Übersicht über COVID-19 Impfungen

Prof. Dr. med. Jens Reimer

Wirkweise der Impfstoffe

Impfstoffe sollen eine Immunantwort des Körpers hervorrufen, ohne eine Infektion mit dem bzw. Erkrankung durch den Erreger zu verursachen. Idealerweise bildet der Körper in der Folge der Impfung möglichst überdauernd spezifische Antikörper und T-Zellen zu Virusabwehr.

Abbildung 1 illustriert den Ablauf einer SARS-CoV-2 Infektion sowie die Immunantwort, wie sie durch die mRNA Impfstoffe von Biontech/Pfizer und Moderna bzw. den Vektorimpfstoff von AstraZeneca induziert wird.

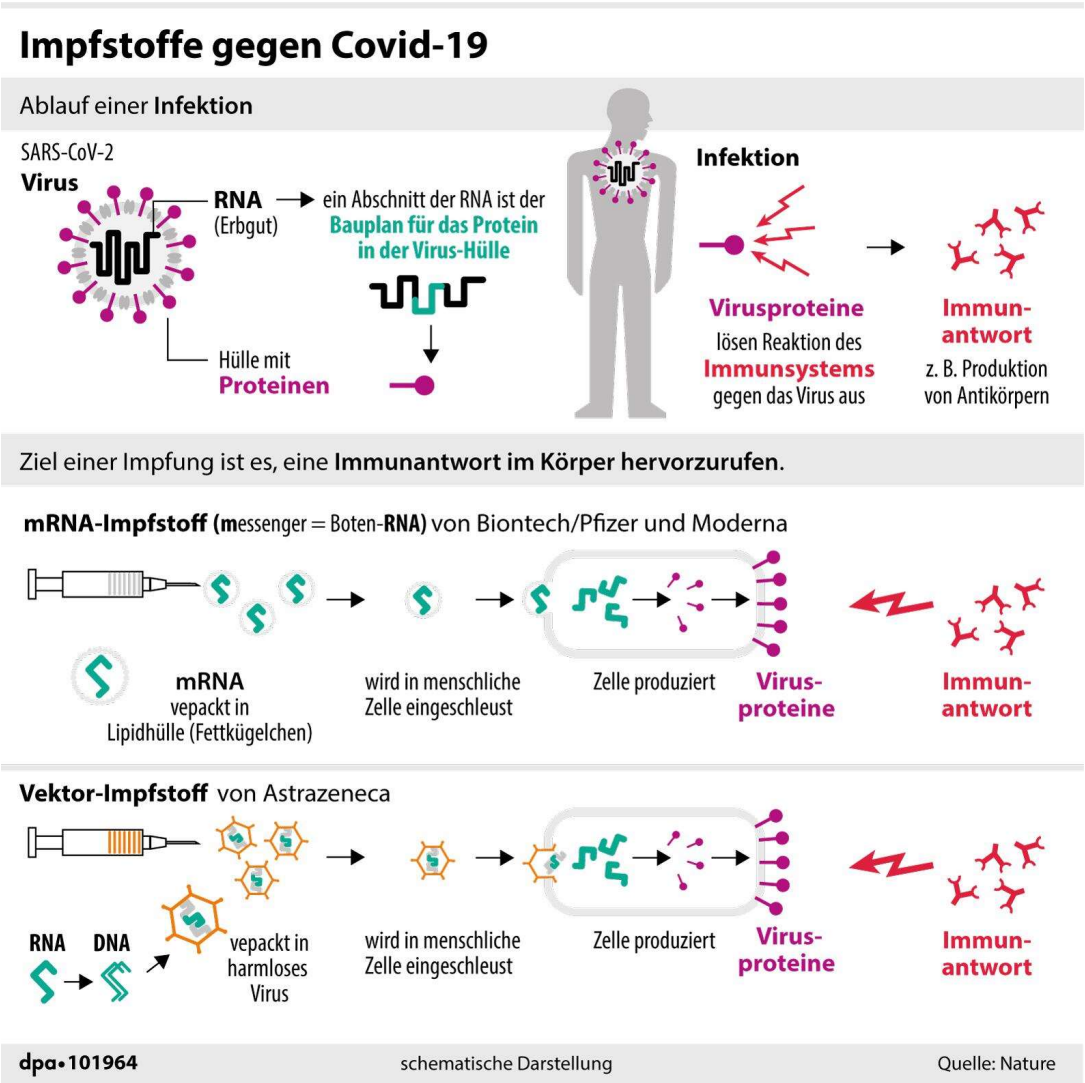

Abbildung 1: Wirkweise der SARS-CoV-2 Impfstoffe von Biontech / Pfizer bzw. Moderna, Quelle: Deutsche Presseagentur, Stand März 2021.

Die RNA von SARS-CoV-2 enthält einen Abschnitt, der den Bauplan für die Virushülle mit ihren Proteinen und Spikes umfasst. Bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 fungieren die Proteine der Virushülle als Antigene und lösen damit die Immunreaktion des Körpers gegen das Virus aus.

Die Impfstoffe von Biontech / Pfizer, Moderna, AstraZeneca und Janssen induzieren via direkter Einschleusung von mRNA bzw. vektorbasierter Einschleusung von DNA mit Informationen zum Bau der SARS-CoV-2 Hüllenproteine die Produktion dieser Antigene und die Ausbildung einer Immunantwort (genauere Beschreibung s.u.).

Impfstoff-Entwicklung

Im Grundsatz werden vier verschiedene Strategien in der Impfstoffentwicklung verfolgt (Abbildung 2):

- virusbasierte Impfstoffe (abgeschwächte oder inaktivierte Viren)
- proteinbasierte Impfstoffe (virale Proteine oder virusähnliche Partikel)
- Impfstoffe aus viralen Vektoren (vermehrungsfähig / nicht vermehrungsfähig)
- Genbasierte Impfstoffe (auf mRNA/DNA Basis)

TECHNOLOGIE/ PLATTFORM	IMPFSTOFFART/-TYP (VERMEHRUNGSFÄHIG/ NICHT VERMEHRUNGSFÄHIG)	BEREITS ZUGELASSENE IMPFSTOFFE (NICHT GEGEN SARS-COV-2)
Virusbasierte Impfstoffe (Basis: SARS-CoV-2)	**Abgeschwächte Viren** (vermehrungsfähig, aber keine krankmachende Wirkung)	z.B. Mumps-Masern-Röteln-, Windpocken-, Influenza-Impfstoff (LAIV; nasal)
	Inaktivierte Viren (nicht vermehrungsfähig)	z.B. Polio- (IPV), Hepatitis A-, FSME-Impfstoff, Influenza-Spaltimpfstoffe
Proteinbasierte Impfstoffe	**Virale Proteine/Protein-Untereinheiten** (nicht vermehrungsfähig)	z.B. Hepatitis B-, Herpes zoster-Impfstoff
	Virusähnliche Partikel (nicht vermehrungsfähig)	z.B. Humane Papillomviren (HPV)-Impfstoff
Impfstoffe aus viralen Vektoren* (Basis: nicht SARS-CoV-2)	**Vermehrungsfähige virale Vektoren**	Ebola-Impfstoff (VSV-Ebola)
	Nicht vermehrungsfähige virale Vektoren	Ebola-Impfstoffe (MVA-Ebola, Adeno-Ebola)
Genbasierte Impfstoffe**	**DNA-Impfstoffe** (nicht vermehrungsfähig)	
	RNA-Impfstoffe (nicht vermehrungsfähig)	

* Virale Vektoren, wie z.B. modifizierte Vaccinia (MVA)-, Vesikuläre Stomatitis (VSV)-, Adeno- oder Masernviren, dienen als Trägersysteme. Diese für den Menschen harmlosen Viren wurden so modifiziert, dass sie die genetische Information für ein Oberflächenprotein von SARS-CoV-2 tragen.

** DNA- oder RNA-Sequenzen, welche die genetische Information für ein Oberflächenprotein von SARS-CoV-2 tragen

Abbildung 2: Generelle Strategien der Impfstoffentwicklung, modifiziert nach Callaway, 2020.

Impfstoffe aus Virusproteinen

Vireneinweiße stellen die klassische Form des Impfens dar. Diese Form der Impfung basiert auf inaktivierten Erregern; genutzt wird sie beispielsweise bei einigen Grippeimpfstoffen oder auch bei der Tetanusimpfung. Zur Produktion des Impfstoffes gegen SARS-CoV-2 wird das entsprechende Spike-Protein in einer Zellkultur von Bakterien produziert, gereinigt und mit einem Wirkverstärker kombiniert. Das US-Unternehmen Novavax und die beiden chinesischen Hersteller Sinopharm und Sinovac setzen beispielsweise auf diese Strategie.

Impfstoffe mit Vektorviren

Vektorviren sind für den Menschen harmlose Viren, die als Transporter genutzt werden. In das Erbgut der Vektorviren wird die genetische Information für bestimmte, die Immunabwehr stimulierende Antigene eingebaut. Bei SARS-CoV-2 sind dies die Informationen für die Spike-Proteine. Die Vektorviren gelangen nach der Impfung in die menschlichen Zellen, welche dann die Erbinformation auslesen. In der Folge produzieren die menschlichen Zellen die Spike-Proteine und induzieren somit die Produktion spezifischer Antikörper und T-Zellen.

Beispiele für die Anwendung dieses Prinzipes finden sich u.a. bei AstraZeneca / Universität Oxford (Verwendung eines ungefährlichen Schimpansen-Schnupfen Virus), bei Johnson & Johnson (Verwendung eines menschlichen Schnupfenvirus) sowie dem chinesische Unternehmen CanSino Biologics und dem russischen Gamaleja Institut (Impfstoff „Gam-COVID-Vac Lyo) ebenso mit einem harmlosen Schnupfenerreger als Vektor.

Impfstoffe aus Erbsubstanz (mRNA)

Mit der mRNA-basierten Impfung wird ein neues Konzept umgesetzt. Die mRNA mit den Bauplänen für die Spike-Proteine werden direkt verimpft. Die mRNA dringt in die menschliche Zelle ein, die Information wird ausgelesen und die Zelle produziert die Spike-Proteine.

Angewendet wird dieses Wirkprinzip von Biontech / Pfizer sowie Moderna.

Eine nochmals etwas andere Übersicht über die Wirkprinzipien der Impfstoffe findet sich in **Abbildung 3.**

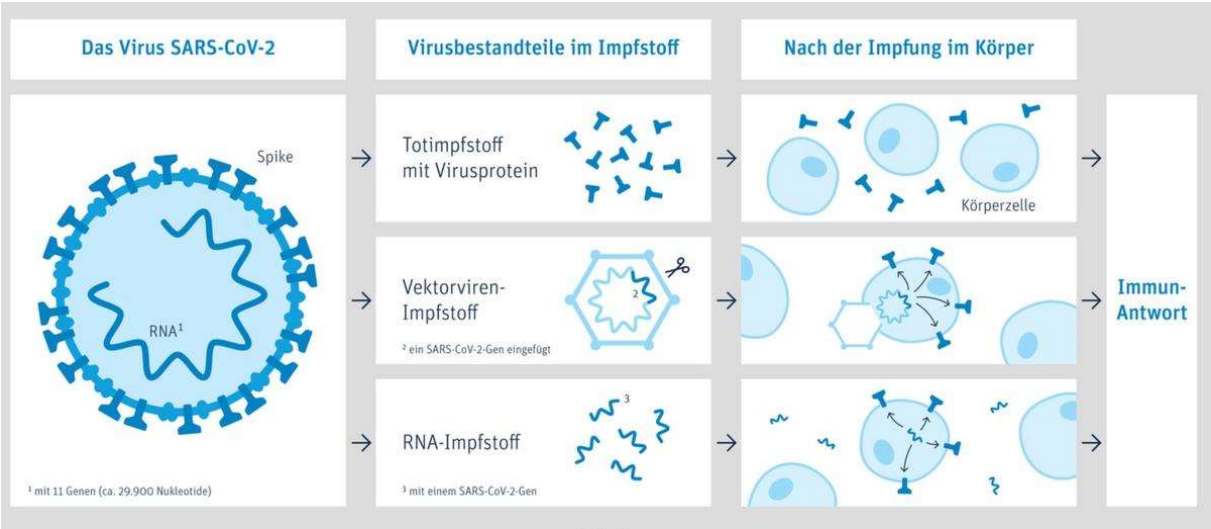

Abbildung 3: Wirkweise der verschiedenen Impfstofftypen, Quelle: https://www.transgen.de/aktuell/2813.corona-impfstoffe-gentechnik.html

Bei der Verimpfung von Totimpfstoff mit Virusproteinen dienen die Virusproteine als Antigene und induzieren eine Immunantwort. Im Falle von Nuvaxovid werden die SARS-CoV-2 Spike Proteine mittels einer rekombinanten DNA-Technologie hergestellt, die ein Baculovirus Exprimierungssystem einer Insektenzellinie (Sf9 Zellen der Spodoptera frugiperda Spezies) nutzt. Verstärkt wird die Wirkung durch zwei Fraktionen eines Quillaja saponaria Molina (Seifenrindenbaum) Extraktes. Bei den Vektorimpfstoffen wird ein SARS-CoV-2 Gen in den Vektor eingebaut, der Vektor schleust die genetische Information in die Zelle ein und diese produziert die Antigene. Bei der Verimpfung von RNA wird die genetische Information ohne Vektor appliziert, in die Zelle eingeschleust und dort schließlich das Antigen produziert.

Aktuell sind fünf COVID-19 Impfstoffe zugelassen, eine Übersicht zu wichtigen Charakteristika (**Tabelle 1**) und häufigen Nebenwirkungen (**Tabelle 2**) findet sich nachfolgend; die Angaben entsprechend der jeweiligen Produktinformation (European Medicines Agency)

Tabelle 1: Übersicht über die aktuell zugelassenen Impfstoffe

	Biontech	Moderna	AstraZeneca in D nicht mehr verfügbar	Johnson & Johnson	Novavax
Art des Impfstoffes	mRNA-Impfstoff	mRNA-Impfstoff	Vektor-Impfstoff	Vektor-Impfstoff	Rekombinanter verstärkter Impfstoff
Name	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	JCovden	Nuvaxovid
Indikation / Alter	ab 5 Jahren	ab 6 Jahren	ab 60 Jahren	ab 60 Jahren	ab 18 Jahren
Dosierung	bis 11 Jahre 10µg; ab 12 Jahre 30 µg	bis 11 Jahre 50µg; ab 30 Jahre GI 100 µg AI bei Immungesunden 50 µg; AI bei Immundefizienz 100 µg	2,5 x 10^8 IE	≥ 8,92 $\log_{10}$ IE	5µg
Grundimmuni-sierung (GI)	1 bzw. 2 Impfstoffdosen[1]	1 bzw. 2 Impfstoffdosen[1]	2 Impfstoffdosen	zugelassen als Einzeldosis; Optimierung mit einer mRNA- oder Nuvaxovid-Impfstoffdosis empfohlen	2 Impfstoffdosen
Empfohlen zur Auffrischimpfung	Bei Erwachsenen uneingeschränkt; bei Kindern bei Vorliegen von Vorerkrankungen oder Immundefizienz	Ja, ab 30 Jahren; bei Kindern bei Vorliegen von Vorerkrankungen oder Immundefizienz	nein	nein	nein
Impfprotokoll Abstand zwischen den Dosen	3 – 6 Wochen	4 – 6 Wochen	9 – 12 Wochen; In Kombination mit mRNA-Impfstoff ab 4 Wochen	1 Dosis ausreichend bei Doppelimpfung 8 Wochen	2 Dosen im Abstand von 3 Wochen
Lagerung	-70 °C	-20 °C	2-8 °C	2-8 °C	2 – 8 °C
Haltbarkeit nach Auftauen	5 Tage	30 Tage	180 Tage	180 Tage	6h nach erster Verwendung
Aufbereitung	Verdünnung mit NaCl, auseinzeln (pro Vial 6 Dosen)	Unverdünnt auseinzeln (pro Vial 10 Dosen)	Unverdünnt auseinzeln (pro Vial 10 Dosen)	Unverdünnt auseinzeln (pro Vial 5 Dosen)	Unverdünnt auseinzeln (pro Vial 10 Dosen)

GI = Grundimmunisierung; AI = Auffrischimpfung

[1] = Eine Impfstoffdosis für gesunde Kinder; Zwei Impfstoffdosen für Kinder mit Vorerkrankungen inkl. Immundefizienz und für gesunde Kinder, in deren Umfeld sich Angehörige oder andere Kontkatpersonen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die durch eine Impfung selbst nicht sicher geschützt werden können

Tabelle 2: Übersicht über die sehr häufigen und häufigen Nebenwirkungen der Impfstoffe

	Biontech Comirnaty	Moderna Spikevax	Astra Zeneca Vaxzevria	Johnson & Johnson	Novavax Nuvaxovid
Sehr häufig (≥1/10)	Kopf- schmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber, Schwellung an der Injektions-stelle	Kopfschmerzen, Lymphadeno-pathie, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber, Schwellung an der Injektionsstelle	Kopfschmerzen, Übelkeit, Myalgie, Arthralgie, Druckempfind-lichkeit an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Wärme an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Ermüdung, Unwohlsein, Fiebrigkeit, Schüttelfrost	Kopf-schmerzen, Übelkeit, Myalgie, Fatigue, Schmerzen an der Injektionsstelle	Kopfschmerzen Übelkeit, Erbrechen, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Spannungs-gefühl an der Injektionsstelle Fatigue, Unwohlsein
Häufig (≥1/100 bis < 1/10)	Übelkeit, Rötung an der Injektionsstelle	Ausschlag, Erythem an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle	Erbrechen, Diarrhoe, Schwellung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Fieber	Husten, Arthralgie, Fieber, Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schüttelfrost	Rötung / Schwellung an der Injektionsstelle, Fieber, Schüttelfrost, Extremitäten-schmerzen

Empfehlung und Bewertung

Impfstoffe

Für die Impfung gegen COVID-19 sind aktuell in der Europäischen Union (EU) fünf Impfstoffe zugelassen. Es handelt sich dabei um zwei mRNA-Impfstoffe (Comirnaty der Firma BioNTech / Pfizer und Spikevax der Firma Moderna) sowie 2 vektorbasierte Impfstoffe (Vaxzevria der Firma Astra-Zeneca und COVID-19 Vaccine Janssen der Firma Janssen Cilag International; beide zugelassen ab 18 Jahren). Außerdem ist Nuvaxovid, ein adjuvantierter Proteinimpfstoff der Firma Novavax zugelassen. Bei keinem dieser Impfstoffe handelt es sich um Lebendimpfstoff.

Wirksamkeit

Alle von der STIKO empfohlenen COVID-19-Impfstoffe zeigten in den Zulassungsstudien nach einer zweimaligen Impfung eine hohe Wirksamkeit gegen symptomatische Infektionen (63-95%) und schwere Erkrankung (75-100%). Während der Dominanz des Wildtyps und der Alpha-Variante von SARS-CoV-2 bestand eine sehr hohe Wirksamkeit der Grundimmunisierung gegen symptomatische Infektionen (80-90%). Das Auftreten neuer Virusvarianten (insbesondere Delta und Omikron) hat es notwendig gemacht, die Daten zur Wirksamkeit gegen unterschiedliche Endpunkte regelmäßig zu aktualisieren und Empfehlungen entsprechend anzupassen. In einem living systematic review wir die Evidenz zur Vakzine-Effektivität der COVID-19-Imfpstoffe fortlaufend analysiert. Während der Dominanz der delta-Variante kam es zu einer Abnahme der Wirksamkeit gegen symptomatische Infektionen um 10-20%, während die Effektivität im Bezug auf schwere Erkrankungen weitestgehend erhalten war. Unter der Zirkulation der Omikron-Variante ist die Wirksamkeit der COVID-19-Grundimmunisierung gegenüber symptomatischer Infektionen deutlich reuziert (auf 6-76% frühestens 14 Tage nach der 2. Impfstoffdosis bzw. auf 0-13% nach > 6 Monaten). Eine Auffrischimpfung führt zu einem Wiederanstieg der

Impfeffektivität auf 56-69% frühestens 14 Tage nach der 3. Impfstoffdosis (symptomatische Infektionen) bzw. 100% (95% Konfidenzintervall 71,4 – 100%) frühestens 14 Tage nach der 3. Impfstoffdosis (schwere Erkrankungen). Eine 2. Auffrischimpfung führt bei bestimmten Zielgruppen zu einer weiteren Verbesserung der Wirksamkeit und kann insbesondere schwere COVID-19-Verläufe reduzieren.

Sicherheitsaspekte für die praktische Umsetzung

- Bei der Impfung sind die Anwendungshinweise in den Fachinformationen zum jeweiligen Impfstoff sowie die Rote-Hand-Briefe zu beachten
- Die Impfung ist strikt intramuskulär (i.m.) bevorzugt in den M. deltoideus und keinesfalls interdermal, subkutan oder intravaskulär zu verabreichen.
- Bei Patienten unter Antikoagulation soll die Impfung ebenfalls i.m. mit einer sehr feinen Injektionskanüle und einer anschließende festen Kompression der Einstichstelle über mindestens 2 Minuten erfolgen.
- Bei produktspezifischer Kontraindikation gegen einen COVID-19-Impfstoff kann ein anderer zugelassener COVID-19-Impfstoff einer anderen Impfstofftechnologie eingesetzt werden.
- Zwischen mRNA- oder vektorbasierten COVID-19-Impfungen und der Verabreichung anderer Totimpfstoffe muss kein Impfabstand eingehalten werden. Der Proteinimpfstoff Nuvaxovid kann gleichzeitig mit einem Influenza-Totimpfstoff verabreicht werden. Zur Varbreichung von anderen planbaren Tot- und/oder Lebensimpfungen wird eine Abstand von 14 Tagen vor und nach Nuvaxovid-Applikation empfohlen.
- Allgemein wird eine Nachbeobachtungszeit nach Verabreichen einer COVID-19-Impfung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Längere Nachbeobachtungszeiten sollten bei bestimmten Risikokonstellationen eingehalten werden, z.B. bei schweren kardialen oder respiratorischen Grunderkrankungen oder bei stärkeren oder anaphylaktischen Reaktionen auf Impfungen in der Anamnese.
- Es ist ratsam in den ersten Tagen nach einer Impfung erhebliche körperliche Belastungen, z.B. Leistungssport, zu vermeiden.
- Nach Applikation von Comirnaty, Spikevax, Nuvaxovid, VAxzebria und JCOVDEN sind einzelne schwerwiegende allergische oder pseudoallergische Unverträglichkeitsreaktionen aufgetreten. Nach derzeitiger Datenlage ist ein generell erhöhtes Risikofür schwerweigende unerwünschte Wirkungen bei Personen mit vorbekannten allergischen Erkrankungen beim Impfung mit einem mRNA-Impfstoff nicht anzunehmen, sofern keine Allergie gegen einen Inhaltsstoff des jeweiligen Impfstoffs vorliegt.
- Nach der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen sind in seltenen Fällen Myo-/Perikarditiden aufgetreten. Betroffen waren bisher überwiegend Jungen und junge Männer. Die Komplikationen traten größtenteils in den ersten 14 Tagen nach der 2. Impfstoffdosis auf. Die akuten Erkrankungen verliefen meist mild. Treten nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff Atemnot, Herzrhythmusstörungen oder Brustschmerzen auf, sollen die Betroffenen umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Über mögliche Spätfolgen können derzeit keine belastbaren Aussagen gemacht werden.
- Auch nach Nuvaxovid sind in seltenen Fällen Myo-/Perikarditiden aufgetreten. Es ist derzeit nicht bekannt, ob zur Vervollständigung der Impfserie bei Personen, die nach der

Impfung mit einem mRNA-Impfstoff Myo-/Perikarditiden entwickelt hatten,nachfolgend Nuvaxovid ohne Gefahr von erneuten oder sich verschlimmernden Myo-/Perikarditiden eingesetzt werden kann.

- Tritt nach einer Impfung mit einem mRNA-Impfstoff oder Nuvaxovid eine Myo- oder Perikarditis auf, sollte in der Regel auf die Verabreichung weiterer Impfstoffdosen dieser Impfstoffe verzichtet werden.
- Sehr seltene Fälle von Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenien sind 4-21 Tage nach der Impfung mit vaxzevria oder JCOVDEN aufgetreten. Die STIKO hat die Impfung mit den beiden vektorbasierten Impfstoffen Vaxzevria und JCOVDEN im Regelfall nur für Personen im Alter ab 60 Jahren empfohlen, da in dieser Altersgruppe aufgrund der ansteigenden COVID-19-Letalität die Nutzen-Risiko-Abwägung eindeutig zu Gunsten der Impfung ausfällt.

Impfempfehlungen nach Alters- und Personengruppen

- eine Impfstoffdosis
  alle gesunden Kinder im Alter von 5-11 Jahren

- Grundimmunisierung
  gesunde Kinder im Alter von 5-11 Jahren, in deren Umfeld sich Kontaktpersonen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die durch eine Impfung selbst nicht sicher geschützt werden können (z.B. Immunsuppression)

- Empfehlung für eine Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung
  Personen im Alter von 12-59 Jahren, Schwangere ab dem 2. Trimenon und Stillende

- Empfehlung für eine Grundimmunisierung, 1. und 2. Auffrischimpfung
  ab 60 Jahren, Personal in medizinischen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solchen mit direktem Patienten- und Bewohnerkontakt, Personen mit Vorerkrankungen inkl. Immundefizienz ≥ 5 Jahren

Für die 2. Impfstoffdosis der Grundimmunisierung soll grundsätzlich der Impfstoff verwendet werden, mit dem die Impfserie begonnen wurde. Die STIKO empfiehlt für die Durchführung von Auffrischimpfungen einen mRNA-Impfstoff zu verwenden, auch wenn für die Grundimmunisierung nicht oder nicht mehr von der STIKOempfohlene Impfstoffe bzw. Impfschemata zur Anwendung gekommen sind. Die STIKO betrachtet in der Altersgruppe von ≥ 30 Jahren die beiden mRNA Impfstoffe als gleichwertig.

Impfung von Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und bisher unvollständiger Immunisierung

Die STIKO geht davon aus, dass eine durchgemachte symptomatische oder asymptomatische SARS-CoV-2 Infektion nicht ausreicht, um spätere COVID-19-Erkrankungen zu verhindern. Vielmehr haben immunologische Untersuchungen und klinische Beobachtungsstudien ergeben, dass ein solider Schutz vor Infektion und schwerer Erkrankung durch SARS-CoV-2 Varianten

erst durch eine mehrmalige Auseinandersetzung mit dem Spikeprotein von SARS-CoV-2 zu erlangen ist. Dies kann durch eine dreimalige Impfung oder durch eine Kombination von natürlicher Infektion und Impfung (hybride Immunität) erreicht werden. Daher sollen auch Personen mit einer oder mehreren zurückliegenden SARS-CoV-2 Infektionen geimpft werden. Die chronologische Abfolge des Auftretens der drei immunologischen Ereignisse (SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Impfung) ist dabei wahrscheinlich unerheblich.

Zwischen den Ereignissen muss jedoch ein zeitlicher Mindestabstand bestehen, damit diese als getrennte, immunologisch wirksame Ereignisse bewertet werden können. Folgende Grundregeln sollten beachtet werden:

1. Der Mindestabstand zwischen der 1. und der 2. Impfung beträgt 3 (Comirnaty, Nuvaxovid) bzw. 4 Wochen (andere COVID-19-Impfstoffe)
2. Zwischen 2 aufeinanderfolgenden SARS-CoV-2 Infektionen muss ein Abstand von > 3 Monaten liegen.
3. Die STIKO empfiehlt seit August 2022 zwischen einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion und einer nachfolgenden COVID-19-Impfung einen Abstand von > 3 Monaten.
4. Der Mindestabstand zwischen 2. und 3. Ereignis beträgt 3 Monate.
5. Wird der Mindestabstand zwischen zwei Ereignissen unterschritten, wird in der Regel nur das spätere Ereignis als immunologisch wirksames Ereignis gewertet.
6. Zum Erreichen einer bestmöglichen Immunität wird auch ungeimpften Personen, die drei oder mehr SARS-CoV-2-Infektionen durchgemacht haben, eine Auffrischimpfung empfohlen (hybride Immunität).

Für weitergehende Informationen siehe bitte Epidemiologisches Bulletin 33, 2022 unter

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/33/Art_01.html

Literatur

Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature 2020, 580: 576-577.

European Medicines Agency. Summary of Medical Product Characteristics. Covid-19 Vaccine Janssen. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf aufgerufen am 15. März 2021

European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Covid-19 Vaccine Moderna. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_de.pdf aufgerufen am 15. März 2021

European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Covid-19 Vaccine AstraZeneca. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca aufgerufen am 2103.2022

European Medicines Agency. Covid-19 Vaccine Biontech / Pfizer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#authorisation-details-section aufgerufen am 21.03.2022

European Medicines Agency. Summary of Product Charasteristics. Nuvaxovid. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid

Aufgerufen am 27.12.2021

Ständige Impfkommission. Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epid Bull 2022; 33.