur:

1. 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 [
2. Statistisches Bundesamt, Statistik 12411-0005 Bevölkerung: Deutschland S, Altersjahre. . 2020 [Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005>.
3. Robert Koch-Institut AfEuG. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Scientific Use File 1. Version. 2015.
4. Robert Koch-Institut AfEuG. Gesundheit in Deutschland aktuell 2014/2015-EHIS (GEDA 2014/2015-EHIS). Scientific Use File 1. Version. 2018.
5. 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.
6. 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.
7. Betsch C, Wieler LH, Habersaat K. Monitoring behavioural insights related to COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10232):1255-6.
8. Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U, et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. 2021. Verfügbar als Preprint vom 19. Februar 2021. Online verfügbar unter: SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3789264>; (zuletzt aufgesucht am 23.02.2021).



ROBERT KOCH INSTITUT



AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

23
2021

10. Juni 2021

Epidemiologisches Bulletin

**STIKO: 6. Aktualisierung der COVID-19-
Impfempfehlung | Empfehlung bei
Lieferengpässen von Impfstoffen**

Inhalt

Beschluss der STIKO zur 6. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung 3

Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen COVID-19 mit einem der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe (Comirnaty von BioNTech/Pfizer, COVID-19-Vaccine von Moderna) oder einer der beiden zugelassenen Vektorbasierten Impfstoffe (Vaxzevria von AstraZeneca, COVID-19 Vaccine Janssen von Janssen-Cilag International). Die STIKO empfiehlt bei Kindern und Jugendlichen mit Vorerkrankungen aufgrund eines anzunehmenden erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung eine Impfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty (BioNTech/Pfizer). Der Einsatz von Comirnaty bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren ohne Vorerkrankungen wird derzeit nicht allgemein empfohlen, ist aber nach ärztlicher Aufklärung und bei individuellem Wunsch und Risikoakzeptanz möglich.

Beschluss der STIKO zu Lieferengpässen von Impfstoffen 33

Das Paul-Ehrlich-Institut informiert auf seinen Internetseiten über Lieferengpässe von Impfstoffen sowie die voraussichtliche Dauer der Nicht-Verfügbarkeit. Diese Informationen beruhen auf Mitteilungen der pharmazeutischen Unternehmen, die einen Lieferengpass melden, sobald die Lieferkette für die Auslieferung eines Impfstoffes für einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen unterbrochen ist. Die STIKO hat Empfehlungen für die häufigsten bzw. relevantesten Lieferengpässe entwickelt, in denen kein alternativer Impfstoff mit vergleichbarer Zusammensetzung zur Verfügung steht.

Auch 2021 Mückenübertragungen von West-Nil-Virus in Deutschland zu erwarten 40

Im Jahr 2020 wurden in Deutschland 20 autochthone symptomatische und 2 asymptomatische Infektionen mit dem West-Nil-Virus (WNV) bei Menschen festgestellt. Es ist davon auszugehen, dass es auch 2021 zur Zirkulation des Virus zwischen Stechmücken und Vögeln, und in geringerem Maße auch zu mückenübertragenen Infektionen bei Menschen und Pferden kommt.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten: 22. Woche 2021 42

Impressum

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Telefon 030 18754-0

Redaktion

Dr. med. Jamela Seedat
Dr. med. Maren Winkler (Vertretung)
Telefon: 030 18754-23 24
E-Mail: SeedatJ@rki.de

Nadja Harendt (Redaktionsassistentin)
Telefon: 030 18754-24 55
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)
E-Mail: EpiBull@rki.de

Allgemeine Hinweise/Nachdruck

Die Ausgaben ab 1996 stehen im Internet zur Verfügung:
www.rki.de/epidbull

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die Meinung des Robert Koch-Instituts wider.

Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



ISSN 2569-5266



Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Beschluss der STIKO zur 6. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Aktualisierung vom 10. Juni 2021

Empfehlung für Personen ab 18 Jahren

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-Moderna der Firma Moderna) oder einer der beiden zugelassenen Vektor-basierten Impfstoffe (Vaxzevria von AstraZeneca, COVID-19 Vaccine Janssen von Janssen-Cilag International) verwendet werden. Bei keinem dieser Impfstoffe handelt es sich um einen Lebendimpfstoff. Die Impfstoffe werden hinsichtlich des Individualschutzes und der Bekämpfung der Pandemie nach derzeitigem Wissen als geeignet beurteilt. Direkte Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Impfstoffen sind nur begrenzt verfügbar. Die beiden mRNA-Impfstoffe können in allen Alters- und Indikationsgruppen eingesetzt werden, für die sie zugelassen sind. Eine begonnene Impfserie muss gegenwärtig mit demselben Produkt abgeschlossen werden; eine Ausnahme gilt bei der Impfung von Personen < 60 Jahren, die bereits eine 1. Dosis Vaxzevria erhalten haben.

Auf Basis der derzeit verfügbaren, allerdings noch begrenzten Evidenz und unter Berücksichtigung der gegenwärtigen pandemischen Lage empfiehlt die STIKO, die beiden Vektor-basierten Impfstoffe (Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen) für Personen im Alter ≥ 60 Jahren zu verwenden. Der Einsatz von Vaxzevria für eine 1. oder 2. Impfstoffdosis und der COVID-19 Vaccine Janssen als einmalige Impfung unterhalb dieser Altersgrenze ist jedoch nach ärztlicher Aufklärung und bei individueller Risikoakzeptanz durch die impfwillige Person möglich. Die STIKO empfiehlt derzeit, bei Personen im Alter < 60

Jahren anstelle der zweiten Vaxzevria-Impfstoffdosis *eine* Dosis eines mRNA-Impfstoffs 9–12 Wochen nach der Erstimpfung zu verabreichen (siehe unten: [Hinweise zur praktischen Umsetzung](#)).

Empfehlung für Kinder und Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren

Die STIKO spricht nach der Zulassung für Comirnaty für 12–15-Jährige eine gemeinsame Empfehlung für die Altersgruppe der 12–17-jährigen Kinder und Jugendlichen aus. Bereits begonnene Impfserien bei 16–17-Jährigen sollen vervollständigt werden. Aufgrund eines anzunehmenden erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen mit Vorerkrankungen empfiehlt die STIKO dieser Gruppe eine Impfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty (BioNTech/Pfizer). Es sollen zwei Impfstoffdosen im Abstand von 3–6 Wochen gegeben werden.

Zu dieser Gruppe gehören Kinder und Jugendliche mit folgenden Vorerkrankungen:*

- ▶ Adipositas (> 97. Perzentile des Body Mass Index (BMI))
- ▶ angeborene oder erworbene Immundefizienz oder relevante Immunsuppression
- ▶ angeborene zyanotische Herzfehler (O_2 -Ruhe-sättigung < 80 %)
- ▶ schwere Herzinsuffizienz
- ▶ schwere pulmonale Hypertonie
- ▶ chronische Lungenerkrankungen mit einer anhaltenden Einschränkung der Lungenfunktion
- ▶ chronische Niereninsuffizienz

- ▶ chronische neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen
- ▶ maligne Tumorerkrankungen
- ▶ Trisomie 21
- ▶ syndromale Erkrankungen mit schwerer Beeinträchtigung
- ▶ Diabetes mellitus**

* Die Vorerkrankungen sind nicht nach Relevanz geordnet.

** Ein erhöhtes Risiko besteht bei einem nicht gut eingestellten Diabetes mellitus mit HbA1c-Werten >9,0%.

Zusätzlich wird die Impfung Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren empfohlen, in deren Umfeld sich Angehörige oder andere Kontaktpersonen mit hoher Gefährdung für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die selbst nicht geimpft werden

können oder bei denen der begründete Verdacht auf einen nicht ausreichenden Schutz nach Impfung besteht (z. B. Menschen unter relevanter immunsuppressiver Therapie).

Eine berufliche Indikation aufgrund eines arbeitsbedingt erhöhten Expositionsrisikos besteht für Jugendliche entsprechend den beruflichen Impfindikationsgruppen im Stufenplan.

Der Einsatz von Comirnaty bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren ohne Vorerkrankungen wird derzeit nicht allgemein empfohlen, ist aber nach ärztlicher Aufklärung und bei individuellem Wunsch und Risikoakzeptanz des Kindes oder Jugendlichen bzw. der Sorgeberechtigten möglich.

Stufe	Personengruppen
1	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥ 80 Jahren ▶ BewohnerInnen von SeniorInnen- und Altenpflegeheimen ▶ Personal mit besonders hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen[°] ▶ Personal in medizinischen Einrichtungen mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen[°] ▶ Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege ▶ Andere Tätige in SeniorInnen- und Altenpflegeheimen mit Kontakt zu den BewohnerInnen
2	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥ 75–79 Jahren ▶ Personen mit Down-Syndrom (Trisomie 21) ▶ Personen mit dialysepflichtiger, chronischer Nierenerkrankung ▶ Personal mit hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen[°] ▶ Personen mit einer Demenz oder geistigen Behinderung, die in Institutionen wohnen oder betreut werden ▶ 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 ≥ 70–74 Jahren ▶ Personen mit Vorerkrankungen mit hohem Risiko (z. B. Zustand nach Organtransplantation, aktive maligne hämatologische Erkrankungen, fortgeschrittene solide Tumorerkrankungen, die nicht in Remission sind, sowie Tumorerkrankungen unter aktueller systemischer Therapie (ausgenommen ausschließlich antihormonelle Monotherapie), interstitielle Lungenerkrankungen, 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 >30kg/m²), chronische Lebererkrankungen inkl. Leberzirrhose, chronische nicht-dialysepflichtige Nierenerkrankungen) ▶ BewohnerInnen und Tätige in Gemeinschaftsunterkünften ▶ Enge Kontaktpersonen von Schwangeren ▶ Enge Kontaktpersonen bzw. Pflegende von Personen mit hohem Risiko ▶ Personal mit moderatem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen[°] 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 ≥ 65–69 Jahren ▶ Personen mit Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko (z. B. 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) ▶ Enge Kontaktpersonen bzw. Pflegende von Personen mit erhöhtem Risiko ▶ Personal mit niedrigem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen[°] ▶ LehrerInnen ▶ ErzieherInnen ▶ sonstige Personen, bei denen aufgrund ihrer Arbeits- oder Lebensumstände ein signifikant erhöhtes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 oder eines schweren Verlaufs von COVID-19 besteht
5	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Personen im Alter von ≥ 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

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

[°] Zur Einteilung des Personals in medizinischen Einrichtungen wird auf die [4. Aktualisierung der wissenschaftlichen Begründung zur COVID-19-Impfempfehlung der STIKO](#) verwiesen¹

Empfehlung zur Priorisierung

Aufgrund der immer noch begrenzten Impfstoffverfügbarkeit soll die Impfung zügig denjenigen Personengruppen angeboten werden, die entweder ein hohes Risiko für schwere oder tödliche Verläufe einer COVID-19-Erkrankung haben oder die arbeitsbedingt entweder besonders exponiert sind oder engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben.

Da in Bezug auf die Höhe des Risikos Unterschiede bestehen, hat die STIKO zunächst ein stufenweises Vorgehen (**Priorisierungsempfehlung**) empfohlen. In der folgenden Tabelle ist unter Berücksichtigung der Impfziele, des individuellen Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf und des arbeitsbedingten Infektionsrisikos ein Stufenplan abgebildet, der die Personengruppen in 6 Stufen einordnet. Nach Zulassung des ersten COVID-19-Impfstoffs Ende 2020 wurde das bundesweite Impfprogramm mit der Impfung der Personengruppen der **1. Stufe** mit dem höchsten Risiko begonnen.

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

Es handelt sich während der Pandemie um eine Indikationsimpfempfehlung im Rahmen der epidemischen Lage von nationaler Tragweite. Ob es in Zukunft eine Standardimpfempfehlung oder eine anderslautende Indikationsimpfempfehlung geben wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt der Pandemie noch nicht beurteilt werden. Die Priorisierungsempfehlung hat nur solange Gültigkeit, bis genügend Impfstoff verfügbar ist, um allen eine Impfung anbieten zu können. Mittelfristig ist es das Ziel, allen Menschen einen gleichberechtigten Zugang zu einer Impfung gegen COVID-19 anbieten zu können. Für die Impfung gegen COVID-19 sind aktuell in der Europäischen Union (EU) vier Impfstoffe zugelassen.

Es handelt sich dabei um zwei **mRNA-Impfstoffe** (Comirnaty der Firma BioNTech/Pfizer und COVID-19-Vaccine-Moderna der Firma Moderna) und zwei **Vektor-basierte Impfstoffe** (Vaxzevria der Firma Astra-Zeneca und COVID-19 Vaccine Janssen der Firma Janssen-Cilag International). Für eine vollständige Impfserie der beiden mRNA-Impfstoffe und von Vaxzevria sind zwei intramuskulär (i. m.) zu applizierende **Impfstoffdosen** notwendig. Die COVID-19 Vaccine Janssen ist derzeit als Einzeldosis i. m. anzuwenden. Unter Berücksichtigung der Zulassungen und der vorliegenden Wirksamkeitsdaten empfiehlt die STIKO für die **mRNA-Impfstoffe einen Abstand zwischen den beiden Impfungen von 6 Wochen** und für **Vaxzevria** einen Abstand von **12 Wochen**. Sobald weitere Impfstoffe zugelassen und verfügbar sind oder neue 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 Webseite des Robert Koch-Instituts (RKI) bekannt gegeben.

Hinweise zur praktischen Umsetzung

- ▶ Für die Umsetzung der Empfehlung sind die Bundesländer bzw. die von ihnen beauftragten Stellen verantwortlich.
- ▶ Bei der Priorisierung innerhalb der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO können nicht alle **Krankheitsbilder oder Impfindikationen** explizit genannt werden. Es obliegt daher den für die Priorisierung in den Bundesländern Verantwortlichen, in Einzelfällen Personen, die nicht ausdrücklich im Stufenplan genannt sind, angemessen zu priorisieren. Dies betrifft z. B. Personen mit seltenen, schweren Vorerkrankungen oder auch schweren Behinderungen, für die bisher zwar keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz bzgl. des Verlaufes einer COVID-19-Erkrankung vorliegt, für die aber ein deutlich erhöhtes Risiko angenommen werden muss. Dies trifft auch für Personen zu, die zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr oder nicht mehr gleich wirksam geimpft werden können (z. B. bei unmittelbar bevorstehender Chemotherapie). Darüber hinaus sind Einzelfallentscheidungen möglich, wenn berufliche

Tätigkeiten bzw. Lebensumstände mit einem nachvollziehbaren, unvermeidbar sehr hohen Infektionsrisiko einhergehen. Diese **Öffnungsklausel** darf nicht missbraucht werden, um ungerechtfertigt 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 Vorsorgebevollmächtigten oder Sorgeberechtigten voraus. Die STIKO verweist hierzu auf Kapitel 4.1 der STIKO-Impfempfehlungen 2020/2021 ([Epid Bull 34/2020](https://www.stiko.de/Dateien/STIKO-Impfempfehlungen_2020_2021.pdf)).
- ▶ Bei der Impfung sind die Anwendungshinweise in den Fachinformationen zum jeweiligen Impfstoff zu beachten.
- ▶ Auch bei sehr alten Menschen oder Menschen mit progredienten Krankheiten, die sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, muss die **Impffähigkeit** gegeben sein. Bei diesen Gruppen sollte ärztlich geprüft werden, ob ihnen die Impfung empfohlen werden kann.
- ▶ Zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe in der **Schwangerschaft** liegen aktuell sehr limitierte 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 oder mit einem erhöhten Expositionsrisiko aufgrund ihrer Lebensumstände kann nach Risiko-Nutzen-Abwägung und nach ausführlicher Aufklärung eine Impfung mit einem mRNA-Impfstoff ab dem 2. Trimenon angeboten werden. Bisher liegen zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe in der **Stillzeit** aktuell nur wenige Daten vor und diese auch nur zum Gebrauch von mRNA-Impfstoffen. Die STIKO hält es jedoch für sehr unwahrscheinlich, dass eine Impfung der Mutter während der Stillzeit ein Risiko für den Säugling darstellt. Hierzu wird auch auf die gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Nationalen Stillkommission (NSK) verwiesen: https://www.mri.bund.de/fi-leadadmin/MRI/Themen/Stillkommission/Empfehlung_Impfung_Covid_Stillen_final.pdf
- ▶ Zu **anderen** planbaren **Impfungen** soll ein **Mindestabstand** von 14 Tagen vor und nach jeder COVID-19-Impfstoffdosis eingehalten werden (Notfallimpfungen sind davon ausgenommen).
- ▶ Es besteht keine Notwendigkeit, vor Verabreichung einer COVID-19-Impfung das Vorliegen einer akuten asymptomatischen oder (unerkannt) durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion labordiagnostisch auszuschließen. Bei **Persone**n mit **durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion** kann es nach Impfung zu vorübergehenden verstärkten systemischen Reaktionen kommen. Nach den bisher vorliegenden Daten gibt es aber keinen Hinweis darauf, dass die Impfung in diesen Fällen eine relevante Gefährdung darstellt. Aufgrund der Immunität nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und in Anbetracht des weiterhin bestehenden Impfstoffmangels sollten **immungesunde Personen unabhängig vom Alter**, die eine durch direkten Erregernachweis (PCR) gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, nach Ansicht der STIKO zunächst nicht geimpft werden. Die derzeit verfügbaren klinischen und immunologischen Daten belegen eine Schutzwirkung für mindestens 6–9 Monate nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion. Entsprechend sollte in der Regel 6 Monate nach Genesung bzw. Diagnosestellung eine COVID-19-Impfung unter Berücksichtigung der Priorisierung durchgeführt werden. Auch wenn mehr als 6 Monate seit der Diagnosestellung vergangen sind, **reicht eine Impfstoffdosis** zur vollständigen Grundimmunisierung **aus**, da sich dadurch bereits hohe Antikörperkonzentrationen erzielen lassen, die durch eine 2. Impfstoffdosis nicht weiter gesteigert werden. Ob und wann später eine 2. COVID-19-Impfung notwendig ist, lässt sich gegenwärtig nicht sagen. Hingegen muss bei **Persone**n mit **eingeschränkter Immunkompetenz** im Einzelfall entschieden werden, ob eine 1-malige Impfung ausreicht oder eine vollständige Impfserie verabreicht werden sollte. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der Immundefizienz ab.
- ▶ Die **Gabe der 2. Impfstoffdosis** soll für die mRNA-Impfstoffe nach 6 Wochen und für Vax-

zevria nach 12 Wochen erfolgen, da dadurch sowohl eine sehr gute individuelle Schutzwirkung als auch ein größerer Effekt der Impfung auf Bevölkerungsebene zu erzielen ist. Nach Fachinformation ist die Gabe der 2. Impfstoffdosis von Comirnaty in einem Abstand von 3 Wochen nach der 1. Impfstoffdosis bzw. von COVID-19 Vaccine Moderna von 4 Wochen nach der 1. Impfstoffdosis möglich. Die längeren Impfabstände sind von der STIKO empfohlen, um aktuell mehr Menschen frühzeitig eine erste Impfung zu ermöglichen. Zudem liegen Hinweise auf einen besseren Impfschutz bei einem längeren Impfintervall vor.

- ▶ 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 Grundimmunisierung muss nach derzeitigem Erkenntnisstand mit dem gleichen Produkt abgeschlossen werden. Eine Ausnahme gilt für Personen im Alter <60 Jahren, die bereits eine 1. Impfung mit Vaxzevria erhalten haben. Für diese Personen wird empfohlen, anstelle der 2. Vaxzevria-Dosis *eine* Dosis eines mRNA-Impfstoffs 9–12 Wochen nach der Erstimpfung zu verabreichen. Hintergrund für diese **heterologe Impfserie** und den gewählten Zeitabstand ist das Auftreten von seltenen thromboembolischen Ereignissen nach Vaxzevria (siehe unten) und die beginnende Abnahme des von einer einmaligen Vaxzevria-Impfung ausgelösten Schutzes nach 12 Wochen. Der Impfzeitraum 9–12 Wochen nach der Erstimpfung wurde gewählt, um hier eine organisatorische Flexibilität bei der Impfdurchführung zu ermöglichen.
- ▶ Unabhängig davon, ob eine Person ungeimpft oder einmalig gegen COVID-19 geimpft ist, empfiehlt die STIKO nach einer durch direkten Erregernachweis (PCR) gesicherten SARS-CoV-2-Infektion die Verabreichung *einer* Impfstoffdosis in der Regel 6 Monate nach Genesung bzw. Diagnosestellung.
- ▶ 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.
- ▶ Postmarketing- und Real-Life-Studien haben gezeigt, dass die Virusausscheidung bei Personen, die sich trotz einer abgeschlossenen Impfserie mit SARS-CoV-2 infiziert haben, stark reduziert ist und damit das **Transmissionsrisiko** deutlich vermindert ist. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Menschen nach entsprechender Exposition trotz Impfung symptomatisch oder asymptomatisch infiziert werden können und dabei SARS-CoV-2 ausscheiden (nachgewiesen durch PCR-Testung).
- ▶ 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 Kompression der Einstichstelle über mindestens 2 Minuten erfolgen.
- ▶ Im Allgemeinen wird eine **Nachbeobachtungszeit** nach der COVID-19-Impfung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Längere Nachbeobachtungszeiten (30 Minuten) sollten vorsichtshalber bei bestimmten Risikopersonen eingehalten werden, z. B. bei Personen mit schweren kardialen oder respiratorischen Grunderkrankungen oder mit stärkeren oder anaphylaktischen Reaktionen auf Impfungen in der Anamnese. Maßgeblich für diese Entscheidungen sind die Angaben der Person selbst sowie die ärztliche Einschätzung des Gesundheitszustands.
- ▶ 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 vorliegt (z. B. Polyethylenglykol im Falle der COVID-19 mRNA-Impfstoffe). 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=publicationFile&v=6 und das Flussdiagramm zum Vorgehen bei positiver Allergie-

anamnese vor COVID-19-Impfung verwiesen: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/Flowchart_Allergieanamnese.pdf?__blob=publicationFile

- ▶ Nach der Impfung mit Vaxzevria sind in Deutschland und in anderen Ländern sehr seltene Fälle von **Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenien** bei Geimpften aufgetreten (sog. Thrombose mit Thrombozytopenie Syndrom [TTS], in der wissenschaftlichen Literatur auch als Vakzine-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie [VITT] bekannt). Aufgefallen sind vor allem Hirnvenenthrombosen (sogenannte **Sinus venosus Thrombosen; SVT**). Aber auch andere thrombotische Ereignisse, wie Mesenterialvenenthrombosen und Lungenembolien sind berichtet worden. Einzelne Fälle waren auch kombiniert mit erhöhter Gerinnungsaktivität oder Blutungen im ganzen Körper. Die Symptome traten 4 bis 21 Tage nach der Impfung auf. Bisher wurden diese schweren und teilweise tödlich verlaufenden Nebenwirkungen überwiegend bei Frauen im Alter ≤ 55 Jahren beobachtet, aber auch Männer und Ältere waren betroffen. Das PEI und die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) führen weitere Untersuchungen durch. Auch nach Anwendung der **COVID-19 Vaccine Janssen** sind in den USA sehr seltene Fälle von TTS überwiegend bei jüngeren Geimpften aufgetreten. Aus Europa gibt es hierzu noch keine Beobachtungen, weil der Impfstoff hier erst seit Kurzem und bisher nur in kleinen Mengen zur Anwendung gekommen ist. **Basierend auf der momentanen Datenlage empfiehlt die STIKO im Regelfall die Impfung mit den beiden Vektor-basierten Impfstoffen Vaxzevria und der COVID-19 Vaccine Janssen nur für Menschen im Alter ≥ 60 Jahre**, da in dieser Altersgruppe aufgrund der ansteigenden Letalität einer COVID-19-Erkrankung die Risiko-Nutzen-Abwägung eindeutig zu Gunsten der Impfung ausfällt. Obwohl bisher deutlich mehr Frauen betroffen waren, schränkt die STIKO ihre Empfehlung nach Risiko-Nutzen-Abwägung für beide Geschlechter ein, zumal alternative Impfstoffe ohne dieses Sicherheitssignal verfügbar sind (siehe auch Kapitel 7.2.1.1 in der [4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der](#)

[STIKO](#)). **Der Einsatz der beiden Vektor-basierten Impfstoffe unterhalb dieser Altersgrenze bleibt indes nach ärztlicher Aufklärung und bei individueller Risikoakzeptanz durch die impfwillige Person möglich.**

- ▶ Mit den Vektor-basierten Impfstoffen Geimpfte sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie bei Symptomen wie starken anhaltenden Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Beinschwellungen, anhaltenden Bauchschmerzen, neurologischen Symptomen oder punktförmigen Hautblutungen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten. ÄrztInnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie in Kombination mit einer Thrombozytopenie achten, wenn sich PatientInnen vorstellen, die kürzlich mit Vektor-basierten COVID-19-Impfstoffen geimpft wurden. Dies gilt insbesondere, wenn PatientInnen über später als drei Tage nach der Impfung beginnende und dann anhaltende Kopfschmerzen klagen oder punktförmige Hautblutungen auftreten. Weitere Informationen und Hinweise zur Diagnostik und Therapie findet man in der Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH): https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH-Stellungnahme-AstraZeneca_3-29-2021.pdf
- ▶ Die STIKO bekräftigt die Empfehlung, das bundesweite Monitoring von Impfquoten weiterzuführen, damit auch in Zukunft verlässliche Daten zur Risiko-Nutzen-Analyse zeitnah verfügbar sind.
- ▶ 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/arzneimittelsicherheit.html>

Wissenschaftliche Begründung der STIKO für die Empfehlung zur Impfung gegen COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen von 12–17 Jahren

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	9	3.3. Seroprävalenzdaten zu Kindern und Jugendlichen	20
2. Krankheitsbild	9	3.4. Fazit zur Epidemiologie von COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren in Deutschland	21
2.1. Symptomatik einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern und Jugendlichen	9	4. COVID-19-Impfung	21
2.2. Immunantwort nach COVID-19-Infektion versus Immunantwort nach COVID-19-Impfung	10	4.1. Immunobridging	23
2.3. Transmission von SARS-CoV-2 bei Kindern und Jugendlichen	11	4.2. Wirksamkeit	23
2.4. Infektionsquelle für SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen ..	11	4.3. Sicherheit	23
2.5. Risikofaktoren für eine schwere COVID-19-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen ..	12	4.4. Fazit zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cormirnaty bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren	25
2.6. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS)	13	5. Modellierungsergebnisse der Effekte einer Impfung für Kinder und Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren	26
2.7. Long-COVID	13	6. Akzeptanz bei Eltern und Jugendlichen	27
3. Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Erkrankungen bei 12–17-jährigen Kindern und Jugendlichen in Deutschland	15	7. Impfempfehlung und Fazit	28
3.1. IfSG-Meldedaten	15	Referenzen	29
3.2. Erhebungsdaten der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI)	19		

1. Hintergrund

Cormirnaty (BioNTech/Pfizer), ein mRNA-Impfstoff zur Impfung gegen COVID-19, wurde am 21. Dezember 2020 für ≥ 16 -Jährige von der EMA zugelassen. Es ist bisher der einzige Impfstoff, der im Alter < 18 Jahren angewendet werden kann. Seit dem 31.05.2021 ist dieser Impfstoff mit identischer Dosierung auch für Kinder und Jugendliche im Alter von 12–15 Jahren zugelassen. Die STIKO gibt im Folgenden einen Überblick über die Evidenz, die sie bei ihrer Entscheidung über die Empfehlung berücksichtigt hat.

2. Krankheitsbild

2.1. Symptomatik einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern und Jugendlichen

Kinder aller Altersgruppen können sich mit SARS-CoV-2 infizieren, an COVID-19 erkranken und zu Überträgern der SARS-CoV-2 werden. Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter an. Obwohl schwere COVID-19-Erkrankungen auch im Kindes- und Jugendalter vorkommen können, zeigt der überwiegende Teil einen asymptomatischen oder milden bzw. moderaten Krankheitsverlauf von ein- bis zweiwöchiger Dauer. Im Rahmen eines sys-

tematischen Reviews, der Studien aus China, Iran, Italien, Malaysia, Spanien, Südkorea, USA und Vietnam mit Daten von insgesamt 7.480 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–18 Jahren einschloss, hatten 15% einen asymptomatischen, 42,5% einen milden und 39,6% einen moderaten Infektionsverlauf; bei 2% verlief die Erkrankung schwer und 0,7% waren kritisch krank.³ Zwei große Studien aus England ($n=365.104$)⁴ und Spanien ($n=61.075$)⁵ untersuchten in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe mittels Antikörpernachweis den Anteil asymptomatischer Fälle und stellten nahezu identische Werte fest. In England betrug der Anteil asymptomatischer Infektionen unter allen Infizierten 32,4% und in Spanien 33%.

Viner et al. führten einen Umbrella-Review zur Symptomatik von COVID-19 bei <20-Jährigen durch.⁶ In dieser systematischen Übersicht wurden ausschließlich systematische Reviews berücksichtigt, die über laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 19 Jahren berichteten. Insgesamt wurden nach Abstract- und Volltext-Screening 18 Studien eingeschlossen, die wiederum Studien aus China, Italien, Spanien, Südkorea, Malaysia, Singapur, Vietnam, dem Iran und den USA einschlossen. Nach den Ergebnissen, die Daten von >34.000 Personen berücksichtigten, sind Fieber und Husten, die bei 40–60% der infizierten Kinder und Jugendlichen vorkommen, die vorherrschenden Symptome von COVID-19. Die Prävalenz dieser Symptome ist unabhängig vom Alter und oft treten diese beiden Symptome auch gemeinsam auf. Die gängigen Symptome einer Erkrankung der oberen Atemwege wie Schnupfen und Halsschmerzen sind bei COVID-19 im Kindesalter eher ungewöhnlich. Andere Symptome wie Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen und gastrointestinale Symptome (Erbrechen und Durchfall) traten ebenfalls deutlich seltener auf und zeigten sich bei weniger als 10–20% der Erkrankten.

2.2. Immunantwort nach COVID-19-Infektion versus Immunantwort nach COVID-19-Impfung

Ungeimpfte rekonvaleszente Personen weisen eine breite B- und T-Zell-Immunantwort auf, die sowohl neutralisierende Antikörper als auch Helfer-, Effek-

tor- und Gedächtnis-T-Zellen umfasst, unter anderem gegen das Spike- und Nukleokapsid-Protein von SARS-CoV-2 gerichtet ist^{7–9} und für mindestens 9 Monate anhält (längster berichteter Beobachtungszeitraum).^{10–11}

Die derzeit in Deutschland zugelassenen und verfügbaren COVID-19-Impfstoffe lösen eine T- und B-Lymphozyten-basierte Immunantwort gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 aus, da sowohl die mRNA- als auch die Vektor-Impfstoffe nur dieses Oberflächenprotein von SARS-CoV-2 als Antigen nutzen. Die Impfung von immunologisch naiven Personen mit einem dieser Impfstoffe bewirkt vor allem die Bildung von Spike-Protein-spezifischen Typ 1 T-Helfer-Zellen und B-Lymphozyten sowie von neutralisierenden Antikörpern gegen das Spike-Protein. Darüber hinaus werden durch die Impfung auch CD8⁺ T-Lymphozyten aktiviert, wobei dies bei den Vektorimpfstoffen deutlicher zu sein scheint als bei den mRNA-Impfstoffen.^{12–15}

Die Impfung von Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, führt bereits nach einer Impfung zu einer ausgeprägten T-Zell-, B-Zell- und Antikörper-Antwort, die durch eine weitere Impfung weder qualitativ noch quantitativ verändert wird.¹⁶ Besonders bemerkenswert hierbei ist, dass sich die CD4⁺ T-Zell-Immunantwort nach Impfung von Rekonvaleszenten im Vergleich zu naiven Personen durch eine verstärkte Expression von Gedächtnis-T-Zellmarkern sowie von Markern, die mit einer verbesserten Migration von T-Lymphozyten in den respiratorischen Trakt einhergehen, auszeichnet.¹⁷ Ebenso war bei Impfungen mit durchgemachter COVID-19-Infektion bereits nach der ersten Impfung eine markante Gedächtnis-B-Zell-Antwort vorzufinden.¹⁸

Diese Befunde deuten darauf hin, dass eine durchgemachte Infektion (plus ggf. eine zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführte Impfung) zu einer robusten und breiten SARS-CoV-2-spezifischen Immunantwort führt. Bei Personengruppen, die nach einer SARS-CoV-2-Infektion nur ein extrem geringes Risiko für eine schwere oder gar tödlich verlaufende COVID-19-Erkrankung haben und bei denen gleichzeitig noch keine ausreichenden Sicherheitsdaten zur COVID-19-Impfung vorliegen, kann des-

halb aus immunologischer Sicht mit der Durchführung einer zweimaligen COVID-19-Impfung gewartet werden. Es muss darauf hingewiesen werden, dass in den o. g. Studien überwiegend Erwachsene eingeschlossen waren.

2.3. Transmission von SARS-CoV-2 bei Kindern und Jugendlichen

Ein systematischer Review untersuchte die Suszeptibilität für und Transmission von SARS-CoV-2 unter Kindern und Jugendlichen, verglichen mit Erwachsenen.¹⁹ Es wurden 32 Studien aus 21 Ländern eingeschlossen, die Daten von 41.640 Kindern (0–13 Jahre) und Jugendlichen (10–19 Jahre) und 268.945 Erwachsenen auswerteten. Die AutorInnen resümieren, dass die Evidenz aus 15 Kontaktnachverfolgungsstudien darauf hinweist, dass Kinder eine geringere Suszeptibilität für SARS-CoV-2-Infektionen haben als Erwachsene, Jugendliche dagegen ähnlich empfänglich sind wie Erwachsene. Die Ergebnisse aus den eingeschlossenen Seroprävalenzstudien waren dagegen heterogen. Allerdings wurde in keiner Studie eine höhere Seroprävalenz bei Kindern und Jugendlichen als bei Erwachsenen beobachtet. Wenn Kinder getrennt von Jugendlichen untersucht wurden, zeigte sich in den meisten Studien, dass Kinder niedrigere Seroprävalenzen hatten, während die der Jugendlichen den Seroprävalenzen der Erwachsenen ähnlich waren. Die verfügbaren Studien zur Transmission weisen darauf hin, dass Kinder und Jugendliche eine untergeordnete Rolle bei der Weiterverbreitung von SARS-CoV-2 spielen.¹⁹

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen die AutorInnen einer Seroprävalenzstudie aus Sachsen,²⁰ in die $n=150$ Haushalte eingeschlossen waren. Transmissionsraten unter Haushaltsmitgliedern von erwachsenen IndexpatientInnen wurden mit denen von kindlichen und jugendlichen IndexpatientInnen verglichen. Die sekundären Erkrankungsraten (*attack rates*) von <18-Jährigen Indexfällen waren signifikant niedriger als die von erwachsenen Indexfällen. In dieser Studie wurden keine Transmissionen von Indexpersonen im Alter von <18 Jahren auf Kinder und Jugendliche beobachtet, aber eine beträchtliche Anzahl ($n=26$) von Transmissionen von erwachsenen Indexfällen auf Haushaltskontakte im Alter von <18 Jahren. Haushalte mit Kindern und Jugendlichen waren signifikant seltener vollständig

seropositiv als Haushalte ohne Kinder. Es wurden aber keine differenzierten Ergebnisse nach Altersgruppen berichtet.

Eine Studie aus Rheinland-Pfalz untersuchte das Übertragungsrisiko von COVID-19 in Kitas und Schulen zwischen August und Dezember 2020.²¹ Dabei wurde analysiert, zu wie vielen Folgefällen ein Indexfall beiträgt. Auf Basis der Meldedaten und den Informationen der Kontaktnachverfolgung zeigte sich, dass das Übertragungsrisiko in diesen Einrichtungen niedrig ist und dass die sekundäre Erkrankungsrate) lediglich 1,34% (95%-KI: 1,16–1,54) beträgt. Außerdem wurde festgestellt, dass eine Übertragung in Schulen durch LehrerInnen häufiger vorkommt als durch SchülerInnen (*Incidence Rate Ratio* 3,23; 95%-KI: 1,76–5,91) und dass das Übertragungsrisiko in Schulen geringer ist als in Kitas.

An einer weiterführenden Schule in Sachsen wurden in einer Seroprävalenzstudie acht Wochen nach Bekanntwerden einer SARS-CoV-2-Infektion bei einem Schüler erstmalig im November 2020 Seren von 247 SchülerInnen und 55 LehrerInnen und ein zweites Mal etwa fünf Wochen später bei 197 SchülerInnen und 40 LehrerInnen untersucht.²² Die Seroprävalenz stieg zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten von 1,7% auf 6,8% an. Das Verhältnis zwischen unerkannten und erkannten SARS-CoV-2-Infektionen hat sich zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten kaum verändert (0,25 bzw. 0,33). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine relevante, unerkannte SARS-CoV-2-Transmission in der Schule. Studienergebnisse wie diese legen nahe, dass es unwahrscheinlich ist, dass Bildungseinrichtungen eine zentrale Rolle für das Infektionsgeschehen in der Pandemie spielen.

Einige Studien wurden zu einer Zeit durchgeführt, bevor die ersten ansteckenderen Virusvarianten detektiert wurden und zu der bereits Infektionsschutzmaßnahmen, Kontaktbeschränkungen und teilweise Schulschließungen bestanden, die die Transmission beeinflusst haben.

2.4. Infektionsquelle für SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen

In einem Survey der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) wurde die Expositi-

tion bei 146 COVID-19-PatientInnen im Alter von 12–17 Jahren erfragt: 73,3 % hatten sich im Haushalt angesteckt, 18,5 % in der Schule, 4,1 % im Krankenhaus und 4,1 % auf einer Reise oder anderswo (persönliche Kommunikation Dr. J. Armann, DGPI Survey, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Uniklinikum Dresden).

2.5. Risikofaktoren für eine schwere COVID-19-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen

COVID-19 ist in der Regel eine milde Erkrankung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Bei einem geringen Anteil der betroffenen Kinder und Jugendlichen kann sich ein schwerer Krankheitsverlauf entwickeln, der eine intensivmedizinische Versorgung und eventuell eine invasive Beatmung erforderlich macht. Todesfälle sind im Kindes- und Jugendalter jedoch sehr selten. In einer Kohortenstudie wurden im April 2020 Daten von stationär behandelten Kindern und Jugendlichen mit PCR-bestätigter SARS-CoV-2-Infektion im Alter <18 Jahren aus 25 europäischen Ländern gesammelt und hinsichtlich prädisponierender Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (Aufnahme auf die Intensivstation) mittels multivariabler logistischer Regression analysiert.²³ Es wurden n=582 Personen mit einem medianen Alter von 5,0 Jahren (Spanne: 3 Tage bis 18 Jahre) eingeschlossen. Ohne vorbestehende Erkrankung waren n=437 (75 %). Von den übrigen n=145 (25 %) hatten n=29 eine chronische Lungenerkrankung, n=27 eine maligne Tumorerkrankung, n=26 eine neurologische Beeinträchtigung, n=25 eine angeborene Herzerkrankung, n=10 eine chromosomale Anomalie und n=9 eine chronische Nierenerkrankung. Insgesamt hatten n=17 (3 %) ≥ 2 bestehende Vorerkrankungen. Eine immunsuppressive Therapie erhielten 5 % und chemotherapeutisch behandelt wurden 4 %. Bei n=10 trat ein *Acute Respiratory Distress Syndrom* (ARDS) auf und machte eine maschinelle Beatmung erforderlich. In der multivariablen Analyse wurden als prädisponierende Faktoren für eine intensivmedizinische Versorgung Alter <1 Monat (OR 5,6; 95 %-KI: 1,72–14,87), männliches Geschlecht (OR 2,1; 95 %-KI: 1,6–4,21), Zeichen einer unteren Atemwegsinfektion bei Vorstellung (OR 10,46; 95 %-KI: 5,16–21,23) und eine vorbestehende Erkrankung (OR 3,27; 95 %-KI: 1,67–6,42) identifiziert.

Eine Studie in den USA untersuchte ebenfalls Risikofaktoren für einen schweren Verlauf bei Kindern und Jugendlichen mit SARS-CoV-2-Infektion.²⁴ In diese retrospektive Kohortenstudie wurden n=454 PatientInnen im Alter <21 Jahren (medianes Alter: 11 Jahre) eingeschlossen, die im Zeitraum vom 15. März bis 8. Juli 2020 aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion in der Kinderklinik von Colorado vorstellig geworden waren. Mithilfe der multivariablen logistischen Regression wurden Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf, der eine stationäre Therapie erforderlich machte, identifiziert. Das Säuglingsalter (0–3 Monate) (OR 7,86; 95 %-KI: 3,0–20,4) und junge Erwachsenenalter >20 Jahre (OR 5,1; 95 %-KI: 1,2–20,7) stellte sich im Vergleich zu einem Alter von 11–15 Jahren als Risikofaktor heraus. Außerdem waren das Vorliegen einer Vorerkrankung (Asthma (OR 2,17; 95 %-KI: 1,4–4,5), gastrointestinale Erkrankungen (OR 2,71; 95 %-KI: 1,3–5,17), Diabetes mellitus (OR 6,6; 95 %-KI: 1,1–39,8), Immunsuppression (OR 3,47; 95 %-KI: 1,5–8,1), Adipositas (>95 % Perzentile) (OR 2,48; 95 %-KI: 1,2–5,1), schwere Adipositas (>120 % Perzentile) (OR 4,8; 95 %-KI: 1,9–12,1) und Frühgeburtlichkeit (OR 3,82; 95 %-KI: 2,0–7,4) mit Krankenhausaufnahme assoziiert. Retrospektive Kohortenstudien aus England²⁵ und den USA,²⁶ die Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf erwachsener PatientInnen untersuchten, sowie pädiatrische Einzelfallberichte²⁷ 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. Das Alter (0–3 Monate oder >20 Jahre), Asthma und gastrointestinale Vorerkrankung stellten sich als prädisponierende Faktoren für eine notwendige unterstützende Beatmung dar. Die Mortalität von COVID-19 wird bei 0–19-Jährigen seit Beginn fortlaufend durch eine englische Forschergruppe in 7 Ländern (USA, UK, Italien, Deutschland, Spanien, Frankreich und Südkorea) untersucht und beträgt 0,17/100.000 Einwohner.²⁸

Auf Grundlage der Daten von 1.501 wegen oder mit einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisierten Kindern und Jugendlichen in Deutschland, die durch

den COVID-19-Survey der DGPI erfasst wurden, wurden Risikofaktoren für eine intensivmedizinische Behandlung ermittelt (in Publikation befindliches Manuskript Dr. J. Armann et al., Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Uniklinikum Dresden). Signifikant erhöhte relative Risiken (RR) im vollständig adjustierten Modell hatten PatientInnen mit Trisomie 21 (RR: 4,24; 95 %-KI: 1,42–12,64), PatientInnen, die zusätzlich zu der SARS-CoV-2-Infektion eine weitere Koinfektion hatten (RR: 4,16; 95 %-KI: 2,03–8,50), sowie PatientInnen mit einem primären Immundefekt (RR: 2,68; 95 %-KI: 1,15–6,24). In der bivariaten Analyse wurden folgende Risikofaktoren ermittelt: Fettleber (RR: 7,98; 95 %-KI: 4,09–15,55), pulmonale Hypertonie (RR: 7,82; 95 %-KI: 4,24–14,43), Zustand nach Herzoperation (RR: 7,82; 95 %-KI: 4,24–14,43), zyanotische Herzerkrankungen (RR: 6,20; 95 %-KI: 2,92–13,16), psychomotorische Retardierungen (RR: 4,80; 95 %-KI: 2,90–7,93) und Epilepsie (RR: 2,33; 95 %-KI: 1,09–4,94). Von den in Deutschland lebenden 4,5 Mio. 12–17-Jährigen haben Schätzungen zufolge ca. 8,4% (n=379.000) Vorerkrankungen.⁴⁵

2.6. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS)

Aus vielen von der SARS-CoV-2-Pandemie betroffenen Ländern gibt es seit Ende April 2020 Berichte über Kindern mit einem schweren inflammatorischen Krankheitsbild. Das sog. *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS) ist ein seltenes, aber schwerwiegendes Krankheitsbild, das sich in der Regel 3–4 Wochen nach einer symptomatischen oder asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektion manifestiert und in vielen Fällen mit Schocksymptomatik und in der Regel passagerer kardiorespiratorischer Insuffizienz einhergeht.²⁹ Die Ätiologie ist unklar, zur Häufigkeit gibt es noch keine verlässlichen Zahlen. Die DGPI definiert PIMS wie folgt:³⁰ Fälle werden als PIMS gewertet, wenn neben (1) Fieber, (2) erhöhte systemische Inflammationsparameter (CRP oder PCT), (3) mindestens zwei Organbeteiligungen und (4) eine aktuelle (positiver SARS-CoV-2-PCR- oder Antigen-Nachweis) oder stattgehabte (positive SARS-CoV-2-Serologie) SARS-CoV-2-Infektion oder ein SARS-CoV-2-Kontakt nachzuweisen waren, sowie (5) andere infektiologische Ursachen ausgeschlossen werden konnten.

In einem systematischen Review, der 39 Studien mit insgesamt 662 PatientInnen mit PIMS einschloss, wurden epidemiologische und klinische Charakteristika von PIMS beschrieben.³¹ Das mittlere Alter lag bei $9,3 \pm 0,5$ Jahren und 52,3 % der Kinder und Jugendlichen waren männlich. Etwa die Hälfte der PatientInnen hatte Vorerkrankungen oder war übergewichtig. Fieber (100 %), Bauchschmerzen/Diarrhoe (74 %) und Erbrechen (68 %) waren die häufigsten Symptome. Auch Konjunktividen (52 %) und Exantheme (56 %) wurden häufig beobachtet. Etwa 60 % der PatientInnen wurde wegen einer Schocksymptomatik mit Katecholaminen und Infusionen behandelt. Mehr als die Hälfte (54 %) der PatientInnen hatte einen auffälligen Echokardiografiebefund, zumeist mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Auch Koronaraneurysmen wurden beobachtet. Eine akute Nierenschädigung trat bei 16 % der Fälle auf. Bei den Laborbefunden waren die stark erhöhten Entzündungs- und kardialen Marker auffällig. Ein hoher Anteil (71 %) der PIMS-PatientInnen benötigte eine intensivmedizinische Versorgung und eine maschinelle Beatmung (22 %), 4,4 % sogar eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Im untersuchten PatientInnenkollektiv lag die Sterblichkeit bei 1,7 %. Klinisch ähnelt das PIMS dem Kawasaki-Syndrom (KS) und dem toxischen Schocksyndrom (TSS). Allerdings ist das Inflammationsgeschehen beim PIMS in der Regel ausgeprägter als bei KS und TSS, die PatientInnen sind in der Regel älter und Schocksymptomatik, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen sind häufiger. Neben der supportiven Therapie kommen Immunglobuline und immunmodulatorische Medikamente zum Einsatz. Das zunächst neue Krankheitsbild wird von den behandelnden ÄrztInnen zunehmend besser verstanden und ist inzwischen in den meisten Fällen gut behandelbar (persönliche Kommunikation Prof. R. Berner, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Uniklinikum Dresden). In Deutschland ist nach der Erhebung der DGPI bis heute kein Kind oder Jugendlicher an PIMS verstorben.³⁰

2.7. Long-COVID

Es handelt sich bei Long-COVID nicht um ein einheitliches Krankheitsbild. Als Long-COVID bzw. Post-COVID-19-Syndrom werden Krankheitszeichen und Symptome beschrieben, die mehr als

12 Wochen nach Krankheitsbeginn bestehen bzw. mehr als 12 Wochen nach Infektion auftreten, deren Pathogenese bisher nicht geklärt ist und für die keine andere Erklärung als die Folge einer SARS-CoV-2-Infektion festzustellen ist. Vorläufige Erkenntnisse aus einem Review, das mehrheitlich Studien zum Krankheitsbild bei Erwachsenen einschloss, deuten darauf hin, dass Long-COVID schwere Auswirkungen auf die psychische Gesundheit, die Lebensqualität, das soziale Leben und das Familienleben hat.³²

Die Symptomatik von Long-COVID ist sehr variabel. Häufig sind Erschöpfungszustände (Fatigue), Atembeschwerden, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Konzentrations- und Schlafstörungen, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung und Herzrhythmusstörungen. Die Symptome können über Wochen bis Monate anhalten. Bisher wurden größtenteils Studien zu Long-COVID bei Erwachsenen publiziert, wohingegen die Datenlage bei Kindern noch sehr limitiert ist. Langzeitsymptome werden grundsätzlich auch bei Infizierten beobachtet, die einen milden bzw. wenig symptomatischen COVID-19-Krankheitsverlauf zeigen. Der Anteil an PatientInnen mit Spätfolgen ist jedoch bei Personen, die im Vorfeld schwer erkrankt waren, höher.

Eine Studie aus Italien berichtete über 129 Kinder, deren COVID-19-Erkrankungen zwischen März und November 2020 diagnostiziert worden waren.³³ Es waren $n=62$ (48,1 %) der Kinder weiblich und das mittlere Alter betrug 11 Jahre. Die akute COVID-19-Erkrankung war bei $n=33$ (25,6 %) asymptomatisch und bei $n=96$ (74,4 %) symptomatisch verlaufen; $n=6$ (4,7 %) wurden stationär und $n=3$ (2,3 %) intensivmedizinisch behandelt. Die Befragung zum Heilungsprozess wurde im Mittel 162,5 Tage nach der Diagnosestellung durchgeführt. Es waren 41,8 % vollständig genesen, 35,7 % hatten noch 1 oder 2 Symptome und 22,5 % ≥ 3 Symptome: Schlaflosigkeit (18,6 %), respiratorische Symptome (14,7 %), verstopfte Nase (12,4 %), Abgeschlagenheit (10,8 %) Myalgien (10,1 %) und Gelenksbeschwerden (6,9 %) waren die häufigsten Symptome. Eltern von 12 % der Kinder gaben an, dass die andauernden Symptome die Kinder deutlich belasteten.

Eine Studie aus dem Vereinigten Königreich untersuchte die Prävalenz von Long-COVID in einer re-

präsentativen Bevölkerungsstichprobe.³⁴ Der Anteil an TeilnehmerInnen, die über Long-COVID mit dem Fortbestehen einer Symptomatik über 12 Wochen nach Infektion berichteten, war bei den 25–34-Jährigen (18,2 %) am höchsten und bei den 2–11-Jährigen (7,4 %) und 12–16-Jährigen (8,2 %) am niedrigsten. Die Prävalenz von Long-COVID war bei Frauen (14,7 %) höher als bei Männern (12,7 %). Zu den häufigsten Symptomen gehörten Abgeschlagenheit (8,3 %), Kopfschmerzen (7,2 %), Husten (7,0 %) und Myalgien (5,6 %).

Eine Fallserie aus Schweden untersuchte die Langzeitfolgen bei 5 Kindern.³⁵ Die Kinder hatten ein mittleres Alter von 12 Jahren (Spanne 9–15 Jahre), 4 waren Mädchen. Alle PatientInnen litten unter Abgeschlagenheit, Kurzatmigkeit, Herzrhythmusstörungen und Thoraxschmerzen, vier litten an Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Muskelschwäche, Schwindel und Halsschmerzen.

In einer Längsschnittstudie in Sachsen wurden SchülerInnen der Klassenstufen 8 bis 12 an 14 weiterführenden Schulen untersucht und im März/April 2021 mit einem validierten Fragebogen hinsichtlich Auftreten und Häufigkeit von Long-COVID-Symptomen wie Konzentrations- oder Gedächtnisschwierigkeiten, Kopf-, Bauch- oder Gliederschmerzen, Fatigue, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen befragt.³⁶ Von den teilnehmenden 1.560 SchülerInnen mit einem Altersmedian von 15 Jahren waren 1.365 (88 %) seronegativ, 188 (12 %) seropositiv bzgl. SARS-CoV-2-Antikörper. Ansonsten waren die SchülerInnen den gleichen Bedingungen von restriktiven Infektionsschutzmaßnahmen und *Homeschooling* ausgesetzt. In keinem der abgefragten Merkmale fand sich ein Unterschied zwischen seropositiven und seronegativen Kindern bzw. Jugendlichen.

Es gibt bisher keine eindeutigen Hinweise für Risikofaktoren, die ein Long-COVID begünstigen. Das weibliche Geschlecht, zunehmendes Alter, bestehende Komorbiditäten, die Schwere der durchgemachten COVID-19-Erkrankung und Adipositas werden als mögliche Risikofaktoren diskutiert. Außerdem wird vermutet, dass eine COVID-19-Erkrankung, die mehr als 5 verschiedene Symptome aufwies, häufiger mit dem Übergang in Long-COVID

assoziiert ist. Weiterführende Follow-up-Studien zu Long-COVID sind notwendig, um die Wissenslücken zur Prävalenz sowie zu Risikofaktoren und protektiven Faktoren insbesondere bei Kindern und Jugendlichen zu schließen.

3. Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Erkrankungen bei 12–17-jährigen Kindern und Jugendlichen in Deutschland

3.1. IfSG-Meldedaten

Die Daten zur SARS-CoV-2- und COVID-19-Epidemiologie beruhen auf den Meldedaten, die nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) erhoben und an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt werden. Als COVID-19-Fälle werden in dieser Auswertung alle labordiagnostischen PCR-Nachweise von SARS-CoV-2, unabhängig vom Vorhandensein oder der Ausprägung einer klinischen Symptomatik, gewertet. Für die Auswertung zur Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Erkrankungen bei Kindern wird im Folgenden der Zeitraum ab dem 1. März 2020 bis Mitte Mai 2021 (19. Kalenderwoche; Stand: 19. Mai 2021) berücksichtigt. Bei der Interpretation der Surveillance-daten muss berücksichtigt werden, dass die tatsäch-

liche Zahl der SARS-CoV-2-Infektionen im Kindes- und Jugendalter sicher höher ist, da aufgrund der häufig milden Symptomatik bzw. des asymptomatischen Krankheitsverlaufs eine labordiagnostisch gesicherte Diagnose unterbleibt. Allerdings wurde ab Mitte März 2021 in Deutschland das anlasslose Testen von Kindern und Jugendlichen in Schulen eingeführt und dies hat höchstwahrscheinlich die Fallzahlen in den betroffenen Altersgruppen durch die gesteigerte Testhäufigkeit ab diesem Zeitpunkt beeinflusst. Im o. g. Zeitraum haben sich drei SARS-CoV-2-Infektionswellen ereignet; die dritte Welle hat das Maximum inzwischen überschritten; die Infektionszahlen nehmen fortlaufend ab; eine Talsohle ist bisher jedoch noch nicht erreicht. Für die altersspezifische Darstellung der Epidemiologie der Kinder und Jugendlichen <18 Jahren sind die Altersgruppen entsprechend den in den Zulassungsstudien der COVID-19-Impfstoffe vorgesehenen Altersgrenzen gewählt worden. Die erste Zulassung für Kinder und Jugendliche ist für den COVID-19-Impfstoff Comirnaty (BioNTech/Pfizer) in der Altersgruppe 12–15 Jahre erfolgt. Obwohl der Impfstoff bereits ab dem Alter von 16 Jahren zugelassen war, wird die Altersgruppe im Rahmen der Empfehlung weiter gefasst und es werden die 12–17-jährigen Kinder und Jugendlichen betrachtet.

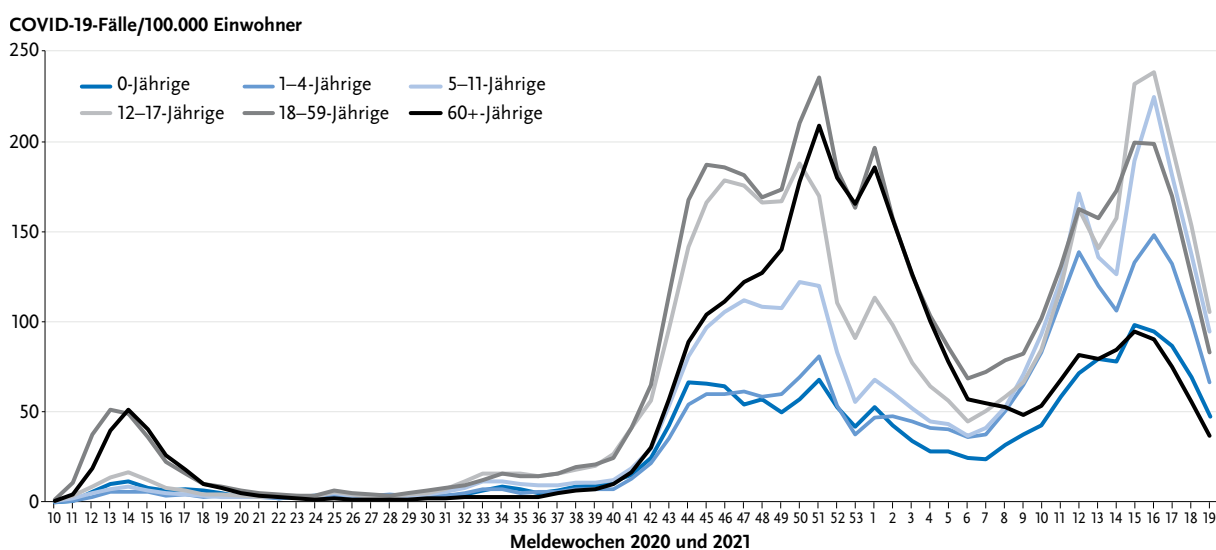


Abb. 1 | Anzahl der übermittelten COVID-19-Fälle inkl. asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen nach Meldewoche und Altersgruppe für den Zeitraum Meldewoche 10/2020 bis Meldewoche 19/2021 (Stand: 19.05.2021)

Während der COVID-19-Pandemie in Deutschland sind bis Mitte Mai mehr als 3,5 Millionen COVID-19-Fälle (inkl. asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen) an das RKI übermittelt worden. Nach einer kleinen Infektionswelle von März bis April 2020 ereigneten sich noch zwei weitere Infektionswellen mit deutlich höheren Fallzahlen (s. Abb. 1). Die zweite Welle begann mit steigenden Fallzahlen im Oktober 2020 und erreichte zum Jahreswechsel ihr Maximum. Die Fallzahlen sind in der Folge in allen Altersgruppen deutlich gefallen, erreichten eine kurzfristige Talsohle Ende Februar 2021 und stiegen im weiteren Verlauf auf ein vergleichbar hohes Niveau der vorangegangenen Welle bis Mitte April wieder an. Seit Mitte April 2021 sind die Fallzahlen erneut deutlich gefallen. Die höchsten altersspezifischen Inzidenzen wurden in den ersten beiden Infektionswellen bei den 18–59-Jährigen und den ≥60-Jährigen bestimmt. Im Unterschied dazu ist die Häufigkeit von SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Erkrankungen bei den <12-Jährigen im gesamten Beobachtungszeitraum am niedrigsten. In der dritten Infektionswelle fällt auf, dass die Inzidenz bei den ≥60-Jährigen zwar auch ansteigt, aber auf sehr niedrigem Niveau. Hierfür ist höchstwahrscheinlich der protektive Effekt der COVID-19-Impfung verantwortlich. Die Impfkampagne begann zum Jahreswechsel und zu Beginn wurde die ältere Bevölkerung (beginnend mit ≥80-Jährigen) mit dem höchsten Risiko schwer an COVID-19 zu erkranken prioritär geimpft. Die Inzidenzen der 12–17-Jährigen waren in der ersten Infektionswelle niedrig und mit denen der jüngeren Kinder vergleichbar. In der zweiten Infektionswelle hingegen lagen die Inzidenzwerte für SARS-CoV-2-Infektionen bei 12–17-Jährigen Kindern und Jugendlichen

nur wenig niedriger als bei den Älteren, aber deutlich über den jüngeren Kindern und in der dritten Infektionswelle wurden die höchsten wöchentlichen Erkrankungsinzidenzen in dieser Altersgruppe gemessen. Bei der Interpretation der Fallzahlen in der dritten Welle muss berücksichtigt werden, dass an Schulen in mehreren Bundesländern im Frühjahr 2021 eine routinemäßige SARS-CoV-2-Antigentestung eingeführt wurde und dadurch auch viele SARS-CoV-2-Infektionen detektiert wurden, die sonst nicht nachgewiesen worden wären. Der Anteil von SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Fällen im Kindes- und Jugendalter an allen übermittelten Fällen beträgt 12,6%, der Anteil der 12–17-Jährigen beträgt 5,4%. In Bezug auf alle Fälle im Alter <18 Jahren beträgt der Anteil der 12–17-Jährigen 43%.

Die kumulative Inzidenz von COVID-19 und asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen im Zeitraum von März 2020 bis Mitte Mai 2021 gemessen über alle Altersgruppen beträgt etwa 4.200 Erkrankungen/100.000 Einwohner. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter kontinuierlich zu (s. Tab. 1, Abb. 1, Abb. 2). Bei den ≥60-Jährigen geht die Inzidenz auf etwa 3.400 Fälle/100.000 zurück. Verglichen mit allen betrachteten Altersklassen wird bei den 12–17-Jährigen mit etwa 4.200 Fällen/100.000 die zweithöchste Inzidenz gemessen. Die Inzidenz liegt damit auf dem Niveau der Gesamtbevölkerung. COVID-19-Erkrankungen kommen bis zum Alter von 11 Jahren beim männlichen Geschlecht geringgradig häufiger vor; in den Altersgruppen darüber sind Frauen etwas häufiger betroffen.

Als Marker für die Krankheitsschwere kann der Anteil der hospitalisierten Fälle betrachtet werden

COVID-19-Meldefälle														
Altersgruppe in Jahren														
Ge- schlecht	0		1–4		5–11		12–17		18–59		≥60		Gesamt	
	n	n/ 100.000	n	n/ 100.000	n	n/ 100.000	n	n/ 100.000	n	n/ 100.000	n	n/ 100.000	n	n/ 100.000
männlich	7.389	1.859	37.902	2.320	86.336	3.224	95.792	4.127	1.113.446	4.779	352.752	3.295	1.693.617	4.127
weiblich	6.687	1.772	35.314	2.275	78.430	3.096	92.731	4.245	1.148.741	5.117	445.624	3.420	1.807.527	4.291
Gesamt	14.076	1.844	73.216	2.330	164.766	3.200	188.523	4.223	2.262.187	4.977	798.376	3.377	3.501.144	4.237

Tab. 1 | Übermittelte COVID-19-Fälle inkl. asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen (Meldezahl und kumulative Inzidenz) nach Altersgruppe und Geschlecht ab 1. März 2020 bis Mitte Mai 2021 (19. KW) (Stand: 19.5.2021)

COVID-19-Fälle/100.000 Einwohner

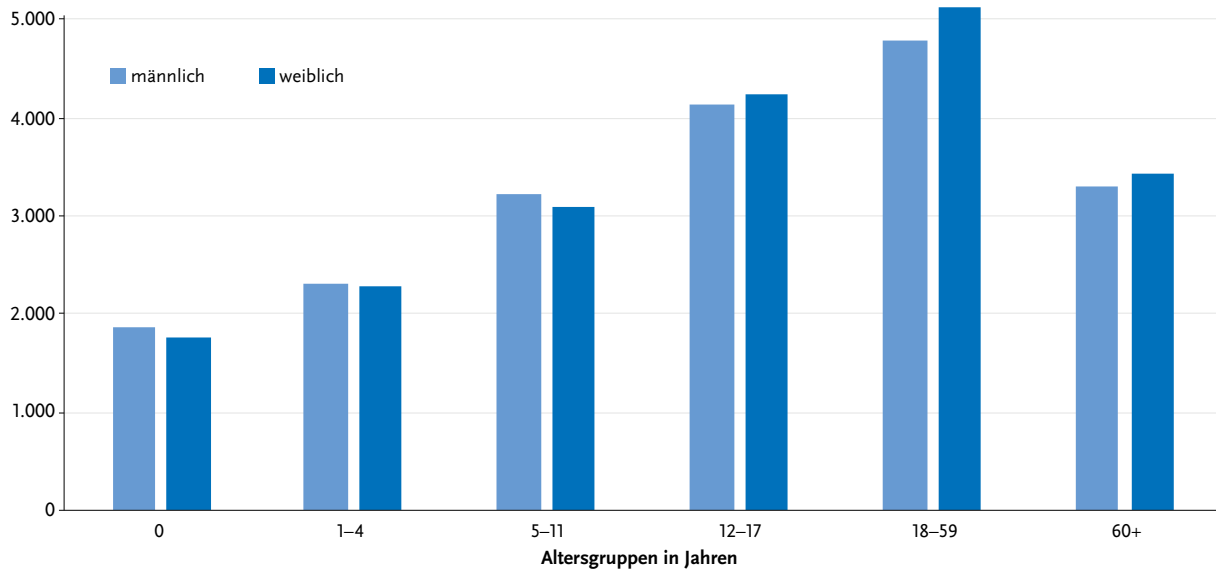


Abb. 2 | Übermittelte SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Fälle (inkl. asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen/100.000 Einwohner (kumulative Inzidenz) in Deutschland nach Altersgruppen und Geschlecht (März 2020 bis Mitte Mai 2021)

COVID-19-Fälle/100.000

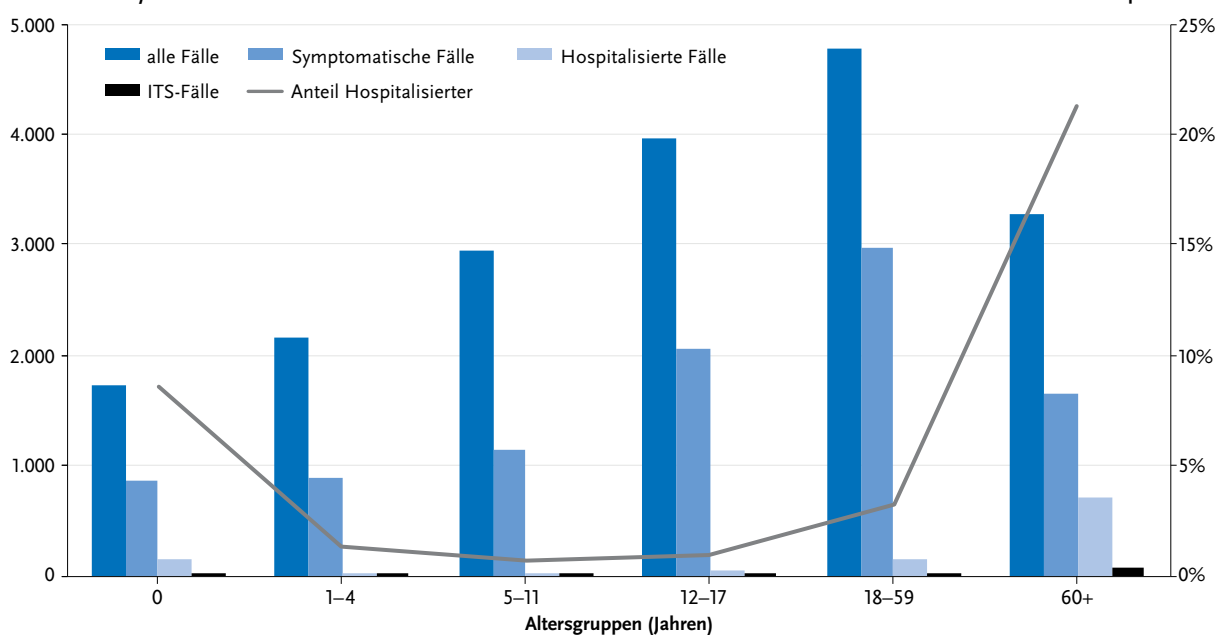


Abb. 3 | Übermittelte COVID-19-Fälle (inkl. asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen/100.000 Einwohner nach Krankheits-schwere in Deutschland nach Altersgruppen im Zeitraum vom 1. März 2020 bis Mitte Mai 2021 (19. KW; Stand 19. Mai 2021)

(s. Abb. 3, Tab. 2). Im Durchschnitt werden 7 % aller übermittelten COVID-19-Fälle stationär versorgt. Die Kurve der Hospitalisationsrate nach Altersgruppen hat einen U-förmigen Verlauf mit hohen Werten bei den <1-Jährigen (8 %) und bei den ≥ 60 -Jäh-

rigen (21 %). In den übrigen Altersgruppen beträgt der Anteil zwischen 1 % bei den Kindern und Jugendlichen und 3 % bei den 18–59-Jährigen. Der Anteil der hospitalisierten Personen, die intensivmedizinisch versorgt wurden, beträgt bei den Säug-

lingen 2 %, bei den 1–17-Jährigen 1 %, bei den 18–59-Jährigen 7 % und bei den ≥ 60 -Jährigen 9 %. Jungen werden bis zum Alter von <12 Jahren häufiger als Mädchen hospitalisiert, während sich dies in den Altersgruppen darüber zu Ungunsten der Mädchen und Frauen wendet. Auf Basis dieser Ergebnisse ist die Krankheitsschwere von COVID-19 bei den 12–17-Jährigen im Vergleich zur Grundgesamtheit deutlich geringer.

In Tabelle 3 ist die Zahl der COVID-19-bedingten Todesfälle nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeführt. Berücksichtigt wurden bei dieser Auswertung nur Fälle, bei denen die COVID-19-Erkrankung explizit als Todesursache angegeben worden war. Dies traf für 71.240 Fälle (83,5 %) von insgesamt 85.303 Fällen, die mit oder an COVID-19 verstorben waren, zu. Der Anteil an Todesfällen an allen übermittelten COVID-19-Erkrankungen beträgt 2 % und ist in den Altersgruppen unterschiedlich. Am höchsten ist der Anteil bei den ≥ 60 -Jährigen (8,6 %) und am niedrigsten bei den 12–17-Jährigen (0,001 %). Insgesamt überwiegt der Anteil an Männern, die aufgrund von COVID-19 versterben (2,33 %) leicht den der Frauen (1,86 %).

COVID-19-bedingte Todesfälle im Kindes- und Jugendalter sind sehr selten. Zwei Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren wurden als an COVID-19 verstorben übermittelt. Beide litten an schweren Vorerkrankungen (Schwerstmehrfachbehinderung mit Heimsauerstoffversorgung bzw. neuromuskuläre Erkrankung und immunsuppressive Behandlung). In den jüngeren Altersgruppen gab es 10 Todesfälle. Bei 8 dieser PatientInnen waren schwere Vorerkrankungen angegeben. Die PatientInnen befanden sich zum Teil vor der COVID-19-Erkrankung in einer palliativen Behandlung.

Die Hospitalisierungsinzidenz und Todesfallzahl für COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren liegen auf einem vergleichbar niedrigen Niveau wie die Hospitalisierungsinzidenzen (Spanne: 1–26/100.000) und Todesfallzahlen (1–14) für Influenza in den Saisons 2009/2010 bis 2018/2019. Limitierend für diesen Vergleich muss allerdings bedacht werden, dass während der COVID-19-Pandemie erhebliche Infektionsschutzmaßnahmen (z. B. Kontaktbeschränkungen, Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes) ergriffen wurden, die während der Grippesaisons üblicherweise nicht zur

COVID-19-Hospitalisierungen														
Altersgruppe in Jahren														
Geschlecht	0		1–4		5–11		12–17		18–59		≥ 60		Gesamt	
	n	n/ 100.000	n	n/ 100.000	n	n/ 100.000	n	n/ 100.000	n	n/ 100.000	n	n/ 100.000	n	n/ 100.000
männlich	646	162	550	34	613	23	798	34	39.477	169	85.889	802	127.973	312
weiblich	541	143	400	26	522	21	1.051	48	32.732	146	82.781	635	118.027	280
Gesamt	1.187	154	950	30	1.135	22	1.849	41	72.209	158	168.670	712	246.000	297

Tab. 2 | Übermittelte COVID-19-Hospitalisierungen (Meldezahl und kumulative Inzidenz) nach Altersgruppe und Geschlecht ab 1. März 2020 bis Mitte Mai 2021 (19. KW) (Stand: 19.5.2021)

COVID-19-Todesfälle							
Altersgruppe in Jahren							
Geschlecht	0	1–4	5–11	12–17	18–59	≥ 60	Gesamt
männlich	1	1	1	2	2.056	35.623	37.684
weiblich	1	3	3	0	830	32.719	33.556
Gesamt	2	4	4	2	2.886	68.342	71.240
Anteil COVID-19-bedingter Todesfälle an allen übermittelten COVID-19-Fällen in der Altersgruppe (%)	0,014 %	0,005 %	0,002 %	0,001 %	0,13 %	8,6 %	2,0 %

Tab. 3 | Ursächlich an COVID-19 verstorbene Fälle nach Altersgruppe und Geschlecht ab 1. März 2020 bis Mitte Mai 2021 (19. KW) (Stand: 19.5.2021)

Anwendung kommen. Es ist anzunehmen, dass ohne diese Maßnahmen die COVID-19-Fallzahlen und -Inzidenzen höher gewesen wären.

3.2. Erhebungsdaten der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Die DGPI führt Surveys zu COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, zum *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS) und zu Post-COVID-19-Symptomen durch,³⁷ mit dem Ziel, die Epidemiologie und klinischen Charakteristika dieser Fälle zu untersuchen.

3.2.1. COVID-19-Survey

Die DGPI sammelt seit Mitte März 2020 Daten hospitalisierter Kinder und Jugendlicher mit COVID-19 in Deutschland in einem Register. Als Fälle werden stationär aufgenommene PatientInnen mit SARS-CoV-2-Direktnachweis (PCR-Test oder Antigen-Schnelltest) definiert. Es werden nur Fälle eingeschlossen, für die vollständige Angaben sowohl zur Aufnahme als auch zur Entlassung gemeldet wurden. Der COVID-19-Survey schließt somit hospitalisierte Kinder und Jugendliche mit sicherer COVID-19-Erkrankung, mit Verdacht auf COVID-19-Erkrankung bei SARS-CoV-2-Direktnachweis sowie mit asymptomatischen Zufallsbefunden mit SARS-CoV-2-Direktnachweis ein.

Mit Stand 16.05.2021 liegen Daten zu 1.522 Kindern und Jugendlichen aus 169 von 351 Kliniken vor. Der Anteil der 12–15-Jährigen lag bei 16%, der Anteil der 16–17-Jährigen bei 11%. Den größten Anteil machten Kinder im Alter von < 5 Jahren aus (58%), 5–11-Jährige machten 16% aus. Die Geschlechterverteilung unter den hospitalisierten Kindern und Jugendlichen war ausgeglichen (52% männlich und 48% weiblich). Fünf Prozent (n=74) der pädiatrischen COVID-19-PatientInnen wurden auf Intensivstationen betreut.

Bei 71% der hospitalisierten Kinder und Jugendlichen lagen COVID-19-assoziierte Symptome vor, bei 10% der gemeldeten Fälle war dies unklar und 20% hatten keine COVID-19-assoziierten Symptome.³⁷

Auf Grundlage von Ergebnissen aus dieser Erhebung haben die DGPI und die Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e. V. (DGKH) am 21. April eine Stellungnahme zur Hospitalisierung

und Sterblichkeit von COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland publiziert.³⁸ In der Mehrzahl der Fälle blieb der Verlauf ohne wesentliche Komplikationen. Insgesamt wurden seit März 2020 acht Todesfälle gemeldet; davon waren 3 Kinder in einer palliativen Behandlung, in einem Fall war die Einordnung nicht möglich. Bei 4 Kindern wurde COVID-19 als Todesursache festgestellt.

Bis zum 30. April 2021 wurden in der Altersgruppe 12–17 Jahre insgesamt 390 Fälle gemeldet, davon waren 131 (33,6%) wegen COVID-19 hospitalisiert worden (Persönliche Kommunikation Dr. Jakob Armann, DGPI COVID-19-Survey). Von den n=91 12–17-Jährigen, die wegen COVID-19 stationär behandelt wurden, hatten 44 (48,4%) Komorbiditäten. Am häufigsten waren respiratorische (n=17; davon n=13 Asthma/rezidivierende Bronchitiden), gefolgt von kardiovaskulären (n=8; davon n=6 arterielle Hypertonie), autoimmunen (n=6), neurologischen oder neuromuskulären (n=5), gastrointestinalen (n=5) Vorerkrankungen und Lebererkrankungen (n=5). Hämatologische Vorerkrankungen (n=4), Nierenerkrankungen (n=3), psychiatrische (n=2), onkologische Erkrankungen (n=2) und primäre Immundefekte (n=1) waren selten.

Von allen 390 gemeldeten 12–17-Jährigen hatten 259 (66%) COVID-19-typische Symptome, 23% wurden wegen COVID-19 therapiert, 10% (n=40) mussten intensivmedizinisch versorgt werden, 6% (n=24) erhielten eine invasive Beatmung, ein Patient wurde mit einer extrakorporalen Membran-Oxygenierung (ECMO) versorgt. Eine radiologisch gesicherte Pneumonie wurde bei 11% (n=42) aller gemeldeten Fälle diagnostiziert, davon hatten 11 ein Akutes Atemnotsyndrom (ARDS). Bei zwei PatientInnen wurden Folgeschäden berichtet: Einmal lag ein persistierender Pleuraerguss vor; ein Patient hatte bei Entlassung ein Tracheostoma und litt an einer Niereninsuffizienz und Krampfanfällen. Ein Patient ist verstorben. Er befand sich schon vor der COVID-19-Erkrankung in einer palliativen Situation bei unklarem Syndrom, therapierefraktärer Epilepsie und Tetraspastik (persönliche Kommunikation Dr. J. Armann, DGPI-Survey, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Uniklinikum Dresden).

3.2.2. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS)

Die DGPI erfasst seit Mai 2020 Fälle von COVID-19-assoziiertem *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS).³⁰

Bis zum 16.05.2021 wurden 314 Kinder und Jugendliche aus 145 Zentren gemeldet, die die Falldefinition erfüllten. Häufigste Organbeteiligungen waren Herz-Kreislauf (78 %), Gastrointestinaltrakt (76 %), Haut (73 %) und Schleimhaut (69 %). 59 % der PIMS-Fälle waren älter als 6 Jahre versus 38 % der COVID-19-Fälle. 18 % waren zwischen 11 und 21 Jahre alt. PIMS-Fälle sind eher männlich (65 %) als COVID-19-Fälle (52 %) und haben seltener Vorerkrankungen als COVID-19-Fälle (16 % versus 28 %). Die Mehrheit der 314 PIMS-Fälle wurde intensivmedizinisch behandelt. Das *Outcome* der PatientInnen war günstig, Folgeschäden (v. a. bezogen auf Herz und Kreislauf) wurden in 6,4 % der Fälle bei Entlassung beobachtet. Tödliche Verläufe wurden bisher nicht gemeldet (Stand 16.05.2021).

Für die Altersgruppe der 12–17-Jährigen wurden 69 PIMS Fälle erfasst. Davon waren 19 (28 %) weiblich. Bei 13 der 69 PIMS-Fälle (19 %) waren Komorbiditäten bekannt: Vier Personen hatten respiratorische Vorerkrankungen (3-mal Asthma, einmal Heuschnupfen), jeweils zwei Personen litten an neurologischen/neuromuskulären und hämatologischen Grunderkrankungen, je eine Person an einer kardiovaskulären, gastrointestinalen und Autoimmunerkrankung. Auf Intensivstationen wurden 44 (64 %) der PIMS-PatientInnen behandelt, 32 (46 %) erhielten eine Vasopressorentherapie und 13 (19 %) eine invasive Beatmung. Bei drei PatientInnen lag bei Entlassung eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion vor. Alle übrigen PatientInnen konnten ohne Folgeschäden entlassen werden.

Für den Zeitraum, in dem 314 PIMS Fälle registriert wurden (von Anfang Mai 2020 bis Mitte Mai 2021), wurden 44.700 SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen gemeldet (RKI-Meldedaten). Dies entspricht einem Anteil von 0,7%. Während aktuelle seroepidemiologische Daten für die SARS-CoV-2-Infektionen eine drei- bis vierfach höhere Prävalenz bei 1–10-Jährigen Kindern nahelegen,³⁹ lässt sich das Ausmaß der Untererfassung

für PIMS derzeit nicht einschätzen. Beruhend auf 69 PIMS-Fällen bei 12–17-Jährigen Kindern und Jugendlichen (DGPI Register) und 188.000 gemeldeten SARS-CoV-2-Infektionen in dieser Altersgruppe (RKI-Meldedaten) lässt sich eine Rate von 0,04% PIMS-Fällen unter allen SARS-CoV-2-Infektionen abschätzen. Wichtig ist jedoch als Limitation dieser Berechnung zu bedenken, dass sowohl bei den PIMS-Meldungen als auch bei den SARS-CoV-2-Infektionsmeldungen eine Untererfassung wahrscheinlich ist. Während aktuelle seroepidemiologische Daten für die SARS-CoV-2-Infektionen eine 2,4-fach höhere Prävalenz bei 14–16-Jährigen Kindern nahelegen (s. Kapitel 3.3. Seroprävalenzdaten), lässt sich das Ausmaß der Untererfassung für PIMS derzeit nicht einschätzen; allerdings ist erfahrungsgemäß die Untererfassung bei schweren Erkrankungen (wie PIMS) in aktiven Surveillancesystemen eher gering.

3.3. Seroprävalenzdaten zu Kindern und Jugendlichen

In Ostsachsen wurde eine Längsschnittstudie zur Bewertung des SARS-CoV-2-Infektionsgeschehens an 13 weiterführenden Schulen durchgeführt (SchoolCoviDD19). Unter 1.538 SchülerInnen im Alter von 14–16 Jahren wurde zwischen Ende Mai und Ende Juni 2020 ein Positivenanteil von 0,7 % erhoben.⁴⁰ Im September/Oktober 2020 konnten 1.604 SchülerInnen ein zweites Mal untersucht werden.⁴⁰ Die Seroprävalenz lag zu diesem Zeitpunkt bei 1 % (persönliche Kommunikation Prof. Berner, Universitätsklinikum Dresden). Bei der dritten Erhebung im März 2021 wurden 1.571 SchülerInnen eingeschlossen, die Seroprävalenz stieg auf 12 % (persönliche Kommunikation Prof. Berner, Universitätsklinikum Dresden).

In einer Berliner Studie wurde die Seroprävalenz für SARS-CoV-2 bei 385 SchülerInnen im Alter von 8–18 Jahren und 150 LehrerInnen von 24 Schulen im Juni 2020 untersucht. Es wurden sieben positive SARS-CoV-2-Antikörperbefunde erhoben (Seroprävalenz von 1,3%). Das mediane Alter der seropositiven SchülerInnen betrug 14 Jahre (Spanne: 9–17 Jahre).⁴¹

Aktuelle bundesweite Seroprävalenzdaten für die gesamte Gruppe der 12–17-Jährigen liegen nicht vor.

Die sächsischen Daten sind die aktuellsten vorliegenden Zahlen. Sie zeigen, dass im Sommer 2020 kaum Transmission innerhalb der Schulen stattfand. Während der zweiten Pandemiewelle im Winter 2020/2021 kam es jedoch zu einem deutlichen Anstieg der Infektionen unter den Jugendlichen auf eine Prävalenz von 12 % im März 2021. Es muss dabei beachtet werden, dass Sachsen zu den Regionen in Deutschland mit den höchsten Prävalenzen gehörte.

Der Anstieg der Seroprävalenzen bei den Jugendlichen im Alter von 14–16 Jahren deckt sich mit den Trends der Meldezahlen für diese Altersgruppe (s. Abb. 1), die während der ersten Welle und während des Sommers 2020 auf niedrigem Niveau lagen und während der zweiten Welle in ähnlichem Maße anstiegen wie die Meldezahlen bei den 18–59-Jährigen und den ≥ 60 -Jährigen. Die Seroprävalenzdaten der 14–16-Jährigen Jugendlichen in Sachsen legen nahe, dass die gemeldeten Fälle die tatsächliche Fallzahl um den Faktor 2,4 unterschätzen ($n=5.484$ gemeldete Fälle in einer Population von $n=100.208$ 14–16-Jährigen in Sachsen).

Zum Vergleich werden den Seroprävalenzdaten der Jugendlichen die Erhebungsdaten bei Erwachsenen gegenübergestellt. Im März 2021 wurde eine Gesamtprävalenz von 7,8 % unter 93.488 erwachsenen BlutspenderInnen ermittelt. Dabei zeigten sich regionale Unterschiede. Dresden war unter den Städten mit der höchsten Seropositivrate.⁴²

3.4. Fazit zur Epidemiologie von COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren in Deutschland

Bei 12–17-Jährigen Kindern und Jugendlichen hat COVID-19 meist einen milden Verlauf (Hospitalisierungsrate: 1%; Letalität: 0,001%). Die Erkrankungsschwere (Hospitalisierung und Todesfälle) ist vergleichbar mit der von Influenza. Der Anteil asymptomatischer Verläufe ist hoch. Die geschätzte Seroprävalenz liegt in dieser Altersgruppe in Deutschland derzeit bei >10 %. Es sind einzelne Risikofaktoren für einen schweren Verlauf bekannt. Das COVID-19-assoziierte *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS) ist eine sehr seltene, schwere Erkrankung. Diagnostik und Therapie dieses neuen Krankheitsbildes haben sich jedoch in

der deutschen Pädiatrie rasch etabliert und eine frühzeitige Therapie (mit Immunglobulinen und ggf. Steroiden und anderen immunmodulierenden Wirkstoffen) führt dazu, dass die Prognose günstig ist. Die Datenlage zu Long-COVID in dieser Altersgruppe ist noch unzureichend. Die primäre Quelle von Infektionen sind Haushaltskontakte. Übertragungen in Schulen und anderen Betreuungseinrichtungen spielen eine untergeordnete Rolle.

4. COVID-19-Impfung

In der klinischen Phase 2/3-Studie (NCT04368728) wurde die Immunogenität, Sicherheit und Wirksamkeit von Comirnaty (BNT162b BioNTech/Pfizer) versus Placebo bei 2.260 ProbandInnen im **Alter von 12–15 Jahren** im Zeitraum vom 15. Oktober 2020 bis zum 13. März 2021 untersucht.⁴³ Bei dieser Studie handelt es sich um die Fortführung einer Multicenterstudie, die im April 2020 begonnen wurde und die die Daten für die bestehende Zulassung für die ≥ 16 -Jährigen lieferte. Während der Phase 3 wurden ab Oktober 2020 12–15-jährige ($n=2.260$) gesunde ProbandInnen sowie ProbandInnen mit bekannter aber stabiler Vorerkrankung eingeschlossen. Personen wurden ausgeschlossen, wenn sie akut erkrankt oder immunsupprimiert waren, eine Allergie gegen eine der Impfstoffkomponenten bekannt war, Medikamente zum Schutz vor COVID-19 eingenommen wurden, eine SARS-CoV-2-Infektion vorangegangen war, eine Schwangerschaft oder Stillzeit bestand, sie bereits gegen COVID-19 geimpft waren oder innerhalb der vorangegangenen 60 Tage Blutprodukte erhalten hatten. Die ProbandInnen wurden 1:1 randomisiert und erhielten 2 Dosen Comirnaty (30 μg) ($n=1.131$) oder Placebo (Kochsalzlösung) ($n=1.129$) im Abstand von ≥ 21 Tagen. Die Studie war ursprünglich in den USA, Argentinien, Brasilien, Deutschland, Südafrika, und der Türkei begonnen worden, der Einschluss der 12–15-Jährigen erfolgte jedoch ausschließlich in den USA. Das mediane Alter betrug in der Impfstoffgruppe sowie in der Placebogruppe 14 Jahre (Mittelwert 13,6 Jahre). Das Geschlechterverhältnis war ausgewogen (Anteil weibliche ProbandInnen: Comirnaty 49,9%; Placebo 48,2%).

Der Nachweis der Wirksamkeit des Impfstoffs bei den 12–15-Jährigen wurde unter anderem durch

Immunobridging bestimmt. Hierzu wurden die SARS-CoV-2-50 %-Neutralisationsantikörpertiter 1 Monat nach der 2. Impfstoffdosis bei Jugendlichen im Alter von 12–15 Jahren mit denen junger Erwachsener im **Alter von 16–25 Jahren** (Vergleichsgruppe) verglichen. Dabei wurde vorausgesetzt, dass weder serologisch noch virologisch ein Hinweis auf eine bereits durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion bestand. Eine Nicht-Unterlegenheit gilt als festgestellt, wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das Verhältnis der mittleren geometrischen Titer (*geometric mean ratio*; GMR) $> 0,67$ beträgt. Bisher wurde noch kein serologisches Korrelat identifiziert, mit dem ein sicherer Schutz gegen COVID-19 angenommen werden kann. Um die durch den Impfstoff ausgelösten Antikörperantworten bei Kindern bzw. Jugendlichen und Erwachsenen zu vergleichen, wurden daher für das *Immunobridging* zwei Immunogenitätspunkte berücksichtigt: (GMR [Verhältnis der mittleren geometrischen Titer (GMT)] und Serokonversion). Eine Serokonversion lag vor, wenn die neutralisierenden SARS-CoV-2-Antikörpertiter positiv wurden oder wenn, die vor Beginn der Impfserie und einen Monat nach der 2. Impfstoffdosis bestimmten Antikörperkonzentrationen einen ≥ 4 -fachen Anstieg zeigten. Die *Immunobridging*-Analyse wurde nur an einer Teilgruppe der ProbandInnen (12–15-Jährige: $n = 245$; 16–25-Jährige: $n = 218$) durchgeführt; die Auswahl erfolgte hierbei nach webbasierter Randomisierung (s. Tab. 4).

Ergänzt wurde die *Immunobridging*-Analyse durch die Bestimmung der **Vakzineeffektivität** (VE) bei ProbandInnen ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion hinsichtlich der Verhinderung einer labor-diagnostisch bestätigten COVID-19-Erkrankung

(primärer Endpunkt) ab dem Zeitraum von 7 Tagen nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis. Zusätzlich wurde die VE bei Personen unabhängig von einer vorangegangenen SARS-CoV-2-Infektion bestimmt (sekundärer Endpunkt). Die Definitionen für eine symptomatische bzw. schwere COVID-19-Erkrankung sind identisch mit denen der Phase-3-Erwachsenenstudie.¹ Eine COVID-19-Erkrankung galt als bestätigt, wenn ein positiver SARS-CoV-2-Nachweis und mindestens eines der folgenden Symptome vorlag: Fieber, Atemnot, Schüttelfrost, Myalgien, Geruchs- oder Geschmacksverlust, Halsschmerzen, Diarrhoe oder Erbrechen. Eine schwere COVID-19-Erkrankung lag vor, wenn zusätzlich mindestens eines der folgenden Symptome bestand: schwere systemische Erkrankung, Ateminsuffizienz, Schocksymptomatik-, oder eine intensivmedizinische Behandlung notwendig wurde oder die Erkrankung tödlich verlief.

Für die **Sicherheitsevaluation** berichteten alle StudienteilnehmerInnen über einen Zeitraum von 7 Tagen nach jeder Impfstoffdosis mittels eines elektronischen Tagebuchs zu lokalen und systemischen Impfreaktionen und Antipyretikagebrauch. Nicht schwerwiegende unerwartete Reaktionen wurden bis zu einem Monat nach der letzten Impfstoffdosis berichtet und schwere unerwünschte Impfreaktionen (SAEs) bis zum Studienende. Bei der Sicherheitsevaluation wurden auch Daten zu SAEs und zu unerwünschten Impfreaktionen von besonderem Interesse (AESIs) aus der 16–55-jährigen Studienpopulation berücksichtigt, für die eine längere Nachverfolgungszeit dokumentiert ist.

Die Auswertung berücksichtigt alle Daten, die bis zum **13. März 2021** erhoben wurden (s. Tab. 5). Bis

Charakteristika	12–15 Jahre Comirnaty N=209 n (%)	16–25 Jahre Comirnaty N=186 n (%)	12–15 Jahre Placebo N=36 n (%)	16–25 Jahre Placebo N=32 n (%)
weiblich	103 (49,3)	94 (50,5)	15 (41,7)	18 (56,3)
Alter: Mittel (Median)	13,5 (14,0)	20,6 (21,0)	13,4 (13,0)	20,3 (19,5)
SARS-CoV-2 negativ bei Beginn	194 (92,8)	178 (95,7)	33 (91,7)	31 (96,9)

Tab. 4 | Charakteristika der Untergruppen der 12–15- und der 16–25-Jährigen (Vergleichsgruppe), die bei Immunobridging berücksichtigt wurden

Charakteristika	12–15 Jahre Comirnaty N=1.113 n (%)	16–25 Jahre Comirnaty N=537 n (%)	12–15 Jahre Placebo N=1.129 n (%)	16–25 Jahre Placebo N=561 n (%)
weiblich	564 (49,9)	282 (52,5)	544 (48,2)	292 (52,0)
Alter: Mitte (Median)	13,6 (14,0)	19,4 (18,0)	13,6 (14,0)	19,6 (19,0)
SARS-CoV-2 negativ bei Beginn	1.028 (90,9)	497 (92,6)	1.023 (90,6)	522 (93,0)
Adipositas (ja)	143 (12,6)	80 (14,9)	128 (11,3)	101 (18,0)
Komorbiditäten (ja)	248 (21,1)	126 (23,5)	240 (21,3)	144 (25,7)

Tab. 5 | Charakteristika der randomisierten StudienteilnehmerInnen der Phase 3-Studie zu Comirnaty der 12–15-Jährigen und der 16–25-Jährigen (Vergleichsgruppe bezüglich Reaktivität) aus der ersten Studienphase

zu diesem Zeitpunkt liegen Daten von 2.260 12–15-jährigen Kindern und Jugendlichen vor (n=1.131 Comirnaty; n=1.129 Placebo); davon haben 42,1% eine Nachbeobachtungszeit von < 2 Monate nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis, 53,6% ≥ 2 bis < 3 Monate und 4,3% ≥ 3 Monate. In der Vergleichsgruppe der 16–25-Jährigen (n=3.770) beträgt der Anteil an ProbandInnen mit einem Nachbeobachtungszeitraum ≥ 2 Monate 87,3%.

4.1. Immunobridging

Auf Basis der SARS-CoV-2-50%-neutralisierenden Titer, die 1 Monat nach der 2. Impfstoffdosis bei ProbandInnen ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion bestimmt wurden, war die Immunantwort der 12–15-Jährigen gegenüber Comirnaty der Antwort, die bei 16–25-Jährigen bestimmt worden war, nicht unterlegen (GMT: 1.239; 95%-KI: 1.096–1.402 versus GMT: 705 95%-KI: 621–800). Das Verhältnis der GMT (GMR) zwischen Kindern/Jugendlichen und jungen Erwachsenen betrug 1,76 (95%-KI: 1,47–2,10) und lag somit 1,5-fach oberhalb des festgelegten *Non-inferior*-Kriteriums (GMR > 0,67). Die GMR der SARS-CoV-2-neutralisierenden Titer waren unabhängig von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder bestehenden Komorbiditäten. Unter den Personen ohne Hinweis auf eine vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion betrug die Serokonversionsrate (4-facher Titeranstieg: Messung vor Beginn der Impfserie und einen Monat nach 2. Impfstoffdosis) bei den 12–15-Jährigen 97,9% (95%-KI: 94,0–99,6) und bei den 16–25-Jährigen 100% (95%-KI: 97,1–100,0). Die Differenz der Serokonversionsraten betrug –2,1% (95%-KI: –6,0–0,9).

4.2. Wirksamkeit

Mit Datenstand vom 13. März 2021 sind bei den 12–15-Jährigen, die 2 Impfstoffdosen erhalten hatten und bei denen keine vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion bekannt war, ab 7 Tage nach der 2. Impfstoffdosis in der Impfstoffgruppe (n=1.005) keine (n=0) und in der Placebogruppe (n=978) n=16 COVID-19-Fälle aufgetreten. Daraus ergibt sich eine rechnerische VE zur Verhinderung von COVID-19 von 100% (95%-KI: 75,3–100,0). Berücksichtigt man in der Analyse alle ProbandInnen unabhängig davon, ob sie bereits eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben (sekundärer Endpunkt), sind es n=0 Fälle in der Impfstoffgruppe (n=1.131) und n=18 Fälle in der Placebogruppe (n=1.129) (VE: 100%; 95%-KI: 78,1–100,0). Schwere COVID-19-Erkrankungen und Hospitalisierungen wurden weder in der Impfstoffgruppe noch in der Placebogruppe beobachtet.

4.3. Sicherheit

Impfreaktionen wurden insgesamt bei 12–15-Jährigen etwas häufiger beobachtet als bei 16–25-Jährigen. Lokalreaktionen (Schmerzen an der Einstichstelle, Rötung, Schwellung) waren dabei nach der 1. Impfstoffdosis ausgeprägter als nach der 2. Impfstoffdosis, während systemische Impfreaktionen (Abgeschlagenheit, Fieber, Kopfschmerz, Schüttelfrost, Übelkeit, Durchfall, Gelenk- und Muskelschmerzen) nach der 2. Impfstoffdosis häufiger auftraten (s. Tab. 6, Tab. 7). Lokalreaktionen traten zwischen dem 1. und 3. Tag nach Impfung auf und hielten im Median 1–3 Tage an. Systemische Reaktionen traten zwischen dem 1. und 4. Tag nach Impfung auf und hielten im Median 1–2 Tage an. Zu den häufigsten Impfreaktionen zählten Schmerzen an der Ein-

	12–15 Jahre Comirnaty 1. Dosis N=1.127 n (%)	12–15 Jahre Placebo 1. Dosis N=1.127 n (%)	12–15 Jahre Comirnaty 2. Dosis N=1.097 n (%)	12–15 Jahre Placebo 2. Dosis N=1.087 n (%)	16–25 Jahre Comirnaty 1. Dosis N=531 n (%)	16–25 Jahre Comirnaty 2. Dosis N=488 n (%)
Schmerzen (alle)	971 (86,2)	263 (23,3)	866 (78,9)	193 (17,9)	443 (83,4)	378 (77,5)
mild	467 (41,4)	227 (20,1)	466 (42,5)	164 (15,2)	204 (38,4)	202 (41,4)
moderat	493 (43,7)	36 (3,2)	393 (35,8)	29 (2,7)	227 (42,7)	169 (34,6)
schwer	11 (1,0)	0	7 (0,6)	0	12 (2,3)	7 (1,4)
Rötung (alle)	65 (5,8)	12 (1,1)	55 (5,0)	10 (0,9)	34 (6,4)	28 (5,7)
mild	44 (3,9)	11 (1,0)	29 (2,6)	8 (0,7)	25 (4,7)	18 (3,7)
moderat	20 (1,8)	1 (0,1)	26 (2,4)	2 (0,2)	7 (1,3)	9 (1,8)
schwer	1 (0,1)	0	0	0	2 (0,4)	1 (0,2)
Schwellung (alle)	78 (6,9)	11 (1,0)	54 (4,9)	6 (0,6)	44 (8,3)	33 (6,8)
mild	55 (4,9)	9 (0,8)	36 (3,3)	4 (0,4)	31 (5,8)	23 (4,7)
moderat	23 (2,0)	2 (0,2)	18 (1,6)	2 (0,2)	12 (2,3)	10 (2,0)
schwer	0	0	0	0	1 (0,2)	0

Tab. 6 | Lokale Impfreaktionen nach der 1. und 2. Impfstoffdosis bei 12–15-Jährigen im Vergleich zu 16–25-Jährigen

	12–15 Jahre Comirnaty 1. Dosis N = 1.127 n (%)	12–15 Jahre Placebo 1. Dosis N = 1.127 n (%)	12–15 Jahre Comirnaty 2. Dosis N = 1.097 n (%)	12–15 Jahre Placebo 2. Dosis N = 1.087 n (%)	16–25 Jahre Comirnaty 1. Dosis N = 531 n (%)	16–25 Jahre Comirnaty 2. Dosis N = 488 n (%)
Fieber: $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	114 (10,1)	12 (1,1)	215 (19,6)	7 (0,6)	39 (7,3)	84 (17,2)
$\geq 38,0^{\circ}\text{C} - 38,4^{\circ}\text{C}$	74 (6,6)	8 (0,7)	107 (9,8)	5 (0,5)	24 (4,5)	45 (9,2)
$> 38,4^{\circ}\text{C} - 38,9^{\circ}\text{C}$	29 (2,6)	2 (0,2)	83 (7,6)	1 (0,1)	12 (2,3)	32 (6,6)
$> 38,9^{\circ}\text{C} - 40,0^{\circ}\text{C}$	10 (0,9)	2 (0,2)	25 (2,3)	1 (0,1)	3 (0,6)	7 (1,4)
$\geq 40,0^{\circ}\text{C}$	1 (0,1)	0	0	0	0	0
Abgeschlagenheit (alle)	677 (60,1)	457 (40,6)	726 (66,2)	264 (24,5)	318 (59,9)	320 (65,6)
mild	278 (24,7)	250 (22,2)	232 (21,1)	133 (12,3)	134 (25,2)	98 (20,1)
moderat	384 (34,1)	199 (17,7)	468 (42,7)	127 (11,8)	173 (32,6)	199 (40,8)
schwer	15 (1,3)	8 (0,7)	26 (2,4)	4 (0,4)	11 (2,1)	23 (4,7)
Kopfschmerz (alle)	623 (55,3)	396 (35,1)	708 (64,5)	263 (24,4)	286 (53,9)	297 (60,9)
mild	361 (32,0)	256 (22,7)	302 (27,5)	169 (15,7)	151 (28,4)	119 (24,4)
moderat	251 (22,3)	131 (11,6)	384 (35,0)	93 (8,6)	124 (23,4)	157 (32,2)
schwer	11 (1,0)	9 (0,8)	22 (2,0)	1 (0,1)	11 (2,1)	21 (4,3)
Schüttelfrost (alle)	311 (27,6)	109 (9,7)	455 (41,5)	73 (6,8)	133 (25,0)	195 (40,0)
mild	195 (17,3)	82 (7,3)	221 (20,1)	52 (4,8)	91 (17,1)	82 (16,8)
moderat	111 (9,8)	25 (2,2)	214 (19,5)	21 (1,9)	37 (7,0)	101 (20,7)
schwer	5 (0,4)	2 (0,2)	20 (1,8)	0	5 (0,9)	12 (2,5)

Tab. 7 | Systemische Impfreaktionen nach der 1. und 2. Impfstoffdosis bei 12–15-Jährigen im Vergleich zu 16–25-Jährigen

stichstelle (90,5 %), Abgeschlagenheit (77,5 %), Kopfschmerz (75,5 %), Schüttelfrost (49,2 %), Myalgien (42,2 %), Fieber (24,3 %), Gelenkschmerzen (20,2 %), Schwellung (9,2 %) und Rötung (8,6 %) an der Einstichstelle. Die Reaktionen waren größtenteils mild bis moderat ausgeprägt. Schwere Lo-

kalreaktionen und schwere systemische Reaktionen traten mit einer Häufigkeit bis 2,4 % auf; sie waren nach der 2. Impfstoffdosis häufiger (Abgeschlagenheit 2,4 %, Kopfschmerz 2,0 %, Schüttelfrost 1,8 %) als nach der 1. Impfstoffdosis (Abgeschlagenheit 1,3 %, Kopfschmerz 1,0 %, Schüttelfrost 0,4 %).

Lymphadenopathien im Arm-Halsbereich, die auf den Impfstoff bzw. das Placebo zurückgeführt wurden, traten bei $n=7$ (0,6 %) in der Impfstoffgruppe, $n=7$ (0,6 %) in der Vergleichsgruppe der 16–25-Jährigen und $n=1$ (0,1 %) in der Placebogruppe auf. In 50 % der Fälle waren die Reaktionen innerhalb von 10 Tagen rückläufig, bei den anderen dauerten die Reaktionen bei Datenschluss noch an.

Antipyretikagebrauch gaben 36,6 % der 12–15-Jährigen nach der 1. Impfstoffdosis und 50,8 % nach der 2. Impfstoffdosis an; bei den 16–25-Jährigen waren es 31,5 % nach der 1. Dosis und 45,7 % nach der 2. Impfstoffdosis. Im Rahmen der Impfung trat je eine vasovagale Reaktion in der Impfstoff- und der Placebogruppe auf. Anaphylaktische Reaktionen wurden weder bei den 12–15-Jährigen noch bei den 16–25-Jährigen beobachtet. Eine Hypersensitivitätsreaktion in Form einer Urtikaria trat bei $n=6$ (0,53 %) in der Impfstoffgruppe, $n=6$ (1,12 %) in der Vergleichsgruppe und $n=10$ (0,89 %) in der Placebogruppe auf. Andere Ereignisse, wie z. B. Facialisparesen, Thrombosen oder neurologische Symptome, die durch Comirnaty bedingt sein könnten, wurden nicht beobachtet.

Im Zeitraum zwischen der Verabreichung der 1. Impfstoffdosis bis 30 Tage nach Applikation der 2. Impfstoffdosis wurden bei 0,4 % ($n=4$) in der Impfstoffgruppe und 0,1 % ($n=1$) in der Placebogruppe **schwere unerwünschte Ereignisse (SAEs)** festgestellt. Alle SAEs wurden als nicht-impfstoffbezogen gewertet. In der Impfstoffgruppe wurde bei 3 ProbandInnen mit bekannter Angststörung und Depression eine stationäre Behandlung aufgrund einer Exazerbation der Depression notwendig. Ein Proband berichtete über eine generalisierte Neuralgie bei gleichzeitig bestehenden weiteren Symptomen (Bauchschmerz, Gastritis, Konstipation). In der Placebogruppe trat eine Appendizitis auf. In keiner Gruppe traten im Beobachtungszeitraum Todesfälle auf.

4.4. Fazit zur Wirksamkeit und Sicherheit von Comirnaty bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren

Die Zulassungsstudie belegt eine sehr gute Wirksamkeit gegen COVID-19 von Comirnaty in der Gruppe der 12–17-Jährigen. Die Wirksamkeit gegen-

über anderen klinischen Endpunkten, insbesondere gegen Hospitalisierung und Tod, konnte aufgrund der Seltenheit dieser Ereignisse nicht bestimmt werden. Aus den Zulassungsstudien bei Erwachsenen ist bekannt, dass die Effektivität gegen schwere COVID-19-Erkrankung und COVID-19-assoziierte Hospitalisierung über der Effektivität gegen die milde bzw. moderate COVID-19-Erkrankung lag. Es ist daher davon auszugehen, dass auch bei Kindern und Jugendlichen eine gute Wirksamkeit vorliegt gegen diese Endpunkte.

Der Impfstoff ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren etwas reaktogener als in der älteren Vergleichsgruppe, d. h. unerwünschte akute lokale und systemische Wirkungen unmittelbar nach der Impfung treten häufiger auf. Diese sind jedoch von kurzer Dauer gewesen und klangen folgenlos ab.

Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von weniger als drei Monaten bei der Mehrzahl der ProbandInnen kann über das Auftreten von mittel- und langfristigen unerwünschten Ereignissen keine Aussage getroffen werden. Was ebenfalls unbekannt ist, ob es seltene schwere unerwünschte Ereignisse gibt, die bei einer geimpften Studienpopulation von nur 1.131 Kindern und Jugendlichen nicht aufgefallen sind.

Das Auftreten seltener unerwünschter Wirkungen in dieser Altersgruppe muss aufgrund der milden und häufig asymptomatischen COVID-19-Verläufe im Rahmen der Risiko-Nutzen-Abwägung besonders genau betrachtet werden.

Zwischen Februar und April 2021 gab es Hinweise auf das Auftreten von (Peri-)Myokarditiden bei jüngeren Männern nach einer Impfung mit Comirnaty aus Israel. Ende April wurden auch von der norwegischen Arzneimittelbehörde sieben Perikarditisfälle nach Comirnaty-Impfung gemeldet.⁴⁴ Auch in Deutschland geht das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) einzelnen Meldungen von Myokarditiden nach Comirnaty-Impfung nach. Die Untersuchungen der europäischen, deutschen und US-amerikanischen Arzneimittelbehörden hierzu sind noch nicht abgeschlossen (persönliche Kommunikation Dr. B. Keller-Stanislawski, PEI).

Die Pharmakovigilanz des PEI wird in ihren Analysen zukünftig Kinder und Jugendliche gesondert betrachten und die STIKO über neue Erkenntnisse fortlaufend informieren. Im bundesweiten Impfquotenmonitoring wird zukünftig die Alterskategorie „<18 Jahre“ eingeführt, damit eventuell auftretende unerwünschte Ereignisse im Kindes- und Jugendalter mit den Impfquoten ins Verhältnis gesetzt werden können.

5. Modellierungsergebnisse der Effekte einer Impfung für Kinder und Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren

Mit Hilfe einer mathematischen Modellierung wurden der Einfluss einer Impfung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren, eine damit verbundene Umverteilung der verfügbaren Impfstoffe und die indirekten Effekte auf den Verlauf der Pandemie untersucht. Eine ausführliche Beschreibung des Modells wurde im *Epidemiologischen Bulletin* (Epid Bull 13/2021) veröffentlicht.⁴⁵

Berücksichtigt wurden neben alters- und risikostraffizierten Parametern für den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung der Einfluss der Mutante B.1.1.7, saisonale Unterschiede in der Transmission sowie die Aufhebung der Priorisierung nach Stufe 4.

Innerhalb der Modellierung werden sowohl Meldetfälle als auch approximiert unentdeckte Fälle, die sogenannte Dunkelziffer, berücksichtigt.

Nicht-pharmazeutische Maßnahmen, wie beispielsweise restriktive Infektionsschutzmaßnahmen, die bundeseinheitliche Notbremse und indirekt das Einhalten der AHA+L Regeln (Abstand, Hygiene, Mas-

ken in Alltag und Lüften), wurden durch Kontaktreduktionen im Modell berücksichtigt. Prospektiv wird angenommen, dass weitere Öffnungsschritte sich an dem vom RKI veröffentlichten Strategiepapier ControlCOVID orientieren,⁴⁶ d. h. weitere Öffnungsschritte werden eingeleitet, sobald die Auslastung der Intensivstationen (ITS) durch COVID-19-PatientInnen weniger als 12 %, 5 % bzw. 3 % der verfügbaren ITS-Betten in Deutschland beträgt.

Einen Überblick über die im Modell verwendeten Wirksamkeiten von Comirnaty liefert Tabelle 8. Ausgenommen davon wurde im Modell bei Jugendlichen eine Wirksamkeit von 100 % gegen COVID-19 nach der 2. Dosis berücksichtigt.

Kinder im Alter von null bis einschließlich elf Jahren erhalten in der Modellierung keine Impfung. Innerhalb der Modellierung startet die Impfkampagne für Kinder und Jugendliche am 15. Juni 2021. Für die Analyse des Einflusses wurden drei Szenarien miteinander verglichen:

1. Die Impfung wird allen Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren (ca. 4.505.000 Kinder) empfohlen.
2. Die Impfung wird nur Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren mit Vorerkrankungen (ca. 379.000 Kinder) empfohlen.
3. Die Impfung wird Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren nicht empfohlen.

Die angenommene Impfbereitschaft von 60 % bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren entspricht der zu erwartenden Impfbereitschaft, die mit Hilfe der COSMO-Studie⁴⁷ ermittelt wurde.

Um den Einfluss der Impfung auf eine potenzielle vierte Welle im Herbst zu analysieren, wurde ab dem 1. Oktober 2021 eine Zunahme der täglichen Kontakte von 40 % angenommen.

Die Modellierung zeigt, dass die Impfbereitschaft der Kinder und Jugendlichen die zu erwartenden Melde-, ITS- und Todesfälle im Wesentlichen nur beeinflussen würde, wenn eine Empfehlung für alle Kinder und Jugendlichen ausgesprochen würde (s. Abb. 4). Der Einfluss der Impfung dieser Altersgruppe wird geringer bei einer Impfbereitschaft von >75% bei Erwachsenen im Alter von 18–59 Jahren.

Wirksamkeit gegen	Kinder und Jugendliche (12–17 Jahre)	Erwachsene (18–59 Jahre)	Erwachsene (≥ 60 Jahre)
SARS-CoV-2-Infektion	72/92	72/92	72/92
COVID-19-Erkrankung	93/100	93/95,6	90/90
Hospitalisierung	85/87	85/87 ^{a)}	71/71 ^{b)}

Tab. 8 | Im Modell angenommene Wirksamkeiten der 1. und 2. Dosis der Comirnaty-Impfung gegen SARS-CoV-2, COVID-19 und Hospitalisierung, ^{a)}für die Altersgruppe 18–69 Jahre, ^{b)}für die Altersgruppe ≥ 70 Jahre

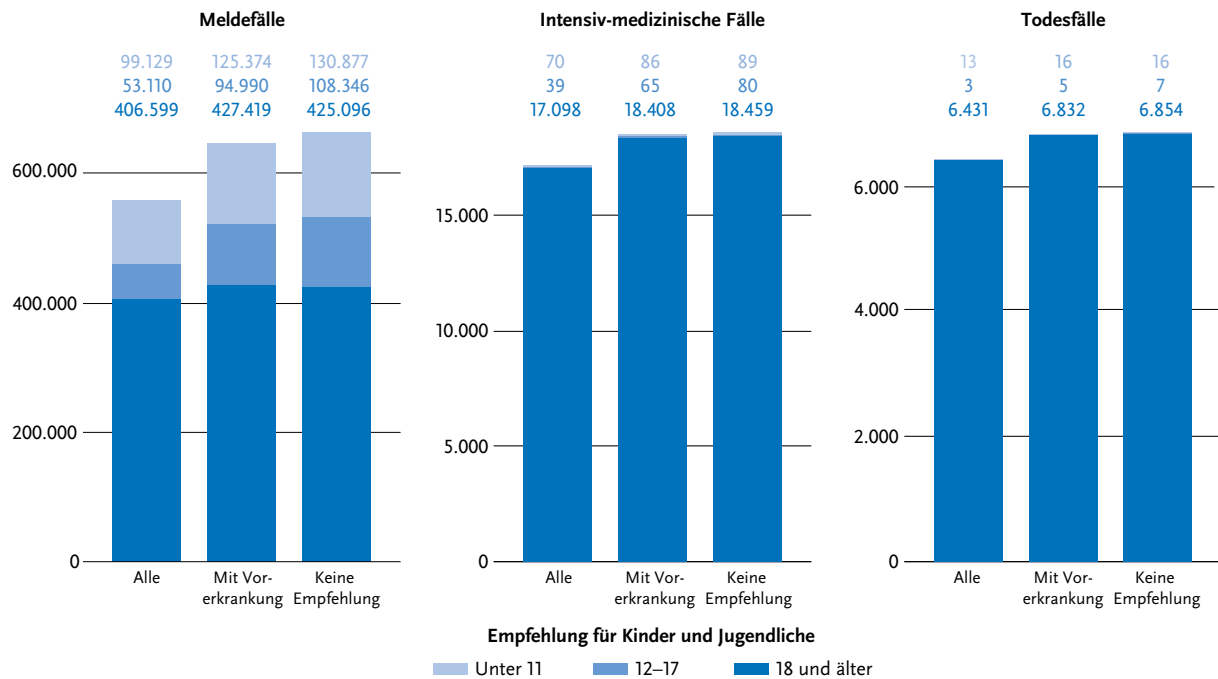


Abb. 4 | Absolute Zahlen der erwarteten Melde-, ITS- und Todesfälle für die drei Impfszenarien im Zeitraum Juni 2021 bis Dezember 2021 unter der Annahme einer Impfbereitschaft von 75% (18–59 Jahre) und 60% (12–17 Jahre). Die dargestellten Zahlen beziehen sich auf die Fallzahlen in der Altersgruppe ≤ 11 Jahre/12–17 Jahre/ ≥ 18 Jahre

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf eine Impfbereitschaft von 60% bei Kindern und Jugendlichen und 75% bei 18–59-Jährigen. Die genannten Zahlen stellen die kumulativen Fallzahlen für den Zeitraum Juni–Dezember 2021 dar. Verglichen wird eine Impfung aller 12–17-Jähriger mit einer ausschließlichen Impfung der Kinder und Jugendlichen mit Vorerkrankungen.

Die Impfung von 12–17-jährigen Kindern und Jugendlichen hat einen größeren Einfluss auf die zu erwartenden Meldefälle als auf die COVID-19-bedingten ITS- und Todesfälle. Diese Meldefälle beinhalten sowohl asymptomatische als auch symptomatische Fälle. Durch eine Impfung von allen Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren im Vergleich zu einer Impfung von vorerkrankten Kindern können ca. 89.000 Meldefälle, ca. 1.300 ITS-Fälle und ca. 400 Todesfälle in der Gesamtbevölkerung verhindert werden.

Die durch eine Impfung verhinderten ITS- und Todesfälle sind im Wesentlichen auf einen indirekten Schutz der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) zurückzuführen. So reduziert sich beispielsweise die Zahl der

erwarteten ITS-Fälle um 26 in der Altersgruppe 12–17 Jahre durch eine Impfempfehlung für vorerkrankte Kinder und Jugendliche im Vergleich zu einer Impfempfehlung für alle Kinder und Jugendlichen. Analog reduzieren sich Todesfälle um $n=2$ Fälle in der Altersgruppe 12–17 Jahre.

Ziel der Modellierung ist es, die ITS-Fälle bestmöglich darzustellen. Im Vergleich mit den aktuellen Meldezahlen sieht man, dass es durch die Anpassung des Modells an die realen ITS-Melddaten zu einer Überschätzung der tatsächlichen Melde- und Todesfälle kommt. Die dargestellten Zahlen sind daher in Relation zueinander zu betrachten und dienen dem Vergleich der verschiedenen Empfehlungen.

6. Akzeptanz bei Eltern und Jugendlichen

Eine Impfstrategie kann nur erfolgreich sein, wenn sie allgemein akzeptiert und implementiert wird. In einer Sondersituation wie der globalen SARS-CoV-2-Pandemie kommt hinzu, dass eine Impfung u. a. mit dem Wunsch nach Rückkehr in die Normalität verbunden ist. Die COVID-19-Impfempfehlung ist daher für viele Menschen von hoher unmittelbarer

Relevanz; dies betrifft auch die Impfpfempfehlung für Kinder und Jugendliche. Im Folgenden wird dargestellt, was über die Bereitschaft der Eltern bekannt ist, ihr Kind bzw. ihre Kinder gegen COVID-19 impfen zu lassen.

In der aktuellen COSMO-Erhebung, einer Onlinestudie, die seit März 2020 von der Universität Erfurt u. a. mit Beteiligung des RKI durchgeführt wird, wurden Mitte Mai 2021⁴⁷ 1.000 Personen aus der deutschsprachigen Bevölkerung zu COVID-19 befragt. In der Stichprobe befanden sich 244 Eltern, die Angaben zu einer möglichen Impfung der eigenen Kinder machten. Etwa 65 % der in COSMO befragten Eltern würden ihre Kinder zwischen 12 und 17 Jahren (eher) impfen lassen, wenn die Impfung für Kinder zugelassen und von der STIKO empfohlen ist. Aus Sicht der Eltern sind die wichtigsten Gründe für eine Kinderimpfung deren Eigenschutz, die Möglichkeit, wieder am Alltag teilzunehmen und der Schutz anderer. Zu diesen Daten ist einschränkend zu sagen, dass es sich um eine Online-Erhebung mit eingeschränkter Repräsentativität handelt und die Stichprobe mit < 300 befragten Eltern relativ klein ist. Auch finden sich bei COSMO durchgängig niedrigere Werte für die Impfbereitschaft als bei der COVIMO-Studie, der telefonischen Repräsentativbefragung des RKI.⁴⁸ Es ist deshalb davon auszugehen, dass die Angaben der COSMO-Studie die tatsächliche Impfkzeptanz der Eltern sogar noch unterschätzen.

Die meisten internationalen Studien zum Thema Akzeptanz für eine Impfung von Kindern und Jugendlichen wurden vor Beginn der Impfkaktivitäten durchgeführt (März–Dezember 2020), sodass die Daten nur bedingt übertragbar sind. Die Angaben zur Impfbereitschaft der Eltern liegen zwischen etwa 38 und 69 %, ^{49–53} wobei sehr heterogene Studiendesigns verwendet wurden, sodass sich die Ergebnisse nur begrenzt miteinander vergleichen lassen. Auf Grundlage der Erkenntnisse aus den bisherigen Studien lässt sich ein Anteil von 50–70 % impfbereiter Eltern erwarten. Die tatsächliche Impfkzeptanz sowie die Umsetzung der Impfbereitschaft in Impfverhalten ist stark von der Entwicklung des Infektionsgeschehens, der Verfügbarkeit von Impfstoffdosen und der Begleitkommunikation zur Impfpfempfehlung selbst abhängig.

7. Impfpfempfehlung und Fazit

Nach Prüfung der Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit des mRNA-Impfstoffs Comirnaty (BioN-Tech/Pfizer) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren und Auswertungen der Daten zur Epidemiologie und zum Krankheitsbild von COVID-19 in dieser Altersgruppe hat die STIKO nach abschließender Risiko-Nutzen-Abwägung entschieden, zum jetzigen Zeitpunkt **keine allgemeine COVID-19-Impfpfempfehlung für 12–17-Jährige** auszusprechen.

Hingegen gibt die STIKO eine **Indikationsimpfpfempfehlung** zur Impfung gegen COVID-19 mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, die aufgrund von Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung haben. Folgende Vorerkrankungen wurden als Risikofaktoren identifiziert: Adipositas (> 97. Perzentile des BMI), angeborene oder erworbene Immundefizienz oder relevante Immunsuppression, angeborene zyanotische Herzfehler (O_2 -Ruheättigung < 80 %), schwere Herzinsuffizienz, schwere pulmonale Hypertonie, chronische Lungenerkrankungen mit anhaltender Einschränkung der Lungenfunktion, chronische Niereninsuffizienz, chronisch neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen, maligne Tumorerkrankungen, Trisomie 21, nicht ausreichend eingestellter Diabetes mellitus und syndromale Erkrankungen mit schwerer Beeinträchtigung.

Zusätzlich wird die Impfung Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren empfohlen, in deren Umfeld sich Angehörige oder andere Kontaktpersonen mit hoher Gefährdung für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die selbst nicht geimpft werden können oder bei denen der begründete Verdacht auf einen nicht ausreichenden Schutz nach Impfung besteht (z. B. Menschen unter immunsuppressiver Therapie).

Eine berufliche Indikation aufgrund eines arbeitsbedingt erhöhten Expositionsrisikos besteht für Jugendliche entsprechend den beruflichen Impfindikationsgruppen im Stufenplan.

Schließlich ist der Einsatz von Comirnaty bei Kindern und Jugendlichen ohne Vorerkrankungen nach ärztlicher Aufklärung und bei individuellem

Wunsch und Risikoakzeptanz des Kindes oder Jugendlichen bzw. der Sorgeberechtigten möglich.

Comirnaty hat in der Zulassungsstudie bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–15 Jahren eine hohe Effektivität zum Schutz vor COVID-19 gezeigt. Hinsichtlich der Sicherheit des Impfstoffs bestehen jedoch noch Wissenslücken, da die Nachbeobachtungszeit nach Impfung zu kurz und die Zahl der eingeschlossenen ProbandInnen zu gering war. Dies bedeutet, dass unerwünschte Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von weniger als 1 pro 100 verabreichten Impfstoffdosen auftreten, kaum erkannt werden können. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit in der Zulassungsstudie können auch ggf. häufigere, aber verzögert auftretende unerwünschte Ereignisse derzeit noch nicht ausgeschlossen werden.

Nach Einschätzung der STIKO sind Kinder nicht die Treiber des Pandemiegeschehens. Viele Kinder und Jugendliche infizieren sich asymptomatisch mit SARS-CoV-2 und wenn Kinder und Jugendliche ohne Vorerkrankungen erkranken, ist der COVID-19-Krankheitsverlauf meist mild. Hospitalisierungen und intensivmedizinische Behandlungen aufgrund von COVID-19 sind selten und bisher traten nur einzelne Todesfälle bei schwer Vorerkrankten auf. Die Krankheitslast von COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren ist mit der Krankheitslast von Influenza in dieser Altersgruppe vergleichbar. Ziel der Impfeempfehlung für Kinder und Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren ist die Prävention von schweren COVID-19-Verläufen und Todesfällen und die Verhinderung

der Transmission von SARS-CoV-2 an vulnerable Personen im Umfeld, die selber nicht durch eine Impfung geschützt werden können.

Der Nutzen der Impfung, schwere Erkrankungen und Todesfälle zu verhindern, ist in dieser Altersgruppe nicht allgemein gegeben. Es müssten etwa 100.000 12–17-jährige Kinder und Jugendliche geimpft werden, um einen einzigen COVID-19-bedingten Todesfall in dieser Altersgruppe zu verhindern ($number\ needed\ to\ vaccinate = 1 / (Inzidenz * Vakzineeffektivität)$).

In der aktuellen Lage müssen die weiterhin limitierten Impfstoffressourcen nutzbringend eingesetzt werden. Dies bedeutet, dass noch nicht geimpften gefährdeten Personen vorrangig ein Impfangebot gemacht werden sollte. Solange noch viele Erwachsene mit deutlich höherem Risiko ungeimpft sind, ist eine Umverteilung der Impfstoffe an gesunde Kinder und Jugendliche epidemiologisch und individualmedizinisch nicht sinnvoll. Eltern, Betreuungspersonen von Kindern und Jugendlichen, LehrerInnen und ErzieherInnen sollten das Impfangebot wahrnehmen.

Die STIKO spricht sich explizit dagegen aus, dass der Zugang zur Teilhabe an Bildung, Kultur und anderen Aktivitäten des sozialen Lebens vom Vorliegen einer Impfung abhängig gemacht wird.

Die STIKO wird neue Studiendaten und Daten zur Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19 in Deutschland fortlaufend auswerten und ihre Empfehlung ggf. anpassen.

Literatur

- 1 Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heining U, Kling K, et al. [Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfeempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung](#). *Epid Bull* 2021;16:3-78.
- 2 Parry HM, Bruton R, Stephens C, Brown K, Amirthalingam G, Hallis B, et al. [Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people](#). *medRxiv*. 2021.

- 3 Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A, et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179:1029-46.
- 4 Ward H, Cooke G, Atchison CJ, Whitaker M, Elliott J, Moshe M, et al. Declining prevalence of antibody positivity to SARS-CoV-2: a community study of 365,000 adults. *MedRxiv.* 2020.
- 5 Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet.* 2020;396(10250):535-44.
- 6 Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2020:archdischild-2020-320972.
- 7 Sekine T, Perez-Potti A, 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;183(1):158-68. e14.
- 8 Bilich T, Nelde A, Heitmann JS, Maringer Y, Roerden M, Bauer J, et al. T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides mediating long-term immune responses in COVID-19 convalescent individuals. *Sci Transl Med.* 2021;13(590).
- 9 Low JS, Vaqueirinho D, Mele F, Foglierini M, Jerak J, Perotti M, et al. Clonal analysis of immunodominance and cross-reactivity of the CD4 T cell response to SARS-CoV-2. *Science.* 2021.
- 10 Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Faliti C, Ramirez SI, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. *BioRxiv.* 2020.
- 11 Yao L, Wang G-L, Shen Y, Wang Z-Y, Zhan B-D, Duan L-J, et al. Persistence of Antibody and Cellular Immune Responses in COVID-19 patients over Nine Months after Infection. *The Journal of Infectious Diseases.* 2021.
- 12 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.
- 13 Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *NPJ vaccines.* 2020;5(1):1-6.
- 14 van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature.* 2020;586(7830):578-82.
- 15 Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med.* 2021;27(2):270-8.
- 16 Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science.* 2021.
- 17 Neidleman J, Luo X, McGregor M, Xie G, Murray V, Greene WC, et al. mRNA vaccine-induced SARS-CoV-2-specific T cells recognize B. 1.1. 7 and B. 1.351 variants but differ in longevity and homing properties depending on prior infection status. *Als Preprint vom 12.05.2021 verfügbar unter <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.12.443888v1.abstract> (zuletzt aufgesucht am 31.05.2021).* *bioRxiv.* 2021.
- 18 Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. *Science immunology.* 2021;6(58).
- 19 Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres G, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics.* 2021;175(2):143-56.
- 20 Galow L, Haag L, Kahre E, Blankenburg J, Dalpke AH, Lück C, et al. Lower household transmission rates of SARS-CoV-2 from children compared to adults. *J Infect.*
- 21 Schoeps A, Hoffmann D, Tamm C, Vollmer B, Haag S, Kaffenberger T, et al. COVID-19 transmission in educational institutions August to December 2020 in Germany: a study of index cases and close contact cohorts. *medRxiv.* 2021:2021.02.04.21250670.
- 22 Armann JP, Kirsten C, Galow L, Kahre E, Haag L, Dalpke A, et al. SARS-CoV-2 transmissions in students and teachers: seroprevalence follow-up study in a German secondary school in November and December 2020. *BMJ paediatrics open.* 2021;5(1).
- 23 Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanasa M, Lancelli 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.

- 24 Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021;40(4):e137-e45.
- 25 Clift AK, Coupland CA, 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021;5(5):e12-e3.
- 29 Ahmed H, Patel K, Greenwood D, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and Meta-Analysis of follow-up studies. *medRxiv*. 2020:2020.04.16.20067975.
- 30 Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI). Aktuelle Ergebnisse der Datensammlung von Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) Fällen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. <https://dgpi.de/pims-survey-update/> (zuletzt aufgesucht am 17.05.2021) 2021
- 31 Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527.
- 32 Vasileios Nittas MP. Literature Screening Report: Long COVID: Evolving Definitions, Burden of Disease and Socio-Economic Consequences. *Swiss School of Public Health*. 2021.
- 33 Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on Long Covid in children. *Acta Paediatr*. 2021.
- 34 Statistics OfN. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021,. *UK Statistical bulletin*. 2021(21 April 2021).
- 35 Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021;110(3):914-21.
- 36 Blankenburg J, Wekenborg MK, Reichert J, Kirsten C, Kahre E, Haag L, et al. Mental health of Adolescents in the Pandemic: Long-COVID19 or Long-Pandemic Syndrome? *medRxiv*. 2021:2021.05.11.21257037.
- 37 Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI). Aktuelle Ergebnisse der DGPI-Datensammlung von stationären COVID-19 Fällen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. <https://dgpi.de/covid-19-survey-update/> (zuletzt aufgesucht am 17.05.2021) 2021
- 38 Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH). Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH) Hospitalisierung und Sterblichkeit von COVID-19 bei Kindern in Deutschland <https://dgpi.de/stellungnahme-dgpi-dgkh-hospitalisierung-und-sterblichkeit-von-covid-19-bei-kindern-in-deutschland-18-04-2021/> (zuletzt aufgesucht am 17.05.2021) 2021
- 39 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.
- 40 Armann JP, Unrath M, Kirsten C, Lück 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. 2020.
- 41 Hommes F, van Loon W, Thielecke M, Abramovich I, Lieber S, Hammerich R, et al. SARS-CoV-2 Infection, Risk Perception, Behaviour and Preventive Measures at Schools in Berlin, Germany, during the Early Post-Lockdown Phase: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2739.
- 42 Robert Koch Institut. Serologische Untersuchungen von Blutspenden auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 (SeBluCo-Studie) 2020 [2020].
- 43 Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021.
- 44 Norwegian Medicines Agency. Reports of suspected adverse reactions to COVID-19 vaccines as of 27 April 2021. Online verfügbar unter <https://lege-middelverket.no/nyheter/reports-of-suspected-ad->

[verse-reactions-to-covid-19-vaccines-as-of-27-april-2021](#) (zuletzt aufgesucht am 28.05.2021) 2021

- 45 Scholz S WM, Weidemann F, Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Harder T, Karch A, Lange B, Kuhlmann A, Jäger V, Wichmann O. Einfluss von Impfungen und Kontaktreduktionen auf die dritte Welle der SARS-CoV-2-Pandemie und perspektivische Rückkehr zu prä-pandemischem Kontaktverhalten. *Epid Bull* 2021;13:3-22 | 2021.
- 46 Robert Koch Institut. Strategiepapiere zu Control-COVID. ControlCOVID – Optionen und Perspektiven für die stufenweise Rücknahme von Maßnahmen bis Anfang September 2021 im Kontext der Impfkampagne. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html (zuletzt aufgesucht am 02.06.2021) 2021
- 47 Betsch C, Korn L, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 43 [Data set]. *PsychArchives*. 2021.
- 48 Schmid-Küpke N, Neufeind J, Siedler A, Wichmann O. COVIMO-Studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland: Robert Koch-Institut; 2021. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/covimo_studie_Ergebnisse.html (zuletzt aufgesucht am 31.05.2021).
- 49 Akarsu B, Canbay Özdemir D, Ayhan Baser D, Aksoy H, Fidancı İ, Cankurtaran M. While studies on COVID-19 vaccine is ongoing, the public's thoughts and attitudes to the future COVID-19 vaccine. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):e13891.
- 50 Skjefte M, Ngirbabul M, Akeju O, Escudero D, Hernandez-Diaz S, Wyszynski DF, et al. COVID-19 vaccine acceptance among pregnant women and mothers of young children: results of a survey in 16 countries. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(2):197-211.
- 51 Goldman RD, Yan TD, Seiler M, Cotanda CP, Brown JC, Klein EJ, et al. Caregiver willingness to vaccinate their children against COVID-19: Cross sectional survey. *Vaccine*. 2020;38(48):7668-73.
- 52 Montalti M, Rallo F, Guaraldi F, Bartoli L, Po G, Stillo M, et al. Would Parents Get Their Children Vaccinated Against SARS-CoV-2? Rate and Predictors of Vaccine Hesitancy According to a Survey over 5000 Families from Bologna, Italy. *Vaccines*. 2021;9(4):366.
- 53 Bell S, Clarke R, Mounier-Jack S, Walker JL, Paterson P. Parents' and guardians' views on the acceptability of a future COVID-19 vaccine: A multi-methods study in England. *Vaccine*. 2020;38(49):7789-98.

Autorinnen und Autoren

AutorInnen der AG COVID-19 der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut und weitere KoautorInnen:

^{a)} Dr. Sabine Vygen-Bonnet | ^{a)} Dr. Judith Koch | ^{e)} Prof. Dr. Reinhard Berner | ^{b)} Prof. Dr. Christian Bogdan | ^{a)} Dr. Thomas Harder | ^{b)} Prof. Dr. Ulrich Heiningner | ^{b)} Prof. Dr. Eva Hummers | ^{b)} Dr. Martina Littmann | ^{b)} Prof. Dr. Joerg Meerpohl | ^{b)} Prof. Dr. Thomas Mertens | ^{c)} Dr. Heidi Meyer | ^{a)} Julia Neufeind | ^{a)} Nora Schmid-Küpke | ^{a)} Stefan Scholz | ^{b)} Dr. Martin Terhardt | ^{b)} Prof. Dr. Klaus Überla | ^{b)} Prof. Dr. Marianne van der Sande | ^{a)} Maria Waize | ^{a)} PD Dr. Ole Wichmann | ^{b)} Prof. Dr. Dr. Sabine Wicker | ^{b)} Dipl.-Med. Gudrun Widders | ^{b)} Prof. Dr. Ursula Wiedermann | ^{d)} Prof. Dr. Verina Wild | ^{b)} Prof. Dr. Fred Zepp | ^{b)} Prof. Dr. Rüdiger von Kries

^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention

^{b)} Mitglied der STIKO

^{c)} Paul-Ehrlich-Institut

^{d)} Universität Augsburg, Medizinische Fakultät, Ethik der Medizin

^{e)} Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Uniklinikum Dresden

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Vygen-Bonnet S, Koch J, Berner R, Bogdan C, Harder T, Heiningner U, Hummers E, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Neufeind J, Schmid-Küpke N, Scholz S, Terhardt M, Überla K, van der Sande M, Waize M, Wichmann O, Wicker S, Widders G, Wiedermann U, Wild V, Zepp F, von Kries R: Beschluss der STIKO zur 6. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2021;23:3-32 | DOI 10.25646/8596

Interessenkonflikt

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

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut Beschluss der STIKO zu Lieferengpässen von Impfstoffen

Empfehlung

Seit Oktober 2015 informiert das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) auf seinen Internetseiten über Lieferengpässe von Impfstoffen sowie die voraussichtliche Dauer der Nicht-Verfügbarkeit (www.pei.de/lieferengpaesse). Diese Informationen beruhen auf Mitteilungen der pharmazeutischen Unternehmen, die einen Lieferengpass melden, sobald die Lieferkette für die Auslieferung eines Impfstoffes für einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen unterbrochen ist. Sollten statt des vom Lieferengpass betroffenen Impfstoffes einer oder mehrere andere Impfstoffe mit vergleichbarer Zusammensetzung verfügbar sein, werden diese vom PEI entsprechend auf der Internetseite gelistet.

Ist kein für die jeweilige Indikation und das Alter zugelassener Impfstoff mit vergleichbarer Antigenzusammensetzung verfügbar, gibt die Ständige Impfkommission (STIKO) Empfehlungen, wie alternativ – unter Verwendung anderer verfügbarer Impfstoffe – ein Impfschutz sichergestellt werden kann (s. u.). Auch wenn es keine unzulässig großen Impfabstände gibt und jede Impfung zählt, ist aus Sicht der STIKO die zeitgerechte Immunisierung entsprechend den Empfehlungen – gerade im Säuglings- und Kleinkindalter – zu bevorzugen. Dies gilt auch für die Grippeimpfung, bei der ein Impfschutz idealerweise vor Beginn der Saison erreicht werden sollte. Auffrischimpfungen können ggf. bei vollständiger Grundimmunisierung verschoben werden, da die von der STIKO empfohlenen Zeitintervalle für Auffrischimpfungen eine gewisse Flexibilität erlauben.

Die STIKO hat nachfolgende Empfehlungen in [Tabelle 1](#) für die häufigsten bzw. relevantesten Lieferengpässe entwickelt, in denen kein alternativer Impfstoff mit vergleichbarer Zusammensetzung zur Verfügung steht. Die alternative Empfehlung

soll zur Anwendung kommen, sobald auf den o. g. Internetseiten des PEI über einen Lieferengpass der ursprünglich empfohlenen Impfung informiert wird. Eine Abfrage in mehreren regionalen Lieferapotheken kann dabei klären, ob trotz des vom PEI deklarierten Lieferengpasses ggf. regional noch Restbestände dieses Impfstoffes verfügbar sind. Für die Anwendung der alternativen Empfehlung ist die Information auf den Internetseiten des PEI maßgeblich; ergänzend hierzu informiert die STIKO auf ihren Internetseiten (www.stiko.de → Lieferengpässe). Die alternative Empfehlung verliert ihre Gültigkeit, sobald das PEI die Feststellung des Lieferengpasses auf seiner o. g. Internetseite wieder aufhebt. Ergänzend nimmt auch die STIKO den Hinweis der Anwendbarkeit der alternativen Empfehlung von ihrer Internetseite.

Begründungstext

Der Lieferengpass eines Impfstoffes ist durch das PEI definiert und wird durch Mitteilung des PEI festgestellt.^{1,2} Nicht jeder Lieferengpass führt dabei zwangsläufig zu einem bundesweiten Versorgungsengpass. Häufig reicht die bereits auf dem Markt befindliche Menge des betroffenen Impfstoffs und die von alternativen Impfstoffen mit der gleichen Indikation aus, um den Lieferengpass zu überbrücken. Seit Oktober 2015 informiert das PEI auf seinen Internetseiten über Lieferengpässe und die voraussichtliche Dauer der Nicht-Verfügbarkeit. Sollten statt des vom Lieferengpass betroffenen Impfstoffes einer oder mehrere andere Impfstoffe mit vergleichbarer Zusammensetzung verfügbar sein, werden diese vom PEI auf der Internetseite gelistet.

Ist kein für die jeweilige Indikation und das Alter zugelassener Impfstoff mit vergleichbarer Antigenzusammensetzung verfügbar, gibt die STIKO Empfehlungen, die dabei helfen sollen, im Falle einer

Impfung gegen ^{a)}	Vom Lieferengpass betroffener empfohlener Impfstoff ^{a)}	Empfohlene Alternative(n) ^{b)}
Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Hib, HepB	Hexavalenter Impfstoff (DTaP-IPV-Hib-HepB)	Pentavalenter Impfstoff (DTaP-IPV-Hib) plus HepB-Einzelimpfstoff <i>Alternativ:</i> DTaP-Impfstoff plus IPV-, Hib- und HepB-Einzelimpfstoff
HepA, HepB	Kombinationsimpfstoff HepA+B	HepA-Einzelimpfstoff plus HepB-Einzelimpfstoff
HepB	HepB-Einzelimpfstoff	Kombinationsimpfstoff HepA+B
Herpes zoster	Adjuvantierter Herpes-zoster-Totimpfstoff	Keine Alternative (Verschiebung des Impftermins)
Hib	Hib-Einzelimpfstoff	Keine Alternative ^{c)} (Verschiebung des Impftermins)
Influenza (als Standardimpfung für Personen ≥60 Jahre)	Inaktivierter, quadrivalenter Influenza-Hochdosisimpfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination	Inaktivierte, quadrivalente Influenza-Impfstoffe (Zellkultur-basierte, Splitvirus-, Subunit-, rekombinante und adjuvantierte Impfstoffe)
Masern, Mumps, Röteln	MMR-Kombinationsimpfstoff	MMR-V-Kombinationsimpfstoff ^{d)}
Masern, Mumps, Röteln, Varizellen	MMR-V-Kombinationsimpfstoff	MMR-Kombinationsimpfstoff plus Varizellen-Einzelimpfstoff
Pneumokokken	23-valenter Polysaccharid-Impfstoff	Keine Alternative ^{e)} (Verschiebung des Impftermins)
Tetanus, Diphtherie, Pertussis	Tdap-/Tdap-Kombinationsimpfstoff	Tdap-IPV-Kombinationsimpfstoff

Tab. 1 | Alternativ empfohlene Impfstoffe bei Lieferengpässen

^{a)} entsprechend des Impfkaltenders (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Tab. 1, Empfehlungen zu Standardimpfungen des Erwachsenenalters sowie zu Indikations- und Auffrischimpfungen für alle Altersgruppen in Tab. 2, Postexpositionelle Impfungen in Tab. 5 bzw. Altersabhängige Empfehlungen zur Durchführung von Nachholimpfungen in Tab. 9A–E ([Epid Bull 34/2020](#))

^{b)} unter Beachtung von Zulassungsbeschränkungen gemäß Fachinformationen

^{c)} gilt nicht für Personen < 5 Jahre, hier kann als Alternative DTaP-IPV-Hib oder DTaP-IPV-Hib-HepB verwendet werden

^{d)} zu beachten ist das bei Kindern < 5 Jahre leicht erhöhte Risiko von Fieberkrämpfen 5 bis 12 Tage nach der erstmaligen Gabe des kombinierten MMR-V-Impfstoffs (siehe [Epid Bull 30/2012](#)); die STIKO schätzt dieses leicht erhöhte Risiko bei einem Lieferengpass gegenüber einer zeitgerechten MMR-Immunsierung jedoch als nachgeordnet ein

^{e)} Wegen der breiteren Abdeckung von Pneumokokken-Serotypen ist es nicht sinnvoll, den 23-valenten Polysaccharidimpfstoff durch einen anderen, niedrigervalenten Pneumokokkenimpfstoff zu ersetzen; bei eingeschränkter Verfügbarkeit sollten noch vorhandene Impfstoffdosen prioritär für folgende Personengruppen verwendet werden: Patienten mit Immundefizienz (zur Komplettierung der sequenziellen Impfung); Senioren ≥ 70 Jahre; Patienten mit chronischen Erkrankungen des Herzens und der Atmungsorgane

Abkürzungen: Diphtherie: D bzw. d (je nach Antigengehalt); *Haemophilus influenzae* Typ b: Hib; Hepatitis A: HepA; Hepatitis B: HepB; Masern-Mumps-Röteln: MMR; Pertussis: aP bzw. ap (je nach Antigengehalt); Poliomyelitis: IPV; Tetanus: T; Varizellen: V

kompletten Nichtverfügbarkeit des Impfstoffes der impfenden Ärzteschaft frühzeitig die besten Ersatzalternativen aufzuzeigen. Tabelle 2 listet die relevantesten Impfstoff-Lieferengpässe in Deutschland bzw. eine Begründung für die Notwendigkeit einer permanenten Alternativempfehlung. Die Anzahl der Lieferengpässe basieren auf Meldungen ans PEI aus den Jahren 2016–2020.³

Die vom Lieferengpass betroffenen und in der Empfehlung genannten Impfungen beziehen sich auf empfohlene Impfungen entsprechend dem Impfkaltender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Tab. 1, auf Empfehlungen zu Standardimpfungen des Erwachsenenalters sowie zu Indikations- und Auffrischimpfungen für alle Altersgruppen in Tab. 2, auf

postexpositionelle Impfungen in Tab. 5 bzw. auf altersabhängige Empfehlungen zur Durchführung von Nachholimpfungen in Tab. 9A–E ([Epid Bull 34/2020](#)). Auch hier sind mögliche Zulassungsbeschränkungen gemäß der jeweiligen Fachinformation zu beachten. Die jeweilige alternative Empfehlung soll zur Anwendung kommen, sobald auf den Internetseiten des PEI (www.pei.de/lieferengpaesse) über einen Lieferengpass der ursprünglich empfohlenen Impfung informiert wird. Eine Abfrage in mehreren regionalen Lieferapotheken kann dabei klären, ob trotz vom PEI deklariertem Lieferengpass ggf. regional noch Restbestände dieses Impfstoffes verfügbar sind. Für die Anwendung der alternativen Empfehlung ist die Information auf den Internetseiten des PEI maßgeblich. Hier erfolgt ebenfalls eine Verlinkung der gelisteten Lieferengpässe mit

den STIKO-Empfehlungen, so dass auch von dieser Seite rasch einsehbar wird, welche Empfehlungen der STIKO zu beachten sind. Die alternative Empfehlung verliert ihre Gültigkeit, sobald das PEI die Feststellung des Lieferengpasses auf seiner o.g. Internetseite wieder aufhebt.

Dem Aufzeigen von verlässlichen alternativen Strategien kommt ein hoher Stellenwert zu, da durch Lieferengpässe bedingtes, ggf. über Monate andauerndes Verschieben von Impfterminen bzw. bestehenden Unsicherheiten in Bezug auf die Wiederver-

Impfstoff	Begründung für permanente Alternativempfehlung
Hexavalenter Impfstoff (DTaP-IPV-Hib-HepB)	Zeitgerechte Grundimmunisierung im Säuglingsalter
Kombinationsimpfstoff HepA+B	Berufliche Indikation
HepB-Einzelimpfstoff	12 Lieferengpässe (2016–20) ^{a)}
Herpes-zoster-Totimpfstoff	12 Lieferengpässe (2016–20) ^{a)}
Hib-Einzelimpfstoff	Bezug nur über Parallelimport ^{b)}
Impfstoff gegen Influenza mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination	Sondersituation: Abverkauf von saisonalem Influenza-Impfstoff
MMR-Kombinationsimpfstoff	Masernschutzgesetz, WHO-Ziel der Masern- und Rötelnelimination
MMR-V-Kombinationsimpfstoff	7 Lieferengpässe (2016–20) ^{a)}
23-valenter Polysaccharid-Impfstoff	7 Lieferengpässe (2016–20) ^{a)}
Tdap-/Tdap-Kombinationsimpfstoff	Zeitgerechte Auffrischimpfung für Kinder, Jugendliche und Schwangere

Tab. 2 | Auflistung der relevantesten Impfstoff-Lieferengpässe in Deutschland bzw. Begründung für die Notwendigkeit einer permanenten Alternativempfehlung

^{a)} Häufigkeit des Lieferengpasses basierend auf Meldungen ans PEI 2016–2020, nach PEI-Kategorie 2/3 (Kategorie 2: Produkt nicht lieferbar, aber Alternativimpfstoff vorhanden; Kategorie 3: Produkt nicht lieferbar, kein Alternativimpfstoff lieferbar)

^{b)} Parallelimport (entsprechend PEI-Definition): vom Arzneimittelimporteur aus einem anderen EU-/EWR-Mitgliedsstaat importiertes, auch in Deutschland zugelassenes und dem deutschen entsprechendes Arzneimittel; in der Regel ist die Stückzahl an Arzneimitteln, die über den Parallelimport in Deutschland in Verkehr gebracht werden, nicht geeignet, um die Grundversorgung der Bevölkerung in Deutschland mit einem Arzneimittel dauerhaft sicherzustellen.

Abkürzungen: Diphtherie: D bzw. d (je nach Antigengehalt); *Haemophilus influenzae* Typ b: Hib; Hepatitis A: HepA; Hepatitis B: HepB; Masern-Mumps-Röteln: MMR; Pertussis: aP bzw. ap (je nach Antigengehalt); Poliomyelitis: IPV; Tetanus: T; Varizellen: V

fügbarkeit der Impfstoffe die Akzeptanz und möglicherweise auch die Inanspruchnahme der Impfung beeinträchtigt werden können. Insbesondere bei der Grundimmunisierung im Säuglings- und Kleinkindalter führt ein Verschieben von Impfterminen aufgrund nicht verfügbarer Impfstoffe rasch zum Entstehen von Impflücken.

Kombinationsimpfstoffe gegen Diphtherie (D), Tetanus (T), Poliomyelitis (IPV), *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib), Pertussis (aP) und Hepatitis B (HepB)

Um die Zahl der Injektionen gering zu halten, empfiehlt die STIKO die Verwendung von Kombinationsimpfstoffen. Für die im Säuglingsalter empfohlene Grundimmunisierung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, *Haemophilus influenzae* Typ b, Poliomyelitis und Hepatitis B sind Sechsfach-Kombinationsimpfstoffe (DTaP-IPV-Hib-HepB) zugelassen. Entsprechend der Angaben der Hersteller reichten die Produktionskapazitäten wiederholt nicht aus, die weltweit gestiegene Nachfrage für Impfstoffe mit Pertussis-Antigenen zu erfüllen. Dies führte zu wiederholten Lieferengpässen seit 2015. Da eine Erweiterung der Produktionskapazitäten mehrere Jahre in Anspruch nehmen wird, ist damit zu rechnen, dass es weiterhin zu Liefer-schwierigkeiten kommen wird.⁴ Wenn keine Sechsfach-Kombinationsimpfstoffe verfügbar sind, sollen entsprechend zugelassene und unter Beachtung der jeweiligen Fachinformation niedrigervalente Kombinationsimpfstoffe (DTaP-IPV-Hib oder DTaP) zusammen mit komplementären Einzelimpfstoffen (DTaP-IPV-Hib plus HepB oder DTaP plus IPV plus Hib plus HepB) angewendet werden. Bei den ebenfalls für diese Indikation zugelassenen niedrigervalenten Impfstoffen in Kombination mit entsprechenden Einzelimpfstoffen gibt es keine Hinweise darauf, dass die gemeinsame Verwendung dieser alternativen Impfstoffe in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit dem höhervalenten Kombinationsimpfstoff gegenüber unterlegen ist. Es kann also davon ausgegangen werden, dass hier ein gleichartiges Risiko-Nutzen-Verhältnis vorliegt.

Kombinationsimpfstoffe gegen Hepatitis A+B

Besteht für den Hepatitis A-(HepA-) und Hepatitis B-(HepB-)Impfstoff ein Lieferengpass, soll in diesem Fall auf die Verwendung von zwei Einzel-

impfstoffen (HepA-Impfstoff plus HepB-Impfstoff) unter Beachtung der jeweiligen Fachinformation ausgewichen werden. Bei den ebenfalls für diese Indikation zugelassenen Einzelimpfstoffen gibt es keine Hinweise darauf, dass die gemeinsame Verwendung dieser alternativen Impfstoffe in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit dem Kombinationsimpfstoff gegenüber unterlegen ist. Es kann also davon ausgegangen werden, dass hier ein gleichartiges Risiko-Nutzen-Verhältnis vorliegt.

Hepatitis B-Einzelimpfstoffe

Ein Schutz vor Hepatitis B kann auch in Kombination mit einer Immunisierung gegen Hepatitis A erreicht werden, hierfür stehen verschiedene Kombinationsimpfstoffe zur Verfügung. Bei Nichtverfügbarkeit von HepB-Einzelimpfstoffen kann daher eine notwendige HepB-Impfung unter Beachtung der Fachinformation auch mit einem Kombinationsimpfstoff gegen HepA+B erfolgen. Bei den ebenfalls für diese Indikation zugelassenen Kombinationsimpfstoffen gibt es keine Hinweise darauf, dass die Verwendung dieser alternativen Impfstoffe in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit der Verwendung des Einzelimpfstoffes gegenüber unterlegen ist. Es kann also davon ausgegangen werden, dass hier ein gleichartiges Risiko-Nutzen-Verhältnis vorliegt.

Monovalenter Haemophilus influenzae Typ b-Impfstoff (Hib)

Monovalenter Hib-Impfstoff kann in Deutschland gegenwärtig nur als Parallelimport aus dem Ausland bezogen werden. Für Kinder < 5 Jahren mit einer Indikationsimpfempfehlung aufgrund einer anatomischen oder funktionellen Asplenie (z. B. Sichelzellanämie) ist als Alternative die Gabe von DTaP-IPV-Hib oder DTaP-IPV-Hib-HepB möglich. Aufgrund des höheren Diphtherie-Toxoid-Gehalts von 20 I.E. sollte eine Gabe bei Personen ≥ 5 Jahren vermieden werden. Daher empfiehlt die STIKO im Falle eines Lieferengpasses von monovalentem Hib-Impfstoff bei Personen ≥ 5 Jahren im Rahmen einer Indikationsimpfempfehlung aufgrund von anatomischer oder funktioneller Asplenie derzeit **keinen Alternativimpfstoff**, sondern stattdessen das Verschieben des Impftermins. Um dieser Personengruppe einen zeitgerechten und dringend notwendigen Impfschutz zu ermöglichen, hält die STIKO

die Wiederaufnahme der Vermarktung in Deutschland für dringend notwendig.

Herpes-zoster-Totimpfstoff

Seit Dezember 2018 empfiehlt die STIKO die allgemeine Anwendung des adjuvantierten Herpes-zoster-subunit-(HZ/su-)Totimpfstoffes als Standardimpfung für Personen ≥ 60 Jahren sowie für Personen ≥ 50 Jahren mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit.⁵ Im Falle eines Lieferengpasses des Herpes-zoster-Totimpfstoffes empfiehlt die STIKO derzeit **keinen Alternativimpfstoff**, sondern stattdessen das Verschieben des Impftermins. Dies erfolgt vor dem Hintergrund, dass der gegenwärtig zugelassene Herpes-zoster-Lebendimpfstoff von der STIKO aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit und seiner begrenzten Wirkdauer nicht als Standardimpfung empfohlen wird.⁶

Inaktivierter quadrivalenter Influenza-Hochdosisimpfstoff

Bei Grippeimpfstoffen besteht anders als bei den meisten Lieferengpässen anderer Impfstoffe die zusätzliche Problematik, dass ein Lieferengpass bei einem Grippeimpfstoff unter Umständen nicht mehr durch einen anderen Impfstoff ausgeglichen werden kann. Die von den Herstellern jeweils für den Markt bereitgestellten Mengen und die fehlende Möglichkeit einer nachträglichen Mengenaufstockung setzen einem Ausweichen auf einen anderen Impfstoff Grenzen.

Seit Januar 2021 empfiehlt die STIKO allen Personen im Alter von ≥ 60 Jahren im Herbst eine jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza mit einem inaktivierten, quadrivalenten Influenza-Hochdosisimpfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination. Im Vergleich zu konventionellen Influenza-Impfstoffen wurde für den Influenza-Hochdosisimpfstoff eine geringfügige, aber signifikante Überlegenheit der Impfeffektivität bei älteren Menschen nachgewiesen. Aufgrund der Häufigkeit und Schwere von Influenza-Infektionen in der älteren Bevölkerung zeigen mathematische Modellberechnungen, dass auch bei einer nur geringfügig höheren Impfeffektivität eine relevante Anzahl an Influenza-bedingten Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Todesfällen zusätzlich verhindert

werden kann.⁷ Kommt es zu einem Lieferengpass, so sollte von Influenza-Hochdosisimpfstoffen auf inaktivierte, quadrivalente Influenza-Impfstoffe zurückgegriffen werden – dies schließt Zellkultur-basierte, Splitvirus-, Subunit-, rekombinante und adjuvantierete Impfstoffe ein (unter Beachtung von Zulassungsbeschränkungen für bestimmte Personengruppen gemäß Fachinformationen). Somit kann im Falle eines Lieferengpasses von quadrivalentem Influenza-Hochdosisimpfstoff sichergestellt werden, dass selbst bei der Verwendung von konventionellen quadrivalenten Impfstoffen für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren eine – wenn auch leicht niedrigere – Schutzwirkung erzielt werden kann. Insbesondere für die Indikationsgruppe der Senioren ist ein Impfschutz gegen Influenza wesentlich, damit schwere Verläufe, auch im Hinblick auf Hospitalisierungs- oder Todesfälle, vermieden werden können.

Masern-Mumps-Röteln-(MMR-)Kombinationsimpfstoffe

Die Europäische Region der Weltgesundheitsorganisation (WHO-EURO) verfolgt das Ziel, die Masern und Röteln zu eliminieren, daher ist es auch im Falle eines Lieferengpasses von hoher Priorität, die Möglichkeit einer zeitgerechten MMR-Impfung aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus gilt seit dem 1. März 2020 in Deutschland das Masernschutzgesetz, aufgrund dessen alle Kinder ab dem vollendeten ersten Lebensjahr bei Eintritt in Kita oder Schule sowie alle nach 1970 geborenen Personen, die in einer Gemeinschaftseinrichtung oder medizinischen Einrichtung tätig sind oder in eine Gemeinschaftsunterkunft aufgenommen werden, einen Masernimpfschutz bzw. -immunität nachweisen müssen (§ 20 Infektionsschutzgesetz (IfSG)). Besteht für den MMR-Kombinationsimpfstoff ein Lieferengpass, so wird von der STIKO empfohlen, auf den Kombinationsimpfstoff mit der zusätzlichen Antigenkomponente gegen Varizellen (MMR-V) auszuweichen. Aufgrund eines leicht erhöhten Risikos von Fieberkrämpfen bei Kindern < 5 Jahre 5–12 Tage nach Erstgabe des kombinierten MMR-V-Impfstoffs im Vergleich zur Applikation des MMR+V-Impfstoffs, empfiehlt die STIKO bei Erstapplikation die simultane Gabe von Varizellen-Impfstoff und MMR-Impfstoff bevorzugt an verschiedenen Körperstellen.⁸ Im Falle eines Lieferengpasses von MMR-Kombinationsimpfstoff fällt aus Sicht der

STIKO die Nutzen-Risiko-Bewertung trotz des geringfügig erhöhten Risikos für Fieberkrämpfe positiv zugunsten einer zeitgerechten Impfung mit MMR-V-Impfstoff aus.

Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-(MMR-V-)

Kombinationsimpfstoffe

Besteht für den MMR-V-Kombinationsimpfstoff ein Lieferengpass, so wird von der STIKO empfohlen, auf einen MMR-Kombinationsimpfstoff zusammen mit der Gabe eines Einzelimpfstoffs Varizellen auszuweichen. Bei den ebenfalls für diese Indikation zugelassenen MMR-Impfstoffen in Kombination mit entsprechendem Varizellen-Einzelimpfstoff gibt es keine Hinweise darauf, dass die gemeinsame Verwendung dieser alternativen Impfstoffe in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit dem höherwertigen Kombinationsimpfstoff gegenüber unterlegen ist. Es kann also davon ausgegangen werden, dass hier ein gleichartiges Risiko-Nutzen-Verhältnis vorliegt.

23-valenter Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23)

gegen Pneumokokken

Die STIKO empfiehlt als Standardimpfung für Senioren ≥ 60 Jahren aufgrund der breiteren Serotypenabdeckung die Impfung mit PPSV23. Eine alleinige Impfung mit 13-valentem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV13) für Senioren ist aus Sicht der STIKO nicht sinnvoll. Die Begründung hierfür wurde in [Epid Bull 36/2016](#) ausführlich dargestellt.⁹ Nach Einführung der Standardimpfung für Säuglinge (2006) zeigte sich eine deutliche Abnahme von invasiven Pneumokokkenerkrankungen, die durch die im PCV13 enthaltenen Serotypen ausgelöst werden, sowohl in der Altersgruppe der geimpften Säuglinge und Kleinkinder als auch in allen anderen Altersgruppen. Invasive Pneumokokkenerkrankungen durch die in PCV13 enthaltenen Serotypen treten in Deutschland daher auch bei Senioren kaum noch auf. In PPSV23 sind zusätzliche Serotypen enthalten. Deshalb **empfiehlt die STIKO** für diese Altersgruppe nicht, im Falle eines Lieferengpasses auf einen niedrigervalenten Pneumokokken-Impfstoff (PCV13) auszuweichen, sondern **auf die Wiederverfügbarkeit von PPSV23 zu warten.**

Die Verwendung von PPSV23 wird darüber hinaus für bestimmte Risikogruppen empfohlen (siehe

ausführlich hierzu [Epid Bull 37/2016](#)).¹⁰ Jugendliche (≥ 16 Jahre) und Erwachsene, die zu den in den STIKO-Empfehlungen genannten Risikogruppen gehören, erhalten PPSV23. Kinder und Jugendliche im Alter von 2–15 Jahren mit chronischen Krankheiten erhalten eine sequenzielle Impfung, die mit PCV13 eingeleitet und nach 6–12 Monaten mit PPSV23 komplettiert wird. Eine sequenzielle Impfung mit beiden Impfstoffen ist ebenfalls für erwachsene Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten bzw. Immunsuppression und Personen mit anatomischen und Fremdkörper-assoziierten Risiken für eine Pneumokokken-Meningitis empfohlen. PCV13 soll bei der sequenziellen Impfung ein besseres Ansprechen des Immunsystems gewähren. Die alleinige Impfung mit PCV13 ist aber aufgrund der unzureichenden Serotypenabdeckung nicht sinnvoll. Darum soll der Impfschutz mit PPSV23 verbreitert werden. Die Immunantwort gegen die Serotypen, die in beiden Impfstoffen enthalten sind, wird so durch PPSV23 geboostert. Aus diesem Grund empfiehlt die STIKO im Falle eines Lieferengpasses von PPSV23 derzeit **keinen Alternativimpfstoff**, sondern stattdessen den Impftermin zu verschieben.

Tetanus-Diphtherie-Pertussis(Tdap-/Tdap)-Kombinationsimpfstoff

Wie bereits bei den Sechsfach-Kombinationsimpfstoffen für DTaP-IPV-Hib-HepB beschrieben, kann es auch beim Tdap- bzw. Tdap-Kombinationsimpfstoff aufgrund der weltweit gestiegenen Nachfrage nach Impfstoffen mit azellulärer Pertussis-Komponente wiederholt zu Lieferengpässen kommen. Die STIKO empfiehlt, in diesem Fall unter Beachtung der jeweiligen Fachinformation auf verfügbare höhervalente Kombinationsimpfstoffe mit Polio-Komponente (Tdap-IPV) auszuweichen, die dann oftmals noch wegen geringerer Nachfrage verfügbar sind. Bei den ebenfalls für diese Indikation zugelassenen höhervalenten Impfstoffen gibt es keine Hinweise darauf, dass die Verwendung dieser alternativen Impfstoffe in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit dem niedrigervalenten Kombinationsimpfstoff gegenüber unterlegen ist. Es kann also davon ausgegangen werden, dass hier ein gleichartiges Risiko-Nutzen-Verhältnis vorliegt.

Literatur

- 1 Lieferengpässe von Impfstoffen. Einblick in Zahlen und Hintergründe. Miranda-Garcia A, Götz KB, Ruhaltinger D, Cichutek K, Bekeredjian-Ding I. *DÄ* 2017;17(A844-48)
- 2 Paul Ehrlich Institut (PEI). Archiv Lieferengpässe. https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/lieferengpaesse/lieferengpaesse-node.html;jsessionid=6A46DB905AC88BE28980E40E116BECBD.intranet241?cms_gtp=175046_list%253D2&cms_tabcounter=2#anchor
- 3 Paul Ehrlich Institut (PEI). Archiv Lieferengpässe Humanimpfstoffe 2016–2020. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/lieferengpaesse/lieferengpaesse-node.html;jsessionid=B514AB2B-F001AACC61CC3DE3F1B7D11A.intranet232>
- 4 Stellungnahme der Ständigen Impfkommission Handlungsempfehlungen bei Nicht-Verfügbarkeit von Tdap bzw. IPV-haltigen Impfstoffen. *Epid Bull* 2016;14:113-114

- 5 Ständige Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. [Epid Bull 2018;50:541-567](#)
- 6 Ständige Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Entscheidung, die Herpes zoster Lebendimpfung nicht als Standardimpfung zu empfehlen. [Epid Bull 2017;36:391-411](#)
- 7 Michaelis K, Scholz S, Buda S, Garbe E, Harder T, Ledig T, Terhardt M, Wichmann O, Wicker S, Zepp F, Mertens T: Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die Aktualisierung der Influenza-Impfempfehlung für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren. [Epid Bull 2021;1:3-25](#)
- 8 Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2012. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/30_12.pdf?__blob=publicationFile
- 9 Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI). Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren. [Epid Bull 2016;36:351-383](#)
- 10 Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI). Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen. [Epid Bull 2016;37:385-406](#)

Autorinnen und Autoren

Ständige Impfkommission (STIKO)

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Ständige Impfkommission (STIKO): Beschluss der STIKO zu Lieferengpässen von Impfstoffen

Epid Bull 2021;23:33-39 | DOI 10.25646/8585

Auch 2021 Mückenübertragungen von West-Nil-Virus in Deutschland zu erwarten

Nachdem das West-Nil-Virus (WNV) seit 2018 autochthon zwischen Stechmücken und Vögeln in Teilen Deutschlands übertragen wird, wurden 2019 auch die ersten 5 mutmaßlich mückenübertragenen Infektionen unter zuvor nicht verreisten Menschen in Deutschland registriert.¹ Im Jahr 2020 wurden 20 autochthone symptomatische und 2 asymptomatische WNV-Infektionen bei Menschen in Deutschland festgestellt; ein älterer Patient verstarb. Ein Teil

des Fallzahlenanstieges von 2019 auf 2020 ist vermutlich durch größere diagnostische Aufmerksamkeit bei Klinikern und die Einführung der Testung im Rahmen der Blutspende zu erklären.

Infektionen bei Tieren wurden seit 2018 vor allem in einer Region in Deutschland, die Teile von Brandenburg, Berlin, Sachsen und Sachsen-Anhalt umfasst diagnostiziert, mit 2020 zusätzlichen einzelnen

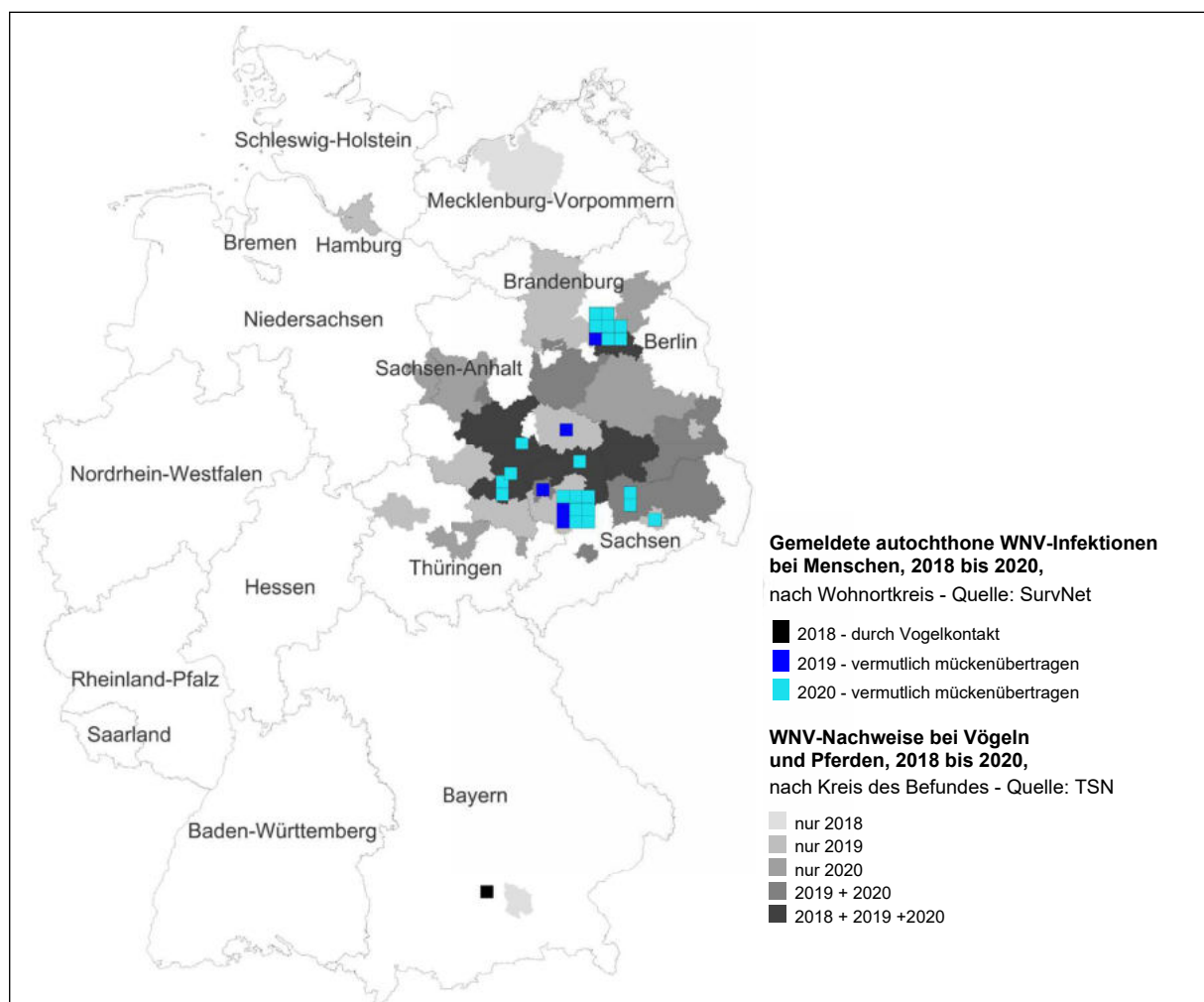


Abb. 1 | Auftreten des West-Nil-Virus bei Menschen, Vögeln und Pferden in Deutschland 2018-2020 (Quellen: gemeldete Fälle beim Menschen gemäß SurvNet, Auftreten beim Tier gemäß TSN⁵)

Nachweisen auch in Nord-Thüringen und im östlichen Niedersachsen (s. Abb. 1). Die mückenübertragenen autochthonen menschlichen Fälle 2019 und 2020 hatten Wohnsitze in Berlin, Sachsen-Anhalt und Sachsen – Hinweise auf Infektionsorte außerhalb der Region mit WNV-Nachweisen bei Tieren gab es nicht. Erkrankungsbeginne bzw. Labordiagnosedaten lagen 2020 im Juli und August.

Da WNV in Deutschland in Stechmücken überwinteren kann,² ist davon auszugehen, dass es auch 2021 zur Zirkulation des Virus zwischen Stechmücken und Vögeln, und in geringerem Maße auch zu mückenübertragenen Infektionen bei Menschen und Pferden kommt. Damit ist vor allem in dem in den Vorjahren betroffenen Gebiet im Juli und August mit Fällen bei Menschen und Tieren zu rechnen. Eine Änderung bzw. Ausweitung des betroffenen Gebietes von Jahr zu Jahr ist möglich. Aktuelle WNV-Nachweise bei Tieren sind über das Informationssystem TierSeuchenInformationssystem (TSIS) des Friedrich-Loeffler-Institutes abfragbar.³

Ärztinnen und Ärzte sollten vor allem im Sommer und Spätsommer bei Personen mit ätiologisch unklaren Enzephalitiden und bei örtlichen Häufungen von Erkrankungen mit Fieber unklaren Ursprungs (mit oder ohne Hautausschlag) eine WNV-Diagnostik veranlassen, auch wenn die Betroffenen keine Reiseanamnese aufweisen. Personen in Risikogruppen für schwere Verläufe von WNV-Infektionen (vor allem ältere Menschen und/oder solche mit Vorerkrankungen) ist insbesondere in dieser Jahreszeit und in diesen Gebieten Schutz vor Mückenstichen empfohlen.

WNV ist durch Bluttransfusionen übertragbar. Spendewillige werden zwischen Juni und Dezember für 4 Wochen von der Spende zurückgestellt, wenn sie sich in einem Gebiet aufgehalten haben, in dem autochthone WNV-Infektionen aufgetreten sind, oder die Spenden müssen mittels Genomnachweis getestet werden.⁴

Literatur

- 1 Frank C, Lachmann R, Stark K, et al.: Autochthone Infektionen mit dem West-Nil-Virus in Deutschland 2018 und 2019. *Epid Bull* 2020;25:3-10. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/25_20.pdf?__blob=publicationFile
- 2 Ziegler U, Santos PD, Groschup MH, et al.: West Nile Virus Epidemic in Germany Triggered by Epizootic Emergence, 2019. *Viruses*. 2020;12(4):448. Published 2020 Apr 15. DOI:10.3390/v12040448
- 3 Friedrich-Loeffler-Institut, Tierseucheninformationssystem TSIS, <https://tsis.fli.de>, Abfrage über Seuchenlage → Tierseucheninformationen → Tierseuchenabfrage → Infektionen mit dem West-Nil-Virus bei einem Vogel oder Pferd (bei Abfragemodus „Alle verfügbaren Fälle darstellen“ anklicken)
- 4 Paul-Ehrlich-Institut: Anordnung von Maßnahmen, die das Risiko der Übertragung einer in Deutschland erworbenen West-Nil-Virus- (WNV)-Infektion durch Blutkomponenten zur Transfusion (zelluläre Blutzubereitungen und therapeutische Frischplasmen) und durch Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution minimieren können. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/Shared-Docs/Downloads/DE/newsroom/bundesanzeiger/veroeffentlichungen/2020/banz-at-04-06-2020-b6.html;jsessionid=7A2DE0AD1297C88BB4AC-C2E5303EF0EE.intranet241?nn=169418>
- 5 Friedrich-Loeffler-Institut, TierSeuchenNachrichten-System TSN (nicht öffentlich)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

22. Woche 2021 (Datenstand: 9. Juni 2021)

Ausgewählte gastrointestinale Infektionen

	Campylobacter-Enteritis			Salmonellose			EHEC-Enteritis			Norovirus-Gastroenteritis			Rotavirus-Gastroenteritis		
	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020
	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.
Baden-Württemberg	34	1.065	1.022	4	208	353	4	50	42	13	239	1.890	1	117	187
Bayern	83	1.762	1.705	10	272	396	0	55	61	11	249	3.510	5	219	508
Berlin	17	591	592	3	82	111	2	26	31	2	107	945	9	104	169
Brandenburg	31	508	469	9	77	123	1	9	8	13	257	1.508	2	105	191
Bremen	0	84	80	0	13	16	0	2	2	0	13	82	0	12	29
Hamburg	9	302	357	0	48	49	0	4	14	2	63	412	3	34	93
Hessen	23	780	864	5	138	190	1	17	10	5	98	1.212	0	139	184
Mecklenburg-Vorpommern	36	474	447	2	68	78	1	10	19	9	97	926	8	204	125
Niedersachsen	54	1.265	1.140	12	305	296	6	52	65	11	174	2.115	6	177	359
Nordrhein-Westfalen	138	2.828	3.605	15	598	572	2	76	88	10	331	5.288	12	458	825
Rheinland-Pfalz	29	714	773	8	153	169	2	22	26	0	95	1.131	3	58	108
Saarland	2	206	256	4	46	53	0	5	1	1	27	205	0	20	46
Sachsen	50	1.416	1.237	6	177	278	2	27	32	40	520	2.625	4	180	623
Sachsen-Anhalt	13	421	465	10	85	197	1	19	22	196	812	1.454	4	67	190
Schleswig-Holstein	30	498	468	2	58	60	0	14	21	3	45	610	4	62	131
Thüringen	28	576	529	5	113	235	0	10	9	8	186	1.498	3	85	321
Deutschland	577	13.490	14.009	95	2.441	3.176	22	398	451	324	3.313	25.411	64	2.041	4.089

Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Tuberkulose			Influenza		
	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020
	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.
Baden-Württemberg	1	22	18	14	536	565	10	363	372	8	231	244	1	33	23.919
Bayern	3	44	37	17	550	580	8	345	337	8	209	239	0	45	54.586
Berlin	1	7	24	7	162	188	4	89	98	0	111	143	0	8	5.611
Brandenburg	0	9	15	0	33	39	1	25	30	0	30	44	2	22	5.858
Bremen	0	1	2	2	42	64	1	15	16	3	17	22	0	2	365
Hamburg	0	4	9	10	153	45	1	47	44	3	70	84	1	10	3.884
Hessen	3	21	18	9	282	264	3	142	173	4	175	224	0	14	8.894
Mecklenburg-Vorpommern	0	9	7	1	14	16	2	16	11	1	13	24	0	6	3.673
Niedersachsen	0	21	21	13	240	242	3	125	175	3	118	130	0	19	10.464
Nordrhein-Westfalen	6	78	61	27	800	619	17	489	457	13	370	394	0	44	26.141
Rheinland-Pfalz	0	12	15	6	135	182	1	100	75	5	73	82	3	19	8.195
Saarland	1	6	1	0	24	35	0	21	18	1	26	21	1	2	1.713
Sachsen	0	7	7	3	73	82	2	60	71	1	57	56	0	34	20.258
Sachsen-Anhalt	0	5	9	3	25	51	0	18	22	2	26	31	2	37	6.920
Schleswig-Holstein	0	5	4	5	87	102	6	75	86	4	51	60	0	2	4.046
Thüringen	1	7	4	3	41	23	2	16	26	0	30	28	0	17	9.351
Deutschland	16	258	252	120	3.197	3.097	61	1.946	2.011	56	1.607	1.826	10	314	193.878

Allgemeiner Hinweis: Das Zentrum für tuberkulosekranke und -gefährdete Menschen in Berlin verwendet veraltete Softwareversionen, die nicht gemäß den aktuellen Falldefinitionen des RKI gemäß § 11 Abs. 2 IfSG bewerten und übermitteln.

Ausgewählte impfpräventable Krankheiten

	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020
	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.
Baden-Württemberg	0	0	23	0	0	52	0	0	0	1	27	275	11	398	1.373
Bayern	0	0	12	1	7	42	0	1	2	3	83	718	13	475	1.696
Berlin	0	0	3	0	4	55	0	0	0	0	3	119	5	160	384
Brandenburg	0	0	0	1	4	4	0	0	0	0	8	148	4	58	205
Bremen	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	34	2	25	74
Hamburg	0	2	0	0	2	13	0	0	0	0	5	70	4	61	197
Hessen	0	0	8	1	8	19	0	0	0	1	28	214	4	131	410
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	109	0	29	76
Niedersachsen	0	0	1	0	3	13	0	0	0	1	15	137	7	172	438
Nordrhein-Westfalen	0	2	20	0	3	38	0	1	0	0	53	397	17	361	1.244
Rheinland-Pfalz	0	0	6	0	3	14	0	0	0	1	22	102	1	123	219
Saarland	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5	25	1	21	30
Sachsen	0	0	0	0	5	2	0	0	1	0	13	120	5	156	590
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	15	162	2	37	72
Schleswig-Holstein	0	0	0	0	2	6	0	0	0	0	3	88	4	61	309
Thüringen	0	0	0	0	0	4	0	0	0	1	18	212	2	23	104
Deutschland	0	4	75	3	41	268	0	2	4	9	300	2.930	82	2.291	7.421

Erreger mit Antibiotikaresistenz und *Clostridioides-difficile*-Erkrankung und COVID-19

	<i>Acinetobacter</i> ¹			Enterobacterales ¹			<i>Clostridioides difficile</i> ²			MRSA ³			COVID-19 ⁴		
	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020
	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.
Baden-Württemberg	0	13	19	5	139	151	2	33	29	1	28	16	3.361	250.282	34.821
Bayern	2	25	23	5	175	200	3	66	96	2	52	38	3.243	307.739	47.131
Berlin	1	23	22	2	125	110	0	16	35	0	17	25	1.005	80.070	6.848
Brandenburg	0	1	6	1	23	31	3	32	29	1	15	18	333	62.479	3.250
Bremen	0	1	1	1	10	11	0	3	1	1	8	8	167	13.496	1.434
Hamburg	1	14	8	3	32	41	1	10	4	0	8	12	390	38.534	5.070
Hessen	0	17	19	9	177	216	2	26	51	0	21	28	1.804	147.776	10.065
Mecklenburg-Vorpommern	0	2	1	1	13	17	2	22	29	0	17	16	139	31.403	761
Niedersachsen	1	11	20	5	116	111	1	55	87	1	53	74	1.388	148.128	12.037
Nordrhein-Westfalen	0	28	55	20	464	412	7	198	212	4	150	176	5.026	407.717	38.051
Rheinland-Pfalz	0	1	5	0	42	62	4	26	25	1	15	13	1.047	79.121	6.704
Saarland	0	0	1	1	9	11	0	4	0	0	5	4	299	20.738	2.665
Sachsen	0	2	8	2	74	79	0	42	60	0	22	50	1.048	143.103	5.336
Sachsen-Anhalt	0	1	1	0	39	65	4	43	69	0	23	30	425	65.952	1.705
Schleswig-Holstein	0	4	1	2	47	48	1	7	10	0	14	19	352	37.735	3.103
Thüringen	0	0	2	0	10	31	1	14	24	1	13	21	628	83.396	3.020
Deutschland	5	143	192	57	1.495	1.596	31	597	761	12	461	548	20.655	1.917.669	182.001

1 Infektion und Kolonisation

(*Acinetobacter* spp. mit Nachweis einer Carbapenemase-Determinante oder mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen)

2 *Clostridioides-difficile*-Erkrankung, schwere Verlaufsform

3 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, invasive Infektion

4 Coronavirus-Krankheit-2019 (SARS-CoV-2)

Weitere ausgewählte meldepflichtige Infektionskrankheiten

Krankheit	2021		2020
	22.	1.–22.	1.–22.
Adenovirus-Konjunktivitis	0	6	156
Botulismus	0	1	0
Brucellose	0	2	12
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	0	23
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	1	32	38
Denguefieber	0	9	181
Diphtherie	0	0	9
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	2	41	71
Giardiasis	13	454	839
<i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion	0	77	394
Hantavirus-Erkrankung	25	848	58
Hepatitis D	0	10	21
Hepatitis E	42	1.211	1.443
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	10	10
Kryptosporidiose	12	323	335
Legionellose	8	345	454
Lepra	0	0	0
Leptospirose	0	33	47
Listeriose	12	219	219
Meningokokken, invasive Erkrankung	0	23	107
Ornithose	0	5	8
Paratyphus	0	2	8
Q-Fieber	3	38	28
Shigellose	1	28	103
Trichinellose	0	0	1
Tularämie	0	19	12
Typhus abdominalis	0	9	25
Yersiniose	44	776	854
Zikavirus-Erkrankung	0	0	4

In der wöchentlich veröffentlichten aktuellen Statistik werden die gemäß IfSG an das RKI übermittelten Daten zu meldepflichtigen Infektionskrankheiten veröffentlicht. Es werden nur Fälle dargestellt, die in der ausgewiesenen Meldewoche im Gesundheitsamt eingegangen sind, dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden und die Referenzdefinition erfüllen (s. www.rki.de/falldefinitionen).