



AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN  
ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

27  
2021

8. Juli 2021

# Epidemiologisches Bulletin

**COVID-19-Zielimpfquote |  
STIKO: 8. Aktualisierung der COVID-19-  
Impfempfehlung | VRE-Jahresbericht**

## Inhalt

### Welche Impfquote ist notwendig, um COVID-19 zu kontrollieren? 3

Die COVID-19-Pandemie stellt die Welt vor große Herausforderungen. Die langfristigen Folgen der Pandemie bzw. der notwendigen Kontrollmaßnahmen lassen sich derzeit noch nicht exakt definieren. Die in Deutschland zur Verfügung stehenden Impfstoffe zeigen Studien zufolge nach vollständiger Impfserie eine sehr gute Effektivität bzgl. Schutz vor jeglicher Infektion wie auch vor asymptomatischen Infektionen. Basierend auf Ergebnissen mathematischer Modellszenarien und Bevölkerungssurveys zur Impfabzeptanz wird die Frage adressiert, welche Impfquote in Deutschland notwendig und auch realistisch ist, um COVID-19 in den kommenden Monaten zu kontrollieren. (Dieser Beitrag erschien online vorab am 5. Juli 2021.)

### Beschluss der STIKO zur 8. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung 14

Die STIKO empfiehlt allen Personen ab 18 Jahren die Impfung gegen COVID-19 mit einem der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe (Comirnaty von BioNTech/Pfizer, COVID-19-Vaccine von Moderna) oder einem der beiden zugelassenen Vektor-basierten Impfstoffe (Vaxzevria von AstraZeneca, COVID-19 Vaccine Janssen von Janssen-Cilag International). Die STIKO ändert ihre bisherige Empfehlung einer zweimaligen (d. h. homologen) Vaxzevria-Impfung bei  $\geq 60$ -Jährigen und empfiehlt nun auch für  $\geq 60$ -Jährige ein heterologes Impfschema (d. h. 1. Impfung mit Vaxzevria gefolgt von einem mRNA-Impfstoff).

### Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update 2019/2020 32

VRE gehören zu den in Deutschland gemäß § 23 Abs. 4 IfSG zu erfassenden Erregern und werden mittlerweile in vielen Kliniken häufig beobachtet. Auch am NRZ für Staphylokokken und Enterokokken waren steigende VRE-Einsendezahlen und ein hoher Bedarf an Typisierungen bemerkbar. Im Jahr 2020 schreibt das NRZ rückläufige Einsendezahlen, vor allem ab dem 2. Quartal, dem COVID-19-pandemiebedingten Lockdown zu.

### Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten: 26. Woche 2021 43

## 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](mailto:SeedatJ@rki.de)

Nadja Harendt (Redaktionsassistentz)  
Telefon: 030 18754-24 55  
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)  
E-Mail: [EpiBull@rki.de](mailto:EpiBull@rki.de)

#### Allgemeine Hinweise/Nachdruck

Die Ausgaben ab 1996 stehen im Internet zur Verfügung:  
[www.rki.de/epidbull](http://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



# Welche Impfquote ist notwendig, um COVID-19 zu kontrollieren?

## 1. Zusammenfassung

Basierend auf Ergebnissen mathematischer Modellszenarien und Bevölkerungssurveys zur Impfakzeptanz wird die Frage adressiert, welche Impfquote in Deutschland notwendig und auch realistisch ist, um Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in den kommenden Monaten zu kontrollieren. In den Modellszenarien wird der Einfluss der Impfquote auf die COVID-19-Inzidenz und Intensivbettenbelegung bis Frühjahr 2022 simuliert und in Sensitivitätsanalysen der Einfluss verschiedener Faktoren auf den Effekt der Impfquoten geprüft. Diese Szenarien sind keine exakten Prognosen, sondern eine Abschätzung des Einflusses der Maßnahmen auf das Infektionsgeschehen. Die Ergebnisse zeigen, dass unter den getroffenen Annahmen, insb. einer zunehmenden Dominanz der Delta-Variante, die Impfkampagne mit hoher Intensität weitergeführt werden sollte, bis mindestens 85 % der 12–59-Jährigen bzw. 90 % der  $\geq 60$ -Jährigen vollständig gegen COVID-19 geimpft sind. Im Bevölkerungssurvey waren im Erhebungszeitraum (Mitte Mai/Anfang Juni 2021) bereits 84 % der  $\geq 60$ -Jährigen mit mindestens einer Impfstoffdosis geimpft, und es bestand eine Impfbereitschaft, die die im Modell identifizierten Zielimpfquoten erreichbar erscheinen lassen. Unter Annahme dieser Impfquoten und in Kombination mit Basishygienemaßnahmen und einer geringfügigen Reduktion des Kontaktverhaltens sollte es im Herbst/Winter nicht mehr zu einem starken Anstieg der COVID-19-bedingten Intensivbettenbelegung kommen. Aufgrund der sich schnell ausbreitenden Delta-Variante ist es jedoch entscheidend, dass (i) die noch ungeimpfte Bevölkerung motiviert wird, das Impfangebot noch im Sommer wahrzunehmen, um die notwendigen Impfquoten möglichst bald zu erreichen, (ii) ausreichend Kapazitäten zur Verabreichung der in Aussicht gestellten Impfstoffmengen bestehen und (iii) die Bevölkerung weiterhin die Basishygienemaßnahmen umsetzt.

## 2. Hintergrund

Die COVID-19-Pandemie stellt die Welt vor große medizinische, aber auch gesellschaftliche und wirtschaftliche Herausforderungen. Die langfristigen direkten und indirekten Folgen der Pandemie bzw. der notwendigen Kontrollmaßnahmen lassen sich derzeit noch nicht exakt definieren. Bislang wurden alleine in Deutschland mehr als 3,7 Millionen Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2-(SARS-CoV-2-)Meldefälle und mehr als 90.000 COVID-19-bedingte Todesfälle registriert.<sup>1</sup>

In nicht einmal 12 Monaten gelang es, gleich mehrere sichere und auch hochwirksame Impfstoffe zum Schutz vor COVID-19 zu entwickeln. Seit Ende 2020 bzw. Anfang 2021 stehen in Deutschland zwei mRNA-Impfstoffe (Comirnaty von BioNTech/Pfizer, Spikevax von Moderna) zur Verfügung, die in Zulassungsstudien nach zwei Impfstoffdosen eine Wirksamkeit von 95 % bzgl. Schutz vor symptomatischer SARS-CoV-2-Infektion aufwiesen.<sup>2,3</sup> Die Effektivität der beiden später zugelassenen Vektor-basierten Impfstoffe (Vaxzevria von AstraZeneca, COVID-19 Vaccine Janssen von Janssen-Cilag International) betrug bzgl. Schutz vor COVID-19-Erkrankung nach zwei bzw. einer Impfstoffdosis etwa 70 %.<sup>4,5</sup> Im Rahmen der breiten Anwendung konnte ein ähnlich guter Effekt (> 80 %) von Comirnaty und Vaxzevria in Bezug auf die Verhinderung hospitalisierungsbedürftiger COVID-19-Erkrankungen nach bereits einer Impfstoffdosis nachgewiesen werden.<sup>6,7</sup> Hinsichtlich der bislang neu aufgetretenen besorgniserregenden Virusvarianten (inkl. der Delta-Variante) scheint der Schutz der Impfstoffe vor milder Erkrankung etwas reduziert zu sein, jedoch schützen zwei Dosen von sowohl Comirnaty als auch Vaxzevria weiterhin sehr gut vor schweren Krankheitsverläufen.<sup>8–10</sup>

Initial war unklar, ob die verfügbaren COVID-19-Impfstoffe nur vor einer Erkrankung oder auch vor

asymptomatischen Infektionen bzw. Virusübertragungen schützen. Mittlerweile liegen mehr als 15 Studien vor, in denen nach vollständiger Impfserie die Effektivität der COVID-19-Impfung bzgl. Schutz vor jeglicher Infektion wie auch vor asymptomatischen Infektionen im Beobachtungszeitraum üblicherweise zwischen 80 und 90 % lag.<sup>11</sup> Bei Personen, die trotz Impfung PCR-positiv getestet wurden, konnte darüber hinaus eine signifikant geringere Viruslast und auch eine verkürzte Dauer der Virusausscheidung nachgewiesen werden.<sup>11</sup> Aus diesen Daten kann abgeleitet werden, dass die COVID-19-Impfung eine Virustransmission in erheblichem Maße reduziert und dass vollständig geimpfte Personen in Bezug auf die Epidemiologie der Erkrankung keine wesentliche Rolle mehr spielen. Die in der o. g. systematischen Übersichtsarbeit identifizierten Studien berücksichtigten jedoch vor allem die Alpha-Variante;<sup>11</sup> für die Delta-Variante stehen bislang nur eingeschränkt Daten zur Verfügung.

Mit vereinten Kräften der Impfzentren, Krankenhäuser, mobilen Teams, Arztpraxen und Betrieben waren zum 30. Juni 2021 in Deutschland bereits mehr als 73 Millionen COVID-19-Impfstoffdosen verabreicht und 54 % der gesamten Bevölkerung mit mindestens einer Impfstoffdosis geimpft.<sup>12</sup> Sowohl die Politik als auch die Bevölkerung stellen sich zunehmend die Frage, welche Impfquote erreicht sein muss, um COVID-19 zu kontrollieren und die Pandemie zu einem Ende zu bringen. In dem hier vorliegenden Bericht begründet das Robert Koch-Institut (RKI), warum es notwendig, aber auch als Ziel erreichbar ist, die Impfkampagne mit hoher Intensität weiterzuführen, bis **mindestens 85% der 12–59-Jährigen bzw. 90% der ≥ 60-Jährigen vollständig gegen COVID-19 geimpft** sind.

### 3. Gemeinschaftsschutz und Zielimpfquote

Der Begriff **Gemeinschaftsschutz** (synonym: Herdenschutz oder Herdenimmunität) bezeichnet im herkömmlichen Sinne den indirekten Effekt einer Impfung, der auftritt, wenn ein gewisser Anteil der Bevölkerung geimpft ist und dadurch die Transmission des Erregers so reduziert wird, dass auch Ungeimpfte ein niedrigeres Risiko haben sich zu infi-

zieren.<sup>13</sup> Dieses Phänomen kann beobachtet werden, wenn Impfstoffe nicht nur das Auftreten der vom Erreger verursachten Erkrankung verhindern, sondern auch die Infektion mit dem Erreger bzw. seine Übertragung. Der Gemeinschaftsschutz setzt jedoch nicht abrupt ab einem gewissen Schwellenwert ein, sondern steigt mit steigenden Impfquoten in der Intensität. Bei den COVID-19-Impfstoffen ist dieses Potenzial der Verhinderung von Infektionen – wie oben berichtet – in mehreren Studien nachgewiesen worden, und auch Beobachtungen auf Bevölkerungsebene bestätigen die Reduzierung der Transmission und damit das Zustandekommen eines Gemeinschaftsschutzes: In Israel konnte eine Reduzierung der SARS-CoV-2-Infektionen unter ungeimpften Kindern beobachtet werden, die sich mit jedem Anstieg der Impfquote um 20 % in der Erwachsenenbevölkerung verdoppelte.<sup>14</sup>

Oftmals wird der Begriff Gemeinschaftsschutz oder Herdenimmunität auch im Kontext eines **Schwellenwerts an Bevölkerungsimmunität** oder Impfquote gebraucht, ab dem die Transmission so reduziert wird, dass die effektive Reproduktionszahl  $< 1$  und damit eine Erkrankung in der Bevölkerung eliminiert werden kann (z. B. die 95 % Impfquote für die Masernelimination), wobei in Bezug auf die Elimination eines Erregers noch weitere Voraussetzungen erfüllt sein müssen. Es ist jedoch zweifelhaft, ob eine solche Schwelle für COVID-19 realistisch ist. Das Konzept des Gemeinschaftsschutzes ist komplex, da nicht nur die Basisreproduktionsrate  $R_0$  eine wichtige Rolle spielt, sondern auch die Wirksamkeit der Impfung, die Dauer des Impfschutzes sowie die Heterogenität der Kontakte in der Bevölkerung und die Heterogenität der Durchimpfung in der Bevölkerung.<sup>13</sup> Bei einem hohen  $R_0$  und einer nur moderaten oder abnehmenden Wirksamkeit der Impfung in Bezug auf eine Verhinderung der Erregertransmission könnte es daher selbst bei einer 100 %igen Impfquote nicht gelingen, den Erreger zu eliminieren.<sup>13</sup> In Bezug auf COVID-19 ist aktuell noch unklar, wie lange die Immunität sowohl nach der Impfung als auch nach natürlicher Infektion anhält und ob bzw. wann Auffrischimpfungen notwendig sind. Ebenso ist unklar, ob weitere Virusvarianten mit höherem  $R_0$  folgen, wie es jetzt bereits mit der Delta-Variante der Fall ist, oder Virusvarianten, gegen die die Impfung weniger gut wirkt, auf-

treten werden. Für eine Elimination wäre es darüber hinaus erforderlich, dass die Impfkativitäten auch global ein Erfolg sind, damit nicht kontinuierlich Virus importiert und sich je nach Impfquote erneut ausbreitet oder zu lokalen Ausbrüchen führt. Ebenso wäre die Entwicklung eines permanenten Tierreservoirs ein Hindernis für die Elimination.

Mit anderen Worten: Das Auftreten eines Gemeinschaftsschutzes ist bei COVID-19 realistisch und wurde bereits beobachtet. Je höher die Impfquote, desto ausgeprägter ist das Phänomen. Ob jedoch eine Schwelle realistisch ist, ab der SARS-CoV-2 eliminiert werden kann, ist zweifelhaft. Das Ziel, eine breite Grundimmunität in der Bevölkerung zu erreichen, durch die auf individueller Ebene das Auftreten schwerer Erkrankungsfälle deutlich reduziert und auf der Populationsebene die Viruszirkulation erheblich verringert wird, ist jedoch realistisch. Gleichwohl sind schwere Erkrankungsfälle und lokale Ausbruchsgeschehen auch dann weiter möglich. Aus Public-Health-Sicht ist das Erreichen eines Gemeinschaftsschutzes ein willkommener Effekt, da hierdurch in einem gewissen Maße indirekt auch Personen geschützt werden, die selbst nicht geimpft werden können. Andererseits würden in einer Bevölkerung, in der man nach Erreichen eines bestimmten Impfquoten-Wertes die Impfkativitäten reduziert, immer noch empfängliche Personen existieren. Daher sollte aus Public-Health-Sicht die Impfquote so hoch wie möglich sein, um ein Maximum an Erkrankungen zu verhindern, wohlwissend, dass sich in einer Bevölkerung niemals 100 % der Menschen impfen lassen. Aus programmatischer Sicht ist die Definition einer **Zielimpfquote** hilfreich, um die Beschaffung ausreichender Impfstoffmengen zu planen und auch Kommunikationskampagnen entsprechend darauf auszurichten.

#### 4. Empfehlung der WHO zur Festlegung einer Zielimpfquote

Das Weltgesundheitsorganisation (WHO) Regionalbüro für Europa empfiehlt Mitgliedstaaten die Definition und Festsetzung einer Zielimpfquote zur besseren Planung und Entwicklung einer Nationalen Impfstrategie.<sup>15</sup> Entsprechend den Ergebnissen einer mathematischen Modellierung, die zum damaligen Zeitpunkt an die epidemiologische Situation

mit Dominanz der Alpha-Variante angepasst wurde, kann bei einer COVID-19-Impfquote von 50 % (vollständige Impfung) eine substanzielle Anzahl von Infektionen, Hospitalisierungen und Todesfällen verhindert werden, mit der höchsten Anzahl an verhinderten Todesfällen unter den  $\geq 60$ -Jährigen und der höchsten Zahl an verhinderten Infektionen in jüngeren Altersgruppen. Durch die Steigerung der Impfquote von 50 % auf 80 % könnten nochmals zusätzlich 11 % der Todesfälle bis Ende 2022 verhindert werden. Das WHO Regionalbüro empfiehlt daher, dass Länder eine Impfquote von mindestens 80 % in der Erwachsenenbevölkerung so früh wie möglich erreichen sollten und dass dafür Evidenzbasierte zielgerichtete Strategien zur Steigerung der Impfakzeptanz und -inanspruchnahme implementiert werden sollten.<sup>15</sup> Die o. g. Ergebnisse und die Höhe der Zielimpfquote können jedoch von Land zu Land variieren, z. B. aufgrund unterschiedlicher Bevölkerungsstrukturen. Ebenso ist eine Anpassung an neue, leichter übertragbare Virusvarianten sinnvoll.

#### 5. Mathematische Modellszenarien für Deutschland

Um die mögliche Entwicklung der Fallzahlen bzw. der 7-Tage-Inzidenz und der Personen in intensivmedizinischer Behandlung im kommenden Herbst für unterschiedliche Impfquoten abschätzen zu können, wurde ein erweitertes SEIR-Modell genutzt (Susceptible (*S*)  $\rightarrow$  Exposed (*E*)  $\rightarrow$  Infectious (*I*)  $\rightarrow$  Recovered (*R*)), um Szenarien unter Berücksichtigung verschiedener Impfquoten und Kontaktintensität zu erstellen. Die genauen Details des Modells wurden im April 2021 veröffentlicht.<sup>16</sup> Es handelt sich um ein SEIR-Modell, dessen Modellbevölkerung in 16 Altersgruppen mit je drei Vorerkrankungsstatus (mit keinem, moderat oder stark erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Krankheitsverläufe) unterteilt ist. Dabei wird nach Meldetfällen und unerkannten bzw. nicht gemeldeten Infektionen (Untererfassung) unterschieden.

Im Modell werden die verfügbaren mRNA-Impfstoffe, wie auch getrennt die Vektor-basierten Impfstoffe des Herstellers AstraZeneca und der des Herstellers Janssen-Cilag International, berücksichtigt. Bis auf den Impfstoff von Janssen-Cilag Internatio-

nal wird bei allen Impfstoffen ein Zweidosen-Impf-schema mit unterschiedlichen Wirksamkeiten der 1. und 2. Impfstoffdosis umgesetzt. Die Wirksamkeit setzt jeweils 14 Tage nach Erhalt einer Dosis ein. Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren erhalten gemäß der aktuellen Zulassung nur mRNA-Impfstoffe des Herstellers BioNTech/Pfizer. Die Vektor-basierten Impfstoffe der Hersteller Janssen-Cilag International und AstraZeneca werden entsprechend der Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) nur Personen  $\geq 60$  Jahre verabreicht. Die Aufhebung der von der STIKO entwickelten Impfpriorisierung nach der vierten Stufe wurde ebenfalls berücksichtigt.<sup>17</sup> Die Liefermengen entsprechen den derzeitigen Prognosen des Bundesministeriums für Gesundheit. Dabei wird eine maximale Kapazität von 1,5 Mio. Impfstoffdosen im dritten und 1,1 Mio. Impfstoffdosen im vierten Quartal angenommen, die täglich über die aktuell etablierten Strukturen verimpft werden können.

Das Infektionsgeschehen hängt zum einen von der Anzahl der Kontakte und zum anderen von der Wahrscheinlichkeit der Übertragung je Kontakt ab. Hinsichtlich der Kontakte wird vor dem 15.03.21 aus der Modellkalibrierung (d. h. der Anpassung des Modells an die tatsächlichen Melde- und Todesfälle) von 3,9 Kontakten pro Person und Tag ausgegangen. Anschließend wird von einer zweistufigen Zunahme der Anzahl der Kontakte ab dem 15.03.21 um 1 Kontakt und ab dem 01.08.21 um weitere 6,5 Kontakte ausgegangen. Ab dem 01.08.21 werden im Modell also 11,4 Kontakte pro Person und Tag angenommen. 15,5 Kontakte pro Person und Tag entsprechen laut den Daten der POLYMOD-Studie einem prä-pandemischen Niveau.<sup>18</sup> Da ein unkontrolliertes, exponentielles Wachstum der Infektionen ohne eine Gegenreaktion unrealistisch erscheint, wird im Modell davon ausgegangen, dass bei steigender 7-Tage-Inzidenz und Auslastung der Intensivstationen (ITS) Anfang Oktober eine 10 %ige Reduktion der Kontakte stattfindet. Zusätzlich wird angenommen, dass durch die zu erwartenden höheren ITS-Auslastungen bei dominanter Delta-Variante eine weitere 20 %ige Reduktion der Kontakte Anfang November stattfindet. Diese Verhaltensänderung kann durch Maßnahmen der Politik oder durch die Risikowahrnehmung der Bevölkerung und eine nachfolgende Verhaltensänderung begründet sein.

Die Wahrscheinlichkeit der Übertragung pro Kontakt wird beeinflusst von der aktuellen Virusvariante, der Saisonalität sowie individuellen Schutzmaßnahmen (z. B. Tragen von Mund-Nasen-Schutz). Virusvarianten werden im Modell durch eine Anhebung der Transmissionswahrscheinlichkeit je Kontakt von 35 % für die Alpha-Variante (B.1.1.7) im Vergleich zum initialen Wildtyp und 40 % für die Delta-Variante (B.1.617.2) im Vergleich zur Alpha-Variante abgebildet. Für die Delta-Variante wird angenommen, dass diese sich zwischen dem 15.06. und dem 30.09.21 in Deutschland ausbreitet und bis Ende September zur dominanten Variante mit einem Anteil von 100 % wird. Der Effekt der Saisonalität wird über einen Rückgang der Infektiosität um 42 % während der Sommermonate im Modell abgebildet.<sup>19</sup> Der Effekt der Sommermonate wird im Herbst wieder zurückgenommen, sodass die Infektiosität wieder auf das Ausgangsniveau ansteigt.

Zur Abschätzung des Effekts unterschiedlicher Impfquoten wurde die Impfquote der 12–59-Jährigen variiert, von 65 % über 75 % und 85 % bis zu 95 %. Da bei den Personen im Alter  $\geq 60$  Jahre bereits jetzt eine Impfquote von 85 % erreicht wurde, ging diese mit 90 % konstant in die verschiedenen Szenarien des Modells ein. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden die folgenden oben beschriebenen Modellparameter variiert:

- (i) keine Verhaltensänderung der Bevölkerung bei steigender ITS-Auslastung (Basisszenario: Verhaltensveränderung bei steigender ITS-Auslastung),
- (ii) Kontaktverhalten entsprechend prä-pandemischen Niveaus, d. h. Zunahme der Kontakte auf 15,5 Kontakte (Basisszenario: Kontaktzunahme auf 11,4 Kontakte), mit Anpassung des Verhaltens bei steigender ITS-Auslastung,
- (iii) Dominanz der Alpha-Variante (Basisszenario: Delta-Variante),
- (iv) eine erhöhte Impfbereitschaft von 95 % bei Personen  $\geq 60$  Jahren (Basisszenario: 90 %),
- (v) eine maximale Impfkapazität von 1,1 Mio. Impfungen pro Tag im 3. Quartal 2021 (Basisszenario: 1,5 Mio. Impfstoffdosen pro Tag).

**Die Szenarien sind nicht als exakte Prognosen zu verstehen, sondern als Abschätzung, wie groß der**

### Einfluss der untersuchten Maßnahmen auf das Infektionsgeschehen sein könnte.

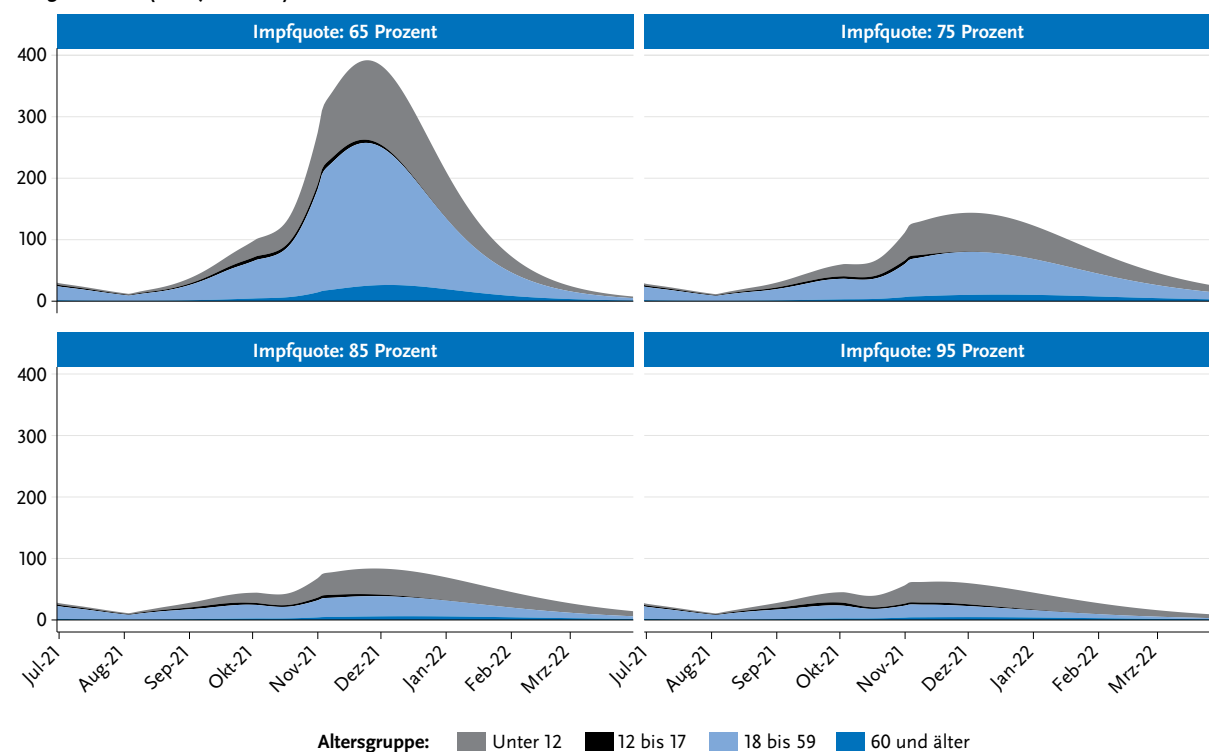
Im Basisszenario (Kontaktzunahme auf 11,4 Kontakte, Dominanz der Delta-Variante, 90 % Impfquote bei den  $\geq 60$ -Jährigen, Verhaltensänderung bei steigender ITS-Auslastung, Impfkapazität von 1,5 Mio. Dosen pro Tag) ist mit einer Impfquote von 65 % bei den 12–59-Jährigen noch mit einem sehr starken Anstieg der 7-Tage-Inzidenz von bis zu 400 Fällen pro 100.000 Einwohner und einer ITS-Auslastung von ca. 6.000 Betten zu rechnen (s. [Abb. 1](#) und [Abb. 2](#)).

Bereits ab einer Impfquote von 75 % zeigt das Modell jedoch deutlich niedrigere 7-Tage-Inzidenzen von unter 150 Fällen pro 100.000 und eine ITS-Auslastung von ca. 2.000 Betten. Sowohl bei einer 85 % als auch 95 %igen Impfquote der 12–59-Jährigen steigt die 7-Tage-Inzidenz nicht mehr über 100 bzw. 50 Fälle pro 100.000 und die ITS-Auslastung über-

schreitet nicht mehr die Marke von 1.000 ITS-Betten. Der zusätzliche Effekt der Steigerung der Impfquote von 85 % auf 95 % ist nicht so stark ausgeprägt wie bei einer Steigerung von 65 % auf 75 % oder 75 % auf 85 %. Bei einer steigenden Impfquote unter den 12–59-Jährigen ist der Haupteffekt sowohl in Bezug auf die Reduzierung der Meldedefälle als auch ITS-Belegung direkt in dieser Altersgruppe zu sehen. Bei einer Impfquote von 85 % machen die 18–59-Jährigen und Kinder < 12 Jahre den Großteil der Meldedefälle aus (s. [Abb. 1](#)), während bei der ITS-Belegung die 18–59-Jährigen und auch die  $\geq 60$ -Jährigen dominieren (s. [Abb. 2](#)).

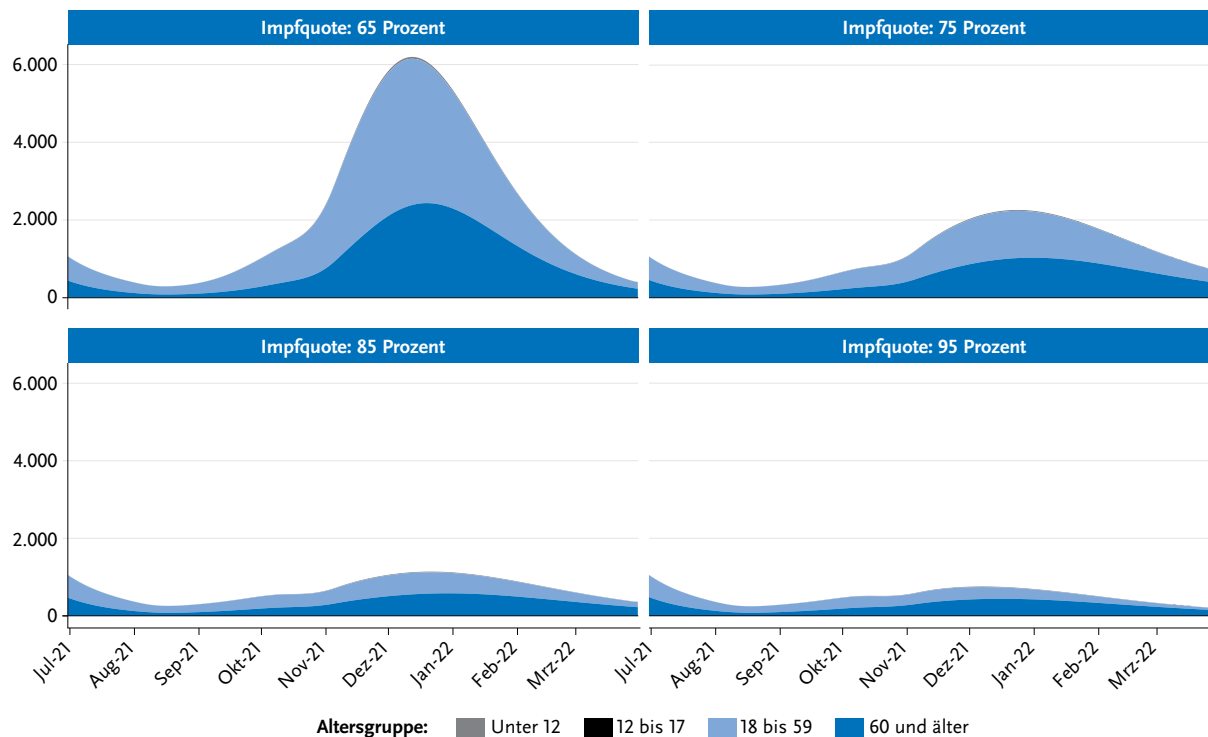
In den Sensitivitätsanalysen (s. [Abb. 3](#)) zeigt sich, dass der Einfluss der Impfquote stark von den Rahmenbedingungen verschiedener Faktoren abhängt. Hierzu zählen der Grad der Rückkehr zum präpandemischen Kontaktverhalten, die Reaktion der Bevölkerung auf steigende Infektionszahlen bzw. einer steigenden ITS-Belegung, die zirkulierende

7-Tage-Inzidenz (Fälle je 100.000)



**Abb. 1** | Schätzung der COVID-19-Inzidenz über die Zeit (Juli 2021 bis April 2022) und nach Altersgruppen, in Abhängigkeit der erreichten Impfquote bei 12–59-Jährigen (siehe Angabe im blauen Balken), bei 11,4 Kontakten pro Person/Tag und dominanter Delta-Variante

## Personen in intensivmedizinischer Behandlung



**Abb. 2** | Schätzung der COVID-19-bedingten Intensivbetten-Belegung über die Zeit (Juli 2021 bis April 2022) und nach Altersgruppen, in Abhängigkeit der erreichten Impfquote bei 12–59-Jährigen (siehe Angabe im blauen Balken), bei 11,4 Kontakten pro Person/Tag und Delta-Variante

Virusvariante, die Impfquote der Altersgruppe ab 60 Jahren sowie der maximalen Kapazität der Impfstellen. Dabei zeigen sich in den Szenarien mit Alpha-Variante und einer Impfquote von 95 % bei den Personen ab 60 Jahren in der Tendenz niedrigere ITS-Auslastungen als im Basisszenario. Höhere ITS-Auslastungen sind zu erwarten, wenn keine Verhaltensänderung der Bevölkerung bei steigenden ITS-Auslastungen eintritt oder generell die Rückkehr zum prä-pandemischen Kontaktverhalten stärker ausfällt. Bei einer reduzierten Impfkapazität ist zu beobachten, dass im Vergleich zum Basis-szenario die Höhe der Impfquote deutlich an Einfluss verliert. Dies ist durch das in Bezug auf die Verhinderung einer 4. Welle erst spätem Erreichen der hohen Impfquoten zu erklären, d. h. Personen können durch einen Impfrückstau erst im Spätherbst und Winter während und nicht vor der 4. Welle geimpft werden.

In fast allen Szenarien gibt es nur geringe sichtbare Unterschiede in Bezug auf das Erreichen einer 85 %

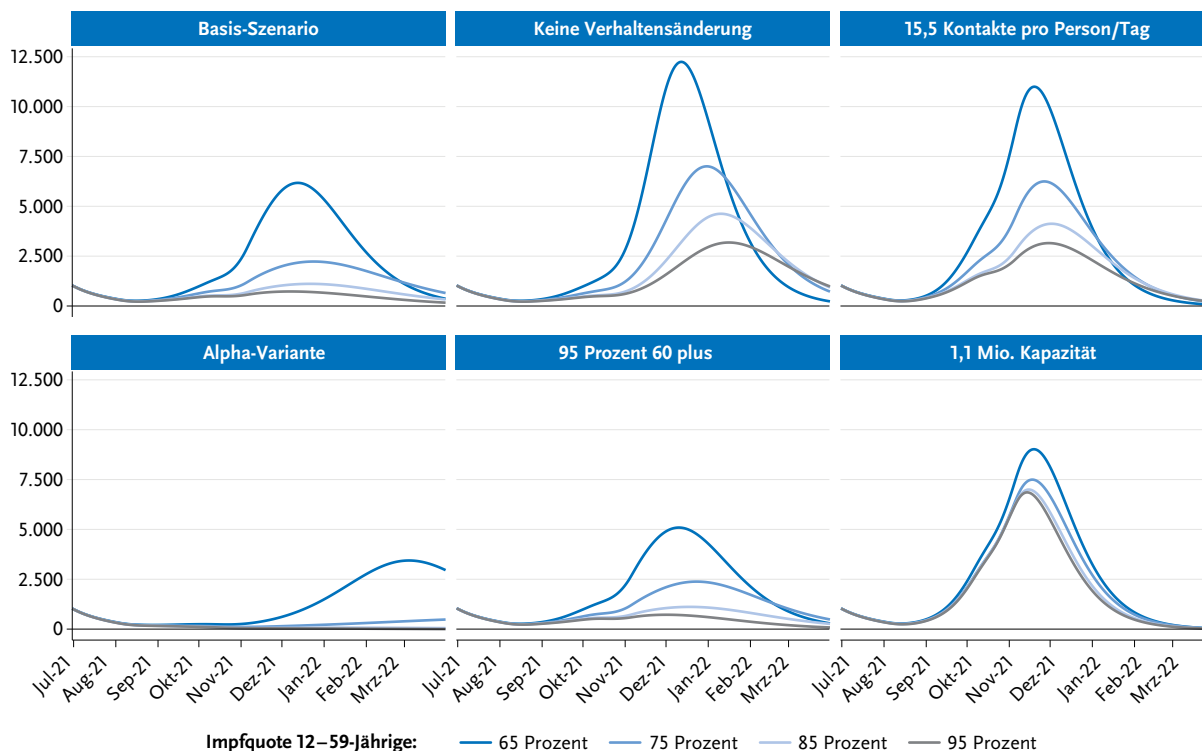
oder 95 %igen Impfquote. Vor allem in einem Szenario ohne Veränderung des Kontaktverhaltens trotz steigender ITS-Auslastung ist ein merklicher Zusatznutzen einer Impfquote von 95 % im Vergleich zu 85 % zu verzeichnen. In diesem Szenario ist auch die höchste prognostizierte Zahl an Personen auf ITS (ca. 12.500) zu finden, was ungefähr dem 2,5-fachen des bisherigen Maximums entspräche. Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, dass bei einem starkem Anstieg der Infektionszahlen und steigender ITS-Auslastung das Infektionsgeschehen ungebremst durch weitere Maßnahmen weiterläuft. Eine Steigerung der Impfquote unter den  $\geq 60$ -Jährigen (von 90 auf 95 %) resultiert nur in einem relevanten Unterschied bei der ITS-Belegung, wenn die Impfquote bei den 12–59-Jährigen bei 65 % oder niedriger liegt.

## 6. Impfkzeptanz

Im vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Projekt „COVIMO“ (COVID-19 Impfquoten-



## Personen in intensivmedizinischer Behandlung



**Abb. 3** | Sensitivitätsanalysen zur Abschätzung des Einflusses verschiedener Annahmen\* auf die Zielimpfquote.

Im Basisszenario werden 11,4 Kontakte pro Person/Tag, die Dominanz der Delta-Variante und eine Impfquote von 90 % bei den  $\geq 60$ -Jährigen angenommen

\* Die Annahmen betreffen: „Keine Verhaltensänderung“ der Menschen bei erneut ansteigenden Inzidenzen, eine Rückkehr zu einem prä-pandemischen Kontaktverhalten (15,5 Kontakte pro Person/Tag) unter Berücksichtigung einer Verhaltensänderung, die Dominanz der Alpha-Variante, eine Impfquote von 95% unter Menschen im Alter  $\geq 60$  Jahre (anstatt  $\geq 90$  %) sowie eine limitierte Kapazität im System zur Verimpfung einer maximalen Anzahl an Impfstoffdosen.

Monitoring in Deutschland) führt das RKI seit Beginn der Impfkampagne alle vier Wochen Telefonsurveys zur COVID-19-Impfinanspruchnahme, Impfindention und Impfazeptanz durch. Befragt werden Personen ab 18 Jahren mit deutschen Sprachkenntnissen, die Ergebnisse der Surveys sind für diese Bevölkerungsgruppe repräsentativ. Details zur Erhebungsmethodik und einzelne Ergebnisberichte sind auf den Internetseiten des RKI zu

finden.<sup>20</sup> Die aktuellste Erhebung wurde vom 17.05.2021–09.06.2021 mit einem Fokus auf das Impfverhalten durchgeführt und schloss 3.004 Erwachsene ein.

Tabelle 1 zeigt den Anteil der Befragten, die zum Zeitpunkt der Befragung bereits geimpft waren (mindestens einmal sowie vollständig) und gibt zusätzlich an, wie groß der Anteil der ungeimpften Be-

Altersgruppe	Impfquote [%]		Impfindention der noch Ungeimpften*	Gesamt Impfazeptanz**
	Mindestens 1 Dosis	Vollständig geimpft		
18–59 Jahre (n = 1.958)	51,1%	19,3%	66,9%	83,9%
$\geq 60$ Jahre (n = 1.043)	84,3%	42,5%	66,9%	94,8%

**Tab. 1** | Impfquote und Impfindention unter Survey-Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Zeitraum 17.05.–09.06.2021

\* Anteil der Befragten, die angaben, sich „auf jeden Fall impfen“ bzw. „eher impfen“ lassen zu wollen

\*\* Kombination aus bereits mindestens einmal Geimpften und Impfindention der noch Ungeimpften

fragten ist, der sich auf jeden Fall oder eher gegen COVID-19 impfen lassen würde (erfasst auf einer fünfstufigen Likert-Skala von „auf keinen Fall impfen“ (1) bis „auf jeden Fall impfen“ (5)). Die letzte Spalte zeigt die zu erwartende gesamte Impfbereitschaft, die sich aus dem Anteil bereits mindestens einmal Geimpfter sowie der (eher) impfbereiten Befragten zusammensetzt.

In dieser Darstellung unberücksichtigt bleiben jene Befragten, die sich in ihrer Entscheidung noch unsicher sind. Diese Gruppe ist mit 17,1% in der Altersgruppe der unter 60-Jährigen vertreten und damit bedeutend größer als in der Altersgruppe der  $\geq 60$ -Jährigen (11,7%). Von denjenigen, die bereits einmal ( $n = 1.881$ ) gegen COVID-19 geimpft sind, gaben 98,3% an, sich auf jeden Fall die 2. Impfstoffdosis verabreichen lassen zu wollen. Die Daten lassen also nicht erkennen, dass das empfohlene Impfschema nicht vervollständigt wird.

Vergleicht man die aktuellsten Daten aus COVIMO mit den Daten der ersten Erhebung (Zeitraum der Erhebung: 18.01.–13.02.2021,  $n = 1.006$ ), zeigt sich eine gute Übereinstimmung der damaligen Impfbereitschaft mit den jetzigen Impfquoten in der Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre. Bis Mitte Februar 2021 waren 4,5% der Befragten ab 60 Jahre bereits mindestens einmal geimpft, weitere 87,3% der ungeimpften Befragten gaben an, sich auf jeden Fall oder eher impfen lassen zu wollen. Diese Werte legten eine zu erwartende gesamte Impfbereitschaft von etwa 88% nahe, die jetzt sowohl als Impfquote im Survey (84,3%, s. Tab. 1) als auch im digitalen Impfquoten-Monitoring (DIM) beobachtet werden konnte (80% mit Stand 14.06.2021).<sup>17</sup>

Es gilt dennoch zu berücksichtigen, dass eine hohe Impfbereitschaft nicht zwangsläufig in Impfverhalten resultiert. Für Impfverhalten spielen verschiedene Determinanten eine Rolle, von denen einige mit Hilfe des 5C-Modells in der Erhebungswelle vom 21.04.–07.05.21 erhoben wurden.<sup>21</sup> Hierfür wurde eine logistische Regression durchgeführt, um die Effekte des 5C-Modells sowie der Kontrollvariablen Alter, Geschlecht, Bildung, Region, Zugehörigkeit zur Berufsgruppe des medizinischen Personals, Vorliegen einer/mehrerer Risikofaktoren und der Indikation Kontaktperson auf die Wahrscheinlich-

keit, bereits mindestens einmal geimpft zu sein, zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Regression zeigen, dass das Vertrauen in die Sicherheit der Impfung, das Vertrauen in deren Effektivität (*Confidence*) sowie die Wahrnehmung struktureller Barrieren (*Constraints*) zur Vorhersage des Impfverhaltens beitragen. Das Alter, die Zugehörigkeit zum medizinischen Personal und die Indikation als Kontaktperson (z. B. einer schwangeren oder pflegebedürftigen Person) sagen das Impfverhalten ebenfalls statistisch relevant vorher, wohingegen der Schulabschluss der Befragten nicht zur Vorhersage des Impfverhaltens beiträgt. **Mit zunehmendem Vertrauen in die Impfung und geringeren strukturellen Barrieren steigt also die Wahrscheinlichkeit, bereits mindestens eine Impfung erhalten zu haben.**

## 7. Limitationen und Fazit

In das Modell fließen verschiedene Parameter und auch Annahmen ein, die gewissen Unsicherheiten und Dynamiken unterliegen. Daher eignen sich Szenarien auf Grundlage derartiger Modelle zwar gut zum Vergleich verschiedener Interventionen bzw. Impfstrategien (in diesem Fall Effekte unterschiedlicher Impfquoten im Vergleich), die konkrete Höhe der Inzidenzen oder ITS-Belegungen ist jedoch mit Vorsicht zu interpretieren.

Es ist nicht sicher vorhersehbar, ab wann die Delta-Variante in Deutschland den Anteil der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren vollständig dominieren wird und ob weitere Virusvarianten (gegen die die Impfstoffe ggf. auch weniger gut wirken) zum Tragen kommen. Unklar ist darüber hinaus aktuell auch, welche Schutzdauer die verfügbaren Impfstoffe haben und ob ggf. bereits zum Ende des Jahres die Immunität bei einem Teil der Bevölkerung nachlässt und eine Auffrischimpfung notwendig machen wird.

Derzeit ist ein COVID-19-Impfstoff für die Impfung von 12–17-jährigen Kindern bzw. Jugendlichen zugelassen. Die STIKO empfiehlt die Impfung in dieser Altersgruppe aktuell nur bei Vorliegen von Vorerkrankungen oder wenn sich im Umfeld der Kinder und Jugendlichen Angehörige oder andere

Kontaktpersonen mit hoher Gefährdung für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden.<sup>22</sup> Der Einsatz des Impfstoffs bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren ohne Vorerkrankungen ist aber nach ärztlicher Aufklärung und bei individuellem Wunsch und Risikoakzeptanz möglich. Bei zunehmender Impfstoffverfügbarkeit, mehr Daten und Erfahrungen zur Jugendlichen-Impfung insb. aus den USA und anderen Ländern mit allgemeiner Jugendlichen-Impfempfehlung sowie bei Zunahme der Infektionszahlen unter Kindern aufgrund einer erhöhten Übertragbarkeit der Delta-Variante wird die STIKO das Thema der Jugendlichen-Impfung voraussichtlich nochmals beraten bzw. wird die Impfung auch ohne explizite STIKO-Empfehlung in dieser Altersgruppe vermutlich mehr zur Anwendung kommen. Daher wurden in der hier vorliegenden Modellierung Impfungen in allen Altersgruppen, für die gegenwärtig ein Impfstoff zugelassen ist, angenommen. Alternativ müsste die Impfquote bei den 18–59-Jährigen weiter gesteigert werden, wobei sich niedrige Impfquoten unter Kindern und Jugendlichen aufgrund der üblicherweise milden Krankheitsverläufe in dieser Altersgruppe insbesondere auf die Meldeinzidenz und weniger auf die ITS-Belegung auswirken. Entsprechende Szenarien lagen – basierend auf Berechnungen mit dem hier vorgestellten mathematischen Modell der STIKO zur Entscheidung vor und wurden auch in der wissenschaftlichen Begründung zur Empfehlung der COVID-19-Impfung für Kinder und Jugendliche von 12–17 Jahre publiziert.<sup>22</sup>

## 8. Fazit

Auf Basis der hier präsentierten mathematischen Modellierungen und der Resultate aus den Surveys zur Impfschutz halten wir **eine Zielimpfquote (Impfschutz durch vollständige Impfung) von 85 % für die 12–59-Jährigen sowie von 90 % für Personen ab dem Alter von 60 Jahren** für notwendig und auch erreichbar. Bei rechtzeitigem Erreichen dieser Impfquote scheint eine ausgeprägte 4. Welle im kommenden Herbst/Winter unwahrscheinlich, sofern sich die Bevölkerung zusätzlich zur Impfung weiter an die Basishygienemaßnahmen hält und bei möglicherweise wieder ansteigenden Infektionszahlen Kontakte zu einem gewissen Grad reduziert. Darüber hinaus sollte sichergestellt werden, dass

die Kapazität zur Verimpfung der verfügbaren Impfstoffdosen ausreichend hoch ist und es (z. B. aufgrund der Sommerferien) nicht zu einer Verzögerung beim Erreichen dieser Zielimpfquote kommt.

Mit Stand Mitte Juni 2021 haben sich in Deutschland bereits ca. 85 % der  $\geq 60$ -Jährigen mindestens einmal gegen COVID-19 impfen lassen. Mit einer zunehmenden Dominanz der Delta-Variante ist in den kommenden Wochen zu rechnen. Diese wird sich auf die ITS-Belegung vor allem dann auswirken, wenn die Impfquoten bei den 12–59-Jährigen bei 75 % oder gar 65 % stagnieren und gleichzeitig eine komplette Öffnung stattfindet. Je niedriger im Herbst die erreichten Impfquoten sind, desto weniger sind bei Dominanz der Delta-Variante die Basishygienemaßnahmen ausreichend und weitere kontaktreduzierende Maßnahmen wären notwendig. Der Sommer sollte daher dringend genutzt werden, um eine Impfquote von 85 % (vollständige Impfung) bei den 12–59-Jährigen und 90 % bei den  $\geq 60$ -Jährigen möglichst schnell zu erreichen.

Um die Zielimpfquote zu erreichen, muss insbesondere unter den jungen Erwachsenen weiter über die Impfung aufgeklärt werden. Gerade in dieser Altersgruppe befindet sich noch ein größerer Anteil (17,1 %), der aktuell unentschlossen ist hinsichtlich der Impfung. Information und Aufklärung zur Sicherheit und Wirksamkeit der Impfung sind weiterhin relevant. Um die Bereitschaft für eine Impfung zu erhöhen, sollte auch die Adressierung der *Collective Responsibility* als Kommunikationsstrategie berücksichtigt werden. Darüber hinaus sollten strukturelle Barrieren lokal aufgedeckt und behoben werden (z. B. durch aufsuchendes Impfen oder niederschwellige Impfangebote am Arbeitsplatz).

## Literatur

- 1 Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 01.07.2021 – AKTUALISIERTER STAND FÜR DEUTSCHLAND. Online verfügbar unter: [www.rki.de/covid-19-situationsbericht](http://www.rki.de/covid-19-situationsbericht)
- 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 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. *Lancet* 2021 Jan 9;397(10269):99-111.
- 5 European Medicines Agency. Assessment report – COVID-19 Vaccine Janssen. Online verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
- 6 Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 2021 May 13;373:n1088. doi: 10.1136/bmj.n1088.
- 7 Vasileiou E, Simpson CR, Shi T et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1646-1657
- 8 Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med* 2021 May 5; *NEJMc2104974*.doi: 10.1056/NEJMc2104974. Online ahead of print.
- 9 Stowe J, Andrews N, Gower C. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. Preprint. Online verfügbar unter: <https://khub.net/documents/135939561/479607266/Effectiveness+of+COVID-19+vaccines+against+hospital+admission+with+the+Delta+%28B.1.617.2%29+variant.pdf/1c213463-3997-ed16-2a6f-14e5deb0b997?t=1623689315431>
- 10 Jamie Lopez Bernal, Nick Andrews, Charlotte Gower, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. PrePrint. Online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1101/2021.05.22.21257658>
- 11 Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S, Scholz S, Pilic A, Reda S, Wichmann O: Wie gut schützt die COVID-19-Impfung vor SARS-CoV-2-Infektionen und SARS-CoV-2-Transmission? – Systematischer Review und Evidenzsynthese *Epid Bull* 2021;19:13-23. DOI 10.25646/844
- 12 Bundesministerium für Gesundheit. Impfdashboard. Online verfügbar unter: <https://impfdashboard.de/> [Zugriff am 29.06.2021]
- 13 Fine P, Eames K, Heymann DL. „Herd Immunity“: A Rough Guide. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(7):911–916.
- 14 Milman O, Yelin I, Aharoni N, et al. Community-level evidence for SARS-CoV-2 vaccine protection of unvaccinated individuals. *Nat Med*. 2021 Jun 10. doi: 10.1038/s41591-021-01407-5. Online ahead of print.
- 15 Ad-hoc meeting of the European Technical Advisory Group of Experts on Immunization (ETAGE): virtual meeting, hosted in Copenhagen, Denmark, 28 April 2021. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 16 Scholz S, Waize M, 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
- 17 Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, et al.: Beschluss der STIKO zur 7. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull* 2021;25:3-13
- 18 Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al.: Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases. *PLOS Medicine*. 2008;5(3):e74
- 19 Tomáš Gavenčíak, Joshua Teperowski Monrad, Gavin Leech, Mrinank Sharma, Sören Mindermann, Jan Marcus Brauner, Samir Bhatt, Jan Kulveit: Seasonal variation in SARS-CoV-2 transmission in temperate climates *medRxiv* 2021.06.10.21258647; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.10.21258647>

- 20 Robert Koch-Institut. COVIMO – COVID-19 Impfquoten-Monitoring in Deutschland. Online verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Projekte\\_RKI/covi-mo\\_studie\\_Ergebnisse.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/covi-mo_studie_Ergebnisse.html)
- 21 Betsch C, Schmid P, Korn L, Steinmeyer L, Heine-meier D, Eitze S, Küpke NK, Böhm R. Impfverhalten psychologisch erklären, messen und verändern. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2019; 62(4): 400-409.
- 22 Vygen-Bonnet S, Koch J, Berner R, et al. Beschluss der STIKO zur 6. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull* 2021;23:3-32.

---

### Autorinnen und Autoren

- <sup>a)</sup> PD Dr. Ole Wichmann | <sup>a)</sup> Stefan Scholz |  
<sup>a)</sup> Maria Waize | <sup>a)</sup> Nora Schmid-Küpke |  
<sup>b)</sup> Dr. Osamah Hamouda | <sup>c)</sup> Prof. Dr. Lothar H. Wieler |  
<sup>d)</sup> Prof. Dr. Lars Schaade
- <sup>a)</sup> RKI, FG 33 Impfprävention  
<sup>b)</sup> RKI, Abt. 3 Infektionsepidemiologie  
<sup>c)</sup> RKI, MF Methodenentwicklung und Forschungsinfrastruktur  
<sup>d)</sup> RKI, ZBS Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene

**Korrespondenz:** [WichmannO@rki.de](mailto:WichmannO@rki.de)

---

### Vorgeschlagene Zitierweise

Wichmann O, Scholz S, Waize M, Schmid-Küpke N, Hamouda O, Wieler LH, Schaade L: Welche Impfquote ist notwendig, um COVID-19 zu kontrollieren?

*Epid Bull* 2021;27:3-13 | DOI 10.25646/8742

(Dieser Artikel ist online vorab am 5. Juli 2021 erschienen.)

---

### Interessenkonflikt

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

# Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

## Beschluss der STIKO zur 8. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

### STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

Aktualisierung vom 8. Juli 2021

Bei der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19)-Impfempfehlung handelt es sich um eine Indikationsimpfempfehlung im Rahmen einer Pandemie. Ob es in Zukunft eine Standardimpfempfehlung oder eine Indikationsimpfempfehlung geben wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden.

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 Spikevax der Firma Moderna) sowie zwei **Vektor-basierte Impfstoffe** (Vaxzevria der Firma AstraZeneca und COVID-19 Vaccine Janssen der Firma Janssen Cilag International). Für eine vollständige Impfserie sind bei den beiden mRNA-Impfstoffen und beim Impfstoff Vaxzevria jeweils zwei **Impfstoffdosen** notwendig. Die COVID-19 Vaccine Janssen ist derzeit als einmalige Impfung anzuwenden. Sobald weitere Impfstoffe zugelassen und verfügbar sind oder neue Erkenntnisse mit Einfluss auf diese Empfehlung bekannt werden, wird die Ständige Impfkommission (STIKO) ihre COVID-19-Impfempfehlung aktualisieren. Die Publikation jeder Aktualisierung erfolgt im *Epidemiologischen Bulletin (Epid Bull)* und wird auf der Webseite des Robert Koch-Instituts (RKI) bekannt gegeben.

#### **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, Spikevax) oder einer der beiden zugelassenen Vektor-basierten Impfstoffe (Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen) 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.

Aufgrund der beobachteten thromboembolischen Ereignisse werden die beiden Vektor-basierten Impfstoffe (Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen) nur für Personen im Alter  $\geq 60$  Jahren empfohlen. **Die STIKO ändert jedoch ihre bisherige Empfehlung einer zweimaligen (d. h. homologen) Vaxzevria-Impfung bei  $\geq 60$ -Jährigen. Wie bei den  $<60$ -Jährigen, die in der Vergangenheit eine Impfstoffdosis Vaxzevria erhalten hatten, empfiehlt sie nunmehr auch für  $\geq 60$ -Jährige ein heterologes Impfschema (d. h. 1. Impfung mit Vaxzevria gefolgt von einem mRNA-Impfstoff in einem Abstand von mindestens 4 Wochen).** Um die verfügbaren Impfstoffkontingente sinnvoll zu nutzen, ist die Anwendung der heterologen Vax/mRNA-Impfung aufgrund des kürzeren Impfabstands vor allem für diejenigen Menschen relevant, die gerade erst mit Vaxzevria geimpft wurden oder deren Vaxzevria-Impfung noch bevorsteht. Wenn der Termin für die 2. Impfstoffdosis Vaxzevria in Kürze ansteht, kann dieser durchaus akzeptiert werden, da eine zweimalige Vaxzevria-Impfung (homologes Vax/Vax-Schema) ebenfalls sehr gut vor schweren Infektionen mit der Delta-Variante des SARS-CoV<sub>2</sub>-Virus schützt.

Hintergrund für diese Empfehlung ist zum einen die in mehreren unabhängigen Studien gemachte Beobachtung, dass die Antikörper-basierte und – sofern untersucht – auch die T-Zell-basierte Immunantwort nach diesem heterologem Impfschema signifikant höher war als nach zweimaliger Vaxzevria-Impfung. Auch wenn in diesen Arbeiten nicht untersucht wurde, ob eine heterologe Impfung einer homologen Vaxzevria-Impfung hinsichtlich des Schutzes vor COVID-19 überlegen ist, lässt die erhöhte Immunogenität nach Auffassung der STIKO eine verbesserte Schutzwirkung erwarten. Zum anderen hat das genannte heterologe Impfschema den Vorteil, dass eine vollständige Immunisierung in einem kürzeren Zeitrahmen erreicht werden kann ( $\geq 4$  Wochen vs. 9–12 Wochen).

Der Einsatz von Vaxzevria als zweimalige Impfung und der COVID-19 Vaccine Janssen ist bei <60-jährigen zulassungskonform und nach ärztlicher Aufklärung und bei individueller Risikoakzeptanz durch die impfwillige Person unverändert möglich.

Die jeweils **empfohlenen Impfabstände** sind in [Tabelle 1](#) aufgeführt.

Impfstoff	Impfabstand
Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	3–6 Wochen
Spikevax (Moderna)	4–6 Wochen
Vaxzevria (AstraZeneca)	9–12 Wochen
Heterologes Impfschema (Vaxzevria/mRNA-Impfstoff)	ab 4 Wochen

**Tabelle 1** | Impfabstände zur Grundimmunisierung gegen COVID-19 (Stand: 1.7.2021)\*

\* 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.

## 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 erhöhten Risikos für einen schweren

Verlauf der COVID-19-Erkrankung bei **Kindern und Jugendlichen mit Vorerkrankungen** (siehe [Tabelle 2](#)) empfiehlt die STIKO dieser Gruppe eine Impfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty. Es sollen zwei Impfstoffdosen im Abstand von 3–6 Wochen gegeben werden.

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 oder eines arbeitsbedingt engen Kontaktes zu vulnerablen Personengruppen besteht für Jugendliche entsprechend den beruflichen Impfindikationsgruppen (siehe [Tabelle 2](#)).

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.

Um Viruseinträge in Gemeinschaftseinrichtungen (Schulen und andere Einrichtungen für Kinder und Jugendlichen) zu minimieren und den Betrieb dieser Einrichtungen so lange wie möglich aufrecht zu erhalten, sollten Eltern, Betreuungspersonen von Kindern und Jugendlichen, LehrerInnen und ErzieherInnen das Impfangebot dringend wahrnehmen. Zur Eindämmung der Pandemie kommt es maßgeblich darauf an, in der Bevölkerung rasch **hohe Impfquoten zu erreichen**.

## Empfehlung zur Priorisierung

Die Impfung gegen COVID-19 soll allen Personen ab dem Alter von 18 Jahren angeboten werden.

Aufgrund des Fortschritts der Impfkampagne und zunehmender Verfügbarkeit von COVID-19-Impf-

<b>A) Personen im Alter <math>\geq 60</math> Jahren</b>
<b>B) Personen im Alter ab 18 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben, z. B.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Angeborene oder erworbene Immundefizienz bzw. Immunsuppression, inkl. HIV-Infektion, Z. n. Organtransplantation</li> <li>▶ Autoimmunerkrankungen, inkl. rheumatologische Erkrankungen</li> <li>▶ Chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen</li> <li>▶ Chronische Krankheiten der Atmungsorgane</li> <li>▶ Chronische Lebererkrankungen, inkl. Leberzirrhose</li> <li>▶ Chronische Nierenerkrankungen</li> <li>▶ Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>▶ Chronische neurologische Erkrankungen</li> <li>▶ Demenz oder geistige Behinderung</li> <li>▶ Psychiatrische Erkrankungen</li> <li>▶ Stoffwechselerkrankungen, inkl. Adipositas mit BMI <math>&gt;30\text{kg}/\text{m}^2</math> und Diabetes mellitus</li> <li>▶ Trisomie 21</li> <li>▶ Krebserkrankungen, inkl. maligne hämatologische Erkrankungen</li> </ul>
<b>C) Kinder und Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Adipositas (<math>&gt;97.</math> Perzentile des BMI)</li> <li>▶ Angeborene oder erworbene Immundefizienz oder relevante Immunsuppression</li> <li>▶ Angeborene zyanotische Herzfehler (<math>\text{O}_2</math>-Ruhe-Sättigung <math>&lt;80\%</math>)</li> <li>▶ Chronische Lungenerkrankungen mit einer anhaltenden Einschränkung der Lungenfunktion unterhalb der 5. Perzentile, definiert als z-Score-Wert <math>&lt;-1,64</math> für die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) oder Vitalkapazität (FVC). (Ein gut eingestelltes Asthma bronchiale ist hier nicht gemeint).</li> <li>▶ Chronische Nierenerkrankungen</li> <li>▶ Chronische neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen</li> <li>▶ Diabetes mellitus, wenn nicht gut eingestellt bzw. mit HbA1c-Wert <math>&gt;9,0\%</math></li> <li>▶ Schwere Herzinsuffizienz</li> <li>▶ Schwere pulmonale Hypertonie</li> <li>▶ Syndromale Erkrankungen mit schwerer Beeinträchtigung</li> <li>▶ Trisomie 21</li> <li>▶ Tumorerkrankungen und maligne hämatologische Erkrankungen</li> </ul>
<b>D) BewohnerInnen von SeniorInnen- und Altenpflegeheimen sowie BewohnerInnen in Gemeinschaftsunterkünften (unabhängig vom Alter)</b>
<b>E) Enge Kontaktpersonen von Schwangeren oder Personen mit einem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe (unabhängig vom Alter)</b>
<b>F) Personen, die arbeitsbedingt besonders exponiert sind, engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben, oder Personen in Schlüsselpositionen (unabhängig vom Alter), z. B.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Personal mit erhöhtem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen</li> <li>▶ Personal mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen in medizinischen Einrichtungen</li> <li>▶ Pflegepersonal und andere Tätige in der ambulanten und stationären Altenpflege oder Versorgung von Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung</li> <li>▶ Tätige in Gemeinschaftsunterkünften</li> <li>▶ Medizinisches Personal im Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD)</li> <li>▶ LehrerInnen und ErzieherInnen</li> <li>▶ Beschäftigte im Einzelhandel</li> <li>▶ Beschäftigte zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit</li> <li>▶ Personal in Schlüsselpositionen der Landes- und Bundesregierungen</li> <li>▶ Berufsgruppen der kritischen Infrastruktur</li> </ul>

**Tabelle 2 |** Personen mit besonderer Indikation für eine COVID-19-Impfung (Die Gruppen und Vorerkrankungen sind nicht nach Relevanz geordnet)

stoffen ist ein stufenweises Vorgehen (Priorisierungsempfehlung) auf nationaler Ebene nicht mehr notwendig. Während die Priorisierung zu einer Reduzierung schwerer COVID-19-Erkrankungen in der ersten Phase der Impfkampagne beigetragen hat, lassen aktuelle Modellierungen keinen zusätzlichen Nutzen durch Beibehaltung der Priorisierung erwarten.

Trotz Wegfalls der stufenweisen Priorisierungsempfehlung ist die impfende Ärzteschaft aufgerufen, bislang nicht geimpfte Erwachsene, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben oder die arbeitsbedingt besonders exponiert sind oder die engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben, weiterhin bei der Vergabe von Impfterminen bevorzugt zu berücksichtigen (siehe [Tabelle 2](#)).

### Hinweise zur praktischen Umsetzung

- ▶ Für die Umsetzung der Empfehlung sind die Bundesländer bzw. die von ihnen beauftragten Stellen verantwortlich.
- ▶ 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 \(Epid Bull 34/2020\)](#).
- ▶ Bei der Impfung sind die Anwendungshinweise in den **Fachinformationen** zum jeweiligen Impfstoff sowie die veröffentlichten „**Rote-Hand-Briefe**“ 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 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 Expositi-



onsrisiko aufgrund ihrer Lebensumstände kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung und Aufklärung eine Impfung mit einem mRNA-Impfstoff ab dem 2. Trimenon angeboten werden. Bisher liegen zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe in der Stillzeit nur wenige Daten vor. Die STIKO hält es jedoch für äußerst unwahrscheinlich, dass eine Impfung der Mutter während der **Stillzeit** ein Risiko für den Säugling darstellt.

- ▶ Zu **anderen planbaren Impfungen** soll ein **Mindestabstand** von 14 Tagen vor und nach jeder COVID-19-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.
  - ▶ 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.
  - ▶ Aufgrund der Immunität nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion sollten **immungesunde Personen**, die eine **gesicherte SARS-CoV-2-Infektion** (aktuell nachgewiesen mittels PCR) durchgemacht haben, **unabhängig vom Alter** zunächst nur *eine* Impfstoffdosis erhalten, da sich durch eine einmalige Impfung bereits hohe Antikörperkonzentrationen erzielen lassen, die durch eine 2. Impfstoffdosis nicht weiter gesteigert werden. Dies gilt auch, wenn der Infektionszeitpunkt länger zurück liegt. Ob und wann später eine 2. COVID-19-Impfung notwendig ist, lässt sich gegenwärtig nicht sagen. Hingegen muss bei **Personen mit Immundefizienz** im Einzelfall entschieden werden, ob eine einmalige Impfstoffdosis ausreicht oder eine vollständige Impfserie verabreicht werden sollte. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der Immundefizienz ab. Bei **gesicherter symptomatischer Infektion** soll die notwendige *eine* Impfstoffdosis in der Regel 6 Monate nach der Infektion gegeben werden. Die derzeit verfügbaren klinischen und immunologischen Daten belegen eine Schutzwirkung für mindestens 6–10 Monate nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion. Das Risiko für eine Reinfektion ist in den ersten
- Monaten nach einer gesicherten SARS-CoV-2-Infektion sehr niedrig, kann aber mit zunehmendem Abstand ansteigen. Die Gabe der einmaligen Impfstoffdosis ist bereits ab 4 Wochen nach dem Ende der COVID-19-Symptome möglich, wenn z. B. eine Exposition gegenüber künftig auftretenden Virusvarianten gegeben ist, gegen die eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion keinen ausreichenden Schutz mehr vermittelt (*immune escape*-Varianten). Nach **gesicherter asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion** kann die Impfung bereits ab 4 Wochen nach der Labordiagnose erfolgen.
- ▶ Wird bei einer einmalig gegen COVID-19 geimpften Person durch direkten Erregernachweis (PCR) eine SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen, soll die zweite Impfung in der Regel 6 Monate nach Ende der COVID-19-Symptome bzw. der Diagnose erfolgen. Die Gabe einer Impfstoffdosis ist bereits ab 4 Wochen nach dem Ende der COVID-19-Symptome möglich, wenn z. B. mit Exposition gegenüber neuen Virusvarianten zu rechnen ist, gegen die eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion keinen ausreichenden Schutz vermittelt.
  - ▶ Aktuell ist 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 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.
  - ▶ 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 mindes-

tens 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) und das [Flussdiagramm zum Vorgehen bei positiver Allergieanamnese vor COVID-19-Impfung](#) verwiesen.
- ▶ 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 4–21 Tage nach der Impfung auf. Bisher wurden diese schweren und teilweise tödlich verlaufenden Nebenwirkungen überwiegend bei Frauen im Alter  $\leq 55$  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. **Basierend auf der momentanen Datenlage empfiehlt die STIKO die Impfung mit den beiden Vektor-basierten Impfstoffen Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen nur für Menschen im Alter  $\geq 60$  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 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 genannten 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 \(GTH\)](#).
- ▶ Die STIKO bekräftigt die Empfehlung, das bundesweite Monitoring von Impfquoten fortzuführen, 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](#)). [Berichte des PEI zur Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen](#) erscheinen regelmäßig.

# Wissenschaftliche Begründung der STIKO für die Empfehlung zur Impfung gegen COVID-19 unter Berücksichtigung des Auftretens der Delta-Variante und neuer Evidenz zum heterologen Impfen

## 1 Einleitung

In Europa und in Deutschland breitet sich momentan die Delta-Variante von SARS-CoV-2 schnell aus. Diese Variante ist deutlich ansteckender als die seit März 2021 vorherrschende Alpha-Variante. Die STIKO hat unter Berücksichtigung von Studienergebnissen zur Wirksamkeit der vorhandenen Impfstoffe gegen die Delta-Variante ihre Empfehlungen überarbeitet und die empfohlenen Impfabstände der COVID-19-Impfung angepasst.

Aufgrund von Sicherheitsbedenken nach der Anwendung von Vaxzevria hatte die STIKO im April 2021 ihre Empfehlung angepasst und für <60-Jährige, die bereits eine 1. Vaxzevria-Impfstoffdosis erhalten hatten, die Weiterführung der Impfung nach einem heterologen Impfschema mit der Gabe eines mRNA-Impfstoffs als zweite Impfstoffdosis empfohlen. Jetzt liegen neue Daten zur Sicherheit und Immunogenität des heterologen Impfschemas vor, dessen Anwendung nunmehr von der STIKO auch für  $\geq 60$ -Jährige empfohlen wird.

Zusätzlich wurden in den praktischen Hinweisen die Empfehlungen zum Impfen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion unter Bezugnahme auf die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung der Impfstoffverfügbarkeit angepasst.

## 2 Delta-Variante

Die SARS-CoV-2-Variante Delta (B.1.617.2) wurde im Dezember 2020 erstmals in Indien beschrieben und wurde in der Folge bis heute in 85 weiteren Ländern nachgewiesen.<sup>1</sup> Sie gehört nach der gültigen Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den besorgniserregenden Virusvarianten (VOC).<sup>2</sup> Seit Juni 2021 nimmt der Anteil der durch diese Variante verursachten SARS-CoV-2-Infektionen in

Deutschland deutlich zu. Nach dem 16. Bericht des RKI zu [Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland vom 30. Juni 2021](#) betrug der Anteil der Delta-Variante an allen VOC Mitte Juni 2021 (24. Kalenderwoche) 37 %. Die VOC haben einen Anteil von 90 % an allen nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektionen. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse und Vorhersagen einer mathematischen Modellierung und unter Kenntnis der leichteren Übertragbarkeit der Delta-Variante schätzt das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), dass bis Anfang August 2021 etwa 70 % der Neuinfektionen in Europa durch die Delta-Variante verursacht werden, bis Ende August sogar 90 %.<sup>1</sup>

Das ECDC hat am 23. Juni 2021 eine Gefährdungsbeurteilung hinsichtlich der besorgniserregenden Delta-Variante veröffentlicht.<sup>1</sup> Daraus geht hervor, dass basierend auf der verfügbaren Evidenz angenommen werden muss, dass die Delta-Variante 40–60 % infektiöser als die zurzeit in Europa dominante Alpha-Variante (B.1.1.7) ist. Zur Frage, ob Infektionen mit der Delta-Variante von SARS-CoV-2 zu höheren Hospitalisierungsraten führen, gibt es bisher unterschiedliche Mitteilungen aus England und Schottland.<sup>3–5</sup> Eine höhere Pathogenität der Delta-Variante ist derzeit allerdings nicht gesichert. Nur einmal geimpfte Personen sind unabhängig vom Impfstofftyp schlechter gegen eine Infektion mit der Delta-Variante geschützt als dies für andere Varianten der Fall ist. Der Impfschutz gegenüber der Delta-Variante nach vollständiger Impfserie ist jedoch fast ebenso gut wie gegenüber dem Wildtyp oder der Alpha-Variante.<sup>1</sup>

In der Beurteilung des ECDC wird festgestellt, dass es durch die Zunahme der Delta-Variante nicht zu vermehrten Reinfektionen bei Personen gekommen ist, die sich in der Vergangenheit mit anderen Varianten infiziert hatten. Obwohl Rekonvaleszenten-

Seren und Seren von Geimpften *in vitro* eine reduzierte Neutralisierungskapazität gegenüber der Delta-Variante im Vergleich zu den bisher dominanten Varianten zeigen, bleibt die protektive Immunantwort erhalten.<sup>1,6</sup>

In einer Fall-Kontroll-Studie, die 19.543 COVID-19-Fälle aus der gesamten schottischen Bevölkerung im Zeitraum Anfang April bis Anfang Juni 2021 berücksichtigte, lag die Vakzineeffektivität (VE) gegen eine SARS-CoV-2-Infektion mit der Delta-Variante bei einer vollständigen Impfung mit Comirnaty bei 79 % bzw. mit Vaxzevria bei 60 %.<sup>3</sup> Für die Bestimmung der VE wurde das Test-Negativ-Design verwendet.

Eine englische Fall-Kontroll-Studie untersuchte die VE gegen eine *symptomatische Erkrankung* mit der Delta-Variante<sup>7</sup> ebenfalls mittels des Test-Negativ-Designs. Berücksichtigt wurden 12.675 COVID-19-Fälle, davon 1.054 mit der Delta-Variante, aus der englischen Bevölkerung im Zeitraum ab Mitte April. Der Altersschwerpunkt lag bei 16–49 Jahren. Nach einer Dosis Comirnaty bzw. Vaxzevria lag die VE bei 33 % und erhöhte sich nach der 2. Dosis auf 88 % für Comirnaty bzw. auf 60 % für Vaxzevria.<sup>7</sup> Nach der Weiterführung der Studie wurde später bei insgesamt 14.019 COVID-19-Fällen, die durch die Delta-Variante verursacht waren, die VE gegen *Hospitalisierung* bestimmt. Nach einer Dosis Comirnaty bzw. Vaxzevria lag die VE bei 94 % bzw. 71 % und erhöhte sich nach der 2. Dosis auf 96 % für Comirnaty bzw. auf 92 % für Vaxzevria.<sup>8</sup>

Für Spikevax liegen keine VE-Daten vor. Ergebnisse aus einer Immunogenitätsstudie<sup>9</sup> legen jedoch nahe, dass auch nach abgeschlossener Impfserie mit Spikevax eine neutralisierende Antikörperantwort gegen die Delta-Variante erzielt wird, die vergleichbar ist mit den Ergebnissen der Immunogenitätsstudien von Comirnaty.

Studiendaten zur Beantwortung der Frage, ob Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion mit einer anderen als der Delta-Variante durchgemacht haben, vor einer schweren Infektion mit der Delta-Variante geschützt sind, liegen bisher nur in sehr begrenztem Umfang vor. Eine als Preprint erschienene Studie aus Indien,<sup>6</sup> in der die neutralisierende Kapazi-

tät gegenüber der Delta-Variante von 20 Rekonvaleszentenserum und 17 Seren von mit dem inaktivierten SARS-CoV-2-Impfstoff Vollvirion (BBV152) Geimpften untersucht wurde, fand eine im Vergleich zu den bisher dominanten Varianten zwar deutlich reduzierte, aber noch vorhandene Neutralisation der Delta-Variante.<sup>6</sup> Eine weitere als Preprint erschienene Studie aus Frankreich beschreibt ebenfalls eine 4- bis 6-fache Reduktion der Neutralisation der Delta-Variante durch Rekonvaleszentenserum im Vergleich zur Alpha-Variante.<sup>10</sup> In dieser Studie wird jedoch eine sehr gute Boosterfähigkeit der neutralisierenden Antikörperkonzentrationen durch eine einmalige Impfung beschrieben. Inwieweit diese *in vitro* Beobachtungen eine Aussage über den Schutz vor Infektion mit der Delta-Variante von Personen erlauben, die eine SARS-CoV-2-Infektion mit der Alpha-Variante durchgemacht hatten, ist derzeit unklar. Hinsichtlich des klinischen Schutzes gegenüber einer Reinfektion führt das ECDC in seiner Gefährdungsbeurteilung zur Delta-Variante<sup>1</sup> aus, dass nach den bisherigen Beobachtungen aus dem Vereinigten Königreich die Zunahme der Delta-Variante nicht mit einer Zunahme an Reinfektionen bei Personen einherging, die eine PCR-gesicherte Infektion mit einer der bisher zirkulierenden Varianten durchgemacht hatten.<sup>1,11</sup>

### 3 Heterologe Impfserie

In Deutschland und in vielen anderen Ländern sind nach der Impfung mit dem Vektor-basierten Impfstoff Vaxzevria seltene Fälle von Thrombosen mit Thrombozytopenien bei Geimpften aufgetreten (TTS).<sup>12,13</sup> Daher hat die STIKO ihre COVID-19-Impfempfehlung am 1. April 2021 angepasst. Seitdem empfiehlt sie die Impfung mit Vektor-basierten Impfstoffen nur noch für Personen  $\geq 60$  Jahre.<sup>14</sup> Ähnliche Entscheidungen wurden zum selben Zeitpunkt auch in anderen europäischen Ländern getroffen.<sup>15–17</sup> Für  $< 60$ -jährige Personen, die zu diesem Zeitpunkt bereits mit der ersten Dosis Vaxzevria geimpft worden waren, hatte die STIKO seitdem anstelle der 2. Vaxzevria-Impfstoffdosis eine Dosis eines mRNA-Impfstoffs 9–12 Wochen nach der Erstimpfung empfohlen. Die Empfehlung dieses **heterologen Impfschemas** wurde zunächst ohne starke Evidenz ausgesprochen, da nur Mausuntersuchungen,<sup>18</sup> aber keine klinischen Untersuchungen zu diesem

Impfschema vorlagen. Inzwischen sind mehrere klinische Studien zur Sicherheit und Immunogenität von heterologen Impfserien mit unterschiedlichen Impfstoffen erschienen, deren Ergebnisse im Folgenden zusammengestellt sind.

Im Vereinigten Königreich wurde bereits im Februar 2021 eine randomisierte einfach-geblindete Multi-center-Studie begonnen, die die Reaktogenität und Immunogenität einer heterologen Impfserie bei  $\geq 50$ -Jährigen untersuchte.<sup>19</sup> Im Rahmen dieser sogenannten *Com-COV*-Studie wurden vier verschiedene Impfstoff-Kombinationen ((i) Vaxzevria/Vaxzevria (Vax/Vax); (ii) Comirnaty/Comirnaty (Com/Com); (iii) Vaxzevria/Comirnaty (Vax/Com), (iv) Comirnaty/Vaxzevria (Com/Vax) und zwei verschiedene Impfintervalle (28 Tage und 84 Tage) verglichen. Es wurden 830 ProbandInnen (Altersmedian: 57 Jahre, 46 % weiblich) in die Studie eingeschlossen; davon 463 in dem Studienarm mit 28-tägigen Impfabstand und 367 in den Arm mit 84-tägigen Abstand. Aktuell sind Studienergebnisse zur Sicherheit und Immunogenität nach Verabreichung der Impfstoffe nur für das 28-Tage-Intervall verfügbar. Lokalreaktionen nach der 2. Impfstoffdosis (Schmerzen an der Einstichstelle) waren bei der heterologen Impfserie Vax/Com häufiger als nach der homologen Impfserie Vax/Vax; größtenteils waren die Impfreaktionen jedoch mild. In Übereinstimmung mit früheren klinischen Daten waren die systemischen Impfreaktionen bei homologer Vaxzevria-Impfung nach der 1. Impfstoffdosis ausgeprägter als nach der 2. Impfstoffdosis, wohingegen bei der ausschließlichen Anwendung von Comirnaty die Impfreaktionen nach der 2. Impfstoffdosis ausgeprägter waren.<sup>20,21</sup> Bei beiden heterologen Impfschemata waren die systemischen Impfreaktionen ausgeprägter als nach den homologen Impfserien. Erhöhte Temperaturen nach der 2. Impfstoffdosis berichteten 34 % (Vax/Com) bzw. 41 % (Com/Vax) der ProbandInnen, die eine heterologe Impfserie bekommen hatten, und 10 % (Vax/Vax) bzw. 21 % (Com/Com), die eine homologe Impfserie erhielten. Ähnliche Häufigkeitsunterschiede wurden bezüglich des Auftretens von Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen berichtet. Die Reaktionen traten innerhalb der ersten beiden Tage auf, eine stationäre Versorgung war nicht notwendig. Große Anteile der ProbandInnen gaben an, Paracetamol therapeutisch eingesetzt

zu haben. In den 48 Stunden nach der 2. Impfstoffdosis berichteten dies 60 % (Com/Vax) bzw. 57 % (Vax/Com) der ProbandInnen, die eine heterologe Impfserie bekommen hatten, und 41 % (Com/Com) bzw. 36 % (Vax/Vax) der ProbandInnen, die homolog geimpft worden waren.

Die Immunantwort des heterologen Impfschemas (Vax/Com) war gemessen an dem geometrischen Mittelwert der SARS-CoV-2-Anti-Spike-IgG-Antikörper-Konzentrationen (GMC, Geometric Mean Concentration) bei einem Impfabstand von 28 Tagen (12.906 ELU/ml) deutlich stärker als bei einem homologen Impfschema Vax/Vax (1.392 ELU/ml).<sup>22</sup> Das Verhältnis der GMC (GMR) der heterolog Geimpften zu den homolog Geimpften betrug 9,2 (97,5 % KI 7,5– $\infty$ ) und bestätigt die Nicht-Unterlegenheit. Im Unterschied dazu konnte die Nicht-Unterlegenheit des umgekehrten heterologen Impfschemas (Com/Vax; GMC 7.133 ELU/ml) gegenüber einer homologen Comirnaty-Impfserie (Com/Com; GMC 14.080 ELU/ml) bei einer GMR von 0,51 (97,5 % KI 0,43– $\infty$ ) nicht nachgewiesen werden. Auch die T-zelluläre Immunantwort des heterologen Impfschemas (Vax/Com) war ausgeprägter als die der anderen Impfschemata. In der Studie wurden 4 schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet, von denen keines mit der Impfung in Verbindung gebracht wurde. Die Studie bestätigt, dass nach dem heterologen Impfschema (Vax/Com) mit 4-wöchigem Impfabstand eine robuste humorale und zelluläre Immunantwort induziert wird, die mit der nach homologer Comirnaty-Impfung vergleichbar war. Ob diese im Labor gemessene bessere Immunantwort auch tatsächlich eine bessere klinische Schutzwirkung erzielt, ist derzeit noch nicht bekannt.

Die Reaktogenität eines heterologen Impfschemas (Vax/Com) im Vergleich zu einem homologen Impfschema (Com/Com) wurde in einer weiteren Studie an 326 KrankenhausmitarbeiterInnen (Altersmedian 35 Jahre, 60 % weiblich) eines Berliner Krankenhauses untersucht.<sup>23</sup> Die ProbandInnen wurden zwischen dem 27. Dezember 2020 und 30. März 2021 eingeschlossen und erhielten entweder 2 Impfstoffdosen Comirnaty (Com/Com) im Abstand von 3 Wochen oder ein heterologes Impfschema (Vax/Com) mit einer 1. Impfstoffdosis Vaxzevria und einer 2. Impfstoffdosis Comirnaty in einem 10–12-wöchigen Ab-

stand. Hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere von Lokalreaktionen in den ersten 7 Tagen nach der Impfung bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Impfserien. Systemische Reaktionen waren im Unterschied dazu nach der 1. Impfstoffdosis mit Vaxzevria mit 86 % am häufigsten. Die Reaktionen waren bei den Vergleichsimpfungen in abnehmender Häufigkeit wie folgt: 65 % nach der 2. Comirnaty-Impfung beim homologen Impfschema, 52 % nach der Comirnaty-Impfung des heterologen Impfschemas und 39 % nach der 1. Comirnaty-Impfung. Verglichen mit der Boosterdosis des heterologen Impfschemas wurden schwere systemische Impfreaktionen ebenfalls häufiger nach der 1. Vaxzevria-Impfung und der 2. Comirnaty-Impfung des homologen Impfschemas beobachtet. In dieser Studie war die heterologe Impfung (Vax/Com) hinsichtlich der Antikörperinduktion sogar etwas immunogener als die homologe Com/Com-Impfung. Die gemessene T-Zell-Immunantwort war ebenfalls ausgeprägter bei heterologer Immunisierung (Vax/Com).

Eine spanische Arbeitsgruppe untersuchte im April 2021 die Reaktogenität und Immunogenität des heterologen Impfschemas mit Comirnaty als 2. Impfung nach der Vorimpfung mit Vaxzevria in einer offenen randomisierten Phase 2-Studie (*CombiVacS*) bei <60-Jährigen.<sup>24</sup> Es wurden 676 ProbandInnen (Durchschnittsalter 44 Jahre; 56,5 % weiblich) im Verhältnis von 2:1 randomisiert, die 8–12 Wochen nach der Vaxzevria-Impfung Comirnaty erhielten; in der Vergleichsgruppe wurde nach der Vaxzevria-Erstimpfung keine weitere Impfung gegeben. In der Interventionsgruppe wurde 14 Tage nach Impfung ein Anstieg der geometrischen Mittelwerte (GMT) für die IgG-Antikörper gegenüber der Rezeptor-Bindungs-Domäne (RBD) von 72 (95 % KI: 60–85) auf 7.756 (95 % KI: 7.371–8.161) gemessen und ein Anstieg der IgG-Antikörper gegenüber dem SARS-CoV-2-Spikeprotein von 98 (95 % KI: 86–113) auf 3.684 (3.429–3.958). 14 Tage nach der Comirnaty-Impfung waren bei 100 % der ProbandInnen neutralisierende SARS-CoV-2-Antikörper nachweisbar, während dies nur bei 34 % der ProbandInnen nach Verabreichung einer einmaligen Dosis von Vaxzevria der Fall war. Zusätzlich wurde ein 4-facher Anstieg bei der zellulären Immunantwort beobachtet. Die Impfreaktionen waren mehrheitlich mild (68,3 %) oder moderat (29,9 %). Schwere unerwünschte Ereignisse wur-

den nicht beobachtet. Das heterologe Impfschema induzierte bei gutem Sicherheitsprofil eine robuste Immunantwort. Eine Limitation dieser Studie ist, dass die Kontrollgruppe keine 2. Vaxzevria-Impfung erhielt so dass hier keine vergleichende Aussage zur Immunogenität des homologen Vax/Vax-Schemas gemacht werden kann.

An der Universitätsklinik des Saarlandes (Homburg) wurde in einer prospektiven Studie die Immunogenität und Reaktogenität eines heterologen Impfschemas (Vax/mRNA-Impfstoff [Comirnaty oder Spikevax]) mit den homologen Impfserien verglichen.<sup>25</sup> Eingeschlossen waren 216 immungesunde Beschäftigte ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion. 97 TeilnehmerInnen wurden heterolog geimpft (Vax/mRNA; Impfabstand: 11,2 ± 1,3 Wochen), wohingegen 64 (mRNA/mRNA; Impfabstand: 4,3 ± 1,1 Wochen) bzw. 55 (Vax/Vax; Impfabstand: 10,8 ± 1,4 Wochen) die Impfung mit einem homologen Schema erhielten. Die Spike-spezifischen IgG-Antikörperkonzentrationen (Binding Antibody Units (BAU/ml)) waren 14 Tage nach heterologer Impfung (3.602 BAU/ml) mit denen nach abgeschlossener homologer mRNA-Impfung (4.932 BAU/ml) vergleichbar, während die IgG-Antikörperkonzentrationen nach der vollständigen homologen Vaxzevria-Impfung (404 BAU/ml) signifikant niedriger waren. Ähnlich signifikante Unterschiede zeigten sich auch bei der Bestimmung der neutralisierenden Antikörper und bei der Messung des Anteils Spike-Protein-spezifischer CD4 T-Zellen. Die Spike-Protein-spezifischen CD8-T-Zellantworten waren nach dem heterologen Impfschema signifikant höher als nach beiden homologen Impfserien. Somit induzierte das heterologe Impfschema im Vergleich zur homologen Vaxzevria-Impfung 10-mal höhere IgG-Antikörper sowie eine starke T-Zell-Immunantwort. Die Lokalreaktionen wie Schmerzen an der Einstichstelle und Schwellung waren nach der 1. Impfung mit Vaxzevria und dem mRNA-Impfstoff vergleichbar stark ausgeprägt. Im Unterschied dazu traten nach der 1. Vaxzevria-Impfung vermehrt systemische Impfreaktionen auf (wie z. B. Fieber, Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Muskel- und Gliederschmerzen). Die lokalen und systemischen Impfreaktionen waren nach der 2. Vaxzevria-Impfung weniger stark ausgeprägt als nach der 2. mRNA-Impfstoffdosis des homologen sowie des heterologen Impfschemas.

TeilnehmerInnen, die heterolog geimpft worden waren, erlebten die Impfreaktionen nach der 1. Impfstoffdosis stärker.

In einer weiteren Studie, die an der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde, wurde bei 26 Personen im Alter von 25–46 Jahren (Median 30,5 Jahre) die Immunogenität und Reaktogenität des heterologen Impfschemas (Vax/Com) bei einem 8-wöchigem Intervall untersucht.<sup>26</sup> Die Reaktogenität war nach der Comirnaty-Impfstoffdosis weniger stark ausgeprägt als nach der 1. Impfstoffdosis Vaxzevria. Nach beiden Impfstoffdosen wurde berichtet, dass die Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen am schwersten erlebt wurden. Die SARS-CoV-2-Spike-IgG-Antikörper stiegen 14–19 Tage nach der Comirnaty-Impfstoffdosis um das 135-fache auf 8.614 U/ml an und lagen damit ca. 8-fach höher als bei einer Gruppe von Impfungen, die außerhalb der vorliegenden Studie zweimal homolog mit Comirnaty geimpft worden waren. Neben den anti-SARS-CoV-2-Spike-IgG-Antikörpern wiesen die Seren der heterolog Geimpften 2 Wochen nach der Comirnaty-Impfung auch eine deutliche neutralisierende Aktivität auf. So stieg der Anteil der Probanden, deren Seren die Interaktion zwischen der SARS-CoV-2-Spike-Rezeptor-Bindungs-Domäne und dem ACE2-Rezeptor blockieren konnte (Surrogatassay für Virusneutralisation), von 73 % nach Vaxzevria-Impfung auf 100 % nach der Comirnaty-Impfung an. Ebenso erhöhte sich der Anteil der ProbandInnen, deren Seren in einem Assay mit Pseudoviruspartikeln Neutralisationsaktivität zeigten, von 62 % nach der Vaxzevria-Impfung auf 97 % nach der Comirnaty-Impfung. Die AutorInnen kommen zu dem Schluss, dass das heterologe Impfschema sicher und effektiv ist. Die Impfung induziert eine robuste humorale und T-zelluläre Immunantwort. Ebenso wurden die Virusvarianten B.1.1.7, B.1.351 und B.1.617 von den Seren heterolog Geimpfter im Vergleich zu homolog Geimpften besser neutralisiert.

Zwei weitere Studien aus Deutschland mit 482<sup>49</sup> bzw. 55<sup>50</sup> heterolog Geimpften belegen ebenfalls die höhere Immunogenität des Vax/Com-Impfschemas gegenüber dem homologen Vax/Vax-Schema.

### 3.1 Fazit aus den Studien zum heterologen Impfschema

Aufgrund von Sicherheitsbedenken nach der homologen Vaxzevria-Impfung hat die STIKO seit April 2021 für <60-Jährige, die bereits eine Dosis Vaxzevria erhalten hatten, eine heterologe Impfserie empfohlen. Inzwischen liegt klinische Evidenz zur Sicherheit und Immunogenität dieses Impfschemas vor, die die getroffene Entscheidung nachträglich rechtfertigt. Mehrere Studien sind in den letzten Wochen publiziert worden, die die Reaktogenität und Immunogenität des heterologen Impfschemas mit anderen Impfschemen in verschiedenen Altersgruppen und mit unterschiedlichen Impfabständen vergleichen. Diese Studienergebnisse weisen darauf hin, dass die erzielte Immunantwort nach heterologem Impfschema deutlich stärker und vermutlich aufgrund der deutlich höheren Antikörperkonzentrationen auch dauerhafter ist als die Immunantwort nach einer homologen Vax/Vax-Impfserie. Zwar gibt es Hinweise, dass das heterologe Vax/Com-Impfschema im Vergleich zum homologen Vax/Vax-Impfschema bei kurzem Impfabstand kurzfristig etwas reaktogener ist, die Impfreaktionen sind jedoch nicht schwer und dauern im Regelfall nur wenige Tage an. Die humorale Immunantwort des heterologen Vax/Com-Impfschemas ist je nach Studie ähnlich der nach homologer mRNA-Impfung, in einzelnen Studien sogar etwas besser. Soweit gemessen, war auch die Aktivierung der T-Zell-Antwort ausgeprägter. In den Zulassungsstudien wurde eine Vakzineeffektivität (Schutz vor COVID-19) einer zweimaligen Impfung mit mRNA-Impfstoffen zur Verhinderung einer COVID-19-Erkrankung von 94–95 % bestimmt.<sup>21,27</sup>

Auf Basis dieser Ergebnisse ändert die STIKO ihre bisherige Empfehlung und empfiehlt nunmehr wie bei den <60-Jährigen, die bereits eine Impfstoffdosis Vaxzevria erhalten haben, auch für ≥60-Jährige ein heterologes Impfschema (1. Impfung mit Vaxzevria gefolgt von einem mRNA-Impfstoff [Comirnaty oder Spikevax]). Die 2. Impfstoffdosis soll in einem Impfabstand ab 4 Wochen zur vorangegangenen Impfung gegeben werden, um möglichst rasch einen vollständigen Impfschutz zu erlangen. Von einer inversen heterologen Impfserie (erst mRNA, dann Vax) ist unbedingt abzusehen, da diese weniger immunogen als eine homologe Com/Com-Serie ist.<sup>22</sup>



Zwei wesentliche Ergebnisse begründen die Änderung der Impfempfehlung: (a) Sowohl die humorale als auch die T-zelluläre Immunantwort ist nach heterologer Impfung (Vax/Com) deutlich stärker ausgeprägt als nach homologer (Vax/Vax) Impfung. Es ist zu erwarten, dass in Analogie zum Anstieg der Immunantwort und der Vakzineeffektivität nach der 2. Impfung beim homologen Impfschema die heterologe Impfung zu einer höheren und länger anhaltenden Wirksamkeit der Impfung führt. (b) Durch die heterologe (Vax/Com) Impfung lässt sich ein optimaler Schutz der > 60-jährigen Menschen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen, deutlich schneller erreichen ( $\geq 4$  Wochen bei Vax/mRNA vs. 9–12 Wochen bei Vax/Vax).

Der Abstand kann im Vergleich zum bisher empfohlenen Impfabstand (9–12 Wochen) verkürzt werden, da die Immunität gegen den viralen Vektor, die für den langen Impfabstand bei der homologen Vaxzevria-Impfung verantwortlich ist, bei der heterologen Impferie keine Rolle spielt. Wie die Studien zeigen, ist die Immunantwort unabhängig vom Impfintervall gleich hoch ausgeprägt, aber bei einem Intervall ab 4 Wochen kann die Grundimmunisierung frühzeitiger abgeschlossen werden.

Die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe zur Verhinderung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion durch die aktuell aufkommende Delta-Variante ist nach zweimaliger Impfung deutlich besser als nach einmaliger Impfung, wie Studien aus Schottland und England gezeigt haben.<sup>3,7,8</sup> Die oben diskutierten Studienergebnisse zeigen, dass die Impfreaktionen beim heterologen Schema nach Gabe der Comirnaty-Impfstoffdosis wegen des kürzeren Impfabstands zwar etwas stärker ausfallen als bei einem längeren Intervall, aber ein früher erreichter vollständiger Impfschutz ist vor dem Hintergrund des Aufkommens der Delta-Variante besonders wichtig.

Obwohl die COVID-19-mRNA Vakzine von Moderna (Spikevax) nur in einer Studie verwendet wurde,<sup>25</sup> geht die STIKO davon aus, dass die Überlegenheit des heterologen Impfschemas unabhängig vom verwendeten mRNA-Impfstoff ist.

Die STIKO erwartet, dass die Entscheidung, ein heterologes Impfschema auch für  $\geq 60$ -Jährige zu empfehlen, gut akzeptiert wird. Um die verfügbaren Impfstoffkontingente sinnvoll zu nutzen, ist die Anwendung der heterologen Vax/mRNA-Impfung aufgrund des kürzeren Impfabstands vor allem für diejenigen Menschen relevant, die gerade erst mit Vaxzevria geimpft wurden oder deren Vaxzevria-Impfung noch bevorsteht. Diejenigen, deren Termin für die 2. Vaxzevria-Impfung in Kürze ansteht, können diesen durchaus akzeptieren, da eine zweimalige Vaxzevria-Impfung (homologes Vax/Vax-Schema) in einem Abstand von 9–12 Wochen ebenfalls sehr gut vor schweren Infektionen mit der Delta-Variante des SARS-CoV-2-Virus schützt.<sup>8</sup>

Es werden in naher Zukunft auch Daten zur klinischen Wirksamkeit des heterologen Impfschemas erwartet. Die STIKO wird die Datenlage dazu weiterhin fortlaufend prüfen und ihre Empfehlungen ggf. aktualisieren.

#### 4 Impfabstand

Im Kontext der sich ausbreitenden Delta-Variante und der zunehmend besseren Verfügbarkeit der Impfstoffe in Deutschland hat die STIKO erneut die Evidenz zu den Impfabständen für die verschiedenen Impfschemata evaluiert. Um weiter einen gewissen Spielraum in der praktischen Umsetzung zu erlauben, empfiehlt die STIKO nicht mehr feste Impfzeitpunkte für die 2. Impfstoffdosis, sondern Zeitintervalle.

Der Impfabstand für die mRNA-Impfstoffe wurde mit Beschluss der STIKO vom 1. April auf 6 Wochen festgelegt, um bei knappen Impfstoffressourcen mehr Menschen eine erste Dosis zu ermöglichen. Gleichzeitig gibt es Hinweise aus einer englischen Studie,<sup>28</sup> in der die Immunogenität nach einem 3-wöchigen und einem 12-wöchigen Impfabstand bei SeniorInnen im Alter von 80–99 Jahren ( $n=172$ ) verglichen wurde, dass ein längerer Impfabstand immunologisch günstiger ist. Mit einem Impfabstand von 6 Wochen sollte die beste Balance zwischen einem sehr guten Individualschutz und einem optimalen Bevölkerungsschutz erreicht werden. Bei aktuell vorliegenden Erkenntnissen, dass eine zweimalige Impfung deutlich besser vor Infektionen mit

der Delta-Variante und vor allem vor schweren Verläufen schützt, empfiehlt die STIKO nach erneuter Abwägung für die mRNA-Impfstoffe einen Abstand von 3–6 (Comirnaty) bzw. 4–6 (Spikevax) Wochen zwischen den beiden Impfstoffdosen.

Die Ergebnisse aus der *ComCOV*-Studie<sup>22</sup> zeigen, dass bei einem heterologen Impfschema mit Vaxzevria und einem mRNA-Impfstoff bei einem 4-wöchigen Impfabstand Antikörperkonzentrationen nachweisbar sind, die im Bereich dessen liegen, was nach einer zweimaligen mRNA-Impfung mit einem Impfabstand von 3–6 Wochen erwartet werden kann. Direkte Vergleiche hinsichtlich der Immunantwort bei verschiedenen Impfabständen fehlen noch. Auch wenn für das heterologe Impfschema noch keine klinischen Wirksamkeitsdaten vorliegen und bei einem Impfschema mit einem 4-wöchigen-Impfabstand mit einer etwas höheren Reaktogenität gerechnet werden muss, empfiehlt die STIKO diesen Impfabstand, da sich damit angesichts der Zunahme der Delta-Variante der beste Schutz erzielen lässt (siehe auch Kapitel zur heterologen Impfschleife).

Wenn eine homologe Impfschleife mit Vaxzevria durchgeführt wird, bleibt ein Impfabstand von 9–12 Wochen empfohlen. Schon in der Zulassungsstudie wurde beschrieben, dass ein längerer Impfabstand mit einer höheren Vakzineeffektivität einhergeht. Die Wirksamkeit einer zweimaligen Impfung gegen COVID-19 im Abstand von 8–12 Wochen (72,1%; 95% KI 53,0–83,4) war deutlich besser als die im Abstand von 4–8 Wochen (50,4%; 95% KI 29,2–65,3), während die Effektivität bei einem Abstand von >12 Wochen auf 82,4% (95% KI 62,7–91,7) anstieg.<sup>29,30</sup> Die Empfehlung eines Impfabstandes von 9–12 Wochen für eine homologe Vax/Vax-Schleife stellt nach Ansicht der STIKO einen guten Kompromiss zwischen Immunogenität und zeitnahe Abschluss von Impfschleifen zum Schutz gegen die Delta-Variante dar.

## 5 Impfstoffbedarf und -verfügbarkeit

In Deutschland sind mit Stand 30. Juni 2021 30,9 Mio. Personen (37,3% der Gesamtbevölkerung) vollständig geimpft. Insgesamt haben 45,8 Mio. Personen (55,1%) mindestens eine Impfdosis erhalten.<sup>31</sup> Die COVID-19-Impfbereitschaft in der Bevölkerung

ist hoch. Bei einer Querschnittsbefragung (COVIMO) von Erwachsenen gaben unter allen ungeimpften Personen 67% an, sich „auf jeden Fall“ bzw. „eher“ impfen lassen zu wollen. Auf Basis dieser Befragung kann man abschätzen, dass etwa 88% der Bevölkerung bereit ist, sich impfen zu lassen.<sup>32</sup> Daraus ergibt sich ein noch bestehender Bedarf für die Bevölkerung ab dem Alter von 18 Jahren von ca. 50 Mio. Impfstoffdosen, wenn man ein Zweidosenimpfschema zugrunde legt. Für das 3. Quartal 2021 sind für Deutschland folgende Impfstoffliefermengen prognostiziert: ca. 70 Mio. Dosen mRNA-Impfstoffe und ca. 35 Mio. Dosen der Vektor-basierten Impfstoffe.<sup>33</sup> Damit kann man davon ausgehen, dass genügend Impfstoff verfügbar ist, um bis Ende September 2021 allen Impfwilligen ein Impfangebot machen zu können.

## 6 Impfung von Personen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion

Die STIKO hat in Anbetracht des Schutzes nach einer durchgemachten Infektion und des bisher bestehenden Impfstoffmangels empfohlen, immun-gesunde Personen, die eine labordiagnostisch bestätigte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, zunächst nicht zu impfen.<sup>34</sup> Da die verfügbaren klinischen und immunologischen Daten eine Schutzwirkung für mindestens 6–10 Monate nach überstandener COVID-19-Infektion belegen,<sup>35–41</sup> sollte frühestens 6 Monate nach der Infektion eine COVID-19-Impfdosis verabreicht werden. Das Risiko für eine Reinfektion ist in den ersten Monaten nach einer gesicherten SARS-CoV-2-Infektion niedrig, kann aber mit zunehmendem Abstand ansteigen. Bei immun-gesunden Personen ist eine einzelne Impfdosis ausreichend, da sich dadurch bereits hohe Antikörperkonzentrationen erzielen lassen,<sup>42–44</sup> die durch eine 2. Impfdosis nicht weiter gesteigert werden.<sup>43</sup> Dies gilt auch, wenn der Infektionszeitpunkt länger zurückliegt. Wann später eine weitere COVID-19-Impfung notwendig ist, lässt sich gegenwärtig nicht sagen. Bei Personen mit eingeschränkter Immunfunktion soll in Kürze entschieden werden, ob eine einmalige Impfung ausreicht oder eine vollständige Impfschleife verabreicht werden sollte. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der Immundefizienz ab.

Es gab vereinzelte Hinweise, dass es bei von einer SARS-CoV-2-Infektion genesenen Personen nach der Impfung zu vorübergehenden verstärkten systemischen Reaktionen kommen könnte. 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.<sup>43</sup> In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass die Reaktogenität nach Impfung von bereits SARS-CoV-2-seropositiven Personen zwar ausgeprägter ist als bei seronegativen Impfungen, aber vergleichbar mit Personen, die ihre 2. Impfstoffdosis erhalten.<sup>45</sup> Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass die 1. Impfung von seropositiven Personen wie eine Booster-Impfung wirkt. Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass die Impfung von Genesenen eine relevante Gefährdung darstellt.<sup>27,30,35,46</sup>

In Anbetracht der zunehmend besseren Impfstoffverfügbarkeit<sup>33</sup> und Unbedenklichkeit einer Impfung nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion ist die Gabe der einmaligen Impfstoffdosis bereits ab 4 Wochen nach dem Ende der COVID-19-Symptome möglich, wenn z. B. eine Exposition gegenüber künftigen Virusvarianten gegeben ist, gegen die eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion keinen ausreichenden Schutz mehr vermittelt (*immune escape*-Varianten).

**Der Nachweis einer gesicherten, durchgemachten Infektion kann durch direkten Erregernachweis (PCR) zum Zeitpunkt der Infektion erfolgen.** Die spezifischen SARS-CoV-2-Antikörpernachweise, die in einem Labor erfolgen, welches akkreditiert ist und/oder nach RiLiBÄK arbeitet, sind mittlerweile so zuverlässig, dass sie nunmehr prinzipiell geeignet sind, einen Zustand nach SARS-CoV-2-Infektion nachzuweisen. Unbeschadet dieser Tatsache kann die formale Definition einer gesicherten Infektion derzeit nicht ohne Weiteres geändert werden, da dies aufgrund der momentan gültigen Rechtsverord-

nung zu Nachteilen bei bestimmten Personen hinsichtlich ihres Status als Genesene oder vollständig Geimpfte führen würde (siehe COVID-19-Schutzmaßnahmen-Ausnahmenverordnung (SchAusnahmV) vom 8. Mai 2021).

### 6.1 Spezifischer serologischer Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion

Für den serologischen Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 stehen verschiedene CE-zertifizierte Testsysteme zur Verfügung.<sup>47,48</sup> Zu Beginn der serologischen Labordiagnostik war man sich hinsichtlich der Zuverlässigkeit dieser Nachweisverfahren noch unsicher. Inzwischen liegen jedoch Tests mit hoher Sensitivität und Spezifität vor, deren Qualität in Ringversuchen bestätigt wurde.

Unverändert gilt, dass die serologische Diagnostik nicht für die Diagnose akuter viraler Atemwegserkrankungen geeignet ist. Goldstandard hierfür ist der direkte SARS-CoV-2-Nachweis mittels PCR. In der serologischen Antikörperdiagnostik können Antikörper gegen verschiedene Proteine von SARS-CoV-2 und verschiedene Antikörperklassen (IgA, IgM, und IgG) nachgewiesen werden. Mittels Nachweises spezifischer Antikörper ist es möglich zu unterscheiden, ob die Immunantwort auf einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion oder einer COVID-19-Impfung beruht. Antikörper gegen das Nucleocapsid (N) von SARS-CoV-2 sind ausschließlich nach Infektion nachweisbar. Im Unterschied dazu kann man beim Nachweis von Antikörpern gegen die Rezeptorbindungsdomäne oder die S<sub>1</sub> und S<sub>2</sub> Untereinheiten des Spike-Proteins nicht zwischen einer Immunantwort nach Infektion oder Impfung unterscheiden. IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 sind in der Regel ab 14 Tage nach Infektion nachweisbar.

Für die Bestimmung des Infektionszeitpunkts ist die serologische Diagnostik nicht geeignet. Von einer routinemäßigen Testung auf SARS-CoV-2-Antikörper nach erfolgter Impfung rät die STIKO ab.

## Literatur

- 1 European Centre for Disease Prevention and Control. Implications for the EU/EEA on the spread of the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant of concern – 23 June 2021. ECDC: Stockholm; 2021. Verfügbar unter [www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Implications-for-the-EU-EEA-on-the-spread-of-SARS-CoV-2-Delta-VOC-23-June-2021.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Implications-for-the-EU-EEA-on-the-spread-of-SARS-CoV-2-Delta-VOC-23-June-2021.pdf). Zugegriffen am 28.06.2021.
- 2 WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update – 25 February 2021 – Special edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern. Verfügbar unter: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210225-weekly-epi-update-voc-special-edition.pdf>. Zugegriffen am: 05.07.2021.
- 3 Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C, Public Health S, the EIIC. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 2021;397(10293):2461–2.
- 4 England PH. Variants: distribution of case data, 25 June 2021, Updated 2 July 2021. Verfügbar unter: [www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-25-june-2021](http://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-25-june-2021). Zugegriffen am: 05.07.2021.
- 5 England PH. Variants: distribution of case data, 2 July 2021, Updated 2 July 2021. Verfügbar unter: [www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-2-july-2021](http://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-2-july-2021). Zugegriffen am: 05.07.2021.
- 6 Yadav PD, Sapkal GN, Ella R, Sahay RR, Nyayanit DA, Patil DY, et al. Neutralization against B.1.351 and B.1.617.2 with sera of COVID-19 recovered cases and vaccinees of BBV152. Als Preprint online verfügbar seit 7. Juni 2021 unter: [www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.06.05.447177v1](http://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.06.05.447177v1). Zugegriffen am: 01.07.2021.
- 7 Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. Preprint vom 24. Mai 2021 online verfügbar unter [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1). Zugegriffen am: 30.06.2021.
- 8 Stowe J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Utsi L, Simmons R. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. *Public Health England*. 2021.
- 9 Choi A, Koch M, Wu K, Dixon G, Oestreicher J, Legault H, et al. Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Variants. *bioRxiv*. 2021:2021.06.28.449914.
- 10 Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of infectious SARS-CoV-2 variant B.1.617.2 to monoclonal antibodies and sera from convalescent and vaccinated individuals. Als Preprint verfügbar seit dem 27. Mai 2021 unter [www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.26.445838v1](http://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.26.445838v1). Zugegriffen am: 01.07.2021. *bioRxiv*. 2021:2021.05.26.445838.
- 11 Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England – Technical briefing 16. London: PHE; 2021. Verfügbar unter: [assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/994839/Variants\\_of\\_Concern\\_VOC\\_Technical\\_Briefing\\_16.pdf](http://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/994839/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_16.pdf). Zugegriffen am: 01.07.2021.
- 12 Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-101.
- 13 Schulz JB, Berlit P, Diener H-C, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany: a descriptive study. *medRxiv*. 2021:2021.04.30.21256383.
- 14 Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heining U, Kling K, et al. Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull* 2021;16:3–78.
- 15 Folkhälsomyndigheten; Public Health Agency of Sweden M, 2021. Information on the use of the Astra Zeneca vaccine in the vaccination of people 65 and older. 2021. Verfügbar unter: [www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/covid-19/vaccination-against-covid-19/information-on-the-continued-use-of-the-astra-zeneca](http://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/covid-19/vaccination-against-covid-19/information-on-the-continued-use-of-the-astra-zeneca). Zugegriffen am: 08.07.2021.

- 16 Haute Autorité de Santé – French National HA. Covid-19 : quelle stratégie vaccinale pour les moins de 55 ans ayant déjà reçu une dose d'AstraZeneca ? April 9, 2021. Verfügbar unter: [www.has-sante.fr/jcms/p\\_3260335](http://www.has-sante.fr/jcms/p_3260335).
- 17 Authority. S-DH. Denmark continues its vaccine rollout without the COVID-19 vaccine from AstraZeneca. April 14, 2021. 2021.
- 18 Spencer AJ, McKay PF, Belij-Rammerstorfer S, Ulaszewska M, Bissett CD, Hu K, et al. Heterologous vaccination regimens with self-amplifying RNA and Adenoviral COVID vaccines induce robust immune responses in mice. *bioRxiv*. 2021:2021.01.28.428665.
- 19 Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam JSN, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *The Lancet*. 2021;397(10289):2043-6.
- 20 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
- 21 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.
- 22 Liu X, Shaw RH, Stuart AS, Greenland M, Dinesh T, Snape MDea. Safety and Immunogenicity Report from the Com-COV Study – a Single-Blind Randomised Non-Inferiority Trial Comparing Heterologous And Homologous Prime-Boost Schedules with An Adenoviral Vectedored and mRNA COVID-19 Vaccine. Verfügbar unter: [dx.doi.org/10.2139/ssrn.3874014](https://doi.org/10.2139/ssrn.3874014). 2021.
- 23 Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *medRxiv*. 2021:2021.05.19.21257334.
- 24 Borobia AM, Carcas AJ, Pérez Olmeda MT, Castaño L, Jesús Bertrán M, García-Pérez J, et al. Reactogenicity and Immunogenicity of BNT162b2 in Subjects Having Received a First Dose of ChAdOx1s: Initial Results of a Randomised, Adaptive, Phase 2 Trial (CombiVacS). Verfügbar unter: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3854768](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3854768). 2021.
- 25 Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens. *medRxiv*. 2021:2021.06.13.21258859.
- 26 Groß R, Zanoni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Krnavek D, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity. *medRxiv*. 2021:2021.05.30.21257971.
- 27 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*. 2021;384(5):403-160.
- 28 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.
- 29 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet*. 2021;397(10277):881-91.
- 30 European Medicines Agency (EMA) CfMPfHUC. Assessment report – COVID-19 Vaccine AstraZeneca. 2021.
- 31 Bundesministerium für Gesundheit. Impfdashboard. Verfügbar unter: <https://impfdashboard.de>.
- 32 Robert Koch-Institut. COVIMO-Studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland. Verfügbar unter: [www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Projekte\\_RKI/covimo\\_studie\\_Ergebnisse.html](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/covimo_studie_Ergebnisse.html). Zugegriffen am: 02.07.2021.
- 33 Bundesministerium für Gesundheit. Zahlen, Fragen und Antworten zur COVID-19-Impfung. Liefermengen von Impfstoffdosen. Online verfügbar unter [www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/faq-covid-19-impfung](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/faq-covid-19-impfung). Zugegriffen am: 26.06.2021. 2021.
- 34 Vygen-Bonnet S KJ, Bogdan C, Harder T, Heininger U, Kling K, Littmann M, Meerpohl J, Meyer H, Mertens T, Schmid-Küpke N, Scholz S, Terhardt M, Treskova-Schwarzbach M, Überla K, van der Sande M, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann U, Wild V, von Kries R. Beschluss der STIKO zur 3. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. (Dieser

- Artikel ist online vorab am 12. März 2021 erschienen.). *Epid Bull* 2021;12:13–25 | DOI 1025646/8129. 2021.
- 35 U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. 2021. Verfügbar unter: [www.fda.gov/media/146217/download](http://www.fda.gov/media/146217/download). Zugegriffen am: 05.03.2021.
- 36 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;371(6529).
- 37 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.
- 38 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*. 2020;384(6):533-40.
- 39 Schiffner J, Backhaus I, Rimmel J, Schulz S, Möhlenkamp T, Klemens JM, et al. Long-term course of humoral and cellular immune responses in outpatients after SARS-CoV-2 infection. Preprint vom 25. Juni 2021 verfügbar unter: [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.24.21259218v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.24.21259218v1). Zugegriffen am 26.06.2021. medRxiv. 2021:2021.06.24.21259218.
- 40 Yao L, Wang GL, Shen Y, Wang ZY, Zhan BD, Duan LJ, et al. Persistence of Antibody and Cellular Immune Responses in COVID-19 patients over Nine Months after Infection. *J Infect Dis*. 2021.
- 41 Jung JH, Rha M-S, Sa M, Choi HK, Jeon JH, Seok H, et al. SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. *Nature Communications*. 2021;12(1):4043.
- 42 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, verfügbar unter: [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v5](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v5). Zugegriffen am: 04.03.2021. medRxiv. 2021:2021.01.30.21250843.
- 43 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, verfügbar unter: [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1). Zugegriffen am: 04.03.2021. medRxiv. 2021:2021.01.29.21250653.
- 44 Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beirut 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.
- 45 Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Prostko JC, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2021;27(6):981-4.
- 46 U.S. Food and Drug Administration (FDA). Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – Emergency Use Authorization Review Memorandum. Verfügbar unter: [www.google.com/search?client=firefox-b-e&q=FDA+Biontech+memo#](http://www.google.com/search?client=firefox-b-e&q=FDA+Biontech+memo#). Zugegriffen am: 05.01.2021. December 11, 2020.
- 47 Eckert N. COVID-19: Was Antikörper aussagen können. *Dtsch Arztebl International*. 2020;117(24):1196-1198.
- 48 Kohmer N, Rabenau HF, Ciesek S. SARS-CoV-2: Der richtige Nachweis. *Dtsch Arztebl International*. 2020;117(17):866-871.
- 49 Tenbusch M, Schumacher S, Vogel E, Priller A, Held J, Steininger P, et al. Heterologous prime-boost vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 mRNA. medRxiv. 2021:2021.07.03.21258887.
- 50 Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Ramos GM, et al. Humoral and cellular immune response against SARS-CoV-2 variants following heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. medRxiv. 2021:2021.06.01.21258172.

---

### Autorinnen und Autoren

<sup>a)</sup> Dr. Sabine Vygen-Bonnet | <sup>a)</sup> Dr. Judith Koch | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Christian Bogdan | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Ulrich Heininger | <sup>b)</sup> Dr. Martina Littmann | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Joerg Meerpohl | <sup>c)</sup> Dr. Heidi Meyer | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Thomas Mertens | <sup>a)</sup> Dr. Kai Michaelis | <sup>b)</sup> Dr. Martin Terhardt | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Klaus Überla | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Marianne van der Sande | <sup>a)</sup> PD Dr. Ole Wichmann | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Dr. Sabine Wicker | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Ursula Wiedermann | <sup>d)</sup> Prof. Dr. Verina Wild | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Rüdiger von Kries

<sup>a)</sup> Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention

<sup>b)</sup> Mitglied der STIKO

<sup>c)</sup> Paul-Ehrlich-Institut

<sup>d)</sup> Universität Augsburg, Medizinische Fakultät, Ethik der Medizin

**Korrespondenz:** [STIKO-Geschaefsstelle@rki.de](mailto:STIKO-Geschaefsstelle@rki.de)

---

### Vorgeschlagene Zitierweise

Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Heininger U, Littmann M, Meerpohl J, Meyer H, Mertens T, Michaelis K, Terhardt M, Überla K, van der Sande M, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann U, Wild V, von Kries R:

Beschluss der STIKO zur 8. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2021;27:14–31 | DOI 10.25646/8776

---

### Interessenskonflikte

Alle Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

# Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update 2019/2020

## Einleitung

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) gehören zu den in Deutschland gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG) zu erfassenden Erregern und werden mittlerweile in vielen Kliniken häufig beobachtet. Der vermehrte Nachweis von VRE ist auch am Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Staphylokokken und Enterokokken bemerkbar. Dies ist z. B. an (i) steigenden VRE-Einsendezahlen ab 2015 und (ii) einem hohen Bedarf an Typisierungen (ca. 60 % der Einsendungen an das NRZ) ersichtlich; letzteres ist gleichbedeutend mit einem Verdacht auf Transmissionen/Clustern von Infektionen und Besiedlungen in betroffenen Einrichtungen („Ausbrüche“). Das NRZ war bestrebt, die steigenden Einsendungszahlen, auch mit hohem Typisierungswunsch, auf ein beherrschbares Maß zu reduzieren. So konnte die Anzahl an eingesandten Proben nahezu halbiert werden, ohne dass sich dies negativ auf die Qualität des Probenmaterials oder die Aussagefähigkeit der Stichprobe (vergleichbare geografische Abdeckung, stabile Anzahl an einsendenden Einrichtungen) ausgewirkt hat. Die Konsolidierung der Probenanzahl ermöglichte die zeitgleiche Umstellung von zeit- und personalintensiver Fragmentmusteranalyse (PFGE-Typisierung) auf Genom-basierte Typisierung mittels Ganzgenomdaten (*whole-genome sequencing*; WGS) und Analysen des Kerngenoms (cgMLST Analyse; s. ff.). Durch diese und weitere Maßnahmen konnten die Bearbeitungszeiten aller Proben im NRZ deutlich verkürzt werden.

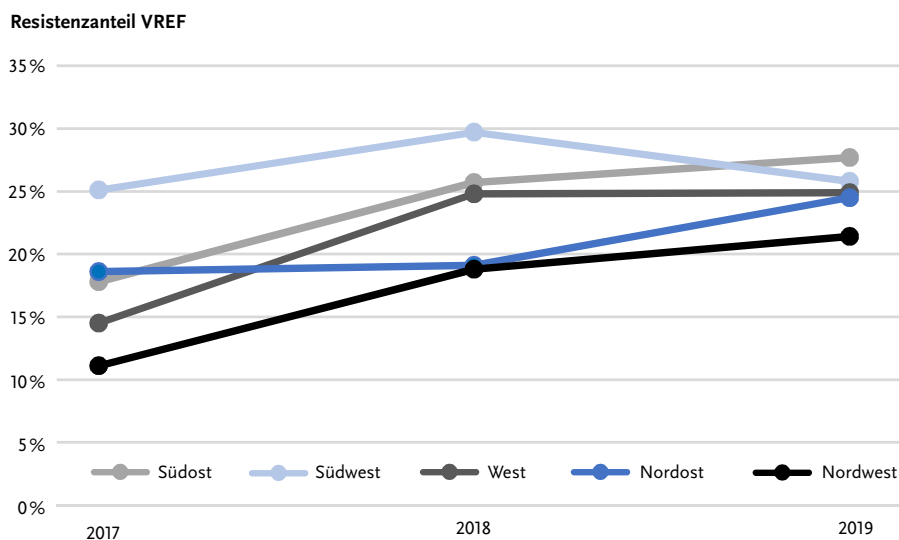
## VRE-Resistenzanteile

Für die Diagnostik von VRE stehen in Deutschland in den mikrobiologischen Laboren standardisierte Verfahren zur Verfügung. Die in der Routinediagnostik gewonnenen Resistenzdaten fließen zu ei-

nem relevanten Anteil in die **Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)** am Robert Koch-Institut (RKI) ein. Longitudinale Daten zu VRE aus ARS wurden 2019 für den Zeitraum 2012–2017 ausgewertet und veröffentlicht.<sup>1</sup> Die Daten zeigten, dass seit 2014 der Anteil von VREF (Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium*) von 11,2% (95% Konfidenzintervall (KI): 9,4–13,3%) auf 26,1% (95% KI 23,1–29,4%) im Jahr 2017 angestiegen war. Eine aktuelle Auswertung in ARS für den Zeitraum 2017–2019 basierend auf Blutkulturnachweisen aus kontinuierlich teilnehmenden Einrichtungen zeigt bis auf die Region Südwest, die 2017 die höchsten Resistenzanteile hatte, in den übrigen Regionen einen Anstieg. Im Jahr 2017 war der VRE-Anteil in Blutkulturen für kontinuierlich teilnehmende Krankenhäuser bei 17,4% (95% KI 16,0–18,8%) mit einem Anstieg auf 23,4% (95% KI 21,9–25,0%) im Jahr 2018 und 25,1% im Jahr 2019 (23,6–26,7%). Im Jahr 2019 lagen die Resistenzanteile in allen Regionen zum Teil deutlich über 20% (s. Abb. 1). Der Anteil der Teicoplaninresistenz bei *E. faecium*-Isolaten aus Blutkulturen betrug im Jahr 2018 8,6% (KI 7,6–9,8%) und 2019 10,5% (95% KI 9,4–11,8%) und deutet an, dass die Mehrzahl der VRE in Deutschland dem VanB-Typ zuzuordnen ist.

Das Projekt **SARI – Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen** beinhaltet u. a. die Erfassung von Antibiotikaresistenzhäufigkeiten klinisch wichtiger Erreger auf Intensivstationen deutscher Krankenhäuser. In SARI liegen u. a. Resistenzdaten von *E. faecalis*- und *E. faecium*-Isolaten der zurückliegenden 20 Jahre vor. Die Daten zeigen einen steten Anstieg der Vancomycinresistenzraten für *E. faecium*-Isolate mit nochmals deutlicher Steigerung ab 2015 (s. Abb. 2). Die Resistenzraten von *E. faecalis* gegen beide Glycopeptide (Vancomycin, Teicoplanin)





**Abb. 1** | Anteile von Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolaten (VREF) aus Blutkulturen nach Regionen in Deutschland, kontinuierlich teilnehmende Krankenhäuser 2017–2019 (Daten aus ARS: <https://ars.rki.de>).

lagen bei unter 1 % im gesamten Beobachtungszeitraum.

Die **europäische EARS-Net Resistenzsurveillance** (EARS-Net – *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) erfasst u. a. die Vancomycinresistenz bei *E. faecium*-Blutkulturisolaten. Für Deutschland werden Daten aus ARS an EARS-Net übermittelt. Für den Zeitraum 2016–2019 zeigt sich ein signifikant ansteigender Trend der Vancomycinresistenz bei invasiven *E. faecium*-Isolaten (2016: 11,9%; 2017: 16,5%; 2018: 23,8%; 2019: 26,3%), der seit 2017 höher als der europäische Durchschnitt war (2019: 18,3%).<sup>2</sup> Hierbei ist allerdings zu beachten, dass im Vergleich zu den oben dargestellten Auswertungen aus ARS keine Beschränkung auf kontinuierlich über den gesamten Beobachtungszeitraum Daten liefernde Einrichtungen erfolgt (somit kann für EARS-Net Daten eine gewisse Einsender-/Teilnehmerverzerrung nicht ausgeschlossen werden).

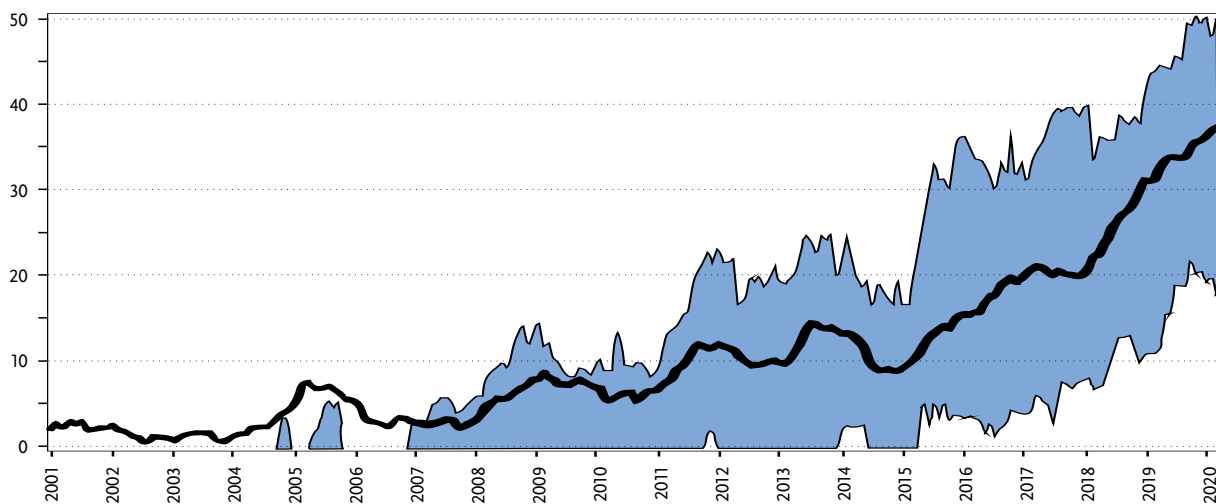
Resistenzserhebungen wie jene der **Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.** (PEG) liefern ebenfalls VRE-Raten, haben allerdings gemäß ihres 3-Jahresrhythmus nur 3 Messzeiträume zwischen

2010 und 2019. Die Zahlen für 2019 liegen noch nicht abschließend vor (s. frühere Berichte).

### Resistenzen gegen Reserveantibiotika

Die meisten Resistenz-Surveillance-Systeme und Resistenzstudien in Deutschland (ARS, ARMIN in Niedersachsen) nehmen derzeit keinen generellen Trend der Resistenzen bei wichtigen Reserve-substanzen wie Linezolid, Tigecyclin und/oder Daptomycin bei VRE oder *E. faecium* wahr. Die **Resistenzstudien der PEG** deuten bei der Linezolidresistenz von *E. faecium*-Isolaten zwischen 2013 (0,3 %) und 2016 (1,3 %) einen Anstieg an (Daten für 2019 liegen noch nicht vor). Daptomycin und Tigecyclin werden in der Routinediagnostik nur sequentiell getestet, was bei Auswertungen beispielsweise bei Daten aus ARS berücksichtigt werden muss. Bei Linezolid und Tigecyclin ist der Anteil an resistent getesteten *E. faecium*-Isolaten aus Blutkulturen im zeitlichen Verlauf weiterhin auf niedrigem Niveau (Linezolidresistenz  $\leq 0,7\%$ ; Tigecyclinresistenz  $\leq 0,4\%$ ). Linezolid-resistente Stämme waren im SARI-Projekt häufiger zu finden, als dies in den ARS-Daten abgebildet ist, wenn auch auf (noch) niedrigem Niveau.

Anteil VRE (%)



**Abb. 2** | Vancomycin-Resistenzraten von *E. faecium* aus Intensivstationen deutscher Krankenhäuser im Rahmen des SARI-Projekts in den Jahren 2001–2020. Auf der X-Achse ist der Anteil von VRE pro 100 *E. faecium*-Isolaten in Prozent dargestellt. Die schwarze Linie stellt den Mittelwert dar. Die obere und untere Begrenzung des blauen Bereichs stellt die 75 % bzw. die 25 % Perzentile dar. Grafik modifiziert nach <https://eu-burden.info/sari/auswertung/pages/vre.php>.

Bei der European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) wird zudem für Enterokokken kein klinischer Grenzwert für Daptomycin angegeben, so dass man sich hier im Bedarfsfall nur am *Epidemiological Cut-off Value* (ECOFF) orientieren kann (<https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>). Der ECOFF für Daptomycin wiederum wurde 2019 Spezies-spezifisch angepasst (*E. faecium*: 8 mg/L; *E. faecalis*: 4 mg/L), was Auswirkungen auf die „S“-Kategorisierung bzw. „Nicht-Empfindlichkeit“ hat. Eine Auswertung der EARS-Net Daten für Europa hat ergeben, dass zwischen 2014 und 2018 bei Daptomycin und Linezolid und VRE/*E. faecium* kein temporärer Trend erkennbar war.<sup>3</sup>

### Mikrobiologische Analysen von Einsendungen an das NRZ für Enterokokken

Im NRZ wurden im Jahr 2019 insgesamt 1.057 und 2020 insgesamt 769 Enterokokken-Isolate bearbeitet. Diese wurden uns von 125 (2019) bzw. 116 Einsendern (2020) aus Deutschland zur Bearbeitung zugesandt. Dies entspricht einer Konsolidierung der Einsendezahlen auf ein Niveau des Zeitraums von 2014/2015 bei nahezu gleichbleibender Anzahl an einsendenden Laboren. Die geringeren Zahlen

im Jahr 2020 resultieren aus einem deutlichen Rückgang der Einsendezahlen während des COVID-19-pandemiebedingten Lockdowns im April und Mai.

Die häufigsten diagnostischen Anfragen zu den an das NRZ eingesandten Isolaten waren: (i) eine Bestätigung der Glykopeptidresistenz bzw. des Glykopeptid-Resistenztyps (*vanA*, *vanB*; ggf. weitere Glykopeptid-Resistenzgene); (ii) eine Bestimmung und/oder Bestätigung von Resistenzen gegen Reserveantibiotika (Linezolid, Tigecyclin, z. T. auch Daptomycin) sowie (iii) eine Anfrage nach klonaler Verwandtschaft mehrerer Isolate. Stammtypisierung wird aufgrund des Verdachts eines gehäuften Auftretens verwandter Isolate („Ausbruch“) von zumeist VREF-Isolaten, z. T. aber auch Linezolid-resistenten Enterokokken (LRE) oder VRE (LVRE), in etwas weniger als der Hälfte der Einsendungen angefragt. Seit Oktober 2019 erfolgt die Stammtypisierung am NRZ nur noch auf der Basis eines Vergleichs von Ganzgenomdaten bzw. einer Bestimmung eines Kerngenom MLST (cgMLST; s. ff.). Bei einigen wenigen Einsendungen stand die Klärung der genauen Enterokokken-Spezies im Vordergrund.

Im NRZ werden routinemäßig alle Enterokokken-Isolate bis zur Speziesebene differenziert. Seit einigen Jahren erfolgt dies mittels Spezies-spezifischer PCR bzw. durch eine Sequenzermittlung des *sodA* Gens (s. Tab. 1). Tabelle 1 stellt eine Übersicht zu den 2019 und 2020 im NRZ erhaltenen Enterokokken-Einsendungen und den damit durchgeführten phänotypischen und molekularen Untersuchungen vor. Die überwiegende Zahl der eingesandten Isolate sind *E. faecium* (94–95%) gefolgt von *E. faecalis* (4–5%) und je anteilig  $\leq 1\%$  von VanC-Typ-Enterokokken (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*) und Vertretern anderer Spezies (*E. avium*, *E. silesiacus* u. a.).

### Klinische Disziplinen und Materialien, in bzw. aus denen Enterokokken-Stämme isoliert wurden

Die in den Jahren 2019 und 2020 eingesandten *E. faecium*- und *E. faecalis*-Isolate wurden vor allem aus Infektionen und Besiedlungen von Patientinnen und Patienten aus der **Inneren Medizin** sowie den **intensivmedizinischen Stationen** (besonders

Enterokokken-Einsendungen und durchgeführte Untersuchungen	2019	2020
Anzahl aller bearbeiteten Isolate	1.057	769
<b>Anzahl der durchgeführten Untersuchungen</b>		
Genotypische Identifizierung (PCR) zur Speziesbestätigung	1.057	769
Speziesbestimmung mittels <i>sodA</i> -Sequenzierung	2	6
Resistenzbestimmung mittels Mikrobouillonverdünnung	1.052	763
Resistenzbestimmung mittels Etest® (Bestätigungstest) <sup>a)</sup>	214	204
Multiplex-PCR für <i>vanA</i> , <i>vanB</i> (und zusätzliche <i>van</i> -Gene)	1.075	775
PCR für <i>cftr(B)/optrA/poxA</i>	248	225 <sup>d)</sup>
Genotypisierung mittels NGS-Sequenzierung zwecks Ausbruchverdachts oder i. R. d. Blutkultursurveillance <sup>b)</sup>	573	367

**Tab. 1** | Übersicht der Enterokokken-Einsendungen und der durchgeführten Untersuchungen

<sup>a)</sup> Bei Enterokokken-Isolaten mit Verdacht auf Resistenzen gegen Tigecyclin bzw. Daptomycin erfolgte immer eine zusätzliche MHK-Ermittlung mittels Etest®; <sup>b)</sup> Es wurden u. a. alle *E. faecium*-Isolate aus invasiven Infektionen mittels NGS sequenziert und u. a. der MLST-Typ abgeleitet (s. auch ff.); <sup>c)</sup> Multiplex-PCR für mobile Gene für Linezolidresistenz.<sup>4</sup> (NGS: next generation sequencing, MHK: minimale Hemmkonzentration, MLST: Multi-Locus-Sequenztypisierung)

Klinische Disziplin	2019		2020	
	n	%	n	%
Allgemeine Chirurgie (ITS)	218	20,62	122	15,86
Internistische ITS	144	13,62	115	14,95
Innere Medizin	133	12,58	114	14,82
Intensivtherapie	92	8,70	39	5,07
Hämatologie/Onkologie	53	5,01	46	5,98
Urologie	45	4,26	31	4,03
Neonatologie	26	2,45	29	3,77
Neurochirurgie/Neurologie	37	3,50	20	2,60
Chirurgie	34	3,22	23	2,99
unbekannt	80	7,57	87	11,31
andere	195	18,44	143	18,60
<b>Summe</b>	<b>1.057</b>	<b>100</b>	<b>769</b>	<b>100</b>

**Tab. 2** | Herkunft der Enterokokken-Isolate (zumeist VRE) aus Infektionen und Besiedlungen bei Patientinnen und Patienten aus Einsendungen an das NRZ, aufgeschlüsselt nach klinischen Disziplinen

ITS = Intensivstation; Einsendungen mit Häufigkeiten <1% sind unter „andere“ enthalten.

der Inneren Medizin und der Chirurgie) als den hauptsächlichen Risikobereichen für VRE isoliert (s. Tab. 2). Daneben stammten die vorwiegend aus VRE bestehenden Einsendungen auch von Patientinnen und Patienten der **Chirurgie, Hämatologie/Onkologie, Nephrologie/Urologie, Neurochirurgie/Neurologie, Neonatologie/Pädiatrie**, jedoch weniger aus Bereichen wie Reha-Kliniken, Geriatrie oder Ambulanz.

Die 2019/2020 erhaltenen Enterokokken/VRE stammten vor allem aus **Rektalabstrichen und Stuhlproben**, gefolgt von Isolaten aus **Blutkulturen** und aus **Urin** (s. Tab. 3). Die Konsolidierung des Probenmaterials führte zu einer prozentualen Anreicherung von VRE aus klinisch-relevanten Materialien und einer Reduktion des Anteils von Abstrichen bzw. Rektalabstrichen, obwohl die beiden letzteren nach wie vor die häufigsten Einsendungen darstellen.

### Spezies und Glycopeptid-Resistenztypen der im NRZ bearbeiteten Enterokokken-Einsendungen

In den Jahren 2019 und 2020 wurden trotz Konsolidierung der Probenanzahl eine ähnliche Verteilung von mehr *vanB*-positiven *E. faecium* (57%) als

Materialart	2019		2020	
	n	%	n	%
Rektalabstrich/Stuhlprobe	338	31,98	223	29,00
Blutkultur	174	16,46	150	19,51
Abstrich (ohne nähere Bezeichnung)	135	12,77	73	9,49
Urin (Mittelstrahlurin)	118	11,16	125	16,25
Wundabstrich	106	10,03	70	9,10
Urin (Katheterurin)	59	5,58	25	3,25
Punktat	34	3,22	73	9,49
unbekannt	16	1,51	31	4,03
andere	77	7,28	46	5,98
<b>Summe</b>	<b>1.057</b>	<b>100</b>	<b>769</b>	<b>100</b>

**Tab. 3 |** Klinische Materialien, aus denen Enterokokken (meist VRE) bei Krankenhaus-Patientinnen und -Patienten isoliert wurden

Einsendungen mit Häufigkeiten <1% sind unter „andere“ enthalten.

*vanA*-positiven *E. faecium* (30%) an das NRZ ermittelt; 2018 war dieser Unterschied in den Häufigkeiten *vanB*- (68%) versus *vanA*-positiver (19%) *E. faecium* noch deutlicher (s. Tab. 4). Die Ursachen eines seit einigen Jahren zu beobachtenden, vor allem deutschlandweiten Anstiegs von nosokomialen *vanB*-VRE sind unklar, wurden und werden jedoch am NRZ untersucht (NRZ, unpubl. Daten). 2019 enthielten wir 4 *E. faecium*-Isolate (<1%), die *vanA*- UND *vanB*-positiv waren; 2020 waren es 3 *E. faecium*-Isolate (<1%), die beide *van*-Gencluster besaßen. *E. faecalis*-Isolate mit *vanA* oder *vanB* werden nach wie vor selten eingesandt (s. Tab. 4).

Spezies (Glycopeptid-Resistenztyp)	2019	2020
	n (%)	n (%)
<i>E. faecium</i> ( <i>vanA</i> )	164 (15,52)	145 (18,86)
<i>E. faecium</i> ( <i>vanB</i> )	632 (59,79)	423 (55,01)
<i>E. faecium</i> ( <i>vanA</i> + <i>vanB</i> )	4 (0,38)	3 (0,39)
<i>E. faecium</i> (Glycopeptid-sensibel)	135 (12,77)	126 (16,38)
<i>E. faecalis</i> ( <i>vanA</i> )	1 (0,09)	0 (0,00)
<i>E. faecalis</i> ( <i>vanB</i> )	8 (0,76)	5 (0,65)
<i>E. faecalis</i> (Glycopeptid-sensibel)	101 (9,56)	62 (8,06)
andere	12 (1,14)	5 (0,65)
<b>Summe</b>	<b>1.057 (100)</b>	<b>769 (100)</b>

**Tab. 4 |** Spezies-Identifizierung und Glycopeptid-Resistenztypen der Enterokokken-Einsendungen

## Antibiotikaresistenzen *vanA*- bzw. *vanB*-positiver *E. faecium*

**Antibiotikaresistenzen bei VRE:** Innerhalb der VREF waren in den Jahren 2019/2020 164/802 (20,5 %) bzw. 145/571 *vanA*-positiv (25,4 %) und 632/802 (78,8 %) bzw. 423/571 *vanB*-positiv (74,1 %). Isolate mit beiden Determinanten blieben die Ausnahme (2019; n=4, 0,5 %; 2020; n=3, 0,5 %). 2019 waren 2 Isolate *vanD*-positiv (0,2 %). Das Verhältnis *vanA* zu *vanB* hat sich auf dem Niveau der Vorjahre stabilisiert. Ob die Daten 2020 eine Trendumkehr hin zu mehr *vanA*-VRE bedeuten, muss in den Folgejahren beobachtet werden (ggf. Verzerrung durch Lockdown?). Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika bei *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolaten von 2016–2020 sind exemplarisch in Tabelle 5 dargestellt. Die Resistenzhäufigkeiten sind eher rückläufig, z. B. für Aminoglykoside (Hochresistenz). Im Gegensatz dazu sind die Einsendungen an **Linezolid-resistenten *E. faecium*** in den zurückliegenden Jahren weiter gestiegen (s. Tab. 6; s. nächster Abschnitt), wodurch ihr Anteil bei den *vanB*-Isolaten auch prozentual anstieg (Einsende-Verzerrung). Tigecyclin- bzw. Daptomycin-resistente Enterokokken (*E. faecalis*/*E. faecium*) wurden 2019 und 2020 nach wie vor sehr selten an das NRZ eingesandt. Vancomycinresistenz ist nach wie vor selten in *E. faecalis* und stets bei Einzeleinsendungen nachweisbar. Wir erhielten 2020 keine Kenntnis von Häufungen mit Vancomycin-resistenten *E. faecalis*.

## Antibiotikaempfindlichkeiten gegen Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin

**Linezolid.** Die Resistenzraten gegen Linezolid bei *E. faecium*-Einsendungen im Zeitraum 2016–2020 sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Daten zeigen einen weiterhin ansteigenden Trend der Anzahl an Einsendungen von Linezolid-resistenten Enterokokken (LRE) bzw. VRE (LVRE) in den Jahren 2019 und 2020. Der Anstieg ist in reinen Einsendezahlen erkennbar, macht sich aber vor allem in der prozentualen Darstellung bemerkbar, welche u. a. aus der Konsolidierung des Probenmaterials resultiert. Die Mehrzahl der LRE sind auch Vancomycin-resistent (= LVRE). Aufgrund der Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zu LRE<sup>5</sup> bearbeiten wir Einzeleinsendungen und Häufungen mit LRE oder

Antibiotikum <sup>b)</sup>	2016	2017	2018	2019	2020
	(n=871)	(n=1091)	(n=1210)	(n=632)	(n=423)
Ampicillin	100,0	100,0	99,8	99,4	99,3
Gentamicin	15,3	6,9	6,8	6,5	4,7
Streptomycin	33,9	26,4	13,4	4,0	7,8
Vancomycin <sup>c)</sup>	99,4	98,6	99,5	98,6	96,4
Teicoplanin <sup>c)</sup>	4,7	3,8	2,6	0,5	0,7
Daptomycin	0,9	1,2	0,6	0,3	0,2
Erythromycin	97,1	97,7	97,5	94,0	96,0
Ciprofloxacin <sup>d)</sup>	100,0	100,0	99,8	99,5	99,8
Linezolid	5,1	5,2	6,9	18,2	25,1
Tetracyclin	14,0	14,0	5,3	3,5	5,7
Tigecyclin	0,9	2,7	0,3	0,8	1,4
Rifampicin	91,5	86,8	91,7	47,6	62,2

**Tab. 5 |** Resistenzen (%) der 2016–2020 an das NRZ eingesandten *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolate<sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> Es sind alle *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolate aufgeführt, unabhängig von ihrem VRE-Phänotyp; <sup>b)</sup> Alle Angaben entsprechend klinischer Grenzwerte bzw. ECOFF nach EUCAST v6.0 bis v10.; bei STR und GEN sind *high-level* Resistenzen angegeben; <sup>c)</sup> Einzelne Isolate besitzen *vanB* und *vanA* (2020: n=3; hier nicht eingeschlossen); sehr selten sind VanB-Isolate TEI-r (2019: n=3; 2020: n=6) bzw. VAN-s (2019: n=8; 2020: n=14); <sup>d)</sup> CIP Hochresistenz MHK >16 mg/L.

	Resistent	%	Empfindlich	%	Gesamt
2020	196	28,12	499	71,59	697
2019	207	22,09	729	77,80	937
2018	172	10,4	1477	89,6	1649
2017	143	8,1	1628	91,9	1771
2016	116	6,9	1564	93,1	1680

**Tab. 6 |** Resistenz von *E. faecium* gegen Linezolid bei NRZ-Einsendungen aus Deutschland, 2016–2020

LVRE, auch wenn es sich um reine Besiedlungen handelt. In zurückliegenden Jahren sind Häufungen mit LRE oder LVRE in deutschen Kliniken keine Seltenheit mehr (s. ff.).

Für *E. faecalis* leiten wir auch für 2019 und 2020 keine Resistenzhäufigkeiten und Trends bei „Reserveantibiotika“ ab, da die Einsendezahlen insgesamt sehr niedrig sind. Ungefähr ein Drittel der *E. faecalis*-Isolate im Jahr 2019 resultierte aus Einsendungen von Linezolid-resistenten Isolat, 2020 waren dies etwas weniger als die Hälfte (n=29; 43%; s. auch ff.).

## Genotypisierung von Enterokokken-Isolaten mittels PFGE und WGS

Das NRZ unterstützt neben den einsendenden Laboren der Krankenhäuser und ambulanten Praxen

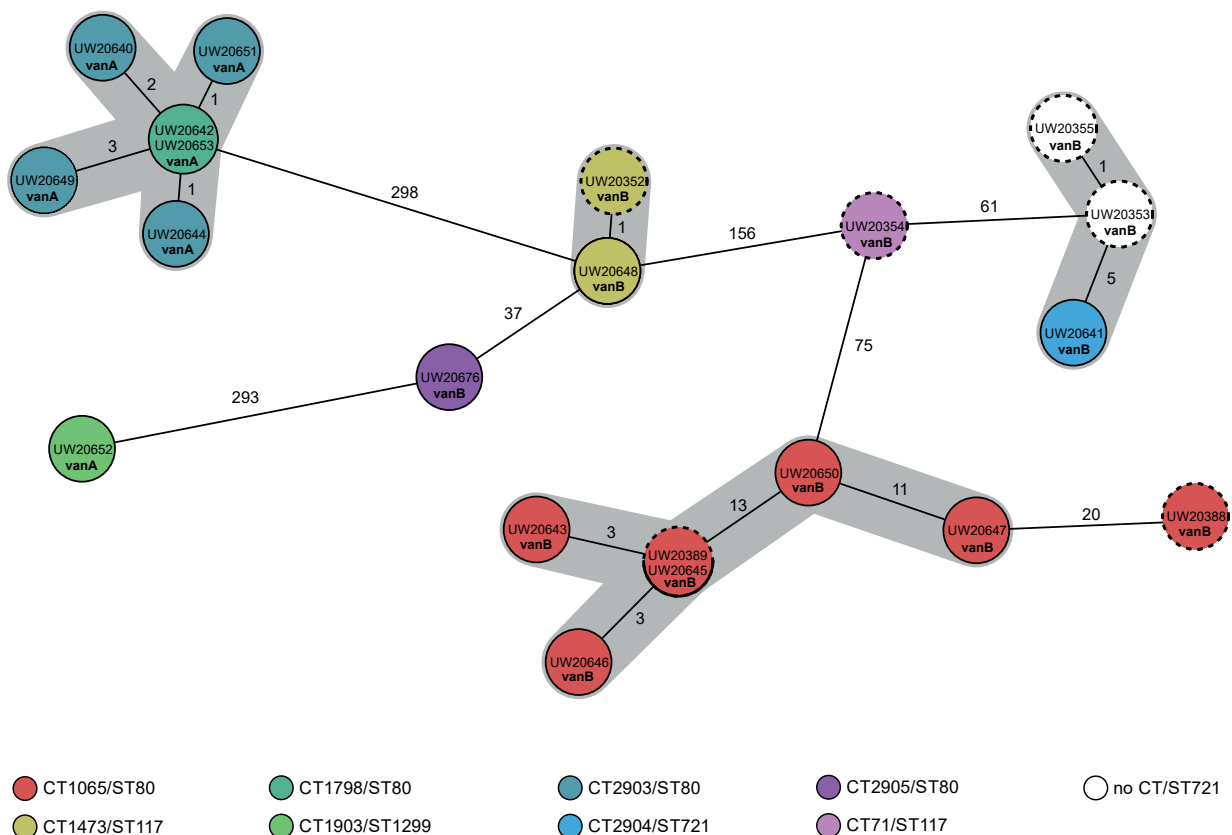
auch direkt die Institutionen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) auf Landes- und Landkreisebene bei der Aufklärung von (nosokomialen) Ausbruchsgeschehen und Infektionsketten. Im Jahr 2019 wurden 244 Enterokokken-Isolate (zumeist VREF), die von Patientinnen und Patienten aus 43 Krankenhäusern/Kliniken stammten, mittels *SmaI*-Makrorestriktionsanalyse (PFGE) genotypisiert. Routineeinsendungen ab Oktober 2019 (n=207) oder welche, die im Zusammenhang mit speziellen Settings bearbeitet wurden, sind mittels WGS analysiert worden. Im Jahr 2020 wurden 367 Enterokokken-Isolate (zumeist VREF), die von Patientinnen und Patienten aus 78 Krankenhäusern/Kliniken stammten, mittels WGS und cgMLST genotypisiert. Im Folgenden sind ausgewählte Beispiele aufgeführt, die die für viele VRE-Häufungen typischen, heterogenen Situationen darstellen (gleichzeitiges Auftreten mehrerer VRE-Stämme), welche eine Interpretation ausschließlich anhand der Typisier- bzw. Genomdaten häufig schwierig machen (s. auch Neumann et al.<sup>6)</sup>:

**Häufung von VRE in der Neonatologie eines Universitätskrankenhauses.** Im Januar 2020 erhielt das NRZ insgesamt 15 *E. faecium*-Isolate aus einem Krankenhaus der Maximalversorgung. Die Isolate stammten aus einer neonatologischen Intensiv-

station. Es wurde eine Ausbruchsuntersuchung mittels Ganzgenomsequenzierung initiiert. Zusätzlich bestand ein Verdacht des epidemiologischen Zusammenhangs mit sechs weiteren *E. faecium*-Isolaten aus dem Jahr 2019. Die durchgeführten NGS-Analysen verdeutlichten, dass trotz eines sehr heterogenen Gesamtbildes, die Ausbildung von vier distinkten Clustern beobachtet werden konnte (Cluster 1: CT2903/ST80 (n=4) und CT1798/ST80 (n=2); Cluster 2: CT1473/ST117 (n=2); Cluster 3: CT2904/ST721 (n=1) und unbekannter CT (n=2), Cluster 4: CT1065/ST80 (n=6)) (s. Abb.3). Die Isolate innerhalb der Cluster sind nach Interpretation der durchgeführten Analysen als nahe verwandt zu betrachten; sie zeigen in der cgMLST nur wenige Allelunterschiede (<16) und besitzen einen identi-

sehen *van*-Genotyp (s. Abb.3). Obwohl eine Interpretation der Situation nur auf Grundlage von zusätzlich erhobenen epidemiologischen Daten erfolgen sollte, war eine Übertragung in diesen Fällen als wahrscheinlich einzustufen. Vier Isolate (UW20652, UW20676, UW20354 und UW20388) zeigten keine nähere Verwandtschaft in der Ganzgenomanalyse.

**Gehäuftes Auftreten von Linezolid-resistenten VRE an einem Klinikum in Süddeutschland.** Im Juli 2019 erhielt das NRZ insgesamt acht *vanB*-positive und VREF-Isolate, die mit dem Verdacht auf Linezolid-resistenz eingesandt wurden. Für fünf dieser Isolate wurde mittels Mikrobouillonverdünnung eine Resistenz gegenüber Linezolid bestätigt. Anschließen-



**Abb. 3 |** Minimum Spanning Tree (MST) basierend auf cgMLST von 21 *E. faecium*-Isolaten. Die Anzahl der variierenden Allele ist neben den schwarzen Linien gezeigt. Die Kolorierung erfolgte anhand der cgMLST Typisierung (Analyse von 1.367 Genen). ST = *sequence type* (MLST), CT = *complex type* (cgMLST). Grau schattierte Bereiche verbinden Isolate, die anhand der Definitionen von SeqSphere+ zu einem Cluster gehören (Grenzwert der maximalen Allelunterschiede in einem Cluster: 15). Isolate, die mit unterbrochenen Linien gekennzeichnet sind, stammen aus dem Jahr 2019.

de NGS-Analysen zeigten, dass alle eingesandten Isolate dem Genotyp ST117/CT71 und einem gemeinsamen Cluster zugeordnet werden konnten; in der cgMLST-Analyse unterschieden sich die Isolate im paarweisen Vergleich in maximal acht Allelen voneinander. Die Analyse des putativ zugrundeliegenden Resistenzmechanismus mit Hilfe der Online-Software „LRE-Finder 1.0“ (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/LRE-finder/>) ergab das Vorhandensein von Mutationen in der 23S rDNA. Übertragbare Gene, welche eine Linezolidresistenz vermitteln können (*cftr*, *poxtA* und *optrA*) oder Mutationen in ribosomalen Strukturgenen (*rplC* und *rplD*) konnten nicht nachgewiesen werden. Die drei Linezolid-sensiblen Isolate wiesen keinerlei Mutationen oder übertragbare Gene auf. Zusätzliche Verwandtschaftsanalysen zeigten, dass Isolate des ST117/CT71 einen deutschland- und europaweit verbreiteten Stammtyp repräsentieren, bei welchem sich auch völlig unabhängige Isolate durch nur wenige Allele voneinander unterscheiden können (NRZ, unpubl. Daten). Eine Interpretation von Häufungsgeschehen, die mit dem ST117/CT71 assoziiert sind, sollte folglich nur auf Grundlage von zusätzlich und sorgfältig erhobenen epidemiologischen Daten erfolgen (s. auch folgender Abschnitt).

### Typisierung von VRE-/*E. faecium*-Einsendungen aus Blutkulturen

Aus den Jahren 2019 und 2020 wurden insgesamt 169 bzw. 141 *E. faecium*-Isolate aus invasiven Infektionen (Sepsis, Katheter-Sepsis) mittels WGS analysiert. Fünfundfünfzig der insgesamt 310 Isolate waren *vanA*-positiv (17,7 %), während 208 Isolate dem *vanB*-Typ zugeordnet werden konnten (67 %).

Im Jahr 2019 waren 14 verschiedene MLST-Typen bei Blutkulturisolaten nachweisbar. ST117 blieb wie in den Vorjahren mit 66 % der häufigste Sequenztyp. Der ab 2015 erstmals aufgetretene ST80 ist seit 2017 der zweithäufigste Typ. 2019 ist er mit einer Häufigkeit von 18 % vertreten, gefolgt von ST78 (5,3 %), ST262 (2,9 %) und ST1352 (2,4 %). 2020 ergab die Typisierung mittels MLST 10 ST. Obwohl ST117 wie in den Vorjahren zum häufigsten MLST-Typ zählte (53 %), zeigten Isolate des ST80 einen deutlichen prozentualen Anstieg im Vergleich zum Vorjahr (2020: 30 %) (s. Abb.4). Die beiden domi-

nanten ST wurden gefolgt von ST78 (5 %), ST1299 (4 %) und ST203 (3 %). Vormalig und in anderen europäischen Ländern prominente MLST-Typen wie ST18 oder ST192 traten 2020 mit einer nur sehr geringen Frequenz auf (0–2 %).

Aufgrund des geringen Auflösungsvermögens von klassischen MLST-Analysen (Analyse von 7 Haushaltsgenen) werden seit einigen Jahren sogenannte Complexotypen (CT) auf Grundlage einer Kerngenom-MLST abgeleitet. Diese Methodik erreicht eine deutlich höhere Auflösung durch den Vergleich von insgesamt 1.423 Genen des Kerngenoms. Im Jahr 2019 waren 55 verschiedene CT nachweisbar. Überproportional häufig ( $n > 5$ ) erschienen hier nur Isolate des CT71 (ST117, *vanB*) mit 44 % und CT1065 (ST80, *vanB*) mit 7,6 %. Alle anderen CT waren seltener als 3 %. 2020 waren 41 verschiedene CT in 141 Blutkulturisolaten nachweisbar. Überproportional häufig ( $n > 5$ ) erschienen hier die Isolate mit dem CT71 (37 %, ST117), CT2406 (6 %, ST80), CT1470 (4 %, ST80), CT2858 (4 %, ST80) und CT929 (4 %, ST117). In diesem Zusammenhang ist auffällig, dass der Anstieg von ST80-Isolaten insgesamt auf eine diverse Bandbreite von CT zurückgeht (18 CT). Gleichsam ist der Trend bei dominanten CT wie des CT1065 innerhalb des ST80 bereits wieder rückläufig (2019: 8 %, 2020: 3,5 %).

### Etablierung eines Kerngenom MLST Schemas für *E. faecalis*

Gemeinsam mit Kooperationspartnern haben wir im Rahmen eines Forschungsprojekts ein Kerngenom MLST Schema für *E. faecalis* entwickelt, um ein Typisierschema auch für die klinisch bedeutsame Spezies bzw. entsprechende Vancomycin-resistente Varianten anbieten zu können. Das Schema wurde unter Berücksichtigung mehrerer Stammsätze entwickelt und validiert und steht seit 2019 als Teil der Ridom SeqSphere+ Software als cgMLST Paket für *E. faecalis* zur Verfügung.<sup>7</sup>

### Mikrobiologische Charakterisierung von Linezolid-resistenten *E. faecium*- und *E. faecalis*-Isolaten

Linezolidresistenz wird in Enterokokken durch Punktmutationen in der 23S rDNA vermittelt (in

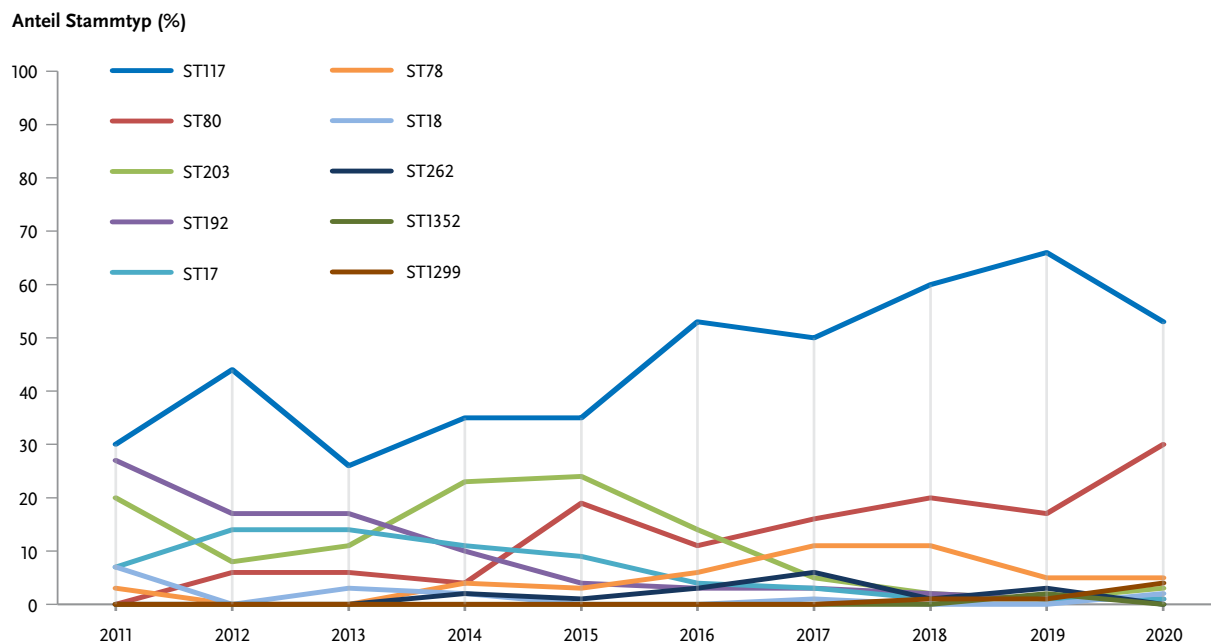


Abb. 4 | Prozentualer Anteil der häufigsten Stammtypen nach MLST bei invasiven *E. faecium*-Isolaten von 2011–2020 (Daten des NRZ). Farblich markierte Linien beschreiben die Verteilung der entsprechenden Sequenztypen (ST) über die Zeit.

*E. faecium* in 6 Kopien, u. a. meist durch G2576T Mutationen) sowie durch Mutationen in ribosomalen Proteinen (*rplC*, *rplD*) und/oder durch die transferablen Resistenzgene *cfr*, *optrA* und/oder *poxtA*. Alle Linezolid-resistenten Isolate werden mittels einer am NRZ entwickelten und validierten Multiplex-PCR auf transferable Linezolid-Resistenzgene untersucht.<sup>4</sup>

2019 wurde in nur einem Linezolid-resistenten *E. faecium*-Isolat das *cfr*-Gen nachgewiesen (2020; n = 0), dessen Bedeutung in *E. faecium* grundsätzlich fraglich ist.<sup>8</sup> Jeweils sechs *E. faecium*-Isolate besaßen 2019 und 2020 *poxtA* (z. T. VRE). Jeweils sieben *E. faecium*-Isolate in beiden Jahren besaßen *optrA*. Im Jahr 2020 besaßen zwei *E. faecium*-Isolate *optrA* UND *poxtA*. Im Gegensatz zu den Vorjahren haben wir nicht mehr die Anzahl der mutierten 23S rDNA Allele in LRE erfasst, da die meisten LRE verschiedene Anteile an G2576T Mutationen ausweisen und die Aussagekraft der Erkenntnisse aus Public Health-Sicht begrenzt ist.

Insgesamt 44 von 62 (71%) Linezolid-resistenten *E. faecalis*-Isolaten besaßen *optrA* und bestätigten so-

mit die vergleichsweise weite Verbreitung dieses Linezolid-Resistenzgens in dieser Spezies.<sup>9</sup>

### Analyse einer Häufung von Tigecyclin-resistenten *E. faecium* an einem Universitätskrankenhaus

In einer Studie zusammen mit dem Frankfurter Universitätsklinikum wurden 76 Tigecyclin-resistente VRE- bzw. *E. faecium*-Isolate mit einer Kontrollgruppe aus VRE verglichen.<sup>10</sup> Der Einfluss des Einsatzes von Tigecyclin auf die Resistenzentstehung und -verbreitung wurde untersucht. Am NRZ wurden die Resistenzphänotypen der TVRE-Isolate bestätigt und eine Auswahl an TVRE mittels WGS und cgMLST hinsichtlich Klonalität, d. h. vermuteter Transmissionen, analysiert. Es konnten kleine Transmissionscluster als auch *de novo* generierte TVRE nachgewiesen werden. Zudem war ein Zusammenhang eines gehäuft Auftretens von TRE/TVRE mit einem gesteigerten Einsatz von Tigecyclin nachweisbar.<sup>10</sup>



## Fazit und Ausblick

Die Maßnahmen zur Konsolidierung der Menge an eingesandtem Probenmaterial zeigten ab 2019 erste Auswirkungen. Im Jahr 2020 schreibt das NRZ die rückläufigen Einsendezahlen, vor allem ab dem 2. Quartal, dem COVID-19-pandemiebedingten Lockdown zu. Die nahezu Halbierung der am NRZ zu analysierenden Proben an Enterokokken hatte verschiedene positive Auswirkungen und führte u. a. zu einer prozentualen Anreicherung von Isolatens aus klinisch-relevantem Material bei gleichzeitiger und gleichwertiger geografischer Abdeckung. Die Typisierung wurde mit einer Übergangsphase Ende 2019 komplett auf WGS-basierte Auswertungsverfahren umgestellt. Beim Einsatz von WGS-basierten Typisierverfahren werden die Anforderungen der Hygieneempfehlungen zugrunde gelegt, d. h. es können aus Kapazitätsgründen keine reinen Besiedlungsausbrüche analysiert werden. Durch diese und weitere Maßnahmen konnten die Bearbeitungszeiten aller Proben am NRZ, auch die für Typisierung, deutlich reduziert werden. Das Stammmaterial des NRZ ist somit aufgrund der Vielzahl der einsendenden Labore, der Repräsentation aller Bundesländer und der Diversität der Fragestellungen sehr gut geeignet, allgemeine Trends frühzeitig abzubilden und zu erkennen. Darüber hinaus nimmt das NRZ eine wichtige

Funktion in der frühzeitigen Erkennung von neuen Trends, wie z. B. die Verbreitung neuer Stammvarianten (ST80) und/oder Resistenzentwicklungen gegenüber Reserveantibiotika wahr, die in Surveillance-daten aus Routinelaboren oder in Studien nicht bzw. erst deutlich verspätet auffällig werden. Behandlungsoptionen bei VRE wurden u. a. in einem Übersichtsartikel diskutiert.<sup>11</sup> Das erste Auftreten von VRE in Deutschland im Jahr 1990 veranlasste uns dazu, 2020 einen Übersichtsartikel zur Situation von „30 Jahren VRE in Deutschland“ zu verfassen.<sup>12</sup>

## Literatur

- 1 Markwart R, Willrich N, Haller S, Noll I, Koppe U, Werner G, Eckmanns T, Reuss A. The rise in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Germany: data from the German Antimicrobial Resistance Surveillance (ARS). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Aug 28;8:147. DOI: 10.1186/s13756-019-0594-3. eCollection 2019.
- 2 Noll I, Eckmanns T, Abu Sin M. Antibiotika-resistenz: Jeder 4. invasive *Enterococcus faecium* resistent gegen Vancomycin. *Dt. Ärzteblatt* 2021; (10.2.2021)<https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=1041&typ=1&nid=121043&s=Noll>
- 3 Markwart R, Willrich N, Eckmanns T, Werner G, Ayobami O. Low proportion of linezolid and daptomycin resistance among bloodborne vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Europe. 2021. *Frontiers Microbiology* [31.5.2021, online access; <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.664199/full>
- 4 Bender JK, Fleige C, Klare I, Werner G. Development of a multiplex-PCR to simultaneously detect acquired linezolid resistance genes *cfr*, *optrA* and *poxA* in enterococci of clinical origin. *J Microbiol*

- Methods. 2019 May;160:101-103. DOI: 10.1016/j.mimet.2019.03.025. Epub 2019 Mar 30.
- 5 Empfehlung der Kommission für Krankenhaus-hygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. Bundesgesundheitsblatt (2018) 61:1310-1361.
  - 6 Neumann B, Bender JK, Maier BF, Wittig A, Fuchs S, Brockmann D, Semmler T, Einsele H, Kraus S, Wieler LH, Vogel U, Werner G. Comprehensive integrated NGS-based surveillance and contact-network modeling unravels transmission dynamics of vancomycin-resistant enterococci in a high-risk population within a tertiary care hospital. PLoS One. 2020 Jun 24;15(6):e0235160. DOI: 10.1371/journal.pone.0235160. eCollection 2020.
  - 7 Neumann B, Prior K, Bender JK, Harmsen D, Klare I, Fuchs S, Bethe A, Zühlke D, Göhler A, Schwarz S, Schaffer K, Riedel K, Wieler LH, Werner G. A core genome Multilocus Sequence Typing Scheme for *Enterococcus faecalis*. J Clin Microbiol. 2019 Feb 27;57(3):e01686-18. DOI: 10.1128/JCM.01686-18. Print 2019 Mar.
  - 8 Bender JK, Fleige C, Klare I, Fiedler S, Mischnik A, Mutters NT, Dingle KE, Werner G. Detection of a cfr(B) variant in German *Enterococcus faecium* clinical isolates and the impact on linezolid resistance in *Enterococcus* spp. PLoS One. 2016 Nov 28;11(11):e0167042. DOI: 10.1371/journal.pone.0167042. eCollection 2016.
  - 9 Bender JK, Fleige C, Lange D, Klare I, Werner G. Rapid emergence of highly variable and transferable oxazolidinone and phenicol transporter OptrA in German clinical *Enterococcus* spp. Isolates. Int J Antimicrob Agents. 2018 Sep 17. pii: S0924-8579(18)30268-1. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.009.
  - 10 Kessel J, Bender J, Werner G, Griskaitis M, Herrmann E, Lehn A, Serve H, Zacharowski K, Zeuzem S, Vehreschild MJGT, Wichelhaus TA, Kempf VAJ, Hogardt M. Risk factors and outcomes associated with the carriage of tigecycline- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. J Infect. 2021 Feb;82(2):227-234. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.12.003. Epub 2020 Dec 4.
  - 11 Mischnik A, Werner G, Bender J, Mutters NT. Enterokokken mit speziellen Resistenzen – Epidemiologie, Hygiene und Therapie. Dtsch med Wochenschr 2019; 144(08): 553-560; DOI: 10.1055/a-0655-6454

- 12 Werner G, Neumann B, Weber RE, Kresken M, Wendt C, Bender JK; VRE study group. Thirty years of VRE in Germany – „expect the unexpected“: The view from the National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci. Drug Resist Updat. 2020 Dec;53:100732. DOI: 10.1016/j.drug.2020.100732. Epub 2020 Oct 27.

---

### Autorinnen und Autoren

<sup>a,c</sup>Dr. Robert E. Weber | <sup>a,c</sup>Dr. Jennifer K. Bender |  
<sup>a,c</sup>Prof. Dr. Guido Werner | <sup>b</sup>Ines Noll |  
<sup>b</sup>Dr. Muna Abu Sin | <sup>b</sup>Dr. Tim Eckmanns

<sup>a</sup>Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionskrankheiten – FG 13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen

<sup>b</sup>Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie – FG 37 Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch

<sup>c</sup>Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken

**Korrespondenz:** [WernerG@rki.de](mailto:WernerG@rki.de)

---

### Vorgeschlagene Zitierweise

Weber RE, Bender JK, Noll I, Abu Sin M, Eckmanns T, Werner G: Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update 2019/2020

Epid Bull 2021;27:32-42 | DOI 10.25646/8710

---

### Interessenkonflikt

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

---

### Danksagung

Wir danken allen kooperierenden Laboren für die zumeist jahrelange und konstruktive Zusammenarbeit und die Übersendung des interessanten Stammmaterials. Dank gilt auch allen an ARS teilnehmenden Laboren.

# Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

26. Woche 2021 (Datenstand: 7. Juli 2021)

## Ausgewählte gastrointestinale Infektionen

	Campylobacter-Enteritis			Salmonellose			EHEC-Enteritis			Norovirus-Gastroenteritis			Rotavirus-Gastroenteritis		
	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020
	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.
Baden-Württemberg	78	1.437	1.401	12	267	413	6	65	55	22	310	1.908	2	159	211
Bayern	145	2.471	2.250	20	362	466	2	73	76	34	356	3.558	8	268	556
Berlin	38	735	751	5	104	130	0	31	38	10	150	958	1	126	200
Brandenburg	34	650	649	5	101	147	0	10	12	32	367	1.531	3	134	212
Bremen	6	107	110	3	20	19	0	2	2	0	16	83	0	16	33
Hamburg	8	381	453	0	63	57	0	7	16	7	86	420	0	42	101
Hessen	56	1.091	1.154	10	193	219	0	19	12	5	141	1.223	1	157	206
Mecklenburg-Vorpommern	37	611	598	4	82	96	0	13	19	19	168	937	2	221	138
Niedersachsen	96	1.656	1.496	38	400	345	6	67	81	8	214	2.137	6	208	391
Nordrhein-Westfalen	216	3.798	4.616	34	711	680	6	100	107	19	407	5.333	24	565	892
Rheinland-Pfalz	49	934	1.041	9	209	207	0	21	27	5	137	1.134	6	67	119
Saarland	12	284	335	1	50	58	0	7	2	1	34	208	1	24	53
Sachsen	104	1.795	1.610	10	210	333	1	31	38	93	797	2.702	11	220	659
Sachsen-Anhalt	40	538	622	7	105	237	1	23	29	142	1.424	1.469	3	84	210
Schleswig-Holstein	43	668	639	5	77	64	1	18	28	4	68	617	2	79	141
Thüringen	45	757	697	17	155	276	0	13	11	53	326	1.526	4	103	344
<b>Deutschland</b>	<b>1.007</b>	<b>17.913</b>	<b>18.422</b>	<b>180</b>	<b>3.109</b>	<b>3.747</b>	<b>23</b>	<b>500</b>	<b>553</b>	<b>454</b>	<b>5.001</b>	<b>25.744</b>	<b>74</b>	<b>2.473</b>	<b>4.466</b>

## Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Tuberkulose			Influenza		
	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020
	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.
Baden-Württemberg	1	29	21	26	620	663	11	413	439	12	276	291	2	37	23.926
Bayern	1	54	39	21	658	670	12	411	382	2	243	312	0	47	55.012
Berlin	0	7	25	11	204	220	6	105	110	3	140	169	0	9	5.612
Brandenburg	1	10	16	4	44	48	1	29	35	4	42	51	0	23	5.863
Bremen	0	1	2	1	50	70	0	17	21	0	22	27	0	2	366
Hamburg	0	5	11	17	205	54	4	59	49	3	77	97	0	10	3.895
Hessen	2	27	20	14	336	319	11	172	192	4	204	257	0	14	8.899
Mecklenburg-Vorpommern	0	10	7	0	19	21	0	17	15	3	21	30	0	6	3.674
Niedersachsen	0	27	23	8	288	293	7	155	210	0	140	159	0	21	10.470
Nordrhein-Westfalen	2	95	68	27	936	728	25	597	542	20	446	457	1	46	26.142
Rheinland-Pfalz	0	14	16	4	157	202	5	119	89	7	92	92	1	22	8.199
Saarland	0	7	1	0	34	38	2	31	19	0	27	25	0	2	1.713
Sachsen	0	8	8	4	83	94	1	65	89	0	64	73	0	34	20.261
Sachsen-Anhalt	2	8	10	0	33	55	0	22	31	2	33	40	0	39	6.921
Schleswig-Holstein	0	5	5	4	115	116	3	91	99	2	62	70	0	3	4.049
Thüringen	0	7	4	2	49	29	1	20	28	0	34	33	0	16	9.354
<b>Deutschland</b>	<b>9</b>	<b>314</b>	<b>276</b>	<b>143</b>	<b>3.831</b>	<b>3.620</b>	<b>89</b>	<b>2.323</b>	<b>2.350</b>	<b>62</b>	<b>1.923</b>	<b>2.183</b>	<b>4</b>	<b>331</b>	<b>194.356</b>

**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
	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.
Baden-Württemberg	0	0	23	0	3	54	0	0	0	1	32	281	22	500	1.458
Bayern	0	0	12	0	8	45	0	1	2	3	94	741	27	608	1.852
Berlin	0	0	3	0	4	56	0	0	0	0	4	121	5	195	420
Brandenburg	0	0	0	0	4	4	0	0	0	1	9	151	1	72	223
Bremen	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	36	2	31	81
Hamburg	0	2	0	0	2	13	0	0	0	1	8	71	4	72	207
Hessen	0	0	8	0	8	20	0	1	0	0	35	221	12	185	441
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	114	2	33	84
Niedersachsen	0	0	1	0	7	16	0	0	0	1	18	144	12	231	490
Nordrhein-Westfalen	0	2	20	0	4	42	0	1	1	0	61	414	13	440	1.347
Rheinland-Pfalz	0	0	6	0	4	14	0	0	0	0	28	109	2	151	241
Saarland	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5	25	1	25	32
Sachsen	0	0	0	0	3	2	0	0	1	1	14	121	8	196	628
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	0	4	0	0	0	2	19	167	3	43	75
Schleswig-Holstein	0	0	0	1	3	6	0	0	0	0	4	91	2	75	326
Thüringen	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	19	223	2	30	113
<b>Deutschland</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>75</b>	<b>1</b>	<b>51</b>	<b>283</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>352</b>	<b>3.030</b>	<b>118</b>	<b>2.887</b>	<b>8.018</b>

Erreger mit Antibiotikaresistenz und *Clostridioides-difficile*-Erkrankung und COVID-19

	<i>Acinetobacter</i> <sup>1</sup>			Enterobacterales <sup>1</sup>			<i>Clostridioides difficile</i> <sup>2</sup>			MRSA <sup>3</sup>			COVID-19 <sup>4</sup>		
	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020
	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.	26.	1.–26.	1.–26.
Baden-Württemberg	1	19	22	4	157	185	3	45	39	1	35	19	608	255.829	35.626
Bayern	0	28	27	5	220	236	3	79	115	1	61	44	753	313.410	48.337
Berlin	2	28	25	5	144	127	2	21	40	1	22	32	189	81.274	8.199
Brandenburg	1	2	6	5	32	36	0	40	36	0	16	19	58	62.622	3.408
Bremen	1	2	1	0	12	13	1	4	2	0	8	10	51	13.728	1.662
Hamburg	0	14	12	0	35	51	0	12	6	0	8	12	174	39.386	5.199
Hessen	0	17	23	9	218	262	2	35	64	1	25	34	494	150.707	10.770
Mecklenburg-Vorpommern	0	2	1	1	16	18	2	31	37	0	19	20	21	31.561	803
Niedersachsen	2	15	25	1	132	131	0	64	105	4	66	89	319	149.858	13.514
Nordrhein-Westfalen	2	37	65	22	551	482	5	227	249	5	171	205	1.053	414.415	43.031
Rheinland-Pfalz	0	1	5	4	55	74	1	27	28	2	21	15	226	80.688	6.989
Saarland	0	0	1	0	9	11	0	4	0	0	5	6	64	21.204	2.725
Sachsen	1	3	9	1	85	90	3	56	66	2	26	57	90	144.114	5.488
Sachsen-Anhalt	0	1	2	2	45	76	2	53	86	2	29	33	24	66.297	1.868
Schleswig-Holstein	1	7	5	0	53	52	0	9	14	0	15	19	108	38.318	3.155
Thüringen	0	0	3	0	10	36	0	15	27	0	15	23	84	84.053	3.238
<b>Deutschland</b>	<b>11</b>	<b>176</b>	<b>232</b>	<b>59</b>	<b>1.774</b>	<b>1.880</b>	<b>24</b>	<b>722</b>	<b>914</b>	<b>19</b>	<b>542</b>	<b>637</b>	<b>4.316</b>	<b>1.947.464</b>	<b>194.012</b>

1 Infektion und Kolonisation

*(Acinetobacter* spp. mit Nachweis einer Carbapenemase-Determinante oder mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen)2 *Clostridioides-difficile*-Erkrankung, schwere Verlaufsform3 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, invasive Infektion

4 Coronavirus-Krankheit-2019 (SARS-CoV-2)

## Weitere ausgewählte meldepflichtige Infektionskrankheiten

Krankheit	2021		2020
	26.	1.–26.	1.–26.
Adenovirus-Konjunktivitis	0	15	159
Botulismus	0	1	1
Brucellose	0	2	13
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	0	23
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	0	44	43
Denguefieber	0	9	190
Diphtherie	0	0	10
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	0	83	204
Giardiasis	16	551	953
<i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion	0	79	404
Hantavirus-Erkrankung	36	1.123	75
Hepatitis D	0	10	25
Hepatitis E	60	1.466	1.772
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	12	15
Kryptosporidiose	14	398	386
Legionellose	32	450	544
Lepros	0	0	0
Leptospirose	0	40	54
Listeriose	10	273	264
Meningokokken, invasive Erkrankung	3	34	111
Ornithose	1	7	9
Paratyphus	0	2	9
Q-Fieber	0	41	30
Shigellose	1	36	107
Trichinellose	0	0	1
Tularämie	0	19	15
Typhus abdominalis	0	10	26
Yersiniose	30	965	1.021
Zikavirus-Erkrankung	0	0	6

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](http://www.rki.de/falldefinitionen)).