



Empfehlung einer Auffrischimpfung gegen Covid-19 mit einem mRNA-Impfstoff (Stand 23.05.22)

(Supplementum zu den Empfehlungen für mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19)

Inhaltsverzeichnis

Anpassungen seit letzter Aktualisierung	2
1. Impfstrategie und Impfziele der Auffrischimpfung	3
2. Erweiterung der Zulassung für eine Auffrischimpfung mit mRNA-Impfstoffen	3
2.1 Comirnaty® von Pfizer/BioNTech	3
2.2 Spikevax® von Moderna	3
3. Impfempfehlung für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 mit einem mRNA-Impfstoff	4
3.1 Zielgruppen für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19	4
3.2 Personengruppen, für die aktuell keine Auffrischimpfung empfohlen wird	6
3.3 Weitere Auffrischimpfungen	6
3.3.1 Empfehlung für weitere Auffrischimpfungen für schwer immundefiziente Personen	6
3.3.2 Passive Immunisierung für schwer immundefiziente Personen	7
3.4 Empfohlener Zeitpunkt der Auffrischimpfung nach Abschluss der Grundimmunisierung (in Abhängigkeit des benutzten mRNA-Impfstoffs und Genesenen-Status)	7
3.5 Empfohlene Impfstoffe für die Auffrischimpfung gegen Covid-19	7
4. Immunogenität und Wirksamkeit über die Zeit nach Abschluss der Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff	9
4.1 Immunogenität (Comirnaty® und Spikevax®)	9
4.2 Internationale Daten zum Schutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisation gegen die SARS-CoV-2 Delta-Variante über die Zeit nach vollständiger Impfung mit einem mRNA-Impfstoff	10
4.2.1 Klinische Studien	10
4.2.2 Beobachtungsstudien mit Comirnaty®	10
4.2.3 Beobachtungsstudien mit Spikevax®	11
4.3 Schweizer Daten zum Schutz vollständig geimpfter Personen gegen die SARS-CoV-2 Delta-Variante	12
4.4 Infektion nach vollständiger Impfung und Long Covid	12
4.5 Daten zur Impfwirksamkeit gegen die Omikron-Variante	12
4.5.1 Neutralisierende Antikörper nach Grundimmunisierung und Auffrischimpfung	13
4.5.2 Schutz vor symptomatischer Infektion nach abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung	14
4.5.3 Schutz vor Hospitalisation und schwerer Erkrankung nach abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung mit mRNA-Impfstoffen	14
4.5.4 Daten zum Schutz nach weiteren Auffrischimpfungen	15
5. Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Comirnaty®	15
5.1 Immunogenität (Comirnaty®)	15
5.2 Reaktogenität (Comirnaty®)	16



5.3	Sicherheit (Comirnaty®)	16
6.	Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Spikevax®	17
6.1	Immunogenität (Spikevax®)	17
6.2	Reaktogenität (Spikevax®)	17
6.3	Sicherheit (Spikevax®)	17
7.	Wirksamkeit der Auffrischimpfung mit Comirnaty® und Spikevax® zum Zeitpunkt der Zulassung (Delta-Variante)	18
7.1	Klinische Studien	18
7.2	Beobachtungsstudie	18
8.	Immunogenität und Reaktogenität einer heterologen Auffrischimpfung	19
	Literatur	20

Anpassungen seit letzter Aktualisierung

Alle relevanten Anpassungen seit der letzten Aktualisierung vom 13.04.22 sind im Text **blau** hervorgehoben.

- In einer epidemiologischen Lage mit hohen täglichen Fallzahlen und hoher Verbreitung des Virus empfehlen EKIF und BAG für **schwer immundefiziente Personen** ≥ 12 Jahren dann eine weitere Auffrischimpfung (5. Dosis, off-label), wenn dadurch gemäss Einschätzung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes zumindest für eine kurze Zeit ein Impfschutz gegen schwere Erkrankung für diese Person zu erwarten ist (siehe Empfehlungen für schwer immundefiziente Personen Kapitel 3.3.1).
- Für **schwer immundefiziente Personen** mit einer geringen oder fehlenden Immunantwort auf die Covid-Impfung soll eine **passive Immunisierung** (Prävention) mit monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 erwogen werden (vgl. [Position paper on the use of monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 as passive immunisation treatments in severely immunocompromised persons in Switzerland](#) SSI und EKIF, siehe Empfehlungen für schwer immundefiziente Personen Kapitel 3.3.2).
- Kapitel 3.3 **Aktueller Stand zweite Auffrischimpfung**: Eine weitere Auffrischimpfung gegen Covid-19 ist off-label und wird zum aktuellen Zeitpunkt von der EKIF und dem BAG nicht empfohlen, auch nicht für besonders gefährdete Personen.
- Kapitel 3.5 «Empfohlene Impfstoffe für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19» und Kapitel 4.5 «Daten zur Impfwirksamkeit gegen die Omikron-Variante» wurden aktualisiert.



1. Impfstrategie und Impfziele der Auffrischimpfung

Die übergeordneten Ziele der Impfung gegen Covid-19 sind gemäss Covid-19-Impfstrategie:

1. Verminderung der Krankheitslast insbesondere von schweren und tödlich verlaufenden Covid-19-Fällen
2. Sicherstellung der Gesundheitsversorgung
3. Reduktion der negativen gesundheitlichen, psychischen, sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen der Covid-19-Pandemie.

Die Auffrischimpfung¹ folgt dieser Strategie und hat zum Ziel, schwere und tödlich verlaufende Covid-19-Erkrankungen zu vermindern. Dies wird erreicht durch Verbesserung des individuellen direkten Schutzes bei denjenigen geimpften Personengruppen, bei welchen der Schutz vor schweren Erkrankungen seit der letzten Impfung nachzulassen beginnt (Impfziel 1). Mit der Verminderung der schweren Erkrankungen und Hospitalisationen trägt sie auch noch zur Sicherstellung der Gesundheitsversorgung bei (Impfziel 2). Weiter kann durch die Auffrischimpfung der seit der Grundimmunisierung abnehmende Schutz vor milden Erkrankungen von Personen jedes Alters wieder erhöht und dadurch die Viruszirkulation in der Bevölkerung mindestens vorübergehend reduziert werden. Damit kann letztlich auch ein Beitrag zur Entlastung der Gesundheitsversorgung (Impfziel 2) und zur Reduktion von negativen gesundheitlichen, psychischen, sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen der Covid-19-Pandemie (Impfziel 3) geleistet werden. Die Erhöhung der Durchimpfungsrate der Grundimmunisierung bleibt allerdings nach wie vor die wirksamste Massnahme, um den Schutz vor schweren Krankheitsverläufen und die Sicherstellung der Gesundheitsversorgung zu gewährleisten.

2. Erweiterung der Zulassung für eine Auffrischimpfung mit mRNA-Impfstoffen

2.1 Comirnaty® von Pfizer/BioNTech

Der mRNA-Impfstoff von Pfizer/BioNTech (Comirnaty® / BNT162b2) hat am 26. Oktober 2021 eine Zulassungserweiterung für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 mindestens 6 Monate nach der zweiten Dosis erhalten: zunächst für besonders gefährdete Personen ab 12 Jahren und seit dem 23. November für alle Personen ab 16 Jahren. Die Auffrischimpfung mit Comirnaty® erfolgt mit der gleichen Dosierung (30 µg), welche für Grundimmunisierung genutzt wird.

Weitere Auffrischimpfungen sind für die oben genannten Altersgruppen aktuell ausserhalb der Zulassung und nicht empfohlen.

2.2 Spikevax® von Moderna

Der mRNA-Impfstoff von Moderna (Spikevax® / mRNA-1273) hat am 26. Oktober 2021 eine Zulassungserweiterung für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 mindestens 6 Monate nach der zweiten Dosis erhalten zunächst für besonders gefährdete Personen ab 12 Jahren und seit dem 26. November für alle Personen ab 18 Jahren. Die Auffrischimpfung erfolgt mit der halben Dosierung, welche für die Grundimmunisierung genutzt wird (d. h. 50 µg anstatt 100 µg).

Weitere Auffrischimpfungen sind für die oben genannten Altersgruppen aktuell ausserhalb der Zulassung und nicht empfohlen.

¹ *Definition Auffrischimpfung (Booster):* eine weitere Impfdosis bei einem Mindestabstand von 4 Monaten nach vollständiger Grundimmunisierung zur Verbesserung des Impfschutzes durch Reaktivierung des immunologischen Gedächtnisses.



3. Impfpflicht für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 mit einem mRNA-Impfstoff

Eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 wird primär den Personengruppen empfohlen, welche aufgrund der Abnahme des individuellen Schutzes nach vollständiger Covid-19-Impfung wieder ein erhöhtes Risiko für eine schwere Erkrankung und Hospitalisation durch Covid-19 aufweisen. Eine Auffrischimpfung wird auch Personen empfohlen, welche weiterhin einen guten Schutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisationen haben, um sich aufgrund der nachlassenden Schutzwirkung vor Infektionen sowie milden Erkrankungen und deren Folgen (z. B. Long Covid, Arbeits-/Schulenausfall) zu schützen und zur Verminderung der Viruszirkulation beizutragen.

Die folgenden Empfehlungen basieren auf dem aktuellen Stand der Evidenz zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit einer Auffrischimpfung pro Personengruppe und mRNA-Impfstoff. Sie werden gemäss dem Rolling-Review-Verfahren von BAG und EKIF kontinuierlich evaluiert und beinhalten die bisher verfügbaren Daten zur Omikron-Variante (siehe Kapitel 4.5).

3.1 Zielgruppen für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19

Aufgrund der aktuellen Daten zur Reduktion des Schutzes vor schwerer Erkrankung und Hospitalisation sollen prioritär Personen ab 65 Jahren und dann Personen deren letzte Dosis ≥ 6 Monate zurückliegt Zugang zur Auffrischimpfung erhalten. Gemäss aktueller Evidenz (siehe Kapitel 4 und 5) und den Zielen der Impfstrategie wird eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 (i) zur Verbesserung des direkten und indirekten Schutzes vor schweren Erkrankungen insbesondere bei älteren Personen, sowie häufigen milden Verläufen in allen Altersgruppen, (ii) zur Aufrechterhaltung der Gesundheitsversorgung und (iii) zur Eindämmung der epidemischen Welle durch Verminderung der Viruszirkulation folgenden vollständig gegen Covid-19 geimpften Personen (Definition siehe 3.2) empfohlen:

a) Personen im Alter von ≥ 65 Jahre

EKIF und BAG empfehlen die Auffrischimpfung **allen** Personen im Alter von ≥ 65 Jahre. Die Empfehlung gilt **insbesondere** für

- ≥ 75 -jährige Personen
- Bewohnerinnen/Bewohner und Betreute in Altersheimen, Pflegeheimen sowie Tagesbetreuungseinrichtungen für Menschen im Alter. Zum Schutz der älteren Personen, die im Falle eines Ausbruchs besonders gefährdet sind, sind auch Bewohnerinnen/Bewohner und Betreute < 65 Jahre in den genannten Einrichtungen miteingeschlossen.
- Personen ab 65 Jahre mit einer chronischen Erkrankung mit höchstem Risiko (Krankheitsdefinitionen gemäss Tabelle 2 der [Empfehlung für mRNA-Impfstoffe](#)).

b) Personen im Alter 16–64 Jahren

- EKIF und BAG empfehlen die Auffrischimpfung **allen** Personen im Alter von 16–64 Jahren. Der individuelle Nutzen hängt von den bereits für die Grundimmunisierung definierten Risikofaktoren (Alter, chronische Krankheiten, Schwangerschaft, Expositionsrisiko; siehe [Empfehlung für mRNA-Impfstoffe](#)) ab. Eine Priorisierung kann aufgrund dieses individuellen Nutzens erfolgen.

Die Empfehlung gilt **insbesondere** für

- **Besonders gefährdete Personen (BGP) mit chronischen Erkrankungen mit höchstem Risiko** (Krankheitsdefinitionen gemäss Tabelle 2 der [Empfehlung für mRNA-Impfstoffe](#)) **im Alter 16–64 Jahren**.
- **Gesundheitspersonal im Alter 16–64 Jahre** mit direktem Patientenkontakt und Betreuungspersonal von besonders gefährdeten Personen



c) Jugendliche im Alter von 12–15 Jahren

EKIF und BAG empfehlen Jugendlichen im Alter von 12–15 Jahren in der aktuellen epidemiologischen Lage die Auffrischimpfung, wenn diese ihren Schutz vor einer milden Infektion (und assoziierte indirekte negative Auswirkungen) erhöhen und das Übertragungsrisiko auf enge Kontakte (Haushaltsmitglieder) reduzieren wollen (insbesondere auf solche, welche schwer immundefizient und trotz Impfung weniger gut geschützt sind).

Trat eine Infektion 4 Monate oder später nach Abschluss der Grundimmunisierung auf (Definition siehe Kapitel 3.2), wird keine Auffrischimpfung empfohlen.

Für 12–15-Jährige ohne einschränkende chronische Erkrankung (gemäss BAG-Kategorienliste für besonders gefährdete erwachsene Personen) erfolgt die Auffrischimpfung ausserhalb der Zulassung durch Swissmedic, und ein Abstand von weniger als 6 Monate zur Grundimmunisierung ist off-label² (siehe [BAG off-label use](#)):

Die Informationspflicht ist einzuhalten und sollte berücksichtigen, dass

- aktuell keine klinischen Studien und Beobachtungsstudien zur Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff bei Jugendlichen im Alter von 12–15 Jahren publiziert sind. Bisher wird international nur Comirnaty[®] für diese Altersgruppe zur Auffrischimpfung empfohlen bzw. erhielt eine Zulassung: Die FDA-Notfallzulassung ([Medienmitteilung vom 03.01.21](#)) und [CDC-Empfehlung](#) für Comirnaty[®] erfolgten auf nichtpublizierten Sicherheitsdaten zu 6300 12–15-Jährigen aus Israel, die eine Auffrischimpfung mit Comirnaty[®] erhielten. Diese zeigten keine Sicherheitsbedenken. Aus [Österreich](#), wo Jugendlichen im Alter 12–17 Jahre seit Mitte Dezember 2021 eine Auffrischimpfung mit Comirnaty[®] off-label empfohlen wird, sind aktuell ebenfalls keine Sicherheitssignale bekannt. Auch in der Schweiz ergeben sich zum aktuellen Zeitpunkt keine Sicherheitsbedenken bezüglich der Auffrischimpfung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter 16–19 Jahre ([BAG Dashboard](#), [Swissmedic](#), [Stand 03.05.2022](#)).
- das Risiko von seltenen schweren unerwünschten Impferscheinungen wie einer Myokarditis bei Jugendlichen nach einer 3. Dosis eines mRNA-Impfstoffs aktuell unbekannt ist. Für Personen ab Alter 13 Jahren gibt es erste Hinweise durch eine Studie aus UK [1], dass eine Hospitalisation mit einer Myokarditis mit weiteren mRNA-Impfdosen auf niedrigem Niveau zunehmen könnte, so auch nach der 3. Dosis Comirnaty (siehe Kapitel 5.3). Das Risiko ist weiterhin klein, Aussagen zur Altersgruppe 13–17 Jahre sind aus dieser Studie nicht möglich. [Daten zur 1. Auffrischimpfung \(Booster\) bei 12- bis 15- sowie bei 16- bis 24-Jährigen aus den USA und Israel weisen darauf hin, dass das Myokarditisrisiko eher tiefer liegt als nach der 2. Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung](#) ([VAERS-Bericht vom 05.01.2022](#), [Haaretz online](#)). Neue Erkenntnisse aus Beobachtungsstudien zur Sicherheit (insbesondere zu Myokarditiden) werden laufend analysiert und bei Bedarf wird die Empfehlung entsprechend angepasst.
- Comirnaty[®] als Impfstoff zur Auffrischimpfung für 12–15-Jährige off-label empfohlen wird, da bisher keine Sicherheitsdaten/-erfahrungen aus der Praxis zu Spikevax[®] vorliegen.
- die Wirksamkeit von 2 wie 3 Comirnaty-Impfdosen gegen eine Infektion mit der Omikron-Variante bei 12–15-Jährigen unbekannt ist. In Analogie zu Erwachsenen (siehe Kapitel 4.5) wird angenommen, dass der Schutz vor einer Omikron-Infektion 4 Monate nach Dosis 2 im Vergleich zur Delta-Variante ebenfalls stärker abnimmt und dass eine Auffrischimpfung diesen Schutz kurzfristig erhöhen kann.
- das Risiko von ungeimpften 12–15-Jährigen im Falle einer Infektion mit der Delta-Variante hospitalisiert zu werden, gering ist. Im Falle einer Infektion mit Omikron ist das Hospitalisationsrisiko gemäss aktueller Datenlage ähnlich gering oder noch geringer ([Wang et al.](#)).



Vollständig geimpfte Jugendliche mit 2 mRNA-Impfdosen haben ein noch geringeres Risiko im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert zu werden (siehe Kapitel 4.2.2).

Analog der Empfehlung für die Grundimmunisierung wird eine Auffrischimpfung auch in der **Schwangerschaft ab dem 2. Trimenon** und der Stillzeit empfohlen, auch wenn die Verfügbarkeit von Daten für diese Indikation angesichts der sehr kurzen Beobachtungszeit beschränkt ist (siehe auch Stellungnahme DGGG).

Schwer immundefizienten Personen ab dem Alter von 12 Jahren wird aufgrund der starken Ausbreitung der Omikron Variante nach Gabe von 3 mRNA-Impfdosen zur Grundimmunisierung off-label eine Auffrischimpfung empfohlen (siehe Kapitel 3.3).

Für schwer immundefiziente Patienten soll im Falle einer bestätigten SARS-CoV-2 Infektion unabhängig vom Impfstatus eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern in Betracht gezogen werden (siehe Policy brief on the reduction of Covid-19-associated mortality by drug therapies).

3.2 Personengruppen, für die aktuell keine Auffrischimpfung empfohlen wird

- **Personen im Alter von 5–11 Jahren.** Die Daten zum Nutzen der Auffrischimpfung für diese Personen sind noch sehr begrenzt.

3.3 Weitere Auffrischimpfungen

Aufgrund der aktuellen epidemiologischen Lage, der wissenschaftlichen Evidenz und den erhältlichen Impfstoffen empfehlen EKIF und BAG zum aktuellen Zeitpunkt keine weiteren Auffrischimpfungen für die allgemeine Bevölkerung, auch nicht für besonders gefährdete Personen.

Mit den aktuell verfügbaren Impfstoffen ist es nicht möglich, jegliche Infektionen zu verhindern; dies ist auch nicht erforderlich, denn Ziel ist es weiterhin, schwere Infektionen möglichst zu verhindern [2].

Die Spitalversorgung ist aktuell nicht kritisch und die Fallzahlen sowie die Hospitalisations- und Todesfallzahlen nehmen derzeit deutlich ab (Stand 10.05.2022). Studien- und Überwachungsdaten aus anderen Ländern (MMWR report; RKI, MW 08 bis 11/2022; Abu-Raddad et al) sowie der aktuelle epidemiologische Verlauf in der Schweiz zeigen, dass in allen Altersgruppen das Auftreten einer schweren Erkrankung bei vollständig geimpften Personen selten ist (siehe auch Kap. 4.5). Diese Daten zeigen auch, dass die höchsten Raten schwerer Krankheitsverläufe bei ungeimpften Personen auftraten und weiterhin auftreten.

EKIF und BAG verfolgen kontinuierlich die Entwicklung der epidemiologischen Lage in der Schweiz und in anderen Ländern, um rechtzeitig die Empfehlung für weitere Auffrischimpfungen für gezielte Gruppen oder sofern basierend auf der epidemiologischen Lage erforderlich für die allgemeine Bevölkerung auszusprechen. Ebenso werden wissenschaftliche Daten zu heterologen Impfschemata und die Wirksamkeit und Verfügbarkeit von angepassten Impfstoffen für Auffrischimpfungen kontinuierlich verfolgt.

3.3.1 Empfehlung für weitere Auffrischimpfungen für schwer immundefiziente Personen

- In einer epidemiologischen Lage mit hohen täglichen Fallzahlen und hoher Verbreitung des Virus empfehlen EKIF und BAG für schwer immundefiziente Personen ≥ 12 Jahren dann eine weitere Auffrischimpfung (5. Dosis, off-label), wenn dadurch gemäss Einschätzung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes für zumindest eine kurze Zeit ein Impfschutz gegen schwere Erkrankung für diese Person zu erwarten ist. In Analogie zur ersten Auffrischimpfung soll die **zweite Auffrischimpfung (5. Dosis) ebenfalls frühestens 4 Monate nach der letzten Impfdosis verabreicht werden** (Comirnaty® 30 µg oder Spikevax® 100 µg).
- Das empfohlene Impfschema bei dieser Gruppen enthält drei Dosen für die Grundimmunisierung.



sierung und eine Auffrischimpfung. Für den Entscheid einer zweiten Auffrischimpfung (=5. Dosis) ist zu berücksichtigen, dass es aktuell keine Evidenz zur Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung in dieser Personengruppe gibt. In einer Metaanalyse war die Serokonversionsrate von Patienten nach Organtransplantation, welche mit mRNA-Impfstoffen geimpft wurden, bei vier aufeinanderfolgenden Dosen höher als nach zwei oder drei Dosen. Die Serokonversionsrate nach 4 Dosen blieb aber niedriger als jene in der Allgemeinbevölkerung ([Manothummetha et. al](#)).

3.3.2 Passive Immunisierung für schwer immundefiziente Personen

- Für **schwer immundefiziente Personen**, mit einer sehr geringen oder fehlenden Immunantwort auf die Covid-Impfung soll eine **passive Immunisierungstherapie** (Prävention) mit monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 erwogen werden ([Position paper on the use of monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 as passive immunisation treatments in severely immunocompromised persons in Switzerland](#) SSI und EKIF).

3.4 Empfohlener Zeitpunkt der Auffrischimpfung nach Abschluss der Grundimmunisierung (in Abhängigkeit des benutzten mRNA-Impfstoffs und Genesenen-Status)

Die Auffrischimpfung wird frühestens 4 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung für die unter 3.1. genannten Personengruppen empfohlen. Eine Auffrischimpfung früher als 6 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung erfolgt ausserhalb der Zulassung durch Swissmedic (off-label). Die Informationspflicht ist einzuhalten. Dabei kommen die üblichen Haftungsregeln² zur Anwendung (siehe [BAG off-label use](#)).

- *Definition Grundimmunisierung:* 2 Impfdosen oder eine bestätigte Infektion und eine Impfdosis unabhängig von der Reihenfolge unter Berücksichtigung des Minimalabstandes von 4 Wochen.
- Trat eine bestätigte SARS-CoV-2 Infektion nach Abschluss der Grundimmunisierung (Definition siehe oben) bei den oben genannten Personengruppen auf, so ist eine Auffrischimpfung frühestens 4 Monate nach dieser Infektion (= letzten Exposition) empfohlen.
- Bei Personen, die eine Grundimmunisierung und >4 Monate danach eine Infektion hatten, zählt diese Infektion als Booster, so dass grundsätzlich vorerst keine Auffrischimpfung empfohlen wird. Bei ≥ 16 jährigen besonders gefährdeten Personen und besonders exponierten Personen (z. B. Gesundheitspersonal) kann, wenn diese Infektion >4 Monate zurückliegt, in Einzelfällen eine Auffrischimpfung empfohlen werden (dies im Hinblick auf die Gefahr einer Reinfektion dieser Personen mit der Omikron Variante, die am ehesten durch hohe neutralisierende Antikörper nach vor kurzem erfolgter Auffrischimpfung vermindert werden kann.)

3.5 Empfohlene Impfstoffe für die Auffrischimpfung gegen Covid-19

Die Auffrischimpfung gegen Covid-19 wird mit einem mRNA-Impfstoff empfohlen.

- Die Auffrischimpfung gegen Covid-19 erfolgt aktuell ausschliesslich mit einem der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe (Comirnaty® / Spikevax®): Bei Comirnaty® wird dazu die gleiche Dosis wie für die Grundimmunisierung (30 µg bzw. 0.3 ml), für Spikevax® entsprechend der Zulassung die 1/2-Dosierung (50 µg bzw. 0.25 ml) empfohlen.
- Grundsätzlich soll eine Auffrischimpfung möglichst mit demjenigen mRNA-Impfstoff verabreicht werden, der für die Grundimmunisierung benutzt wurde (Personen im Alter unter 30 Jahren

² Stützt sich die verantwortliche Fachperson bei der Wahl eines Impfstoffes auf die Impfeempfehlungen des BAG ab, kann sie damit nachweisen, die anerkannten Regeln der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften beachtet und insofern den heilmittelgesetzlichen Sorgfaltspflichtigen Genüge getan zu haben. Hält die verantwortliche Fachperson sich auch an die Sorgfaltspflichten aus dem Behandlungsvertrag (u. a. Informations-, Aufklärungs- und Dokumentationspflicht), kann sie in der Regel nicht haftbar gemacht werden (siehe auch [Bull BAG 2015:13:217](#))



siehe nächster Abschnitt). Wenn dieser nicht vor Ort verfügbar ist, kann auch der jeweils andere mRNA-Impfstoff eingesetzt werden. Es stehen nur wenige veröffentlichte Daten [3] ([Munro et al.](#)) für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer heterologen Auffrischimpfung d. h. mit einem anderen mRNA-Impfstoff zur Verfügung. Die vorhandenen teilweise noch nicht veröffentlichten Daten belegen aber die Austauschbarkeit von mRNA-Impfstoffen [3]. Eine heterologe Auffrischimpfung erfolgt ausserhalb der Zulassung durch Swissmedic (off-label). Die Informationspflicht ist einzuhalten. Dabei kommen die üblichen Haftungsregeln² zur Anwendung (siehe [BAG off-label use](#)).

- Personen im Alter von 18–29 Jahren wird unabhängig davon, ob Comirnaty[®] oder Spikevax[®] zur Grundimmunisierung verwendet wurde, die Auffrischimpfung präferenziell mit Comirnaty[®] empfohlen. Dies erfolgt analog zur Grundimmunisierung, für welche in dieser Personengruppe präferenziell Comirnaty[®] empfohlen wird (siehe Kapitel 10.4 der [Impfempfehlung für mRNA-Impfstoffe](#)). Für Personen, welche mit Spikevax[®] grundimmunisiert wurden, erfolgt die heterologe Auffrischimpfung ausserhalb der Zulassung von Swissmedic (off-label, siehe vorangehender Abschnitt). Auch nach einer 3. Dosis von Comirnaty kann eine Myokarditis auftreten, am häufigsten bei jüngeren Männern, siehe Kapitel 5.3.
- Für Personen im Alter von 12–17 Jahren wird eine Auffrischimpfung mit Comirnaty[®] empfohlen. Für Jugendliche ohne einschränkende chronische Erkrankung gemäss [BGP-Kategorienliste](#) liegt keine Zulassung von Swissmedic für eine Auffrischimpfung mit Comirnaty[®] < 16 Jahren vor und wird off-label empfohlen.
- Personen, welche mit verschiedenen mRNA-Impfstoffen grundimmunisiert wurden, können eine Auffrischimpfung mit irgendeinem der mRNA-Impfstoffe erhalten (unter Berücksichtigung der oben genannten altersbasierten Empfehlungen).
- Wurde die Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff gut toleriert, ist eine Überwachung von 5 Minuten nach der Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff ausreichend.
- Schwer immundefizienten Personen ≥ 12 Jahren, welche 3 Dosen eines mRNA-Impfstoffs zur Grundimmunisierung erhalten haben, wird aufgrund der starken Ausbreitung der Omikron Variante und der Verletzlichkeit dieser Personen off-label frühestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine Auffrischimpfung empfohlen (Comirnaty[®] 30 µg oder Spikevax[®] 100 µg). Daten weisen darauf hin, dass die Immunantwort bei schwer immundefizienten Personen nach der Grundimmunisierung vermindert ist ([Schietzel et. al](#); [Galmiche et. al](#)). Eine Auffrischimpfung mit der Dosierung 100 µg bzw. 0.5 ml Spikevax[®] (anstatt 50 µg) kann die Impfantwort in dieser Patientengruppe sehr wahrscheinlich verbessern, es stehen jedoch keine vergleichenden Immunogenitäts- wie Sicherheitsdaten zur Verfügung.. Nach einer 100 µg Spikevax[®]-Auffrischimpfung von 50 gesunden Erwachsenen, welche 2 Grundimmunisierungs-Impfdosen à 100 µg erhalten haben, wurden keine Sicherheitsbedenken festgestellt [3]. Daher überwiegt gemäss aktuellem Wissensstand der Nutzen einer Auffrischimpfung mit höherer Dosierung (100 µg) für schwer immundefiziente Personen das mögliche Risiko. Diese Dosierung wird ebenfalls in anderen Ländern empfohlen wird (z. B. [Deutschland](#)).
- Personen, welche eine Dosis des COVID-19 Vaccine Janssen[®]-Impfstoffs (oder 1 Dosis Janssen und 1 Dosis mRNA) zur Grundimmunisierung vor mindestens 4 Monaten erhalten haben, wird off-label³ eine Auffrischimpfung mit einer Dosis eines mRNA-Impfstoffs empfohlen. Eine Studie mit wenigen Teilnehmern zeigt eine verbesserte Immunreaktion für diese heterologe Auffrischimpfung verglichen mit einer Auffrischimpfung mit COVID-19 Vaccine Janssen[®] [3] ([Garcia-Beltran et al.](#)). In Studien aus den USA wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit gegen Covid-19-bedingte Hospitalisierungen und gegen Sars-CoV-2 Infektion für COVID-19 Vaccine Janssen signifikant tiefer ist (71 % gegen Hospitalisierung bzw. 60 % gegen Sars-CoV-2 Delta-

³ Vorausgesetzt, die Impfung mit einem mRNA-Impfstoff ist nicht kontraindiziert und wird nicht aus anderen Gründen abgelehnt



Infektion für COVID-19 Vaccine Janssen) als für mRNA-Impfstoffe (88–93% gegen Hospitalisierung bzw. 80 - 95% gegen Sars-CoV-2 Delta-Infektion für mRNA-Impfstoffe) [4] ([CDC](#) und [CDC](#)). In Deutschland ist der prozentuale Anteil von Covid-19-Infektionen nach Impfung bei den Personen am höchsten, die mit einer Einmaldosis COVID-19 Vaccine Janssen® geimpft wurden ([RKI](#)). Für Daten zur SARS-CoV-2-Omikron-Variante siehe Kapitel 4.5.

- Personen, welche mit einem in der Schweiz nicht zugelassenem Impfstoff grundimmunisiert wurden, wird eine Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff frühestens 4 Monate nach der letzten Dosis empfohlen. Diese Empfehlung gilt auch für Personen, die mit verschiedenen Impfstoffen grundimmunisiert wurden (vgl. Anhang 3 [Empfehlung für mRNA-Impfstoffe](#)).
- Personen ab 18 Jahren, die sich aus medizinischen Gründen nicht mit einer 3. Dosis eines mRNA-Impfstoffs impfen lassen können oder die eine 3. Dosis eines mRNA-Impfstoffe ablehnen, kann als heterologe Auffrischimpfung eine Dosis COVID-19 Vaccine Janssen® oder Nuva-[xovid® \(Novavax\)](#) **frühestens 4 Monate** nach Abschluss der Grundimmunisierung mit mRNA-Impfstoffen verabreicht werden (vgl. auch Anhang 3 der [Impfempfehlung für mRNA-Impfstoffe](#)) ([Munro et al](#), [Altmar et al](#), [Fachinformation](#)). Die heterologe Auffrischimpfung mit COVID-19 Vaccine Janssen® nach Grundimmunisierung mit mRNA-Impfstoffen ist für ein Intervall von 6 Monaten durch Swissmedic zugelassen. Wenn die Auffrischimpfung mit COVID-19 Vaccine Janssen® früher als 6 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung [oder mit Nuvaxovid® \(Novavax\)](#) erfolgt, ist sie ausserhalb der Zulassung (off-label). Die Informationspflicht ist einzuhalten. Dabei kommen die üblichen Haftungsregeln zur Anwendung (siehe [BAG off-label use](#)).

4. Immunogenität und Wirksamkeit über die Zeit nach Abschluss der Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff

Die Angaben zur Immunogenität und Wirksamkeit beziehen sich auf Sars-CoV-2-Virusvarianten vor Auftreten der Omikron-Variante. Für Daten zur SARS-CoV-2-Omikron-Variante siehe Kapitel 4.5.

4.1 Immunogenität (Comirnaty® und Spikevax®)

Humorale Immunantwort: Die gebildeten Antikörper nach Impfung mit einem mRNA-Impfstoff können die aktuell dominant zirkulierende SARS-CoV-2 Delta-Variante weiterhin neutralisieren. Die dafür notwendigen neutralisierenden Antikörpertiter liegen jedoch höher im Vergleich zur Wildtyp-Variante [5, 6]. Unabhängig von der Virusvariante nimmt die humorale Immunantwort über die Zeit nach vollständiger Impfung mit einem mRNA-Impfstoff deutlich ab. Es gibt Hinweise in vergleichenden Studien zur Immunogenität mit verschiedenen Impfstoffen, dass der Spikevax®-Impfstoff eine stärkere humorale Immunantwort induziert als Comirnaty® [7, 8].

In den ersten 6 Monaten nach vollständiger Impfung mit Comirnaty® sinken die Antikörpertiter (IgG) gegen das Spike-Protein in allen Altersgruppen signifikant und konstant über die Zeit [9] (Beobachtungszeitraum bis 6 Monate nach Dosis 2). In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre liegen die Werte zu jedem Zeitpunkt niedriger und gehen einher mit der klinischen Beobachtung, dass in dieser Altersgruppe der Schutz vor Infektion zu jedem Zeitpunkt nach vollständiger Impfung niedriger ist als bei jüngeren Altersgruppen [10]. Diese zeitliche Entwicklung wird pro Altersgruppe ebenfalls für neutralisierende Antikörper während der ersten 3 Monaten nach vollständiger Impfung mit Comirnaty® beobachtet. Jedoch sind ab 3 Monate nach Dosis 2 in allen Altersgruppen stabile Werte erreicht [9]. Eine ähnliche Abnahme der humoralen Immunität über die Zeit wird ebenfalls bei mit Spikevax® geimpften Erwachsenen beobachtet [7, 11], jedoch liegen die anti-spike IgG-Antikörper- und neutralisierenden Antikörpertiter im Vergleich zu Comirnaty® beim Peak (2-4 Wochen nach Dosis 2) und 6 wie 8 Monaten nach Dosis 1 höher, auch gegen die Delta-Variante [7, 9].

Zelluläre Immunantwort: Die Kinetik der zellulären Immunantwort nach vollständiger Impfung wurde in wenigen Studien mit kleinen Teilnehmerzahlen untersucht. Im Gegensatz zur Abnahme der humoralen



Antwort wurde keine Abnahme der zellulären Antworten bei CD4- und CD8- positiven T-Zellen 6 und 8 Monate nach Dosis 1 beobachtet. Der Unterschied zwischen beiden Impfstoffen ist gering [7].

4.2 Internationale Daten zum Schutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisation gegen die SARS-CoV-2 Delta-Variante über die Zeit nach vollständiger Impfung mit einem mRNA-Impfstoff

4.2.1 Klinische Studien

Zum mRNA-Impfstoff Comirnaty® stehen Follow-up-Daten aus einer klinischen Phase-III-Studie zur Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung bis 6 Monate nach vollständiger Impfung zur Verfügung [12]. Gegenüber der SARS-CoV-2 Alpha-Variante liegt die Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung bis 6 Monate nach Dosis 2 für Personen ≥ 12 Jahre weiterhin sehr hoch bei 95.7 % (74-100).

In der nun geöffneten Phase-III Studie von Spikevax® wurde im Zeitraum, ab dem SARS-CoV-2 Delta dominant zirkuliert, die Inzidenzrate von Covid-19 und schwerer Covid-19 zwischen den Teilnehmenden verglichen, die in der Studie oder später geimpft wurden, da sie initial zur Placebogruppe gehörten. In der später geimpften mRNA-1273-Placebo-Gruppe gab es weniger schwere Covid-19-Fälle (6; 3,3 / 1000 Personenjahre) als in der früher geimpften Studiengruppe (13; 6,2 / 1000 Personenjahre) [46,0 % (95 % CI -52,4-83,2) Reduktion]. In letzterer kam es zu drei Covid-19-bedingten Krankenhausaufenthalten mit zwei daraus resultierenden Todesfällen [13].

4.2.2 Beobachtungsstudien mit Comirnaty®

Es stehen aktuell Daten aus mehreren Beobachtungsstudien zum Comirnaty®-Impfstoff zur Verfügung (wenige davon sind peer-reviewed), welche die **Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung oder Hospitalisation** in zeitlicher Abhängigkeit des Intervalls nach Gabe der 2. Impfdosis analysierten (auch für SARS-CoV-2-Delta). Die maximale Beobachtungszeit nach der 2. Impfung liegt bei 5–6 Monaten.

Für die grosse Mehrheit (alle Personen zwischen 12 und 64 Jahre mit oder ohne Komorbidität) der vollständig mit Comirnaty® Geimpften wird keine signifikante Abnahme des Schutzes vor Hospitalisation oder schwerer Erkrankung nach Infektion mit SARS-CoV-2 Delta bis 6 Monate nach Gabe der 2. Impfdosis beobachtet [14] (≥ 18 Jahre: USA: [10]; Israel: [15]; Bericht von Public Health England 09.09.21/ USA: Tenforde et al., [16]; 12–17/18 Jahre: [17, 18], Olson et al.).

Lediglich bei bestimmten Subgruppen besteht in drei dieser Studien ein Trend zur Abnahme der Wirksamkeit 5 Monate versus 1–2 Monate nach vollständiger Impfung (die Unterschiede zwischen 1–2 Monate versus 3, 4 oder 5 Monate nach 2. Impfung sind jedoch nicht immer signifikant).

Dieser Trend ist sichtbar für folgende Personengruppen:

- **Alter ≥ 80 Jahre:** Gemäss Daten aus UK (Bericht von Public Health England vom 09.09.21, jedoch nicht in der entsprechenden wissenschaftlichen Publikation [14] abgebildet) liegt die Wirksamkeit gegen Hospitalisation bei ≥ 80 -Jährigen ≥ 5 Monate nach vollständiger Impfung um 69 % (39-81), was einer Reduktion um ~ 31 % im Vergleich zum Zeitpunkt 2–6 Wochen nach Dosis 2 (Wirksamkeit bei 100 % (30-100)) entspricht.
- **Alter ≥ 65 Jahre:** Die Studie aus Israel ([15], ohne weitere Subgruppen-Analyse bei ≥ 65 -Jährigen) zeigt eine geringe, signifikante Reduktion der Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung von 92 % (87-95) auf 85 % (81-88) 4 versus 6 Monate nach vollständiger Impfung. Eine Studie aus den USA zeigt eine ähnliche geringfügige Abnahme von 90.4 % (88.8-91.6) auf 86.2 % (83.6-88.5) 4 versus 6 Monate nach vollständiger Impfung [16]. Die UK-Studie [14] weist ebenfalls eine leichte Abnahme der Wirksamkeit gegen Hospitalisation in dieser Altersgruppe von 97.9 % (94.3-96.8) auf 90.7 % (86-93.8) zwischen 2-9 Wochen und ≥ 5 Monaten nach vollständiger Impfung nach. In einer weiteren Subgruppenanalyse sind jedoch nach wie vor 94.6 %



(90.5-97) der ≥ 65 -Jährigen ohne chronische Krankheiten mit höchstem Risiko ≥ 5 Monate nach vollständiger Impfung geschützt.

- Alter ≥ 65 Jahre und chronische Erkrankung mit höchstem Risiko: Daten aus UK [14] zeigen eine signifikante Reduktion der Wirksamkeit gegen Hospitalisation von 94.6 % (80.6-98.5) 2-9 Wochen auf 71.4 % (40.9-86.1) ≥ 5 Monate nach vollständiger Impfung bei Personen ≥ 65 -Jahre, welche *clinically extremely vulnerable* sind (in etwa analog der Einteilung *chronische Erkrankung mit höchstem Risiko* gemäss mRNA-Impfempfehlung, Tabelle 2).

Es ist unklar, ob sich der beobachtete Trend zur Abnahme der Wirksamkeit über die Zeit in den genannten Subgruppen fortsetzt oder sich der Schutz auf diesen Werten stabilisieren wird. Vorläufige Daten aus einer Preprint Studie aus Schweden [19] mit einem Beobachtungszeitraum über 6 Monate deuten darauf hin, dass der Schutz vor Hospitalisationen weiter abnimmt. Von einer ursprünglichen Wirksamkeit von 89 % (95 % CI 82–93) vor Hospitalisation oder tödlichen Verlauf betrug die Wirksamkeit 6–9 Monate nach Gabe der 2. Dosis noch 42 % (95 % CI -35–75). Jedoch wurde bei dieser Studie nicht zwischen den Impfstoffen Comirnaty[®], Spikevax[®] und dem adenoviralen Vektorimpfstoff Vaxzevria[®] unterschieden und das Konfidenzintervall für den Beobachtungszeitraum von 6-9 Monate ist sehr gross, was die Aussage für mRNA Impfstoffe limitiert.

Beobachtungsstudien, welche die Wirksamkeit gegen Hospitalisation oder tödlichen Verlauf monatlich seit Impfbeginn bei Erwachsenen analysierten (ohne Stratifizierung nach Abschluss der vollständigen Impfung) zeigen ebenfalls keine oder nur eine geringe Abnahme der Wirksamkeit, dies auch im Zeitraum, ab dem Delta dominant zirkuliert [14, 16, 20]([Puranik et al.](#), preprint).

Für Jugendliche im Alter von 12–18 Jahren konnte durch eine in den USA durchgeführten Fallkontrollstudie ([17], Zeitraum Juli bis Oktober 2021) der hohe Schutz vor einer Hospitalisation (94 %, CI 90–95) und intensivmedizinischen Behandlung (98 %) im Falle einer Delta-Infektion bestätigt werden. In einer weiteren US-Beobachtungsstudie im Zeitraum Juli bis Dezember 2021 konnte bis maximal 5 Monate nach Dosis 2 weiterhin eine hohe Wirksamkeit gegen Hospitalisation für die Delta-Variante (93 %, CI 83–97) gezeigt werden ([Olson et al.](#)).

Der **Schutz vor symptomatischer Infektion** nimmt in allen erwachsenen Altersgruppen innerhalb von wenigen Monaten (4-6 Monate) nach Gabe der 2. Impfdosis von 90 % direkt nach vollständiger Impfung auf ungefähr 50 % ab. Die Zahlen können je nach Studie variieren [10, 14, 15, 21] ([Young-Xu et al.](#), [Mallapaty et al.](#), [CDC](#)). Eine Studie aus Schweden schätzt zudem für Comirnaty 7 Monate nach vollständiger Impfung die Wirksamkeit vor symptomatischer Infektion auf 23% [19]. Bei Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren konnte in einem Zeitraum bis maximal 5 Monate nach Dosis 2 immer noch ein hohe Wirksamkeit gegen Infektionen (92 %; 95% CI 79–97) in einer US-Beobachtungsstudie gezeigt werden [18].

Der **Schutz vor Transmission** und deren Abnahme über die Zeit wird in einer Studie aus England beschrieben [22]. Das Übertragungsrisiko bei einer Infektion nach vollständiger Impfung wird um etwa 66 % geringer als bei Ungeimpften geschätzt. Der Schutz vor Übertragung nimmt in den ersten 14 Wochen nach zwei Impfdosen auf rund 20 % ab ([STF Epidemiologische Lagebeurteilung 16.11.21](#)).

4.2.3 Beobachtungsstudien mit Spikevax[®]

Für Spikevax[®] stehen nur wenige Daten aus Beobachtungsstudien zur Verfügung, welche den **Schutz vor Hospitalisation** bei Erwachsenen in Abhängigkeit des Intervalls nach vollständiger Impfung über einen längeren Zeitraum untersucht haben. Eine signifikante Abnahme des Schutzes vor schwerer Erkrankung und Hospitalisation konnte bisher für keine erwachsene Altersgruppe gezeigt werden.

Eine Studie aus den USA [16] untersuchte die Wirksamkeit gegen Hospitalisationen für verschiedene Impfstoffe in unterschiedlichen Altersgruppen und nach Impfzeitpunkt pro Monat Mai bis August 2021. Eine Abnahme der Wirksamkeit gegen Hospitalisation konnte bei Personen in den Altersgruppen 18-49, 50-64 und ≥ 65 Jahren in Abhängigkeit des Intervalls nach vollständiger Spikevax[®]-Impfung (von 1



bis maximal 6 Monate) nicht beobachtet werden. 4, 5 oder 6 Monate nach vollständiger Impfung liegt die Wirksamkeit bei > 95 % in den jüngeren Altersgruppen und bei 93 % bei den ≥ 65-Jährigen.

Von Mai bis August sank die Wirksamkeit gegen Hospitalisation pro Monat bei mit Spikevax®-geimpften Personen ≥ 65 Jahre leicht ab von 97 (96.7–97.7) auf 94 % (93.3–94.8), welches durch eine leicht reduzierte Wirksamkeit gegen die Delta-Variante von SARS-CoV-2 bedingt sein dürfte. In dieser Studie lag die Wirksamkeit von Spikevax® bei über 65-Jährigen pro Monat und zu jedem Zeitpunkt nach vollständiger Impfung höher im Vergleich zu Comirnaty®-Geimpften.

Wie für Comirnaty® beobachtet nimmt der **Schutz vor symptomatischer Infektion** für Spikevax® in allen erwachsenen Altersgruppen innerhalb von wenigen Monaten nach Gabe der 2. Impfdosis ab ([14, 21], [Burxvoort et al.](#), [Young-Xu et al.](#), [Mallapaty et al.](#)). Gemäss der Preprint Studie aus Schweden reduziert sich die Wirksamkeit vor symptomatischer Infektion von 96 % zwei Wochen nach Gabe der 2. Impfung auf 59 % nach 7 Monaten [19].

4.3 Schweizer Daten zum Schutz vollständig geimpfter Personen gegen die SARS-CoV-2 Delta-Variante

Die Analyse der Impfwirksamkeit gegen schwere Erkrankungen (Hospitalisationen und Todesfälle) pro Monat für die Schweiz zeigt, dass bis September 2021 in keiner Altersgruppe eine Abnahme der Wirksamkeit gegen schwere Erkrankungen (Hospitalisationen oder Todesfälle) beobachtet wird ([Wissenschaftliches Update 26. Oktober 2021 – Swiss National COVID-19 Science Task Force](#)). Seit Oktober 2021 wird bei älteren Menschen eine Abnahme des Schutzes vor Hospitalisation beobachtet: dieser ist bei über 80-Jährigen von 89–94 % im September auf 73–87 % im Oktober gefallen. In den jüngeren Altersgruppen liegt die Wirksamkeit gegen Hospitalisation weiterhin über 90 %. Ungefähr 6 Monate nach 2 Impfdosen mit einem mRNA-Impfstoff ist das Risiko, sich mit der Delta-Variante zu infizieren, in etwa halbiert im Vergleich zu nicht geimpften Personen ([STF Epidemiologische Lagebeurteilung 16.11.21](#)).

4.4 Infektion nach vollständiger Impfung und Long Covid

Bisher gibt es nur begrenzt Daten zum Auftreten von Long Covid (post acute Covid) nach Infektion von vollständig geimpften Personen. Eine kleine Studie des Gesundheitspersonals aus Israel zeigte, dass die Infektionen nach vollständiger Impfung (N = 39) meist mild oder asymptomatisch waren, jedoch 19 % noch Symptome nach 6 Wochen hatten [23]. In einer Studie aus UK wurde beobachtet, dass falls eine Infektion nach vollständiger Impfung auftritt, das Risiko von Long Covid ungefähr um 50 % reduziert ist verglichen mit einer Infektion bei ungeimpften Personen [24]. Weiter zeigte eine Preprint Studie aus den USA, dass bei Veteranen nach milder Infektion nach vollständiger Impfung auch ein kleines Risiko von Auftreten von Long Covid besteht, welches geringer ist verglichen mit hospitalisierten oder ungeimpften Personen ([Al-Aly et al.](#)).

4.5 Daten zur Impfwirksamkeit gegen die Omikron-Variante

Die WHO hat die neue Variante Omikron (B.1.1.529) am 26.11.21 als besorgniserregend eingestuft (VOC WHO). Seit Ende 2021 hat sich die Omikron-Variante sehr rasch in der Schweizer Bevölkerung verbreitet. Die bislang dominante Omikron-Subvariante BA.1 wurde in der Schweiz zunehmend durch die Subvariante BA.2 ersetzt ([Epidemiologische Lagebeurteilung 28.03.2022 – Swiss National COVID-19 Science Task Force](#)).

Wissenschaftliche Daten weisen auf eine deutlich bessere Übertragbarkeit dieser Variante gegenüber früheren Varianten ([UKHSA, Lyngse et al.](#)), aber auf ein reduziertes Risiko einer Hospitalisierung mit der Omikron-Variante hin ([Wang et al.](#)). Das Risiko für eine Hospitalisierung ist bei geimpften Personen nochmals geringer als bei ungeimpften [25], vor allem nach Erhalt der Auffrischimpfung (Booster). Diese Risikoreduktion basiert vermutlich auf der zellulären Immunität der geimpften Personen (siehe Kapitel 4.5.3). Dieser Impfschutz ist vermutlich vor allem durch die zelluläre Immunität der geimpften



Personen vermittelt (siehe Kapitel 4.5.3), nimmt aber ebenfalls über einige Monate wieder ab ([UK COVID-19 vaccine surveillance report: week 16](#)). Obwohl der Impfschutz vor jeglicher Infektion absolut gemessen bei der Omikron-Variante schlechter ist als bei der Delta-Variante zeigen diese Daten, dass der Schutz vor schweren Verläufen und Hospitalisierungen deutlich höher ist als der Schutz vor Infektion.

Die bisherige Evidenz weist auf eine geringere Wirksamkeit der Impfungen gegen die Omikron-Variante im Vergleich zur Delta-Variante in Bezug auf [Transmission](#) und leichte Verläufe [von COVID-19](#) hin. Das Risiko einer Infektion ist [auch](#) bei vollständig geimpften Erwachsenen und bei Genesenen (nach einer Infektion mit einer SARS-CoV-2-Virusvarianten vor Auftreten der Omikron-Variante) hoch ([Roessler et al., Technical Briefing](#) vom 31.12.21, UK Health Security Agency). Das relative Risiko für eine Reinfektion mit Omikron liegt gemäss Auswertungen aus Südafrika bei Delta-Genesenen bei ca. 40 % und die Hazard Ratio im Vergleich zur Primoinfektion wird auf 2.39 geschätzt. ([Press Release Discovery; Pulliam et al.](#)); Daten aus UK zeigen, dass Omikron im Vergleich zu Delta mit einem 5.41-fach (95% CI 4.87-6.00) höheren Risiko einer Reinfektion assoziiert ist ([Ferguson et al.](#)).

Ob es bei einer Omikron-Infektion im Vergleich zu Delta ähnlich häufig oder seltener zu Long Covid bei Ungeimpften oder Doppelt-Geimpften kommt und ob eine Auffrischimpfung das Risiko weiter reduziert, ist derzeit noch nicht bekannt.

4.5.1 Neutralisierende Antikörper nach Grundimmunisierung und Auffrischimpfung

Im Gegensatz zur Delta-Variante sind die neutralisierenden Antikörper gegen Omikron bei vollständig geimpften Personen stark reduziert (10-40x). Erste Studien zeigen substantiell tiefere Werte der neutralisierenden Antikörper gegen Omikron bis 4 Wochen nach der Grundimmunisierung (2 Impfdosen Comirnaty®) ([Dejnirattisai et al., Cele et al., Roessler et al.](#)). In einer Studie aus Deutschland sind die neutralisierenden Antikörper gegen Omikron 6 Monate nach der Grundimmunisierung rund 10x tiefer als gegen Delta ([Wilhelm et al.](#)). Eine Auffrischimpfung mit Comirnaty® erhöhte in derselben Studie die Omikron-Neutralisationstiter sowohl bei Personen, die mit Comirnaty® wie auch in Personen, die mit Spikevax® grundimmunisiert wurden. Dennoch waren die gemessenen Antikörpertiter gegen Omikron auch nach der Auffrischimpfung tiefer als gegen Delta. In der Studie von Gruell et al. wird gezeigt, dass die neutralisierenden Antikörper gegen die Omikron-Variante 1 Monat nach der Grundimmunisierung gering nachweisbar sind, d.h. nur 30-37 % der Proben zeigten eine nachweisbare Neutralisierung ([Gruell et al.](#)). Jedoch stiegen die neutralisierenden Antikörper gegenüber der Omikron-Variante nach der Auffrischimpfung (verabreicht > 6 Monate nach der letzten Impfung) mit Comirnaty® um mehr als das Hundertfache an und waren in allen 30 Proben (100 %) nachweisbar. Die neutralisierenden Antikörpertiter gegen die Omikron-Variante sind nach der Auffrischimpfung sogar höher als die neutralisierenden Titer gegen Wildtyp-Variante nach der Grundimmunisierung (2 Impfdosen Comirnaty®). Diese Erkenntnisse wurden in den Studien von [Garcia-Beltran et al., Nemet et al. und Basile et al.](#) bestätigt. Im Vergleich zur D614G Variante sind die geometrischen mittleren ID50-Titer (GMTs) für Spikevax® 4 Wochen nach der Grundimmunisierung (2 Impfdosen mit 100 µg Spikevax®) gegen Omikron 49-84-mal niedriger. Eine Auffrischimpfung mit 50 µg Spikevax® erhöhte die Omikron-Neutralisationstiter (12x) und kann so das Risiko einer Infektion nach Impfung reduzieren ([Doria-Rose et al.](#)).

Erste Daten deuten darauf hin, dass die Omikron-Neutralisierung auch bei Personen, die mit einer Einmaldosis COVID-19 Vaccine Janssen® grundimmunisiert sind, stark verringert ist. Die heterologe Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff (Comirnaty®) führt aber zu einem deutlichen Anstieg der Neutralisierungstiter gegen Omikron und die Personen waren nur leicht weniger gut (rund 13-fache Reduktion der Neutralisation von Omikron verglichen mit der Neutralisation von Delta) gegen die Omikron-Variante geschützt als Personen, die als Grundimmunisierung und Auffrischimpfung einen mRNA-Impfstoff erhalten haben (rund 5-fache Reduktion der Neutralisation von Omikron verglichen mit der Neutralisation von Delta) ([Garcia-Beltran et al.](#)).



4.5.2 Schutz vor symptomatischer Infektion nach abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung

Aktuelle Evidenz zeigt, dass der Impfschutz vor symptomatischer Omikron-Infektion tiefer ist als bei der Delta-Variante. Wenige Monate nach abgeschlossener Grundimmunisierung fällt der Impfschutz ab [14, 26] ([Holm Hansen et al, preprint](#)). Mit einer Auffrischimpfung lässt sich der Schutz vor einer symptomatischen Infektion mit Omikron zumindest für kurze Zeit wieder auf ca 70-75% erhöhen. 8-10 Wochen nach der Auffrischimpfung zeigt sich aber erneut eine deutliche Reduktion des Schutzes vor einer symptomatischen Infektion auf 50%, welcher nach 4-5 Monaten deutlich auf unter 50% sinkt ([UK COVID-19 vaccine surveillance report](#)).

Der Schutz vor symptomatischer Infektion mit Omikron durch 2 mRNA-Impfdosen ist für Jugendliche im Alter von 12–15 Jahren direkt nach der Impfung und über die Zeit unbekannt. In Analogie zu Erwachsenen ist von einer ähnlich starken Abnahme 4 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung und nach der Auffrischimpfung mit Erhöhung des Impfschutzes gegen eine Omikroninfektion zumindest für eine begrenzte Zeit auszugehen.

Eine heterologe Auffrischimpfung mit Spikevax® bei mit Comirnaty® grundimmunisierten Erwachsenen führt 5–9 Wochen nach der Auffrischimpfung zu einem höheren Schutz vor einer symptomatischen Omikron-Infektion im Vergleich zu einer Comirnaty®-Auffrischimpfung ([UKHSA Technical Briefing](#) vom 31.12.21).

4.5.3 Schutz vor Hospitalisation und schwerer Erkrankung nach abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung mit mRNA-Impfstoffen

Die Wirksamkeit gegen Hospitalisation und schweren Erkrankungen ist wie bei anderen Varianten auch bei Omikron deutlich höher als gegen symptomatische Infektionen, da die zelluläre Immunantwort beim Schutz vor schwerer Erkrankung (und beim Schutz vor neuen Varianten) eine wichtigere Rolle als die humorale Antwort alleine [14] ([Keeton et al, preprint](#)) spielt.

[Daten](#) aus Südafrika zur Wirksamkeit der Grundimmunisierung mit Comirnaty® zeigten im Vergleich zu den ursprünglich zirkulierenden Virusvarianten einen gegen Hospitalisation tieferen Impfschutz von 70% für die Omikron-Variante (im Vergleich zu 93% bei Delta). Vorallem bei älteren Personen wurden teilweise noch tiefere Werte (67% bei 60–69-Jährigen; 59% bei 70–79-Jährigen im Vergleich zu 75–92% bei < 50-Jährigen) beobachtet [27].

Mit einer Auffrischimpfung lässt sich jedoch der Schutz vor Hospitalisation und schwerer Erkrankung durch eine Omikroninfektion wieder verbessern [26]. Der erhöhte Schutz konnte auch bei älteren Personen gezeigt werden ([MMWR Report Mar 25, 2022](#); [Stowe et al; preprint](#)). Eine finnische Studie bei älteren Menschen (> 70 Jahre) zeigte auch während der Omikronwelle einen sehr guten Schutz vor Hospitalisation und schwerer COVID-19-Erkrankung nach der dritten Dosis mit Comirnaty®: Die Wirksamkeit von Comirnaty® fiel - während Dominanz der Omikron-Variante - 91-180 Tagen nach der 2. Dosis von 91 % auf 76% ab, und stieg wiederum auf 95 % an, 14 bis 60 Tage nach der dritten Dosis ([Baum et al, preprint](#)). Zwei weitere Analysen zeigten ebenfalls, dass sich bei älteren Personen mit der Auffrischimpfung der Schutz vor Hospitalisierung wieder herstellen lässt und auch nach > 10 Wochen noch eine Wirksamkeit von 85-89% zeigt ([UKHSA publications](#), [UKHSA publications](#)).

Ähnliche Werte ergaben auch kürzliche Analysen während der Dominanz der Omikron-Variante bei Erwachsenen in den USA ([MMWR Report Feb 18, 2022](#)): die Wirksamkeit gegen Hospitalisation in den ersten zwei Monaten nach der ersten Auffrischimpfung lag bei 91 % und nach vier Monaten noch bei 78 %. Aktuelle Daten aus UK ([Kirsebom et al, preprint](#)), zeigen auch, dass die Wirksamkeit gegen eine Hospitalisation bei Erwachsenen für beide Omikron-Subvarianten (BA.1 und BA.2) 9-14 Wochen nach Auffrischimpfung mit Comirnaty® bei 75% und 2-9 Wochen nach Auffrischimpfung mit Spikevax® bei ca 90-95% liegt. Zum selben Schluss kommt auch eine kürzlich erschienene preprint-Studie aus Katar ([Chemaitelly et al, preprint](#)), welche einen sehr hohen Schutz vor Hospitalisation und Tod nach der



Auffrischimpfung dokumentierte, ebenfalls ohne erkennbare Unterschiede beim Schutz gegen die Omikron BA.1 oder BA.2 Varianten. Eine Fall-Kontroll-Studie [28] zeigte, dass 3 Dosen Comirnaty® in den ersten drei Monaten nach der dritten Impfung einen hohen Schutz vor Hospitalisation und Notfallzuweisungen aufgrund einer Infektion durch die Delta- und Omikron-Variante boten. Nach diesem Zeitintervall nahm der Schutz vor SARS-CoV-2-Erkrankungen durch die Omikron-Variante, einschließlich Hospitalisationen, von 85% auf 55% ab.

4.5.4 Daten zum Schutz nach weiteren Auffrischimpfungen

Es gibt zum aktuellen Zeitpunkt drei Studien zur Wirksamkeit der 4. Impfstoffdosis (2. Auffrischimpfung) während Dominanz der Omikron-Variante. Sie zeigen, dass sich mit einer erneuten Auffrischimpfung bei Gesundheitspersonal in Israel [29] in Labortestest eine gute neutralisierende Antikörperantwort erreichen lässt. Zudem sind in dieser Population keine weiteren Sicherheitsbedenken aufgetreten. Die Daten zur Wirksamkeit gegen symptomatische Infektionen sind jedoch limitiert. Zwei weitere Studien mit Fokus auf die Altersgruppe der >60-jährigen Personen, zeigen einen ca. 4-fach erhöhten Schutz vor schwerer Krankheit 2-6 Wochen nach der 4. Impfdosis (2. Auffrischimpfung), verglichen mit Patienten welche die 3. Impfdosis vor ≥ 4 Monaten erhalten haben [30], respektive eine 78%ige Verringerung der Sterblichkeit 40 Tage nach der 4. Dosis gegenüber den Patienten mit 3 Dosen (vor ≥ 4 Monaten) [31]. Der Schutz vor Infektionen liess in den folgenden Wochen nach, während der Schutz vor schweren Erkrankungen während der kurzen Nachbeobachtungszeit von 6 Wochen nach der vierten Dosis nicht abnahm [30]. Die Resultate werden mit Vorsicht interpretiert, da alle erwähnten Studien einen kurzen Nachbeobachtungszeitraum aufweisen.

Derzeit liegen keine Daten über eine zweite Auffrischungsdosis eines mRNA-Impfstoffs bei Personen vor, die eine erste Impfsérie mit einer anderen Art von Impfstoff, z. B. einem viralen Vektorimpfstoff, erhalten haben.

5. Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Comirnaty®

Die Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer 3. Impfdosis wurde innerhalb einer Phase 1/2/3-Studie (C4591001) bei Personen ab dem Alter von ≥ 12 Jahren untersucht. Die Dosierung wurden im Vergleich zur Grundimmunisierung nicht verändert.

In einer Phase-I-Substudie erhielten 18–55-Jährige (N=11) und 65–85-Jährige (N=12) ca. 8 Monate nach Dosis 2 eine Auffrischimpfung [32].

In einer Phase 2/3-Substudie erhielten 18–55-Jährige (N=306) 6 Monate (Spanne von 4.8 bis 8.0 Monaten) nach Dosis 2 eine Auffrischimpfung (siehe Fachinformation).

5.1 Immunogenität (Comirnaty®)

In der Phase 2/3 Studie konnte gezeigt werden, dass nach der Auffrischimpfung mit Comirnaty® bei 18-55-Jährigen (N=210) 3x höhere neutralisierende Antikörpertiter gemessen werden als nach der 2. Impfdosis, auch gegen die Delta-Variante von SARS-CoV-2 ([FDA-Briefing Document vom 17.09.21](#)). Eine Nichtunterlegenheit der Immunantworten (Geometric Mean Titers und Seroreponse-Rates) konnte einen Monat nach einer Auffrischimpfung im Vergleich zu einem Monat nach der 2. Dosis bei Teilnehmenden gezeigt werden, die bis zu einem Monat nach der Auffrischimpfung keine serologischen oder virologischen Hinweise auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten.

In der kleineren Phase-I-Substudie lagen bei Erwachsenen im Alter 18-55 Jahre (N=11) und 65-85 Jahre (N=12) die neutralisierenden Antikörpertiter gegen die SARS-CoV-2 Delta-Variante einen Monat nach der Auffrischimpfung 5 respektive 12 mal höher als einen Monat nach Dosis 2 [32].



5.2 Reaktogenität (Comirnaty®)

In der Phase-2/3 Studie wurden die UIE bei 306 Teilnehmern im Alter von 18–55 Jahren über einen Zeitraum bis 1 Monat (schwere UIE bis 6 Monate) und die Reaktogenität bis 7 Tage nach Gabe der 3. Impfdosis aktiv erfasst (siehe Swissmedic-Fachinformation und [FDA-Briefing Document](#) vom 17.09.21).

Die lokalen und systemischen UIE nach Dosis 3 wurden in einer ähnlichen Häufigkeit wie nach Dosis 2 gemeldet.

Lokale UIE: bei Erwachsenen im Alter 18–55 Jahre traten innerhalb 7 Tage nach der Auffrischimpfung lokal am häufigsten Schmerzen an der Einstichstelle (83 % versus 78.3 % nach Dosis 2), Schwellungen (8 % versus 6.8 %) und Rötungen (5.9 % versus 5.6 %) auf ([FDA-Briefing Document](#) vom 17.09.21).

Systemische UIE: bei Erwachsenen im Alter 18–55 Jahre traten innerhalb 7 Tage nach der Auffrischimpfung am häufigsten Müdigkeit (63.8 % versus 61.5 % nach Dosis 2), Kopfschmerzen (48.4 % versus 54 %), Muskelschmerzen (39.1 % versus 39.3 %), Schüttelfrost (29.1 % versus 37.8 %), Gelenkschmerzen (25.3 % versus 23.8 %) und Fieber (8.7 % versus 16.4 %) auf ([FDA-Briefing Document](#) vom 17.09.21).

Einen Monat nach Gabe der 3. Dosis wurden insgesamt weniger UIE pro Organsystem erfasst als nach Dosis 2 bei allen Teilnehmern in der gesamten Studie (N=12995). Bei Teilnehmenden, welche eine Auffrischimpfung (dritte Dosis) erhielten, wurde eine höhere Häufigkeit von Lymphadenopathie beobachtet als bei Teilnehmenden, die 2 Dosen erhielten (5.2 % gegenüber 0.4 %) ([FDA-Briefing Document](#) vom 17.09.21).

Bei den 305 Teilnehmenden trat in dem Beobachtungszeitraum bis 6 Monate nach der Auffrischimpfung kein Myokarditis-, Perikarditis- und Anaphylaxie-Fall auf. Die Probandenzahlen sind jedoch zu klein, um das Risiko von seltenen UIE nach der Auffrischimpfung beurteilen zu können.

Da nur wenige Personen in den Altersgruppen 12–16 (N=11) und 65–75 Jahren (N=12) in der Phase-I Studie teilnahmen, sind Rückschlüsse zu Unterschieden in der Reaktogenität zwischen den Altersgruppen aus klinischen Daten derzeit nicht möglich.

5.3 Sicherheit (Comirnaty®)

Bis Ende August 2021 haben in Israel bereits mehr als 1 Million Personen ≥ 60 Jahre eine Auffrischimpfung mit Comirnaty® erhalten [33]. Mittlerweile wurde die Empfehlung für eine Auffrischimpfung auf die ganze Bevölkerung ausgeweitet. Bisher liegen keine publizierten Daten aus Israel zur Sicherheit vor, jedoch scheinen Ende bis Mitte September 2021 bei 2.7 Millionen geimpfter Personen kein sicherheitsrelevantes Signal aufgetreten zu sein und die UIE-Melderaten liegen nach Dosis 3 im Vergleich nach Dosis 2 nicht höher (FDA: [Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee September 17, 2021 Meeting Presentation](#)).

Nicht publizierte Sicherheitsdaten aus Israel zu 6300 Jugendliche im Alter 12–15 Jahre, welche eine Auffrischimpfung erhalten haben, ergeben keine Sicherheitsbedenken (siehe [FDA-Medienmitteilung](#)).

Eine Beobachtungsstudie aus UK mit über 42 Millionen Teilnehmern ab 13 Jahren weist darauf hin [1], dass das Myokarditis-Hospitalisationsrisiko mit der Anzahl erhaltener Comirnaty-Impfdosen auf niedrigem Niveau zunimmt, auch nach der 3. Dosis. In der Altersgruppe der < 40 jährigen Männer stieg die Inzidenz-Rate-Ratio (IRR) einer Myokarditis-Hospitalisation bis 28 Tage nach der 1. Dosis von 1.66 (95 % CI: 1.14 - 2.41) auf 3.41 (95 % CI: 2.44–4.78) nach der 2. Dosis und auf 7.60 (95 % CI: 1.92–30.15) nach der 3. Dosis (der Unterschied zwischen der 3. Dosis gegenüber den ersten beiden Impfdosen ist aber nicht signifikant). Eine Aussage zum Risiko in der Altersgruppe 13–17 Jahren ist aufgrund der zu geringen Teilnehmerzahl nicht möglich.



6. Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Spikevax®

Die Immunogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung wurde als 2. Teil (Open-label) einer noch nicht beendeten Phase-2 Studie P201 (NCT04405076) in Erwachsenen ≥ 18 Jahren durchgeführt. 171 Teilnehmer, welche mit 2 Impfdosen der 100 μg -Dosierung grundimmunisiert wurden, erhielten ≥ 6 Monate nach Dosis 2 eine Auffrischimpfung mit der halben Dosis (50 μg) ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21).

6.1 Immunogenität (Spikevax®)

In der Phase 2-Studie konnte für Erwachsene ≥ 18 Jahre (N=149, davon ≥ 65 Jahre: 37) gezeigt werden, dass ein Monat nach der Auffrischimpfung (50 μg) die neutralisierende Antikörpertiter (Geometric mean titers GMT) gegen die Wildtyp-Variante 1.7 Mal höher liegen im Vergleich zu den neutralisierenden GMTs der Kontrollgruppe (N=1053) ein Monat nach Dosis 2 ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21); die vordefinierten Nichtunterlegenheits-Kriterien sind erfüllt. Letzteres gilt für die Subgruppen-Analyse für ≥ 65 Jahre (GMT: Ratio 1.8), die neutralisierende GMTs liegen nach der Auffrischimpfung jedoch tiefer als bei jüngeren Erwachsenen.

In beiden Altersgruppen wurde ebenfalls ein deutlicher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter (GMT) gegen SARS-CoV-2 Delta beobachtet ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21).

Der Anteil an Personen, welcher mindestens mit einem 4-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper auf die Auffrischimpfung reagierte (Seroresponse-Rate) ist jedoch um 10.5 % kleiner im Vergleich zur Rate einen Monat nach der Dosis 2 (Nicht-Unterlegenheitskriterien nicht erfüllt). Personen, welche vor der Auffrischimpfung höhere Titer aufwiesen, reagierten weniger stark als Personen mit niedrigeren Titern. Letzteres wurde häufiger bei älteren Personen beobachtet.

6.2 Reaktogenität (Spikevax®)

In der Phase-2 Studie wurden UIE bei 171 Teilnehmern im Alter ≥ 18 Jahre, welche die Auffrischimpfung erhalten haben, über einen durchschnittlichen Zeitraum von 5.7 Monaten beobachtet und die Reaktogenität bis 7 Tage nach Gabe der 3. Impfdosis bei 167 Personen aktiv erfasst ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21).

Die lokalen und systemischen UIE nach der Auffrischimpfung wurden in einer ähnlichen Häufigkeit (eher weniger) wie nach Dosis 2 gemeldet.

Lokale UIE: bei Erwachsenen im Alter 18 bis < 65 Jahre traten innerhalb 7 Tage nach der Auffrischimpfung lokal am häufigsten Schmerzen an der Einstichstelle (86 % versus 88.4 % nach Dosis 2), Schwellungen (24.8 % versus 22.6 %) und Rötungen (6.2 % versus 10.3 %) auf ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21). Bei Teilnehmern ≥ 65 Jahre traten lokale UIE etwas seltener auf.

Systemische UIE: bei Erwachsenen im Alter 18 < 65 Jahre traten innerhalb 7 Tage nach der Auffrischimpfung traten am häufigsten Müdigkeit (62 % versus 67.7 % nach Dosis 2), Kopfschmerzen (58.9 % versus 56.1 %), Muskelschmerzen (49.6 % versus 57.4 %), Gelenkschmerzen (41.9 % versus 42.6 %), Schüttelfrost (40.3 % versus 45.8 %) und Fieber (7 % versus 15.5 %) auf ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21).

6.3 Sicherheit (Spikevax®)

Daten zur Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Spikevax® (Beobachtungszeitraum 1 Monat) stehen für 171 Studien-Teilnehmende ≥ 18 Jahre der Phase-2 P201B zur Verfügung. Im Vergleich zu Dosis 2 wurden nach der Auffrischimpfung weniger unerwünschte Impferscheinungen (unsolicited) bis 6 Monate nach der Auffrischimpfung gemeldet (12.9 % versus 31.1 %). Die Melderate von schweren UIE



war gleich hoch wie nach der 2. Impfdosis (1.2 % versus 1.4 %), keine wurde mit der Impfung in Verbindung gebracht. Allerdings ist die Teilnehmeranzahl zu klein um Rückschlüsse auf nicht häufige UIE treffen zu können.

7. Wirksamkeit der Auffrischimpfung mit Comirnaty® und Spikevax® zum Zeitpunkt der Zulassung (Delta-Variante)

7.1 Klinische Studien

Zur Wirksamkeit einer Auffrischimpfung gegen Infektion, Hospitalisation oder schwere Erkrankung gibt es keine klinischen Phase 2/3-Studiendaten für beide in der Schweiz eingesetzten mRNA-Impfstoffe. Für Comirnaty® wurden vom Hersteller in einer Pressemitteilung (21.10.2021) vorläufige Daten mitgeteilt. Demnach soll ab 7 Tage nach Gabe der Auffrischimpfung eine Wirksamkeit von 95.6% (95% CI: 89.3-98.6) gegen symptomatische SARS-CoV-2 Infektionen verglichen mit Personen, die als 3. Impfung eine Placebo erhielten, vorliegen. Die mediane Nachverfolgung betrug 2.5 Monate während Delta vorherrschend war.

7.2 Beobachtungsstudie

Eine Beobachtungsstudie aus Israel [33] analysierte die Wirksamkeit gegen Infektion und gegen schwere Covid-19 bei Personen ≥ 60 Jahre in einem sehr kurzem Zeitraum (4 Wochen) nach Gabe Dosis 3 mindestens 5 Monate nach Grundimmunisierung im Vergleich zu Personen, welche nur 2 Impfdosen erhielten. Gemäss diesen Daten reduziert sich nach 3 Impfdosen im Vergleich zu 2 Impfdosen das Risiko für eine PCR-positive Infektion um das 11.4-fache und für einen schwere Erkrankung um das 15.5-fache. Aus dieser Risikoreduktion lässt sich grob ableiten, dass 12–21 Tage nach einer 3. Impfdosis die Wirksamkeit gegen Infektion und schwere Erkrankung auf eine gleichwertige Wirksamkeit wie nach der 2. Impfdosis (ca. 95 %) steigt.

Bei einer weiteren Studie aus Israel wurde die Wirksamkeit einer 3. Dosis als Auffrischimpfung in der breiten Bevölkerung (medianes Alter 52 Jahre) untersucht [34]. Für die Studie wurden ungefähr 1.4 Millionen Menschen mit einer medianen Nachverfolgung von 13 Tagen (maximal 55 Tage) beobachtet. Verglichen mit doppelt geimpften Personen, welche vor mindestens 5 Monaten ihre 2. Dosis erhalten haben, konnte 7 Tage nach Gabe der 3. Dosis eine Wirksamkeit gegen schwere Erkrankungen von 92 %, gegen Hospitalisation von 93 % und gegen einen tödlichen Verlauf eine Wirksamkeit von 81 % festgestellt werden. Die Wirksamkeit der Auffrischimpfung gegen Infektionen wurde auf 88 % geschätzt, diejenige gegen symptomatische Infektionen auf 91 %.

Eine ähnliche Wirksamkeit der 3. Dosis gegen symptomatische Infektionen wurde in einer Studie bei Personen über 50 Jahre aus UK beschrieben [14]. Verglichen mit doppelt geimpften Personen wurde 14 Tage nach Gabe der 3. Dosis eine Wirksamkeit gegen symptomatische Infektionen von 84.4 % beobachtet. Die Gabe der 3. Dosis erfolgte frühestens 6 Monate nach der Grundimmunisierung. Wird die Wirksamkeit der 3. Dosis gegenüber ungeimpften Personen verglichen, so konnte eine Wirksamkeit von 94.0 % festgestellt werden.

Weiter konnte gezeigt werden, dass im Falle einer Infektion nach der 3. Dosis die Viruslast gegenüber Ungeimpften sowie Personen mit Infektionen nach vollständiger Impfung ab 2 Monaten nach Gabe der 2. Dosis reduziert ist und dadurch wahrscheinlich auch die Weitergabe der Infektion [35].

In einer Haushaltsstudie aus Dänemark konnte gezeigt werden, dass bei Delta- oder Omikron-infizierte Personen mit einer Auffrischimpfung das Risiko von Übertragungen im Vergleich zu Doppelt-Geimpften reduziert ist (Lyngse et al). Im Vergleich zu einer doppelt-geimpften, infizierten Person hat eine ungeimpfte, infizierte Person ein erhöhtes Risiko (Odds Ratio 1,41 (95% CI: 1,27-1,57) das SARS-CoV-2 Virus zu übertragen, hingegen eine infizierte Person mit Auffrischimpfung ein geringeres Risiko (OR 0,72 (CI: 0,56-0,92)).



Daten aus UK zeigen, dass der Schutz vor einer symptomatischen Infektion mit der Delta-Variante 10 Wochen nach der Auffrischimpfung mit Comirnaty noch auf sehr hohem Niveau liegt (> 90 %) und im Gegensatz zur Omikron-Variante noch keine Abnahme beobachtet werden kann ([Technical Briefing vom 31.12.21](#), UK Health Security Agency).

8. Immunogenität und Reaktogenität einer heterologen Auffrischimpfung

In einer kleinen Studie wurde die Immunogenität und Reaktogenität einer homologen wie heterologen Auffrischimpfung mit dem Impfstoff Spikevax[®], Comirnaty[®] oder Covid-19 Vaccine Janssen[®] nach einer Grundimmunisierung mit Spikevax[®], Comirnaty[®] und Covid-19 Vaccine Janssen[®] untersucht [3] dies mit ca. 50 Teilnehmer pro Kombination (insgesamt 9). Die Daten weisen darauf hin, dass eine homologe wie heterologe Auffrischimpfung mit Spikevax[®], Comirnaty[®] und Covid-19 Vaccine Janssen[®] gut verträglich und immunogen ist. Die Auffrischimpfung mit Comirnaty[®] scheint homolog wie heterolog weniger reaktogen zu sein wie mit Spikevax[®], allerdings wurde für letztere die 100 µg-Dosierung verwendet (aktuell empfohlene Boosterdosierung für immunkompetente Personen: 50 µg).

Eine Beobachtungsstudie aus UK zeigt, dass die heterologe Auffrischimpfung mit Spikevax[®] bei Comirnaty[®]-grundimmunisierten Erwachsene zumindest für kurze Zeit einen etwas höheren Schutz vor symptomatischen Infektionen vermittelt, als eine homologe Auffrischimpfung mit Comirnaty[®] ([Technical Briefing vom 31.12.21](#), UK Health Security Agency).



Literatur

- 1 Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine* 2022;28(2):410–22. 10.1038/s41591-021-01630-0.
- 2 Offit PA. Covid-19 Boosters — Where from Here? *New England Journal of Medicine* 2022;386(17):1661–2. 10.1056/NEJMe2203329.
- 3 Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *The New England journal of medicine* 2022;386(11):1046–57. 10.1056/NEJMoa2116414.
- 4 Kuehn BM. mRNA Booster Improves a COVID-19 Vaccine's Effectiveness. *JAMA* 2022;327(18):1749. 10.1001/jama.2022.6891.
- 5 Liu J, Liu Y, Xia H, Zou J, Weaver SC, Swanson KA et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature* 2021;596(7871):273–5. 10.1038/s41586-021-03693-y.
- 6 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. *Journal of virology* 2021;JV10131321. 10.1128/JVI.01313-21.
- 7 Collier A-RY, Yu J, McMahan K, Liu J, Chandrashekar A, Maron JS et al. Differential Kinetics of Immune Responses Elicited by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMc2115596.
- 8 Steensels D, Pierlet N, Penders J, Mesotten D, Heylen L. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA* 2021;326(15):1533–5. 10.1001/jama.2021.15125.
- 9 Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2114583.
- 10 Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2021;398(10309):1407–16. 10.1016/S0140-6736(21)02183-8.
- 11 Pegu A, O'Connell SE, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* 2021;373(6561):1372–7. 10.1126/science.abj4176.
- 12 Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *New England Journal of Medicine* 2021;385(19):1761–73. 10.1056/NEJMoa2110345.
- 13 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Follmann D, Neuzil KM, August A et al. Phase 3 Trial of mRNA-1273 during the Delta-Variant Surge. *The New England journal of medicine* 2021;385(26):2485–7. 10.1056/NEJMc2115597.
- 14 Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *New England Journal of Medicine* 2022;386(16):1532–46. 10.1056/NEJMoa2119451.
- 15 Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *The New England journal of medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2114228.
- 16 Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, Conroy M, Greene D, Lutterloh E et al. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status - New York, May 3-July 25, 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2021;70(37):1306–11. 10.15585/mmwr.mm7037a7.
- 17 Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, Sahni LC et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Critical Covid-19 in Adolescents. *The New England journal of medicine* 2022. 10.1056/NEJMoa2117995.
- 18 Lutrick K, Rivers P, Yoo YM, Grant L, Hollister J, Jovel K et al. Interim Estimate of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Vaccine in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Adolescents Aged 12-17 Years - Arizona, July-December 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2021;70(5152):1761–5. 10.15585/mmwr.mm705152a2.



- 19 Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *The Lancet. Infectious diseases* 2022. 10.1016/S1473-3099(22)00143-8.
- 20 León TM, Dorabawila V, Nelson L, Lutterloh E, Bauer UE, Backenson B et al. COVID-19 Cases and Hospitalizations by COVID-19 Vaccination Status and Previous COVID-19 Diagnosis - California and New York, May–November 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2022;71(4):125–31. 10.15585/mmwr.mm7104e1.
- 21 Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, Krigbaum NY, Wallace AW. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. *Science* 2021:eabm0620. 10.1126/science.abm0620.
- 22 Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB et al. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. *New England Journal of Medicine* 2022;386(8):744–56. 10.1056/NEJMoa2116597.
- 23 Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *The New England journal of medicine* 2021;385(16):1474–84. 10.1056/NEJMoa2109072.
- 24 Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet. Infectious diseases* 2021. 10.1016/S1473-3099(21)00460-6.
- 25 Šmíd M, Berec L, Přebilová L, Májek O, Pavlík T, Jarkovský J et al. Protection by vaccines and previous infection against the Omicron variant of SARS-CoV-2. *The Journal of infectious diseases* 2022. 10.1093/infdis/jiac161.
- 26 Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, Sy LS, Talarico CA, Tian Y et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 omicron and delta variants. *medRxiv* 2022. 10.1101/2022.01.07.22268919.
- 27 Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker L-G, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMc2119270.
- 28 Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Xie F, Ackerson BK et al. Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the omicron and delta variants in a large health system in the USA: a test-negative case–control study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 10.1016/S2213-2600(22)00101-1.
- 29 Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *New England Journal of Medicine* 2022;386(14):1377–80. 10.1056/NEJMc2202542.
- 30 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *New England Journal of Medicine* 0;0(0):null. 10.1056/NEJMoa2201570.
- 31 Arbel R, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Beckenstein T, Yaron S et al. Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. *Nature medicine* 2022. 10.1038/s41591-022-01832-0.
- 32 Falsey AR, Frenck RW, Walsh EE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A et al. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *New England Journal of Medicine* 2021;385(17):1627–9. 10.1056/NEJMc2113468.
- 33 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine* 2021;385(15):1393–400. 10.1056/NEJMoa2114255.
- 34 Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet (London, England)* 2021. 10.1016/S0140-6736(21)02249-2.
- 35 Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzog E, Kuint J et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. *Nature medicine* 2021. 10.1038/s41591-021-01575-4.