



# Empfehlung einer Auffrischimpfung gegen Covid-19 mit einem mRNA-Impfstoff (Stand 05.07.22)

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

## Inhaltsverzeichnis

<b>Anpassungen seit letzter Aktualisierung</b>	<b>2</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1 Aktuelle Ausgangslage	3
1.2 Impfstrategie und Impfziele der Auffrischimpfung	3
<b>2. Erweiterung der Zulassung für eine Auffrischimpfung mit mRNA-Impfstoffen</b>	<b>4</b>
2.1 Comirnaty® von Pfizer/BioNTech	4
2.2 Spikevax® von Moderna	4
<b>3. Impfeempfehlung für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 mit einem mRNA-Impfstoff</b>	<b>4</b>
3.1 Zielgruppen für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19	4
3.1.1 Personen im Alter von $\geq 16$ Jahren	5
3.1.2 Jugendliche im Alter von 12–15 Jahren	5
3.1.3 Personen im Alter von 5–11 Jahren	5
3.1.4 Schwer immundefiziente Personen	6
3.2 Weitere Auffrischimpfungen	6
3.3 Empfohlener Zeitpunkt der Auffrischimpfung	8
3.4 Empfohlene Impfstoffe für die Auffrischimpfung gegen Covid-19	8
<b>4. Immunogenität und Wirksamkeit über die Zeit nach Abschluss der Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff</b>	<b>9</b>
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	9
4.2.1 Klinische Studien	9
4.2.2 Beobachtungsstudien mit Comirnaty®	10
4.2.3 Beobachtungsstudien mit Spikevax®	11
4.3 Daten zur Impfwirksamkeit gegen die Omikron-Variante	12
4.3.1 Neutralisierende Antikörper nach Grundimmunisierung und Auffrischimpfung	12
4.3.2 Schutz vor symptomatischer Infektion nach abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung	13
4.3.3 Schutz vor Hospitalisation und schwerer Erkrankung nach abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung mit mRNA-Impfstoffen	13
4.3.4 Daten zum Schutz nach weiteren Auffrischimpfungen	14
4.4 Long Covid	15
<b>5. Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Comirnaty®</b>	<b>15</b>
5.1 Immunogenität (Comirnaty®)	15



5.2	Reaktogenität (Comirnaty®)	15
5.3	Sicherheit (Comirnaty®)	16
<b>6.</b>	<b>Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Spikevax®</b>	<b>16</b>
6.1	Immunogenität (Spikevax®)	16
6.2	Reaktogenität (Spikevax®)	17
6.3	Sicherheit (Spikevax®)	17
<b>7.</b>	<b>Wirksamkeit der Auffrischimpfung mit Comirnaty® und Spikevax® zum Zeitpunkt der Zulassung (Delta-Variante)</b>	<b>17</b>
7.1	Klinische Studien	17
7.2	Beobachtungsstudie	18
<b>8.</b>	<b>Immunogenität und Reaktogenität einer heterologen Auffrischimpfung</b>	<b>18</b>
<b>Literatur</b>		
	hler! Textmarke nicht definiert.	Fe

## Anpassungen seit letzter Aktualisierung

Alle relevanten Anpassungen seit der letzten Aktualisierung vom 23.05.22 sind im Text **blau** hervorgehoben.

Aufgrund der aktuellen epidemiologischen Lage mit Zunahme der Fallzahlen und hoher Verbreitung der beiden Omikron-Sublinien BA4./BA.5 empfehlen EKIF und BAG (analog zu Personen mit schwerer Immundefizienz) neu auch für **Personen**  $\geq 80$  Jahren eine weitere Auffrischimpfung (4. Dosis, off-label), um für zumindest eine kurze Zeit den Impfschutz gegen schwere Erkrankung für diese Person zu erhöhen.

- **Eine weitere Auffrischimpfung wird ausschliesslich schwer immundefizienten Personen und Personen  $\geq 80$  Jahre empfohlen;** zum aktuellen Zeitpunkt empfehlen EKIF und BAG für die allgemeine Bevölkerung weiterhin keine weiteren Auffrischimpfungen. Eine solche ist in der jetzigen Situation nicht zielführend, da jüngere und immunkompetente Personen durch die vollständige Impfung (Grundimmunisierung + Auffrischimpfung [ 2 + 1]) weiterhin vor schwerer Covid-19 Erkrankung geschützt sind.
- In Analogie zur ersten Auffrischimpfung sollen weitere Auffrischimpfungen frühestens 4 Monate nach der letzten Impfdosis mit einem mRNA-Impfstoff verabreicht werden (4. Dosis bei Personen  $> 80$  Jahre mit Comirnaty® 30  $\mu$ g oder Spikevax® 50  $\mu$ g.bzw. 5. Dosis bei schwer immundefizienten Personen mit Comirnaty® 30  $\mu$ g oder Spikevax® 100  $\mu$ g)
- **Empfohlener Impfstoff:** Für die Auffrischimpfung soll primär ein mRNA-Impfstoff gegen Covid-19 eingesetzt werden. Grundsätzlich spielt es dabei keine Rolle welcher der zwei verfügbaren mRNA-Impfstoffe verwendet wird.
- **Impfung nach Infektion:** Eine Auffrischimpfung wird unter Berücksichtigung des Minimalabstandes von 4 Wochen nach Infektion und 4 Monaten nach letzter Covid-19 Impfung ebenfalls nach Infektion empfohlen. Bei Personen, die eine Grundimmunisierung haben oder vollständig geimpft sind und danach eine Omikron-Infektion hatten, kann nicht davon ausgegangen werden, dass diese Infektion die Immunantwort wesentlich erhöht.



## 1. Einleitung

### 1.1 Aktuelle Ausgangslage

Im Gegensatz zu den Jahren 2020 und 2021 zeigen die Seroprävalenz-Daten von [Corona Immunitas](#), dass im März 2022 (nach Auffrischimpfung und Delta- & Omikronwelle) > 95% der Bevölkerung (über 16 Jahre) in der Schweiz Antikörper gegen SARS-CoV-2 hatten. Dies bedeutet, dass die meisten Personen entweder geimpft und/oder von Covid-19 genesen sind und dass sich ihr Immunsystem entsprechend mit SARS-CoV-2 auseinandergesetzt hat. Der Fakt einer breiten vorbestehenden immunologischen Auseinandersetzung mit Antigenen von SARS-CoV-2 hat zusammen mit dem Auftreten von leichter übertragbaren SARS-CoV-2 Varianten, die eher milde Infektionen auslösen, insgesamt zu einer Reduktion der Krankheitslast geführt. Dies hat die Ausgangslage gegenüber den Pandemie Jahren 2020/21 deutlich verändert. National und international wird aufmerksam verfolgt, wie sich die Immunitätslage weiterentwickelt und welche Bedeutung diese Entwicklung in Bezug auf den Schutz gegenüber einzelnen Omikron-Sublinien, gegenüber ähnlichen oder auch neuen Varianten von SARS-CoV-2 hat.

Die beiden Omikron Sublinien BA.4/BA.5 sind, nach Südafrika und [Portugal](#), seit Ende Juni 22 auch in [Europa](#) und der Schweiz dominant (BAG-interne Daten, [cov-spectrum.org](#)) und haben die bisher vorherrschende Sublinie BA.2 verdrängt. Diese Entwicklung reflektiert erstens die bei einer global hohen Inzidenz generell erhöhte Gefahr der Selektion und des Auftretens neuer Varianten mit immunevasiven Eigenschaften und zeigt zweitens den derzeitigen Wachstumsvorteil der beiden als besorgniserregend klassifizierte Varianten BA.4 und BA.5 gegenüber BA.2. Auch wenn die Zahlen aus anderen Ländern nur sehr bedingt auf die Schweiz übertragbar sind, hat sich in Portugal gezeigt, dass bei Ausbreitung von Omikron BA.5 die Inzidenz der Fallzahlen bei den Personen  $\geq 60$  Jahren höher war als während BA.1-Welle und die Fallzahlen, Hospitalisierungen und Todesfälle nach einem Höchststand im Mai bereits ab Mitte Juni rückläufig sind.

### 1.2 Impfstrategie und Impfziele der Auffrischimpfung

Die übergeordneten Ziele der Impfung gegen Covid-19 sind gemäss Covid-19-Impfstrategie [weiterhin](#):

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 [während der](#) Covid-19-Pandemie.

Die Auffrischimpfung<sup>1</sup> 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 [kurzfristig](#) erhöht 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 \(Grundimmunisierung + Auffrischimpfung \[ 2 + 1\]\) in der Bevölkerung bleibt allerdings nach wie vor die wirksamste](#)

---

<sup>1</sup> *Definition Auffrischimpfung (Booster):* eine weitere Impfdosis bei einem Mindestabstand von 4 Monaten nach vollständiger Grundimmunisierung resp. [letzter Impfdosis](#) zur Verbesserung des Impfschutzes durch Reaktivierung des immunologischen Gedächtnisses.



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 alle oben genannten Altersgruppen aktuell ausserhalb der Zulassung.**

### 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 bei **immunkompetenten Personen** mit der halben Dosierung, welche für die Grundimmunisierung genutzt wird (d. h. 50 µg anstatt 100 µg).

**Weitere Auffrischimpfungen sind für alle oben genannten Altersgruppen aktuell ausserhalb der Zulassung.**

## 3. Impfempfehlung für Auffrischimpfungen 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 Covid-19-Impfung wieder ein erhöhtes Risiko für eine schwere Erkrankung und Hospitalisation bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 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.

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 **erste** Auffrischimpfung gegen Covid-19

Gemäss aktueller Evidenz und den Zielen der Impfstrategie wird eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 (i) zur Verbesserung des **direkten** Schutzes vor schweren Erkrankungen insbesondere bei älteren **und vorerkrankten** Personen, sowie häufigen milden Verläufen in allen Altersgruppen, (ii) zur Aufrechterhaltung der Gesundheitsversorgung und (iii) **falls möglich zur Eindämmung der epidemischen Welle durch Verminderung der Virusausbreitung empfohlen.**

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.



Analog der Empfehlung für die Grundimmunisierung wird eine Auffrischimpfung auch in der **Schwangerschaft ab dem 2. Trimenon** und der Stillzeit empfohlen, auch wenn die verfügbaren Daten für diese Indikation noch beschränkt sind (siehe auch [Stellungnahme DGGG](#)).

### 3.1.1 Personen im Alter von $\geq 16$ Jahren

EKIF und BAG empfehlen die Auffrischimpfung **allen** Personen im Alter von  $\geq 16$  Jahren. Die Empfehlung gilt **insbesondere** für

- $\geq 16$ -jährige Personen mit einer chronischen Erkrankung mit höchstem Risiko (Krankheitsdefinitionen gemäss Tabelle 2 der [Empfehlung für mRNA-Impfstoffe](#))

Seit 05.07.2022 kann in entsprechender epidemiologischer Situation **neu für Personen  $\geq 80$  Jahre** eine weitere Auffrischimpfung (4. Dosis, off-label) gemäss Empfehlung Kap. 3.2 «weitere Auffrischimpfungen» erwogen werden.

### 3.1.2 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 **individuellen** Schutz vor einer milden Infektion (und assoziierte indirekte negative Auswirkungen) erhöhen wollen.

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 ist off-label<sup>2</sup> (siehe [BAG off-label use](#)):

Die Informationspflicht ist einzuhalten und sollte berücksichtigen, dass

- bisher international vorwiegend Comirnaty® für diese Altersgruppe zur Auffrischimpfung eingesetzt wird und Comirnaty® als Impfstoff zur Auffrischimpfung für 12–15-Jährige ohne einschränkende chronische Erkrankung off-label empfohlen wird.
- Die FDA-Notfallzulassung ([Medienmitteilung vom 03.01.21](#)) und [CDC-Empfehlung](#) für Comirnaty® auf nicht-publizierten Sicherheitsdaten zu 6300 12–15-Jährigen aus Israel ergolten, welche keine weiteren Sicherheitsbedenken zeigten.
- International, sowie aus der Schweiz bisher keine neuen Sicherheitsbedenken bezüglich der Auffrischimpfung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter 16–19 Jahre ([Swissmedic](#)) bekannt wurden.
- das Risiko von seltenen schweren unerwünschten Impferscheinungen wie einer Myokarditis allgemein aber auch bei Jugendlichen nach einer 3. Dosis eines mRNA-Impfstoffs eher tiefer liegt als nach der 2. Impfdosis der Grundimmunisierung [1] ([Swissmedic Vigilance-News Edition 28 – Mai 2022](#)).
- 2 Comirnaty-Impfdosen bei 12–15-Jährigen lediglich einen geringen Schutz vor Infektion und milder Erkrankung mit der Omikron-Variante bieten, welcher über die Zeit rasch abnimmt und mit einer Auffrischimpfung ebenfalls nur kurzfristig erhöht werden kann [2, 3].
- das Risiko einer schweren Covid-19 Erkrankung bei grundimmunisierten Jugendlichen sehr gering ist und die Krankheitsverläufe bei einer Omikron-Infektion in der Regel milder sind als bei einer Delta-Infektion ([Wang et al, preprint](#)) resp. häufig asymptomatisch verlaufen ([Fowlkes et al, MMWR Weekly, March 18, 2022](#)).

### 3.1.3 Personen im Alter von 5–11 Jahren

Personen im Alter von 5–11 Jahren wird aktuell keine Auffrischimpfung empfohlen.

Das Risiko einer schweren Covid-19 Erkrankung ist bei geimpften Kindern in dieser Altersgruppe sehr gering und die Krankheitsverläufe bei einer Omikron-Infektion in der Regel mild



(Fowlkes et al, [MMWR Weekly, March 18, 2022](#)). Zwei Dosen des Impfstoffs gegen COVID-19 von Pfizer-BioNTech reduzierten das Risiko einer Ansteckung mit einer in der Regel milden Omikron-Infektion 2-4 Wochen nach Impfung bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren lediglich um knapp 30% [2]. Der Schutz vor Omikron-Infektion durch eine Impfung ist auch in dieser Altersgruppe nicht nur deutlich tiefer als bei einer Delta-Infektion sondern nimmt zudem über die Zeit nach der 2. Impfdosis auch sehr rasch und deutlich ab [2, 3].

### 3.1.4 Schwer immundefiziente Personen

**Schwer immundefizienten Personen  $\geq 12$  Jahre** wird aufgrund der starken Ausbreitung der Omikron Variante nach Gabe von 3 mRNA-Impfdosen zur Grundimmunisierung off-label eine **erste** Auffrischimpfung (4. Dosis) empfohlen. Seit 23.05.2022 kann für schwer immundefiziente Personen  $\geq 12$  Jahren eine weitere Auffrischimpfung (5. Dosis, off-label) gemäss Empfehlung Kap. 3.2 «weitere Auffrischimpfungen» erwogen werden.

Bei schwer immundefizienten Personen wird zur **Auffrischimpfung** mit Comirnaty® und auch mit Spikevax® die gleiche Dosis wie für die Grundimmunisierung (**Comirnaty® 30 µg** bzw. 0.3 ml resp **Spikevax® 100 µg** bzw. 0.5 ml) empfohlen. Dies weil Daten darauf hinweisen, dass die Immunantwort bei schwer immundefizienten Personen nach der Grundimmunisierung vermindert ist [4, 5] und eine Auffrischimpfung mit der höheren Spikevax®-Dosierung 100 µg anstatt 50 µg die Impfantwort in dieser Patientengruppe sehr wahrscheinlich verbessern kann. 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 [6]. 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).

#### 3.1.4.1 Einsatz von monoklonalen Antikörper zur Therapie bei Infektion oder passiven Immunisierung

- 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](#)).
- 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](#)).

## 3.2 Weitere Auffrischimpfungen

Aktuell zeigt sich eine rasche Ausbreitung der beiden Omikron-Sublinien BA.4/BA.5 in Europa und der Schweiz mit einem steilen Anstieg der Fallzahlen und Zunahme der Hospitalisationen. Die Spitalversorgung in der Schweiz ist aktuell weiterhin nicht kritisch, die Hospitalisations- und Todesfallzahlen zeigen derzeit einen Anstieg sind aber weiterhin auf einem tiefen Niveau (Stand 28.06.2022, [BAG-Dashboard](#)).

**In einer epidemiologischen Lage mit hohen täglichen Fallzahlen und hoher Verbreitung des Virus empfehlen EKIF und BAG für schwer immundefiziente Personen  $\geq 12$  Jahren** dann eine **weitere Auffrischimpfung (off-label)**, wenn dadurch gemäss Einschätzung der behandelnden Ärztin/Arzt zumindest für eine kurze Zeit ein Impfschutz gegen schwere Erkrankung für diese Person zu erwarten



ist. Neu empfehlen EKIF und BAG bei hohen Fallzahlen eine weitere Auffrischimpfung ebenfalls **für Personen  $\geq$  80 Jahre** (in Anlehnung an die Begründung der [ECDC](#)), um deren Impfschutz gegen schwere Erkrankung für zumindest eine kurze Zeit zu erhöhen.

Personen  $\geq$  80 Jahre haben aufgrund ihres Alters mit das höchste Risiko schwer an Covid-19 zu erkranken. Zudem zeigen Daten, dass in dieser Altersgruppe der Schutz nach Impfung gegen Hospitalisation und schwere Erkrankung temporär frühstens und am schnellsten nachlässt ( [7], [8], [Grewal et al, preprint](#)). Die Impfung kann diesen Schutz vor schwerer Krankheit und Hospitalisation zumindest kurzfristig erhöhen ([Nordström et al, preprint](#); [UK COVID-19 Vaccine Surveillance Report](#)). Der durch eine weitere Auffrischimpfung erhöhte Schutz vor jeglicher Infektion hingegen ist gering und hält nur für kurze Zeit an ( [9], [7]).

Die Informationspflicht ist einzuhalten und sollte berücksichtigen, dass

- in allen Altersgruppen das Auftreten einer schweren Erkrankung bei vollständig geimpften Personen selten ist ([BAG-Dashboard](#); mehr zu Impfwirksamkeit gegen Omikron-Variante siehe auch Kap. 4.5) und dass die höchsten Raten schwerer Krankheitsverläufe weiterhin bei ungeimpften Personen auftreten.
- es für alle Personen, welche **nicht oder erst unvollständig immunisiert** sind, nach wie vor empfohlen ist, die Covid-19-Impfung gemäss empfohlenem Schema zu beginnen oder zu vervollständigen.
- gemäss aktuellem Wissensstand die klinischen Verläufe einer BA.4/BA.5 Infektion mit denen anderer Omikron-Sublinien vergleichbar sind.
- die beiden Sublinien BA.4/BA.5 ansteckender und Durchbruchinfektionen sowie Omikron-Reinfektionen häufiger sind als bei BA.1 und BA.2 und dass mit den aktuell verfügbaren Impfstoffen lediglich ein geringer Schutz vor SARS CoV-2 Infektion mit Omikron-Varianten und milder Erkrankung möglich ist. Das primäre Ziel der Impfung ist es weiterhin, schwere Infektionen möglichst zu verhindern [10].
- derzeit für die Omikron-Sublinien BA.4 und BA.5 noch keine klinischen Daten zur Impfwirksamkeit zur Verfügung stehen (Zusammenfassung der Daten zu Impfwirksamkeit gegen Omikron-Variante BA.1 und BA.2 siehe Kap. 4.5).
- die wenigen bisher zur Verfügung stehenden Daten zur Verträglichkeit und zu unerwünschten Impferscheinungen (UIE) bei einer weiteren Auffrischimpfung (4. Impfdosis) vergleichbar mit jenen der ersten Auffrischimpfung (3. Impfdosis) sind [11, 12] ([Yechezkel et al, preprint](#)).
- für den Entscheid einer **weiteren** Auffrischimpfung bei schwer immundefizienten Personen (=5. Dosis) zu berücksichtigen ist, 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 [13].

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.

Diese Empfehlung zur weiteren Auffrischimpfung ist **unabhängig** von einer Empfehlung der Auffrischimpfung Herbst 2022, welche derzeit erarbeitet wird. Es ist wahrscheinlich, dass obengenannten Personen eine erneute Impfung im Herbst 2022 empfohlen wird.



### 3.3 Empfohlener Zeitpunkt der Auffrischimpfung

Die Auffrischimpfung wird **frühestens 4 Monate nach der letzten Impfdosis** empfohlen. Eine Auffrischimpfung früher als 6 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung<sup>2</sup> sowie **weitere Auffrischimpfungen erfolgen ausserhalb der Zulassung** durch Swissmedic (off-label). Die Informationspflicht ist einzuhalten. Dabei kommen die üblichen Haftungsregeln<sup>3</sup> zur Anwendung (siehe [BAG off-label use](#)).

Unter Berücksichtigung des **Minimalabstandes von 4 Wochen nach Infektion und 4 Monaten nach letzter Covid-19 Impfung wird eine Auffrischimpfung ebenfalls nach Infektion empfohlen.**

Eine Omikron-Infektion löst sowohl nach abgeschlossener Grundimmunisierung wie auch nach einer vollständigen Impfung nur eine schwache Immunantwort gegen Omikron aus [14]. Zudem sind unabhängig von einer früheren SARS-CoV-2-Infektionsgeschichte die kreuzreaktiven Antikörper gegen Omikron im Vergleich zu anderen Varianten reduziert. Auch die T-Zell-Antwort gegen Omikron ist unabhängig von einer früheren Virusinfektion vermindert [14]. Desweiteren zeigen erste Studien, dass der Schutz gegen eine Infektion mit Omikron nach 3 mRNA-Impfdosen und einer Omikron-Infektion verglichen mit jenem nach 2 mRNA-Impfdosen und einer Omikron-Infektion erhöht ist [15, 16].

### 3.4 Empfohlene Impfstoffe für die Auffrischimpfung gegen Covid-19

**Die Auffrischimpfung gegen Covid-19 wird mit einem mRNA-Impfstoff empfohlen.** Grundsätzlich kann auch der jeweils andere mRNA-Impfstoff (ebenfalls off-label) eingesetzt werden als jener, welcher zur Grundimmunisierung resp. zur ersten Auffrischimpfung eingesetzt wurde. Die Informationspflicht ist einzuhalten. Dabei kommen die üblichen Haftungsregel zur Anwendung (siehe [BAG off-label use](#)). Die derzeit veröffentlichten und zur Verfügung stehenden Daten zu heterologen Covid-19 Auffrischimpfungen zeigen insbesondere die Austauschbarkeit von mRNA-Impfstoffen [6, 17–20]:

- Die Auffrischimpfung gegen Covid-19 erfolgt bei Comirnaty<sup>®</sup> mit der gleichen Dosis wie für die Grundimmunisierung (30 µg bzw. 0.3 ml), für Spikevax<sup>®</sup> wird die 1/2-Dosierung (50 µg bzw. 0.25 ml) resp. bei schwer immundefizientern Personen  $\geq 12$  Jahren die ganze Dosierung (100 µg bzw. 0.5 ml) empfohlen (siehe 3.1.4).
- Personen im Alter von 18–29 Jahren wird unabhängig davon, ob Comirnaty<sup>®</sup> oder Spikevax<sup>®</sup> zur Grundimmunisierung verwendet wurde, die Auffrischimpfung präferenziell mit Comirnaty<sup>®</sup> empfohlen. (analog Kapitel 10.4 der [Impfempfehlung für mRNA-Impfstoffe](#)).
- Für Personen im Alter von 12–17 Jahren wird eine Auffrischimpfung mit Comirnaty<sup>®</sup> empfohlen. Für Jugendliche ohne einschränkende chronische Erkrankung gemäss [BGP-Kategorienliste](#) liegt keine Zulassung von Swissmedic für eine Auffrischimpfung mit Comirnaty<sup>®</sup> < 16 Jahren vor und wird off-label empfohlen.
- Personen, welche eine Dosis des **COVID-19 Vaccine Janssen<sup>®</sup>-Impfstoffs** (oder 1 Dosis Janssen und 1 Dosis mRNA) zur Grundimmunisierung vor mindestens 4 Monaten erhalten haben, wird off-label<sup>4</sup> eine Auffrischimpfung mit einer Dosis eines mRNA-Impfstoffs empfohlen um eine verbesserte Immunreaktion verglichen mit einer Auffrischimpfung mit COVID-19 Vaccine Janssen<sup>®</sup> zu erreichen [6, 21, 22] ([CDC](#) und [CDC, RKI](#)).

<sup>2</sup> *Definition Grundimmunisierung:* 2 Impfdosen oder eine bestätigte Infektion und eine Impfdosis unabhängig von der Reihenfolge unter Berücksichtigung des Minimalabstandes von 4 Wochen

<sup>3</sup> Stützt sich die verantwortliche Fachperson bei der Wahl eines Impfstoffes auf die Impfempfehlungen 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](#))

<sup>4</sup> Vorausgesetzt, die Impfung mit einem mRNA-Impfstoff ist nicht kontraindiziert und wird nicht aus anderen Gründen abgelehnt





- Personen ab 18 Jahren, die sich aus medizinischen Gründen nicht mit einem mRNA-Impfstoff impfen lassen können oder die mRNA-Impfstoffe ablehnen, kann als **heterologe Auffrischimpfung eine Dosis COVID-19 Vaccine Janssen® oder Nuvaxovid® (Novavax)** frühestens 4 Monate nach der letzten Covid-19 Impfdosis verabreicht werden. Diese Anwendung ist ebenfalls ausserhalb der Zulassung (off-label).
- 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](#)).

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

Die Angaben zur Immunogenität 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 [23, 24]. 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® [25, 26].

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 [27] (Beobachtungszeitraum bis 6 Monate nach Dosis 2). In der Altersgruppe  $\geq 65$  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 [28]. 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 [27]. Eine ähnliche Abnahme der humoralen Immunität über die Zeit wird ebenfalls bei mit Spikevax® geimpften Erwachsenen beobachtet [25, 29], 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 [25, 27].

*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 [25].

### 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 [30].



Gegenüber der SARS-CoV-2 Alpha-Variante liegt die Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung bis 6 Monate nach Dosis 2 für Personen  $\geq 12$  Jahre weiterhin sehr hoch bei 95.7 % (74-100).

In der nun geöffneten Phase-III Studie von Spikevax<sup>®</sup> 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 [31].

#### 4.2.2 Beobachtungsstudien mit Comirnaty<sup>®</sup>

Es stehen aktuell Daten aus mehreren Beobachtungsstudien zum Comirnaty<sup>®</sup>-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<sup>®</sup> 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 [32] ( $\geq 18$  Jahre: USA: [28]; Israel: [33]; Bericht von [Public Health England](#) 09.09.21/ USA: [Tenforde et al.](#), [34]; 12–17/18 Jahre: [35, 36], [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  $\geq 80$  Jahre:** Gemäss Daten aus UK (Bericht von [Public Health England](#) vom 09.09.21, jedoch nicht in der entsprechenden wissenschaftlichen Publikation [32] 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 ([33], 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 [34]. Die UK-Studie [32] 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 [32] 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 [37] 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 [32, 34, 38]([Puranik et al.](#), preprint).

Für Jugendliche im Alter von 12–18 Jahren konnte durch eine in den USA durchgeführten Fallkontrollstudie ([35], 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 [28, 32, 33, 39–41], [CDC](#). Eine Studie aus Schweden schätzt zudem für Comirnaty 7 Monate nach vollständiger Impfung die Wirksamkeit vor symptomatischer Infektion auf 23% [37]. 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 [36].

Der **Schutz vor Transmission** und deren Abnahme über die Zeit wird in einer Studie aus England beschrieben [42]. 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 Grundimmunisierung 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 [34] 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 [32, 39–41, 43]. 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 [37].



### 4.3 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 auch in der Schweizer Bevölkerung verbreitet. Die Omikron-Varianten weisen eine deutlich bessere Übertragbarkeit gegenüber früheren Varianten (UKHSA, Lyngse et al, preprint) auf, sind aber andererseits im Vergleich zur Delta-Variante mit einer tieferen Krankheitslast, resp. Risiko einer Hospitalisierung assoziiert (Wang et al, preprint).

Das Risiko für eine Hospitalisierung ist bei geimpften Personen nochmals geringer als bei ungeimpften [44], vor allem nach Erhalt der Auffrischimpfung (Booster). 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 [45], (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 [46]. 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.

Die beiden Omikron Sublinien BA.4/BA.5 sind, nach Südafrika und Portugal, seit Ende Juni 22 auch in Europa und der Schweiz dominant (BAG-interne Daten, cov-spectrum.org) und haben die bisher vorherrschende Sublinie BA.2 verdrängt.

Laboruntersuchungen deuten darauf hin, dass Infektionen mit BA.4/BA.5 sowohl einer durch Impfung (Tuekprakhon et al, preprint) als auch einer durch die BA.1-Infektion induzierten Immunantwort (Kahn et al, Cao et al, beide preprint) eher entkommen als die Unterlinien BA.1 und BA.2. Eine Infektion mit Omikron BA.1 und auch eine vollständige Impfung sowie Infektion mit Omikron BA.1 nach Impfung [16] schützen nur ungenügend vor einer Omikron-(Re)-Infektion mit diesen Sublinien (Hachmann et al, preprint). Die beiden Sublinien BA.4/BA.5 scheinen somit ansteckender und Durchbruchinfektionen sowie Omikron-Reinfektionen häufiger zu sein als bei BA.1 und BA.2. Derzeit stehen für die Omikron-Sublinien BA.4 und BA.5 aber noch keine klinischen Daten zur Impfwirksamkeit zur Verfügung und die hier zusammengefassten Daten zur Impfwirksamkeit bezieht sich auf die vorgängigen Omikronvarianten.

#### 4.3.1 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, preprint), [45, 47]. 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, preprint). 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 [48]. 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 verschiedenen Studien bestätigt ([22, 49], [Basile et al, preprint.](#)). 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, preprint.](#)).

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) [22].

#### **4.3.2 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 [32, 50] ([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).

#### **4.3.3 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 spielt [32] [51].

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 [52].

Mit einer Auffrischimpfung lässt sich jedoch der Schutz vor Hospitalisation und schwerer Erkrankung durch eine Omikroninfektion wieder verbessern [50]. 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 %. [Eine Fall-Kontroll-Studie \[53\] deutet darauf hin, dass sich in den ersten drei Monaten nach der dritten Impfung mit Comirnaty® ein hoher Schutz vor Hospitalisation und Notfallzuweisungen aufgrund einer Infektion durch die Delta- und Omikron-Variante zeigt. Nach diesem Zeitintervall nahm der Schutz vor SARS-CoV-2-Erkrankungen durch die Omikron-Variante, einschliesslich Hospitalisationen ab.](#) Daten aus den UK ([UKSHA report, May 12 2022](#)) sowie einer Studie von Kirsebom et al [54] zeigen, dass die Wirksamkeit gegen Hospitalisation bei Erwachsenen 2-9 Wochen nach der ersten mRNA-Auffrischimpfung für beide Omikron-Subvarianten (BA.1 und BA.2) ähnlich hoch ist und um die 70-80% liegt. Zum selben Schluss kommt auch eine kürzlich erschienene preprint-Studie aus Katar [55], 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.

#### 4.3.4 Daten zum Schutz nach weiteren Auffrischimpfungen

Daten aus Ländern, welche gewissen Personen bereits im Winter 2021/2022 eine zweite Auffrischimpfung verabreicht haben, zeigen, dass sich mit der zweiten Auffrischimpfung (4. Impfung) bei Gesundheitspersonal [7] in Labortests eine gute neutralisierende Antikörperantwort erreichen lässt. Die Erhöhung des Schutzes gegen symptomatische Infektionen fällt gemäss ersten Studien aber gering aus [9, 11]. Erste Daten zeigen auch, dass der unvollständige Schutz gegenüber symptomatischer Infektion nach der 2. Auffrischimpfung schneller abnimmt als nach der ersten Auffrischimpfung, während der Schutz vor schwerer Erkrankung bis mindestens 10 Wochen nach der zweiten Auffrischimpfung anhält [9]. Die bisher zur Verfügung stehenden Daten zur Verträglichkeit und zu unerwünschten Impferscheinungen (UIE) bei einer zweiten Auffrischimpfung (4. Impfdosis) sind vergleichbar mit jenen zur ersten Auffrischimpfung (3. Impfdosis) [11, 12] ([Yechezkel et al, preprint](#)). Bei Personen ≥ 60 Jahren lässt sich durch eine erneute Auffrischimpfung der Impfschutz gegen schwere und tödliche Covid-19 Infektion [8, 11, 56] ([Grewal et al, preprint](#)) und Mortalität mindestens kurzfristig wieder erhöhen ([Nordström et al, preprint](#)). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mindestens drei Immunereignisse erforderlich sind, um einen angemessenen Schutz gegen eine Covid-19 Infektion mit Omikron zu erlangen ( [57]; [Bruel et al, preprint](#); [Carazo et al, preprint](#)). In vulnerablen Population kann ein viertes Ereignis den Schutz gegen schwere Verläufe erhöhen.

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



#### 4.4 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 [58]. 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 [59]. 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, preprint](#)).

### 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  $\geq 12$  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 [60].

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 [60].

#### 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  $\geq 60$  Jahre eine Auffrischimpfung mit Comirnaty® erhalten [61]. 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 [62], 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  $\geq 18$  Jahren durchgeführt. 171 Teilnehmer, welche mit 2 Impfdosen der 100  $\mu\text{g}$ -Dosierung grundimmunisiert wurden, erhielten  $\geq 6$  Monate nach Dosis 2 eine Auffrischimpfung mit der halben Dosis (50  $\mu\text{g}$ ) ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21).

### 6.1 Immunogenität (Spikevax®)

In der Phase 2-Studie konnte für Erwachsene  $\geq 18$  Jahre (N=149, davon  $\geq 65$  Jahre: 37) gezeigt werden, dass ein Monat nach der Auffrischimpfung (50  $\mu\text{g}$ ) 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  $\geq 65$  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<sup>®</sup>)

In der Phase-2 Studie wurden UIE bei 171 Teilnehmern im Alter  $\geq 18$  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<sup>®</sup>)

Daten zur Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Spikevax<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> und Spikevax<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 [61] 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 [63]. 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 [32]. 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 [64].

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, preprint). 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<sup>®</sup>, Comirnaty<sup>®</sup> oder Covid-19 Vaccine Janssen<sup>®</sup> nach einer Grundimmunisierung mit Spikevax<sup>®</sup>, Comirnaty<sup>®</sup> und Covid-19 Vaccine Janssen<sup>®</sup> untersucht [6] dies mit ca. 50 Teilnehmer pro Kombination (insgesamt 9). Die Daten weisen darauf hin, dass eine homologe wie heterologe Auffrischimpfung mit Spikevax<sup>®</sup>, Comirnaty<sup>®</sup> und Covid-19 Vaccine Janssen<sup>®</sup> gut verträglich und immunogen ist. Die Auffrischimpfung mit Comirnaty<sup>®</sup> scheint homolog wie heterolog weniger reaktogen zu sein wie mit Spikevax<sup>®</sup>, 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 Kuehn BM. Myocarditis Adverse Event Less Common After COVID-19 Vaccine Booster. *JAMA* 2022;327(14):1324. 10.1001/jama.2022.4582.
- 2 Fleming-Dutra KE, Britton A, Shang N, Derado G, Link-Gelles R, Accorsi EK et al. Association of Prior BNT162b2 COVID-19 Vaccination With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents During Omicron Predominance. *JAMA* 2022;327(22):2210–9. 10.1001/jama.2022.7493.
- 3 Dorabawila V, Hoefer D, Bauer UE, Bassett MT, Lutterloh E, Rosenberg ES. Risk of Infection and Hospitalization Among Vaccinated and Unvaccinated Children and Adolescents in New York After the Emergence of the Omicron Variant. *JAMA* 2022;327(22):2242–4. 10.1001/jama.2022.7319.
- 4 Schietzel S, Anderegg M, Limacher A, Born A, Horn MP, Maurer B et al. Humoral and cellular immune responses on SARS-CoV-2 vaccines in patients with anti-CD20 therapies: a systematic review and meta-analysis of 1342 patients. *RMD Open* 2022;8(1). 10.1136/rmdopen-2021-002036.
- 5 Galmiche S, Luong Nguyen LB, Tartour E, Lamballerie X de, Wittkop L, Loubet P et al. Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022;28(2):163–77. 10.1016/j.cmi.2021.09.036.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. Short term, relative effectiveness of four doses versus three doses of BNT162b2 vaccine in people aged 60 years and older in Israel: retrospective, test negative, case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2022;377. 10.1136/bmj-2022-071113.
- 10 Offit PA. Covid-19 Boosters — Where from Here? *New England Journal of Medicine* 2022;386(17):1661–2. 10.1056/NEJMe2203329.
- 11 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. 10.1056/NEJMc2202542.
- 12 Munro APS, Feng S, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G et al. Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial. *The Lancet. Infectious diseases*. 10.1016/S1473-3099(22)00271-7.
- 13 Manothummetha K, Chuleerarux N, Sanguankeo A, Kates OS, Hirankarn N, Thongkam A et al. Immunogenicity and Risk Factors Associated With Poor Humoral Immune Response of SARS-CoV-2 Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA network open* 2022;5(4):e226822. 10.1001/jamanetworkopen.2022.6822.
- 14 Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Otter AD, Lin K-M, Muñoz Sandoval D et al. Immune boosting by B.1.1.529 (Omicron) depends on previous SARS-CoV-2 exposure. *Science* 2022:eabq1841. 10.1126/science.abq1841.
- 15 Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, AIMukdad S, Yassine HM, Al-Khatib HA et al. Effect of mRNA Vaccine Boosters against SARS-CoV-2 Omicron Infection in Qatar. *The New England journal of medicine* 2022;386(19):1804–16. 10.1056/NEJMoa2200797.
- 16 Quandt Jasmin, Muik Alexander, Salisch Nadine, Lui Bonny Gaby, Lutz Sebastian, Krüger Kimberly et al. Omicron BA.1 breakthrough infection drives cross-variant neutralization and memory B cell formation against conserved epitopes. *Science immunology*;0(0):eabq2427. 10.1126/sciimmunol.abq2427.
- 17 Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1



- nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* (London, England) 2021;398(10318):2258–76. 10.1016/S0140-6736(21)02717-3.
- 18 Tan SHX, Pung R, Wang L-F, Lye DC, Ong B, Cook AR et al. Association of Homologous and Heterologous Vaccine Boosters With COVID-19 Incidence and Severity in Singapore. *JAMA* 2022;327(12):1181–2. 10.1001/jama.2022.1922.
  - 19 Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *The Lancet* 2022;399(10319):36–49. 10.1016/S0140-6736(21)02718-5.
  - 20 Mayr FB, Talisa VB, Shaikh O, Yende S, Butt AA. Effectiveness of Homologous or Heterologous Covid-19 Boosters in Veterans. *New England Journal of Medicine* 2022;386(14):1375–7. 10.1056/NEJMc2200415.
  - 21 Kuehn BM. mRNA Booster Improves a COVID-19 Vaccine's Effectiveness. *JAMA* 2022;327(18):1749. 10.1001/jama.2022.6891.
  - 22 Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, Lam EC, Nitido AD, Sheehan ML et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell* 2022;185(3):457-466.e4. 10.1016/j.cell.2021.12.033.
  - 23 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.
  - 24 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.
  - 25 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.
  - 26 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.
  - 27 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.
  - 28 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.
  - 29 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.
  - 30 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.
  - 31 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.
  - 32 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.
  - 33 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.
  - 34 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.



- 35 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.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 Young-Xu Y, Zwain GM, Powell EI, Smith J. Estimated Effectiveness of COVID-19 Messenger RNA Vaccination Against SARS-CoV-2 Infection Among Older Male Veterans Health Administration Enrollees, January to September 2021. *JAMA network open* 2021;4(12):e2138975. 10.1001/jamanetworkopen.2021.38975.
- 41 Mallapaty S, Callaway E, Kozlov M, Ledford H, Pickrell J, van Noorden R. How COVID vaccines shaped 2021 in eight powerful charts. *Nature* 2021;600(7890):580–3. 10.1038/d41586-021-03686-x.
- 42 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.
- 43 Bruxvoort KJ, Sy LS, Qian L, Ackerson BK, Luo Y, Lee GS et al. Effectiveness of mRNA-1273 against delta, mu, and other emerging variants of SARS-CoV-2: test negative case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2021;375:e068848. 10.1136/bmj-2021-068848.
- 44 Šmíd M, Berec L, Přibylková 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.
- 45 Rössler A, Riepler L, Bante D, Laer D von, Kimpel J. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization in Serum from Vaccinated and Convalescent Persons. *The New England journal of medicine* 2022;386(7):698–700. 10.1056/NEJMc2119236.
- 46 Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, Gottberg A von, Cohen C, Groome MJ et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science* 2022;376(6593):eabn4947. 10.1126/science.abn4947.
- 47 Cele S, Jackson L, Khoury DS, Khan K, Moyo-Gwete T, Tegally H et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature* 2022;602(7898):654–6. 10.1038/s41586-021-04387-1.
- 48 Gruell H, Vanshylla K, Tober-Lau P, Hillus D, Schommers P, Lehmann C et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature medicine* 2022;28(3):477–80. 10.1038/s41591-021-01676-0.
- 49 Nemet I, Kliker L, Lustig Y, Zuckerman N, Erster O, Cohen C et al. Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection. *The New England journal of medicine* 2022;386(5):492–4. 10.1056/NEJMc2119358.
- 50 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.
- 51 Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, Baguma R, Benede N, Suzuki A et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature* 2022;603(7901):488–92. 10.1038/s41586-022-04460-3.
- 52 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.



- 53 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.
- 54 Kirsebom FCM, Andrews N, Stowe J, Toffa S, Sachdeva R, Gallagher E et al. COVID-19 vaccine effectiveness against the omicron (BA.2) variant in England. *The Lancet. Infectious diseases* 2022. 10.1016/S1473-3099(22)00309-7.
- 55 Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P, Yassine HM et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *Nature communications* 2022;13(1):3082. 10.1038/s41467-022-30895-3.
- 56 Muhsen K, Maimon N, Mizrahi AY, Boltyansky B, Bodenheimer O, Diamant ZH et al. Association of Receipt of the Fourth BNT162b2 Dose With Omicron Infection and COVID-19 Hospitalizations Among Residents of Long-term Care Facilities. *JAMA internal medicine* 2022. 10.1001/jamainternmed.2022.2658.
- 57 Wratil PR, Stern M, Priller A, Willmann A, Almanzar G, Vogel E et al. Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. *Nature medicine* 2022;28(3):496–503. 10.1038/s41591-022-01715-4.
- 58 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.
- 59 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.
- 60 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.
- 61 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.
- 62 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.
- 63 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.
- 64 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.