



Empfehlung einer Auffrischimpfung gegen Covid-19 mit einem mRNA-Impfstoff (Stand 21.12.21)

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

Inhaltsverzeichnis

Anpassungen (21.12.) seit letzter Aktualisierung (26.11.21)	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	3
3.1 Empfohlene Zielgruppen für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19	4
3.2 Empfohlener Zeitpunkt der Auffrischimpfung nach Abschluss der Grundimmunisierung (in Abhängigkeit des benutzten mRNA-Impfstoffs und Genesenen-Status)	5
3.3 Empfohlene Impfstoffe für die Auffrischimpfung gegen Covid-19	5
3.4 Personengruppen, für die aktuell keine Auffrischimpfung empfohlen wird	6
4. Immunogenität und Wirksamkeit über die Zeit nach Abschluss der vollständigen Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff	6
4.1 Immunogenität (Comirnaty® und Spikevax®)	6
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	7
4.2.1 Klinische Studien	7
4.2.2 Beobachtungsstudien mit Comirnaty®	7
4.2.3 Beobachtungsstudien mit Spikevax®	9
4.3 Schweizer Daten zum Schutz vollständig geimpfter Personen gegen die SARS-CoV-2 Delta-Variante	9
4.4 Infektion nach vollständiger Impfung und Long Covid	9
4.5 Daten zum Schutz gegen die Omikron-Variante	10
5. Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Comirnaty®	12
5.1 Immunogenität (Comirnaty®)	12
5.2 Reaktogenität (Comirnaty®)	12
5.3 Sicherheit (Comirnaty®)	13
6. Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Spikevax®	13
6.1 Immunogenität (Spikevax®)	13
6.2 Reaktogenität (Spikevax®)	13
6.3 Sicherheit (Spikevax®)	14
7. Wirksamkeit der Auffrischimpfung mit Comirnaty® und Spikevax®	14
7.1 Klinische Studien	14
7.2 Beobachtungsstudie mit Comirnaty®	14
7.3 Beobachtungsstudien mit Spikevax®	15



8. Immunogenität und Reaktogenität einer heterologen Auffrischimpfung

15

Literatur

16

Anpassungen (21.12.) seit letzter Aktualisierung (26.11.21)

Alle relevanten Anpassungen seit der letzten Aktualisierung vom 26.11.21 sind im Text blau hervorgehoben.

- Aufgrund der Abnahme des Schutzes vor symptomatischer Infektion wenige Monate nach der Grundimmunisierung bei der Delta Variante und den bisher zur Verfügung stehenden Daten zu Omikron, welche auf eine raschere und stärker ausgeprägte Abnahme des Schutzes hinweisen, wird eine Auffrischimpfung off-label bereits ab 4 Monaten nach der Grundimmunisierung empfohlen. Erste Daten zur Wirksamkeit der Auffrischimpfung zeigen auch gegen Omikron zumindest vorübergehend eine starke Erhöhung des Schutzes vor symptomatischer Infektion. Weitere Informationen zu Omikron siehe Kapitel 4.5.
- 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 besonders gefährdeten Personen und besonders exponierten Personen (z. B. Gesundheitspersonal) kann, wenn diese Infektion > 4 Monate zurückliegt, in Einzelfällen eine Auffrischimpfung empfohlen werden (siehe Kapitel 3.2).
- Schwer immundefizienten Personen wird im Hinblick auf die erwartete starke Ausbreitung der Omikron Variante nach Gabe von 3 mRNA-Impfdosen zur Grundimmunisierung off-label eine Auffrischimpfung empfohlen (siehe Kapitel 3.3).
- Personen, welche eine Dosis des COVID-19 Vaccine Janssen®-Impfstoffs vor mindestens 4 Monaten erhalten haben, wird eine Auffrischimpfung mit einer Dosis eines mRNA-Impfstoffs off-label empfohlen (vorausgesetzt ein mRNA-Impfstoff ist nicht kontraindiziert und wird nicht aus anderen Gründen abgelehnt; siehe Kapitel 3.3).



1. Impfstrategie und Impfziele der Auffrischimpfung

Die übergeordneten Ziele der Impfung gegen Covid-19 sind gemäss Covid-19-Impfstrategie (Stand 22.06.21):

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.

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).

3. Impfempfehlung 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

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.



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, Arbeitsausfall) 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 Empfohlene 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 \$\geq\$ 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 \geq 65 Jahre.

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

- \geq 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 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

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 wird im Hinblick auf die erwartete starke Ausbreitung der Omikron Variante nach Gabe von 3 mRNA-Impfdosen zur Grundimmunisierung off-label eine Auffrischimpfung empfohlen (siehe Kapitel 3.3).

3.2 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 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.)

3.3 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 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 ([Atmar et al.](#), [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 ([Atmar et al.](#), 2021, preprint). 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 unter 30 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

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 Sorgfaltspflichten 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](#))



präferenziell Comirnaty® empfohlen wird (siehe Kapitel 9.4 [Empfehlung für mRNA-Impfstoffe](#)). Für Personen, welche mit Spikevax® grundimmunisiert wurden, erfolgt die heterologe Auffrischimpfung ausserhalb der Zulassung von Swissmedic (off-label, siehe vorangehender Abschnitt). Für Personen im Alter von 16–18 Jahren, welche nicht zu den besonders gefährdeten Personen (BGP, siehe Kategorienliste und Kapitel 4 der Covid-19- Impfstrategie) gehören, liegt keine Zulassung von Swissmedic für eine Auffrischimpfung mit Spikevax® vor. Ihnen wird ausschliesslich eine Auffrischimpfung mit Comirnaty® empfohlen.

- Personen, welche mit verschiedenen mRNA-Impfstoffen grundimmunisiert wurden, können eine Auffrischimpfung mit irgendeinem der mRNA-Impfstoffe erhalten
- 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 ≥ 16 Jahren, welche 3 Dosen eines mRNA-Impfstoffs zur Grundimmunisierung erhalten haben, wird im Hinblick auf die erwartete starke 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® 50 µg).
- Personen, welche eine Dosis des COVID-19 Vaccine Janssen®-Impfstoffs 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® ([Atmar et al.](#), [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-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) ([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](#)).

3.4 Personengruppen, für die aktuell keine Auffrischimpfung empfohlen wird

- **Personen im Alter von 5–15 Jahren.** Die Daten zum Nutzen der Auffrischimpfung für diese Personen sind noch sehr begrenzt.

4. Immunogenität und Wirksamkeit über die Zeit nach Abschluss der vollständigen 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

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



[1, 2]. 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[®] [3, 4].

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 (Levin et al. 2021) (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 [5]. 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 [6]. Eine ähnliche Abnahme der humoralen Immunität über die Zeit wird ebenfalls bei mit Spikevax[®] geimpften Erwachsenen beobachtet [3, 7], 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 [3].

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 [3].

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 ([Thomas](#) et al., preprint). 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 ([Baden](#) et al., 2021, preprint).

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 < 65 Jahre mit oder ohne Komorbidität) der vollständig mit Comirnaty[®] Geimpften wird keine signifikante Abnahme des Schutzes vor Hospitalisation oder schwerer Erkrankung bis 6 Monate nach Gabe der 2. Impfdosis beobachtet (USA: [5]; Israel: [8]; als



preprint UK: Bericht von [Public Health England](#) vom 9.09.21/ [Andrews](#) et al., USA: [Tenforde](#) et al., [Rosenberg](#) et al. vom 09.10.21).

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 \geq 80 Jahre:** Gemäss Daten aus UK (Bericht von [Public Health England](#) vom 09.09.21, jedoch nicht in der entsprechenden wissenschaftlichen preprint Publikation [Andrews](#) et al. abgebildet) liegt die Wirksamkeit gegen Hospitalisation bei \geq 80-Jährigen \geq 5 Monate nach vollständiger Impfung um 69 % (39-81), was einer Reduktion um \sim 31 % im Vergleich zum Zeitpunkt 2–6 Wochen nach Dosis 2 (Wirksamkeit bei 100 % (30-100)) entspricht.
- **Alter \geq 65 Jahre:** Die Studie aus Israel ([8], ohne weitere Subgruppen-Analyse bei \geq 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 ([Rosenberg](#) et al. vom 09.10.21). Die UK-Studie ([Andrews](#) et al., preprint) 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 \geq 5 Monaten nach vollständiger Impfung nach. In einer weiteren Subgruppenanalyse sind jedoch nach wie vor 94.6 % (90.5-97) der \geq 65-Jährigen ohne chronische Krankheiten mit höchstem Risiko \geq 5 Monate nach vollständiger Impfung geschützt.
- **Alter \geq 65 Jahre und chronische Erkrankung mit höchstem Risiko:** Daten aus UK ([Andrews](#) et al., preprint) 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) \geq 5 Monate nach vollständiger Impfung bei Personen \geq 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 ([Nordström](#) et al.) 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 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 (z. B. [Rosenberg](#) et al., [Puranik](#) et al., [Andrews](#) et al., [Rosenberg](#) et al. vom 09.10.21, alle preprint).

Der **Schutz vor symptomatischer Infektion** nimmt in allen 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 ([5, 8, 9], [Andrews](#) et al., [Young-Xu](#) et al., [Mallapaty](#) et al., [CDC](#)). Eine Preprint Studie aus Schweden schätzt zudem für Comirnaty 7 Monate nach vollständiger Impfung die Wirksamkeit vor symptomatischer Infektion auf 23 % ([Nordström](#) et al.).

Der **Schutz vor Transmission** und deren Abnahme über die Zeit wird in einer Preprint Studie aus England beschrieben ([Eyre](#) et al.). 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** 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 Altersgruppe gezeigt werden.

Eine Studie aus den USA ([Rosenberg](#) et al., preprint vom 09.10.21) 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 Altersgruppen innerhalb von wenigen Monaten nach Gabe der 2. Impfdosis ab ([9], [Andrews](#) et al., [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 ([Nordström](#) et al.).

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 [10]. 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 [11]. 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 zum Schutz gegen die Omikron-Variante

Die WHO hat die neue Variante Omikron (B.1.1.529) am 26.11.21 als besorgniserregend eingestuft ([WHO](#)). Die aktuelle Datenlage ist begrenzt und es kann noch nicht beurteilt werden, ob Infektionen mit der Omikron-Variante verglichen mit der bisher dominierenden Delta-Variante zu mildereren oder gleich schweren Krankheitsverläufen führen bzw. ob vermehrt jüngere Altersgruppen betroffen sind und allenfalls schwere Verläufe zeigen ([ECDC](#)). Erste Studiendaten zur Übertragungen in Haushalten legen nahe, dass die Infektiosität und die Übertragbarkeit verglichen mit der Delta-Variante 2-fach oder mehr erhöht sind ([UKHSA](#)). Modellierungen aus UK deuten darauf hin, dass Omikron das Potenzial hat, in Bevölkerungsgruppen mit bereits hohem Immunitätsgrad, einen erheblichen Anstieg der Krankheitsfälle, Hospitalisierungen und Todesfälle zu verursachen ([Barnard et al.](#)). In Grossbritannien und in Dänemark steigt der Anteil an Omikron Varianten sehr schnell an (Verdopplung alle 2-4 Tage), was einen Wachstumsvorteil in mehrheitlich geimpften Populationen vermuten lässt ([ECDC, Epidemiologische Lagebeurteilung, 14. Dezember 2021 – Swiss National COVID-19 Science Task Force](#)). Modellvorhersagen zufolge wird die Omikron-Variante in Abhängigkeit von diesem Wachstumsvorteil, dem Ausmass der Immunflucht, Geschwindigkeit der Covid-19-Impfungen und -Auffrischungsimpfungen und der Ausweitung von nicht-pharmazeutischen Massnahmen in den ersten beiden Monaten des Jahres 2022 wahrscheinlich zur dominierenden Variante in Europa werden ([ECDC](#)). Das Risiko einer Infektion ist bei vollständig Geimpften und bei Genesenen (nach einer Infektion mit einer Sars-CoV-2-Virusvarianten vor Auftreten der Omikron-Variante) hoch ([Roessler et al.](#)). Das relative Risiko für eine Reinfektion mit Omikron liegt ersten Auswertungen aus Südafrika zufolge 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.](#)) In einer deutschen Studie war bei Personen, die sich nach vollständiger Impfung mit Sars-CoV-2-Delta infiziert haben, die Neutralisation von Omikron rund 30-fach reduziert verglichen mit der Neutralisation von Delta ([Wilhelm et al.](#)).

Schutz durch Impfung:

a) Neutralisierende Antikörper

Im Gegensatz zur Delta-Variante sind die neutralisierenden Antikörper gegen Omikron bei vollständig geimpften Personen stark reduziert (10-40x). Erste Preprint-Studien zeigen substantiell tiefere Werte der neutralisierenden Antikörper gegen Omikron bis 4 Wochen nach der Grundimmunisierung (2 Impfdosen Comirnaty®) ([Deinirattisai 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.](#)).

b) Schutz vor symptomatischer Infektion:

Eine Preprint-Studie aus UK hat gezeigt, dass der Schutz vor symptomatischer Infektion gegen Omikron 2–9 Wochen nach der 2. Dosis Comirnaty® von 88 % (CI 65.9–95.8) nach 15 Wochen auf 35 % (CI 9.7–52%) abnimmt ([Andrews et al.](#)). Dies ist deutlich niedriger im Vergleich zu Delta mit einer Wirksamkeit von 72.2 % (CI 71–73.4). In derselben Studie wird gezeigt, dass mit einer Auffrischimpfung zumindest 2 Wochen später der Schutz vor symptomatischer Infektion mit Omikron auf 75.5 % (CI 56.1–86.3) erhöht werden kann. Der langfristige Schutz vor Infektion gegen die Omikron-Variante nach Auffrischimpfung kann aufgrund der kurzen Nachverfolgungszeit noch nicht beurteilt werden.

Gemäss [Daten](#) der grössten privaten Krankenkasse in Südafrika wurde 3-4 Monate nach der 2. Dosis Comirnaty® eine Wirksamkeit gegen Infektion von 25 % beobachtet.

Zu Spikevax® liegen zurzeit keine Daten vor. Ebenfalls gibt es keine Daten zu Long Covid.

c) Schutz vor Hospitalisation und schwere Erkrankung:

Bisher kann die Wirksamkeit gegen Hospitalisationen und schwere Erkrankungen noch nicht abgeschätzt werden, aber sie dürfte wesentlich höher sein als die Wirksamkeit gegen symptomatische Infektionen. Bei früheren Varianten (z.B. Delta) war die Wirksamkeit gegen Hospitalisationen und schwere Erkrankungen deutlich höher und länger anhaltend als die Wirksamkeit gegen milde Erkrankungen. Die zelluläre Immunantwort spielt wahrscheinlich eine wichtigere Rolle als die Antikörper beim Schutz vor schwerer Erkrankung und beim Schutz vor neuen Varianten ([Andrews et al.](#))

Erste [Daten](#) aus Südafrika zeigen eine Reduktion des Schutzes von Comirnaty® vor Hospitalisationen von 93 % gegenüber den ursprünglich zirkulierenden Varianten auf 70 % gegenüber Omikron. Jedoch fehlen Angaben zum Konfidenzintervall und das Zeitintervall nach der 2. Impfdosis. Die Reduktion des Schutzes war ausgeprägter bei älteren Personen (67 % bei 60–69-jährigen; 59 % bei 70–79-jährigen im Vergleich zu 75-92% bei < 50 Jährigen)

Aufgrund der Abnahme des Schutzes vor symptomatischer Infektion wenige Monate nach der Grundimmunisierung bei der Delta Variante und den bisher zur Verfügung stehenden Daten zu Omikron, welche auf eine raschere und stärker ausgeprägte Abnahme des Schutzes hinweisen, wird eine Auffrischimpfung bereits 4 Monate nach der Grundimmunisierung empfohlen. Aufgrund der zu erwartenden weniger guten Immunantwort wird in Analogie zu anderen Impfschemata eine Auffrischimpfung nicht vor 4 Monaten nach Abschluss der Grundimmunisierung empfohlen. Die bisherigen Daten zeigen eine deutliche Erhöhung der neutralisierenden Antikörper nach der Auffrischimpfung gegen Omikron, was vermutlich das Risiko einer Infektion nach vollständiger Impfung vorübergehend erheblich verringern kann. Erste Daten zur Wirksamkeit der Auffrischimpfung aus UK bestätigen eine starke Erhöhung des Schutzes vor symptomatischen Infektionen. Die langfristige Wirkung der Auffrischimpfung gegen Omikron ist noch nicht bekannt, es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Viruszirkulation in der Bevölkerung vermindert werden kann.



Selbst wenn der Schweregrad der Erkrankung durch Omikron gleich oder geringer ist als der Schweregrad der Delta Variante, werden die erhöhte Übertragbarkeit und die daraus resultierende exponentielle Zunahme der Fälle vermutlich schnell die Vorteile eines potenziell geringeren Schweregrads ausgleichen. Es wird daher als wahrscheinlich angesehen, dass Omikron zusätzliche Hospitalisationen und Todesfälle verursachen wird, zusätzlich zu denen, die bereits in früheren Prognosen erwartet wurden, die aber nur Delta berücksichtigten ([Risk Assessment ECDC](#)).

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 [12].

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 Seroresponse-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 [12].

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 traten 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 [13]. 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](#)).

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 \geq 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 \geq 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[®]

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 mit Comirnaty[®]

Eine Beobachtungsstudie aus Israel [13] analysierte die Wirksamkeit gegen Infektion und gegen schwere Covid-19 bei Personen \geq 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 [14]. 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 ([Andrews](#) et al., preprint). 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 [15].

Wie lange die Wirksamkeit gegen Infektion und schwere Erkrankung anhält, ist unbekannt. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung mindestens ähnlich lang auf sehr hohem Niveau wie nach der Grundimmunisierung anhält.

7.3 Beobachtungsstudien mit Spikevax®

Für den Impfstoff Spikevax® liegen keine publizierten Daten zur Wirksamkeit der Auffrischimpfung gegen Hospitalisation aus Beobachtungsstudien vor.

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 ([Atmar](#) et al., 2021, preprint), 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 Dosierung für Boosterdosis 50 µg).



Literatur

- 1 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.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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.