

Hautarzt 2021 · 72:92–99

<https://doi.org/10.1007/s00105-021-04761-0>

Angenommen: 5. Januar 2021

Online publiziert: 18. Januar 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021



Christian Bogdan

Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsimmunologie, Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

# Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO)

## Impfungen bei Immundefizienz und Impfung gegen COVID-19

**Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut ist in Deutschland für die Formulierung von Impfempfehlungen zuständig. Im Zuge der COVID-19-Pandemie und der daraus resultierenden medialen Diskussion um die Entwicklung, Zulassung und Empfehlung von wirksamen und sicheren Impfstoffen erfährt die Tätigkeit der STIKO zunehmende Aufmerksamkeit, aber auch Kritik, durch Ärzte und Ärztinnen sowie Vertreter von Interessengruppen. Entsprechend ist es wichtig, die Standardarbeitsweise der STIKO vorzustellen und einige Grundprinzipien der STIKO-Arbeit am Beispiel der „Anwendungshinweise zum Impfen bei Immundefizienz“ und „STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung“ zu präsentieren.**

Unter einer Impfung oder Vakzination versteht man eine aktive Immunisierung. Im Gegensatz zur passiven Immunisierung, bei der polyklonale oder monoklonale Antikörper verabreicht werden („Serumphylaxe“), werden bei einer Impfung Erreger oder Erregerkomponenten injiziert, die dann zu einer eigenen, aktiven Immunantwort beim Geimpften führen. Während die passive Immunisierung einen Sofortschutz bewirkt, der aber nur von kurzer Dauer ist, tritt die Wirkung einer Impfung verzögert ein, hält dann aber – je nach

Impfstoff – über Monate, Jahre oder gar lebenslang an und kann ggf. durch Wiederholungsimpfungen (engl. „booster“) immer wieder „aufgefrischt“ werden. Dem langfristigen Schutz liegen Gedächtnis-T-Lymphozyten, Gedächtnis-B-Lymphozyten und langlebige Plasmazellen zugrunde [21, 23].

Impfungen stellen bei vielen Infektionskrankheiten die wirksamste Methode der Prophylaxe dar. Durch den Aufbau einer protektiven Immunantwort beim geimpften Individuum dienen sie zum einen dem Eigenschutz. Bei Infektionskrankheiten, die von Mensch zu Mensch übertragen werden, führen sie bei ausreichend hohen Impfquoten innerhalb der Population (mindestens 70–80 %) und der daraus resultierenden Verdrängung des Erregers auch zum indirekten Schutz solcher Menschen, die nicht geimpft werden können oder aufgrund einer Immunsuppression keine schützende Immunantwort entwickeln können (sog. „Herdenprotektion“). Schließlich können Impfungen auch zur Ausrottung von Infektionskrankheiten beitragen, die ausschließlich beim Menschen vorkommen und kein tierisches Reservoir aufweisen. Eine Erregereradikation durch Impfprogramme gelang bisher bei den Menschenpocken und der Poliomyelitis (Typ-2- und Typ-3-Poliioviren) [2, 9].

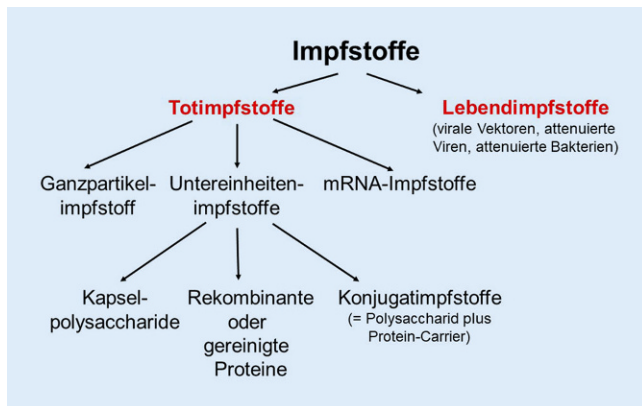
Bei den heute zur Verfügung stehenden Impfstoffarten handelt es sich entweder um lebende Erreger, die in ihrer

krank machenden Wirkung und Vermehrungsfähigkeit abgeschwächt („atenuiert“) sind (sog. Lebendimpfstoffe), oder um abgetötete Erreger oder Erregerkomponenten (sog. Totimpfstoffe) (Abb. 1 und Tab. 1). Zur letztgenannten Gruppe gehören auch die mRNA-Impfstoffe [12, 14] gegen COVID-19, die soeben zugelassen wurden bzw. vor der Zulassung stehen.

### Ständige Impfkommission (STIKO)

Die STIKO ist eine seit 1972 bestehende unabhängige wissenschaftliche Expertenkommission, die organisatorisch dem Robert Koch-Institut (RKI) mit einer eigenen Geschäftsstelle zugeordnet ist. Ihre 18 Mitglieder werden durch das Bundesministerium für Gesundheit für 3-jährige Perioden berufen und üben die Tätigkeit als Ehrenamt aus. Alle STIKO-Mitglieder müssen fortwährend über mögliche Interessenkonflikte Rechenschaft ablegen und sind im Falle von Befangenheiten von den jeweiligen STIKO-Entscheidungen ausgeschlossen. Die STIKO-Mitglieder, ihre Selbstauskünfte und ihre Zugehörigkeit zu den derzeit 16 STIKO-Arbeitsgruppen sind im Internet öffentlich einsehbar [7].

In Deutschland gibt es seit der Einstellung der gesetzlichen Pockenschutzimpfung im Jahr 1982 keine Impfpflicht mehr. Gemäß § 20, Absatz 2 Infektionsschutzgesetz (IfSG) besteht der Kernauftrag der



**Abb. 1** ◀ Arten von Impfstoffen. mRNA Messenger-Ribonukleinsäure

STIKO in der Ausarbeitung von Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen sowie zu anderen Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe. Nach einem Bundesgerichtshof-Urteil aus dem Jahr 2000 [5] gelten STIKO-Empfehlungen als „medizinischer Standard“ und stellen somit die Grundlage von sachgerechtem ärztlichem Handeln dar, ohne dass sich aus ihnen eine unmittelbare rechtliche Verbindlichkeit für die Ärzteschaft ergibt. Die STIKO-Empfehlungen stellen die Basis für die öffentlichen Impfempfehlungen der Bundesländer dar (abweichende Länderempfehlungen sind möglich) und bilden die Diskussionsgrundlage für die Schutzimpfungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) der Krankenkassen und damit für den Umfang der Pflichtleistungen der gesetzlichen Krankenversicherung.

### » STIKO-Empfehlungen gelten als „medizinischer Standard“

Seit Einführung ihrer neuen Standardarbeitsweise im November 2011 ist die STIKO streng den Regeln der evidenzbasierten Medizin, d. h. dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, verpflichtet. Bei jeder zu bewertenden Impfung werden zunächst die Impfziele, die zu impfende Population und die patientenrelevanten Endpunkte bezüglich Impfstoffwirksamkeit und -sicherheit festgelegt. Für jeden einzelnen Endpunkt werden dann systematische Literaturreviews unter Berücksichtigung aller relevanten publizierten Studien durch-

geführt [7]. Die Bewertung der Evidenzqualität der eingeschlossenen Studien und die Informationssynthese erfolgen nach den Regeln der GRADE („Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation“-Arbeitsgruppe [3]. In die Entscheidung der STIKO, die durch die jeweilige STIKO-Arbeitsgruppe vorbereitet wird, fließen auch die Epidemiologie der betreffenden Infektionskrankheit (Krankheitslast; notwendige Zahl der zu Impfenden, um einen Krankheitsfall zu verhindern), die Nutzen-Risiko-Abwägung auf Ebene des Individuums und der Population sowie Belange der praktischen Umsetzung der Impfung ein. Über die Beschlussvorlage zur Impfempfehlung, die von einer ausführlichen wissenschaftlichen Begründung begleitet ist, wird nach ausführlicher Diskussion durch die gesamte STIKO (ausgenommen sind befangene Mitglieder) abgestimmt. Danach wird die STIKO-Impfempfehlung dem G-BA, den Bundesländern sowie den Fachgesellschaften zur Stellungnahme vorgelegt. Abschließend werden die eingegangenen Rückmeldungen wiederum von der STIKO diskutiert, ggf. Veränderungen und Ergänzungen im Empfehlungstext vorgenommen und die Impfempfehlung im *Epidemiologischen Bulletin*, der wöchentlich online und gedruckt erscheinenden Fachzeitschrift des RKI, publiziert. Die Umsetzung der Impfempfehlung setzt in jedem Fall die vorherige Zulassung des betreffenden Impfstoffs durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) voraus.

Aus den skizzierten Abläufen ergibt sich, dass es seitens der STIKO kein schnelles „Durchwinken“ von neuen Impfstoffen gibt und dass die aus der wissenschaftlichen Evidenz aufarbeitung resultierenden Impfempfehlungen einen hohen Grad an Differenziertheit aufweisen und im Allgemeinen keine universell für alle Menschen und Altersgruppen unterschiedslos gültigen Empfehlungen darstellen.

### STIKO-Impfempfehlungen

Jedes Jahr publiziert die STIKO im August (Heft 34 des *Epidemiologischen Bulletins*) ihre aktualisierten Impfempfehlungen. Darin werden alle aktuell gültigen Empfehlungen der STIKO zu den verschiedenen Impfungen und deren Indikationen (▣ Tab. 2) zusammengefasst [10]. Unabhängig von den 1-mal pro Jahr erscheinenden STIKO-Empfehlungen bezieht die STIKO immer wieder zu einzelnen Impfungen Stellung, sofern sich hier neue Erkenntnisse und Umstände ergeben haben. Bei Dringlichkeit werden neue Impfempfehlungen einschließlich der entsprechenden wissenschaftlichen Begründung auch unterjährig kurzfristig publiziert. Im Falle der COVID-19-mRNA-Impfungen wurde die entsprechende STIKO-Impfempfehlung noch vor der Zulassung des Impfstoffs durch die EMA publiziert.

### Normale Impfreaktion versus Impfkomplicationen und Impfschäden

Neben den Impfempfehlungen formuliert die STIKO auch Kriterien zur Abgrenzung einer üblichen Impfreaktion von Impfkomplicationen und Impfschäden (▣ Tab. 3; [10]). Die normale Impfreaktion ist Ausdruck der mechanischen Gewebsirritation infolge der intramuskulären oder subkutanen Impfstoffinjektion sowie der durch die Impfung ausgelösten Aktivierung des angeborenen Abwehrsystems. Die lokalen und systemischen Symptome und Zeichen der normalen Impfreaktion sind nur von kurzer Dauer und vollständig reversibel; entsprechend sind sie auch nicht an die Aufsichtsbehörden zu mel-

den. Impfkomplicationen hingegen sind Impfreaktionen, die das übliche Ausmaß überschreiten. Unter einem Impfschaden im Sinne des § 60 IfSG versteht man die gesundheitliche und wirtschaftliche Folge einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung infolge einer Schutzimpfung. Liegt dem Impfschaden eine von der STIKO bzw. den Landesbehörden empfohlene, per Gesetz angeordnete oder infolge internationaler Gesundheitsvorschriften durchgeführte Impfung zugrunde, so besteht Anspruch auf Versorgung nach dem Bundesversorgungsgesetz. Für Impfkomplicationen und Impfschäden besteht eine ärztliche Meldepflicht entsprechend der ärztlichen Berufsordnung (§ 6) und des IfSG (§ 6 und § 8).

### » Für Impfkomplicationen und Impfschäden besteht eine ärztliche Meldepflicht

Im Jahr 2018 gingen beim PEI insgesamt 3570 Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen (einschließlich Impfkomplicationen und Impfschäden) ein. In keinem der gemeldeten 22 Todesfälle konnte ein kausaler Zusammenhang zu einer applizierten Impfung hergestellt werden. In 82 der 3570 Fälle lag ein bleibender Schaden vor. Die genaue Analyse dieser Meldungen ergab, dass in 19 der 82 Fälle ein Zusammenhang mit einer vorher durchgeführten Impfung als wahrscheinlich anzunehmen ist [15]. Da in Deutschland jedes Jahr ca. 30 bis 38 Mio. Impfungen durchgeführt werden, ist die Sicherheit der Impfstoffe insgesamt als sehr hoch zu bezeichnen.

### Impfen bei Immundefizienz

Innerhalb der STIKO hat sich eine Arbeitsgruppe in den vergangenen 4 Jahren intensiv mit Fragen der Impfung bei einer bestehenden angeborenen oder erworbenen Immundefizienz auseinandergesetzt, nachdem die letzten Hinweise zum Impfen bei Immundefizienz aus dem Jahr 2005 stammten. In den nunmehr vorliegenden 4 Publikationen fasst die STIKO zum einen wichtige Grundlagen des Imp-

Hautarzt 2021 · 72:92–99 <https://doi.org/10.1007/s00105-021-04761-0>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

C. Bogdan

## Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO). Impfungen bei Immundefizienz und Impfung gegen COVID-19

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die Arbeitsweise der Ständigen Impfkommission (STIKO) und ihre Empfehlungen sind innerhalb der Ärzteschaft und in der Öffentlichkeit nur teilweise bekannt.

**Fragestellung.** Betrachtet werden Methodik der Standardarbeitsweise der STIKO, jährliche Impfempfehlungen, normale Impfreaktion vs. Impfnebenwirkungen, Handlungshinweise zum Impfen bei Immundefizienz, Empfehlung zur COVID-19-Impfung.

**Material und Methode.** Dargestellt werden die Wege zu einer Impfempfehlung, die Unterschiede zwischen Empfehlungen und Handlungshinweisen, die Kernaussagen zum Impfen bei Immundefizienz sowie die Zusammenfassung der Datenlage zur COVID-19-m(„messenger“)RNA(Ribonukleinsäure)-Impfung.

**Ergebnisse.** Die STIKO arbeitet rein evidenzbasiert durch systematische Auswertung der jeweils für einen Impfstoff existierenden präklinischen und klinischen Studien unter Anwendung der GRADE(„Grades of Recom-

mendation Assessment, Development and Evaluation“-Methodik. Nur Impfkomplicationen und Impfschäden sind meldepflichtig. Immundefiziente Patienten können jederzeit Totimpfstoffe, aber im Allgemeinen keine Lebendimpfstoffe erhalten. Die COVID-19-mRNA-Impfung ist nach bisherigem Kenntnisstand als sicher und wirksam zu bezeichnen.

**Schlussfolgerung.** Die Impfempfehlungen der STIKO gelten als medizinischer Standard. Die publizierten aktuellen Handlungshinweise zum Impfen bei Immundefizienz und die soeben erschienene Empfehlung zur COVID-19-Impfung stellen zusammen mit ihren wissenschaftlichen Begründungen wertvolle Grundlagen für das ärztliche Handeln auf dem Gebiet von Schutzimpfungen dar.

### Schlüsselwörter

Impfnebenwirkungen · Normale Impfreaktion · Impfkomplication · Impfschaden · mRNA-Impfstoff

## STIKO vaccination recommendations. Vaccination of immunodeficient patients and vaccination against COVID-19

### Abstract

**Background.** The working methods of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) and its recommendations are only partially known by medical professionals and the public.

**Objectives.** Methodology of the standard operating procedure of the STIKO, annual vaccination recommendations, normal vaccination reaction versus vaccination side effects, instructions for vaccination in case of immunodeficiency, and recommendation for COVID-19 vaccination are presented.

**Materials and methods.** Presentation of the path to a vaccination recommendation, differences between recommendations and instructions for action, key statements on vaccination in immunodeficiency, and summary of the data situation on COVID-19 mRNA vaccination.

**Results.** The STIKO works purely on an evidence-based basis by systematically evaluating the existing preclinical and

clinical studies results for a vaccine using the GRADE method. Only vaccination complications and vaccination injuries are notifiable. Immunodeficient patients can receive inactivated vaccines at any time, but generally not live vaccines. Based on current knowledge, the COVID-19 mRNA vaccination can be described as safe and effective.

**Conclusions.** The STIKO vaccination recommendations are considered as the medical standard. The published current instructions for vaccination of immunodeficient patients and the recently published recommendation for COVID-19 vaccination, together with their scientific backgrounds and reasons, represent a valuable basis for medical action in the field of vaccination against infectious diseases.

### Keywords

Adverse effects of vaccines · Normal vaccine response · Vaccine complication · Vaccine injury · mRNA vaccine

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 1** Übersicht über die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe (Stand 16. Januar 2021)

Impfstoff-kategorie	Impfstoffgruppe	Impfstoff gegen	
Totimpfstoffe	Ganzpartikelimpfstoffe (bakteriell)	Cholera (oral; Dukoral®)	
	Ganzpartikelimpfstoffe (viral)	Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)	
		Hepatitis A	
		Japanische Enzephalitis	
		Poliomyelitis (IPV)	
		Tollwut	
	Virale Spaltimpfstoffe	Influenza (Tri- oder tetravalent; normal oder hoch dosiert; hühner- oder zellbasiert; ohne oder mit Adjuvans)	
	Untereinheitenimpfstoffe	Kapselpolysaccharide	Pneumokokken (PPSV23) <sup>a</sup>
			Typhus (parenteral)
		Rekombinante Proteine	Hepatitis B
Meningokokken Serogruppe B			
Humane Papillomaviren			
Gereinigte Proteine		Zoster (Shingrix®)	
		Pertussis (azellulärer Impfstoff)	
Konjugatimpfstoffe	Tetanus		
	Diphtherie		
	Haemophilus influenzae Typ B		
	Meningokokken Serogruppe A, C, W135, Y		
	Pneumokokken (PCV13) <sup>b</sup>		
	mRNA-Impfstoffe	COVID-19	
Lebendimpfstoffe	Attenuierte Bakterien	Cholera (oral; Vaxchora®)	
		Tuberkulose (BCG) <sup>c</sup>	
		Typhus (oral; Typhoral®)	
	Attenuierte Viren	Gelbfieber	
		Influenza (LAIV) <sup>d</sup>	
		Masern, Mumps, Röteln, Varizellen (MMRV)	
		Pocken („Modified Vaccinia Ankara Virus“, nicht replikationsfähig; Imvanex®)	
	Poliomyelitis (oral; OPV) <sup>e</sup>		
	Rotaviren		
	Zoster (Zostavax®) <sup>f</sup>		

*mRNA* Messenger-Ribonukleinsäure

<sup>a</sup>23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff

<sup>b</sup>13-valenter Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff

<sup>c</sup>In Deutschland nicht mehr im Einsatz

<sup>d</sup>„Live attenuated influenza virus“

<sup>e</sup>Weltweit derzeit nicht mehr im Einsatz

<sup>f</sup>Von der STIKO nicht mehr empfohlen

fens bei Immundefizienz zusammen (Papier 1; [17]), zum anderen gibt sie detaillierte Anwendungshinweise zu den von ihr empfohlenen Impfungen für folgende Patientengruppen (Papiere 2, 3 und 4):

1. Patienten mit primären Immundefekterkrankungen oder HIV („human immunodeficiency virus“-Infektion [6],

2. Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), nach Organtransplantation und mit Asplenie [13],
3. Patienten mit Autoimmunerkrankungen, mit anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen und unter

immunmodulatorischer Therapie [25].

Im Gegensatz zu den offiziellen STIKO-Empfehlungen beruhen die Anwendungshinweise aufgrund der häufig eingeschränkten Studienlage teilweise auf der Meinung von Experten. Diese wurden in die STIKO-Arbeitsgruppe „Impfen bei Immundefizienz“ aufgenommen und haben an der Erstellung der Anwendungshinweise als Autoren (teilweise federführend) mitgewirkt. Die Anwendungshinweise beinhalten Konkretisierungen und Umsetzungshinweise bei Impfungen von bestimmten Patientengruppen und gehen im Hinblick auf Impfindikationen mitunter über die allgemeinen STIKO-Empfehlungen hinaus. Dies hat Bedeutung für die Kostenerstattung, da der G-BA nur an die offiziellen STIKO-Empfehlungen und deren Abbildung in der Schutzimpfungsrichtlinie gebunden ist.

Patienten mit Immundefizienz benötigen in Fragen der Impfung eine besondere ärztliche Aufmerksamkeit. Infolge der Grunderkrankung besteht oftmals ein erhöhtes Infektionsrisiko. Des Weiteren können impfpräventable Infektionen bei diesen Patienten die Morbidität und Mortalität erhöhen. Da häufig noch eine immunologische Restfunktion besteht, können Impfungen zumindest einen teilweisen Infektionsschutz vermitteln. Bei Patienten mit chronisch entzündlichen oder Autoimmunerkrankungen verringern Impfungen auch das Risiko für infektionsgetriggerte Schübe der Grunderkrankung, ohne selbst jedoch Krankheitsschübe auszulösen [17, 25].

Totimpfstoffe dürfen bei Immundefizienz grundsätzlich ohne Einschränkung angewandt werden. Zu bedenken ist allerdings, dass in Abhängigkeit vom Schweregrad und der Art der Immundefizienz evtl. kein ausreichender Immunschutz induziert wird. Wenn immer möglich, sollten Impfungen mit Totimpfstoffen deshalb spätestens 2, besser 4 Wochen vor Einleitung einer iatrogenen Immunsuppression (z. B. Chemotherapie von soliden Tumoren und Leukämien, Konditionierung vor Stammzelltransplantationen, Anti-CD20-Therapie bei B-Zell-Lymphom, Hochdosisglukokor-



Tab. 2 Übersicht über die verschiedenen Schutzimpfungskategorien der jährlichen STIKO(Ständige Impfkommission)-Impfempfehlungen		
Kategorie	Formen und Erläuterung	Beispiele
Standard-impfungen	Regelimpfungen, die grundsätzlich jeder Einwohner Deutschlands im Säuglings-, Kindes-, Jugendlichen- und/oder Erwachsenenalter erhalten sollte, inklusive der entsprechenden Auffrischimpfungen (s. STIKO-Impfkalender)	Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Pneumokokken, humane Papillomaviren <i>Ab 60 Jahre:</i> Influenza, Herpes Zoster und Pneumokokken
Indikations-impfungen	<i>B: Beruflich</i> bedingt erhöhtes Infektionsrisiko	Hepatitis A, Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln, Tollwut, Varizellen
	<i>R: Reisebedingt</i> erhöhtes Infektionsrisiko	Frühsommermeningoenzephalitis, Gelbfieber, Hepatitis A, Japanische Enzephalitis, Meningokokken, Poliomyelitis, Tollwut, Typhus
	<i>I:</i> Aus sonstigen <i>individuellen Gründen</i> erhöhtes Expositions-, Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko	Frühsommermeningoenzephalitis, Hepatitis B, Herpes Zoster, Influenza, Meningokokken, Pneumokokken, Pertussis, Röteln, Varizellen

Tab. 3 Impfnebenwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Impfungen)		
Kategorie	Charakteristika, Beispiele	Meldepflicht
Normale Impfreaktion	<i>Lokale Zeichen</i> (Dauer meist 1 bis 3 Tage, gelegentlich auch länger): Rötung, Schwellung und/oder Schmerzen an der Injektionsstelle	Nein
	<i>Systemische Zeichen</i> (Dauer 1 bis 3 Tage): Fieberreaktion (<39,5 °C bei rektaler Messung), Kopf- und/oder Gliederschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein, Übelkeit, Unruhe, regionale Lymphadenopathie	
	<i>Symptome einer „Impfkrankheit“</i> (1 bis 3 Wochen nach Impfung mit Lebendimpfstoff): z. B. Parotisschwellung, flüchtiges Exanthem, und/oder Arthralgien nach MMRV-Impfung, gastrointestinale Symptome nach oraler Rotavirus- oder Typhusimpfung	
Impfkomplikation	Impfreaktion, die das übliche Ausmaß überschreitet, z. B. <i>Lokal:</i> z. B. Abszess an der Injektionsstelle, Darminvagination nach Rotavirusimpfung <i>Systemisch:</i> z. B. Fieberkrampf, Infektion, hypoton-hyporesponsive Episode, Immunthrombozytopenie nach Masernimpfung	Ja
	Impfschaden Dauerhafte gesundheitliche Schädigung infolge einer Schutzimpfung, z. B. <i>Lokal:</i> z. B. Schulterverletzung nach Impfung (Verletzungen der Bursa subdeltoidea/subacromialis, des Ramus anterior des N. axillaris und des N. radialis), makrophagische Myofaszitis <i>Systemisch:</i> z. B. Narkolepsie, Guillain-Barré-Syndrom, akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM), Gelbfieberimpfstoff-assoziierte neutro- oder viszerotrope Erkrankung	Ja

MMRV Masern, Mumps, Röteln, Windpocken

tikoidtherapie bei Autoimmunerkrankungen) abgeschlossen sein. Ebenso gilt die Grundregel, dass Totimpfstoffe frühestens 3 Monate *nach* Beendigung einer immunsuppressiven Chemo-/Immuntherapie eingesetzt werden *sollen* [6, 13, 25].

» Totimpfstoffe dürfen bei Immundefizienz grundsätzlich ohne Einschränkung angewandt werden

Der Einsatz von Lebendimpfstoffen bei Immunsuppression (z. B. Hochdosistherapie mit Glukokortikoiden oder Azathioprin, Therapie mit immunsuppressiven Tyrosinkinaseinhibitoren oder mTOR-Inhibitoren, Anti-CD20-Therapie) ist hingegen im Allgemeinen kontraindiziert, da replikationsfähige Erreger bei immundefizienten Patienten

schwere Komplikationen auslösen können. Impfungen mit Lebendimpfstoffen *müssen* mindestens 2, besser 4 Wochen *vor* immunsuppressiven Therapien und Stammzelltransplantationen abgeschlossen sein und *dürfen* erst ab 6 Monaten *nach* Abschluss einer Chemotherapie bzw. ab 24 Monaten *nach* einer Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Nach erfolgter B-Zell-Depletion mit Anti-CD20-Antikörpern sind Lebendimpfstoffe erst dann sicher applizierbar, wenn eine Normalisierung der Anzahl der B-Lymphozyten eingetreten ist [6, 13, 25].

COVID-19-Impfung

Das „Severe acute respiratory syndrome“-Corona-Virus 2 (SARS-CoV-2) hat seit seiner Erstbeschreibung im Januar 2020 weltweit zu über 94 Mio. Infektionen und zu über 2 Mio. Todesfällen geführt (Stand 16.01.2021, Johns

Hopkins University COVID-19 data resource). Trotz der grundsätzlichen Wirksamkeit von verschiedenen Maßnahmen der Expositionsprophylaxe ist klar, dass eine Eindämmung der SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Erkrankungen (engl. „corona virus disease 2019“) und eine Beendigung der Pandemie letztlich nur durch Schutzimpfungen möglich sind.

» Eine Beendigung der Pandemie ist nur durch Schutzimpfungen möglich

Derzeit befinden sich 64 Impfstoffe in der klinischen und 173 Impfstoffkandidaten in der präklinischen Entwicklung (Stand: 15.01.2021, WHO Draft Landscape of COVID-19 vaccines). Am weitesten fortgeschritten sind derzeit 2 Impfstoffe auf mRNA-Basis und 1 Impfstoff auf DNA-Vektor-Basis, die teilweise bereits von der

**Tab. 4** COVID-19-Impfstoffe, die in Deutschland derzeit bzw. in naher Zukunft verfügbar sind

Firma	Impfstoffname	Impfstofftyp	Anzahl Dosen	Impfschema	Applikation	Stand EU-Zulassungsverfahren
BioNTech/Pfizer	BNT162b2 (Comirnaty®)	mRNA für SARS-CoV-2-Spike-Protein, verpackt in Lipidnanopartikeln	2	0, 21 Tage	i.m.	Zulassung seit 21.12.2020
Moderna	mRNA-1273 (Moderna COVID-19 Vaccine)	mRNA für SARS-CoV-2-Spike-Protein, verpackt in Lipidnanopartikeln	2	0, 28 Tage	i.m.	Zulassung seit 6. Januar 2021
Astra-Zeneca/Oxford University	ChAdOx1 (AZD1222)	Schimpansen-Adenovirus-Vektor (nicht replizierend) mit Gen für SARS-CoV-2-Spike-Protein	2	0, 28 Tage	i.m.	EMA rolling review seit 01.10.2020 Zulassung in Großbritannien am 30.12.2020

EMA zugelassen wurden und klinisch seit wenigen Wochen angewandt werden (■ Tab. 4). Alle 3 Impfstoffe benutzen als Zielantigen das sog. Spike-Glykoprotein der Hülle von SARS-CoV-2. Im Falle der in ■ Tab. 4 genannten mRNA-Impfstoffe wird eine durch Nukleosidmodifikationen stabilisierte mRNA, die für das gesamte virale Spike-Protein kodiert, in Lipidnanopartikel verpackt, um sie vor schnellem extrazellulärem Abbau zu schützen und in Zellen einschleusen zu können [12]. Nach intramuskulärer Injektion wird der Impfstoff von Wirtszellen aufgenommen. Im Zytoplasma der Zellen erfolgt die Umsetzung (Translation) der mRNA in das Spike-Protein, das dann wiederum von immunstimulativen Zellen, wie z. B. dendritischen Zellen und B-Lymphozyten, endozytiert, enzymatisch degradiert und prozessiert und in Form von Peptiden durch HLA-Moleküle auf der Zelloberfläche an CD4<sup>+</sup>-T-Helfer-Lymphozyten und zu einem geringeren Teil auch an CD8<sup>+</sup>-zytotoxische T-Zellen präsentiert wird. Die aktivierten folliculären CD4<sup>+</sup>-T-Helfer-Zellen ermöglichen durch ihre Interaktion mit B-Lymphozyten deren Produktion von Antikörpern spezifisch gegen das Spike-Protein [8, 18]. Ein direkter Einbau der mRNA in das Genom und somit eine Erbgutveränderung des Geimpften ist nicht möglich. Hierzu wären eine reverse Transkriptase und entsprechende Struktur- und Sequenzelemente in der RNA notwendig, sodass eine Integration ins Genom extrem unwahrscheinlich ist [14, 16].

Die klinischen Studien der Phase 1, 2 und 3 mit den beiden mRNA-Impfstoffen haben ergeben, dass diese stark

immunogen sind (auch bei Menschen der Altersgruppe 55 bis 85 Jahre) und zur Induktion von SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörpern und von Typ-1-T-Helferzellen führen, während die Aktivierung von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen nur in begrenztem Umfang stattfindet [1, 11, 22, 26]. Beide Impfstoffe haben ein sehr vielversprechendes Sicherheitsprofil (bisher keine schweren und irreversiblen, impfstoffbedingten Nebenwirkungen) und weisen über alle Altersgruppen hinweg eine Wirksamkeit von 85–95% gegenüber laborbestätigten COVID-19-Erkrankungen nach 2 Impfungen im Abstand von 3 bzw. 4 Wochen auf [4, 19]. Einschränkend muss allerdings festgehalten werden, dass aufgrund der Studienarmgrößen und der begrenzten Nachbeobachtungszeit bisher keine Aussagen zu sehr seltenen oder verzögert auftretenden Nebenwirkungen und auch nicht zur Schutzdauer gemacht werden können. Ebenso ist bisher nicht bekannt, ob die beiden mRNA-Impfstoffe auch die Erregertransmission durch asymptomatisch Infizierte reduzieren bzw. verhindern.

Aufgrund der Dringlichkeit der Thematik hat die STIKO parallel zu den Zulassungsbehörden die Studienunterlagen und die Publikationen zu den beiden COVID-19-mRNA-Impfstoffen im Detail evaluiert und erstmals am 17.12.2020 und in aktualisierter Form am 07.01.2021 ihre COVID-19-Impfempfehlung zusammen mit einer ausführlichen wissenschaftlichen Begründung publiziert [24]. Unter Berücksichtigung der derzeit bestehenden Impfstoffknappheit und des COVID-19-Infektions-, -Erkrankungs-, -Hospi-

talisierungs- und -Mortalitätsrisikos hat die STIKO eine Impfung der Bevölkerung in 6 Stufen empfohlen. Diese Priorisierungsempfehlung spezifiziert eine frühere gemeinsame Stellungnahme mit dem Nationalen Ethikrat und der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina [20]. In der Stufe 1 sind danach BewohnerInnen von Senioren- und Altenpflegeheimen, Personen im Alter von ≥80 Jahren, das Personal mit besonders hohem Expositionsrisiko in medizinischen Einrichtungen (z. B. COVID-19-Behandlungsstationen), das Personal in medizinischen Einrichtungen mit engem Kontakt zu vulnerablen Patientengruppen sowie das Pflegepersonal in der ambulanten und stationären Altenpflege zu impfen.

### Fazit für die Praxis

- Die STIKO (Ständige Impfkommission)-Impfempfehlungen gelten als medizinischer Standard.
- Die STIKO arbeitet streng evidenzbasiert. Alle Impfempfehlungen beruhen auf der systematischen Evaluation der zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Literatur.
- Impfkomplicationen und Impfschäden, nicht aber die normalen Impfreaktionen sind meldepflichtig.
- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die in Deutschland von der STIKO empfohlenen Impfungen ist sehr hoch.
- Bei angeborener oder erworbener Immundefizienz sind Totimpfstoffe unbedenklich, aber in Abhängigkeit von Art und Ausmaß der Immunsuppression möglicherweise nur

eingeschränkt wirksam. Lebendimpfstoffe sind hingegen im Allgemeinen kontraindiziert.

- Die COVID-19-mRNA-Impfstoffe haben sich in den Phase-3-klinischen Studien als sehr wirksam und sicher erwiesen, was zur COVID-19-Impfempfehlung durch die STIKO geführt hat.
- Solange eine Impfstoffknappheit besteht, müssen Menschen mit dem höchsten COVID-19-Mortalitätsrisiko (Senioren > 80 Jahre) und Personen, die diese und andere vulnerable Gruppen sowie COVID-19-Patienten in medizinischen Einrichtungen versorgen, prioritär geimpft werden.

## Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. med.  
Christian Bogdan**

Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsimmunologie, Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
Wasserturmstr. 3/5,  
91054 Erlangen, Deutschland  
christian.bogdan@uk-erlangen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Bogdan ist Mitglied der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut. Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

- Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT et al (2020) Safety and immunogenicity of SARS-coV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N Engl J Med* 383:2427–2438
- Andre FE, Booy R, Bock HL et al (2008) Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ* 86:140–146
- Atkins D, Best D, Briss PA et al (2004) Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328:1490
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al (2020) Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-coV-2 vaccine. *N Engl J Med*
- Bundesgerichtshof-Urteil vom 15. Febr. 2000 (Vi Zr 48/99 K) (2000) Aufklärung bei Routineimpfung. *Neue Juristische Wochenschrift*:1784–1787
- Ehl S, Bogdan C, Niehues T et al (2018) Impfen bei Immundefizienz – Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. *Bundesgesundheitsblatt* 61:1034–1051
- Harder T (2020) The German Standing Committee on Vaccination: organization and mode of functioning. *Z Rheumatol* 79:839–847
- Hoerr I, Obst R, Rammensee HG et al (2000) In vivo application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies. *Eur J Immunol* 30:1–7
- Hsu CH, Rehman MS, Bullard K et al (2020) Progress toward poliomyelitis eradication—Pakistan, January 2019–September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:1748–1752
- Impfkommission S (2020) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut 2020/2021. *Epidemiol Bull.* <https://doi.org/10.25646/7083>
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG et al (2020) An mRNA vaccine against SARS-coV-2—preliminary report. *N Engl J Med* 383:1920–1931
- NaC J, Kester KE, Casimiro D et al (2020) The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *Npj Vaccines* 5:11
- Laws HJ, Baumann U, Bogdan C et al (2020) Impfen bei Immundefizienz. Anwendungshinweise zu den von der STIKO empfohlenen Impfungen. (III) Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63:588–644
- Liu MA (2019) A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies. *Vaccines.* <https://doi.org/10.3390/vaccines7020037>
- Mentzer D, Keller-Stanislawski B (2020) Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2018. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit – Informationen aus BfArM und PEI*, S 15–22
- Naik R, Peden K (2020) Regulatory considerations on the development of mRNA vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol.* [https://doi.org/10.1007/82\\_2020\\_220](https://doi.org/10.1007/82_2020_220). Online published ahead of print on July 8, 2020
- Niehues T, Bogdan C, Hecht J et al (2017) Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (I) Grundlagenpapier. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60:674–684
- Pardi N, Hogan MJ, Naradikian MS et al (2018) Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *J Exp Med* 215:1571–1588
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al (2020) Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 383:2603–2615
- Positionspapier der Gemeinsamen Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Ständigen Impfkommission und der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina (2020) Wie soll der Zugang zu einem COVID-19-Impfstoff geregelt werden?
- Pulendran B, Ahmed R (2011) Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol* 12:509–517
- Sahin U, Muik A, Derhovanessian E et al (2020) COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 586:594–599
- Siegrist C-A (2013) Vaccine immunology. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Hrsg) *Vaccines*. Elsevier-Saunders, Philadelphia, S 14–32
- Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C et al (2021) Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 2:64–132. <https://doi.org/10.25646/7820>
- Wagner N, Assmus F, Arendt G et al (2019) Impfen bei Immundefizienz. Anwendungshinweise zu den von der STIKO empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunerkrankungen, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62:494–515
- Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR et al (2020) Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 383:2439–2450