

Anhang 4: Wirksamkeit der Impfstoffe

Anhang 4.1 Virusvarianten

Seit Beginn der Pandemie hat das SARS-CoV-2 Virus mehrfach mutiert und die so entstandenen Varianten und Subvarianten haben zu mehreren Ausbruchswellen geführt. Die WHO hat die Omikron-Variante (B.1.1.529) Ende 2021 als besorgniserregend eingestuft (VoC WHO), und seither hat sich diese sehr rasch auch in der Schweizer Bevölkerung verbreitet und neue Subvarianten mit Wachstumsvorteilen sind aufgetreten. Die Omikron-Variante weist eine deutlich bessere Übertragbarkeit gegenüber früheren Varianten auf ([1]; UKHSA), ist aber andererseits im Vergleich zur Delta-Variante mit einer tieferen Krankheitslast, resp. tieferem Risiko eines schweren Krankheitsverlaufes assoziiert (Wang et al., preprint, Davies et al., preprint, Wolter et al., preprint).

Die Omikron-Subvariante BA.5 ist seit Ende Juni 2022 auch in der Schweiz dominant (CovSPECTRUM), dies analog zur globalen Situation (WHO Covid-19 Weekly Epidemiological Update – 27.07.2022). Sie **hat** die davor vorherrschende Subvariante BA.2 verdrängt.

Anhang 4.2 Daten zur Impfwirksamkeit **der mRNA-Impfstoffe**

Seit Ende 2020 stehen in der Schweiz Impfstoffe gegen Covid-19 zur Bekämpfung der Pandemie zur Verfügung. Die verwendeten mRNA-Impfstoffe zeigten generell eine sehr hohe Wirksamkeit gegen das ursprüngliche Virus SARS-CoV-2 (Wuhan). Bei der Delta- und vor allem den Omikron-Varianten zeigen **diese** Impfstoffe eine im Vergleich zum ursprünglichen Virus reduzierte Wirksamkeit. Auf individueller Ebene minimiert die Covid-19-Impfung aber weiterhin nachweislich das Risiko, schwer an Covid-19 zu erkranken oder sogar zu versterben, auch für die derzeit dominanten Virus-Varianten. Bei den neu entwickelten BA.1-angepassten, bivalenten mRNA-Impfstoffen wird ein leicht besserer Schutz vor milder symptomatischer Infektion erwartet, da hier der «Mismatch» zwischen Impf- und zirkulierender Variante etwas geringer ist als bei den monovalenten Impfstoffen. Inwiefern sich die Ausbreitung neuer Varianten auf die Impfpfempfehlungen auswirkt, beschreibt Kapitel 3.1 der Impfpfempfehlung für die Covid-19-Impfung im Herbst 2022.

Angaben zur Wirksamkeit der Impfstoffe in den Zulassungsstudien finden sich in der entsprechenden Fachinformation. Im Folgenden wird die Wirksamkeit der Impfung gegenüber den **Omikron Varianten** dargelegt.



Anhang 4.2.1 Neutralisierende Antikörper nach mRNA-Impfung

Nach der Impfung (Grundimmunisierung + Auffrischimpfung) mit einem **monovalenten mRNA-Impfstoff** sind die Titer neutralisierender Antikörper gegen die Omikron-Subvarianten BA.1/BA.2 ca. 5x tiefer als gegen die früheren Varianten ([2–4], [Basile et al., preprint](#), [Doria-Rose et al., preprint](#)). Die tieferen Titer resultieren aus dem Mismatch zwischen dem in der Impfung enthaltenen Virusstamm und der zirkulierenden Variante.

Laboruntersuchungen deuten darauf hin, dass die **Subvarianten BA.4/BA.5** durch Antikörper gegen den ursprünglichen Impfstamm (Wuhan) schlechter neutralisiert werden als BA.1/BA.2 [5–8] und deshalb dieser Immunantwort eher entkommen können (immune escape). Die BA.4/BA.5-Neutralisation ist ebenfalls vermindert bei Personen, die Antikörper auf Grund einer durchgemachten BA.1 Infektion haben [6, 7].

In der Zulassungsstudie hat der **bivalente Impfstoff** von Moderna (*Spikevax® Bivalent Original/Omicron BA.1*) zu höheren Titern neutralisierender Antikörper gegen Omikron geführt als der monovalente Impfstoff. Die erhöhten Titer wurden gegen die Subvariante BA.1 gemessen, gegen BA.4/BA.5 scheint der Anstieg weniger deutlich (aufgrund des Mismatch). Die Antikörper-Titer wurden 28 Tage nach der 2. Auffrischimpfung (4. Dosis) gemessen und verglichen wurden die geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT). Dadurch erfüllt der bivalente Impfstoff die Kriterien für Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem monovalenten Impfstoff, und wurde von Swissmedic befristet zugelassen. Ähnliche Resultate wurden in der Zulassungsstudie auch für den bivalenten Impfstoff von Pfizer/BioNTech (*Comirnaty® Bivalent Original/Omicron BA.1*) gezeigt. Im Vergleich zu den monovalenten Impfstoffen waren die geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) neutralisierender Antikörper gegen BA.1 erhöht, und die Kriterien für Nicht-Unterlegenheit wurden dadurch erfüllt.

Die in diesem Kapitel aufgeführten Daten beziehen sich nur auf neutralisierende Antikörper und müssen klar von den teilweise noch ausstehenden klinischen Daten zum Auftreten schwerer Infektionen inkl. Hospitalisationen abgegrenzt werden, da beim Schutz vor schweren Verläufen inkl. Hospitalisationen die zelluläre Immunantwort eine wichtige Rolle spielt.

Anhang 4.2.2 Schutz vor symptomatischer Infektion und Transmission durch mRNA-Impfstoffe

Die Evidenz zu den Omikron-Subvarianten **BA.1/BA.2** zeigt, dass der Impfschutz durch die **monovalenten Impfstoffe** vor jeglicher symptomatischer Omikron-Infektion schlechter ist als bei der Delta-Variante. Der Impfschutz nahm 2-3 Monate nach abgeschlossener Grundimmunisierung ab ([10, 11], [Holm Hansen et al., preprint](#)). Mit einer Auffrischimpfung lässt sich der Schutz vor jeglicher symptomatischer Infektion mit Omikron BA.1/BA.2 zumindest für kurze Zeit wieder auf ca. 70–75% erhöhen. Anfang 2022 nahm der Impfschutz vor einer symptomatischen Infektion 8–10 Wochen nach der Auffrischimpfung auf 50% ab, welcher nach 4–5 Monaten auf deutlich unter 50% sank ([UK COVID-19 vaccine surveillance report](#)). Daten aus Singapur weisen darauf hin, dass > 5 Monate nach der ersten Auffrischimpfung kaum mehr ein Schutz vor symptomatischer Infektion vorhanden ist [12]. Bei besonders gefährdeten Personen (BGP) kann dieser Schutz weniger gut sein und je nach Risikofaktor, z. B. mit zunehmendem Alter, schneller wieder abnehmen.

Die aktuellen Daten zeigen, dass der Schutz vor milden Infektionen nach der **zweiten Auffrischimpfung** für alle Altersgruppen nur sehr gering und kurz anhaltend ist: Das Risiko einer Infektion war am Ende des beobachteten Zeitraums (bis zu 10 Wochen) gegenüber Personen, welche nur eine Auffrischimpfung erhalten hatten, nur um ca. 20–30% vermindert ([13–19]; [Breznik et al., preprint](#)). 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 inkl. Hospitalisation bis mindestens 10 Wochen nach der zweiten Auffrischimpfung anhält (siehe Anhang 4.2.3 weiter unten) [20]. Daten zu einem längeren Zeitraum stehen noch aus. Auch die Transmission (Übertragung) des Virus auf andere Personen konnte durch eine zweite Auffrischimpfung kaum verhindert werden.



Erste Daten zu den Subvarianten **BA.4/BA.5** deuten auf einen gegenüber BA.2 reduzierten Schutz der Impfung vor Durchbruchinfektionen mit BA.4/BA.5 hin ([Lewnard et al., preprint](#); [Kislaya et al., preprint](#)). Klinische Daten aus Dänemark hingegen lassen auf eine ähnliche Impfwirksamkeit gegen Infektionen mit BA.5 im Vergleich zu BA.2 schliessen ([Hansen et al., preprint](#)), das Risiko einer Re-Infektion mit BA.5 scheint jedoch auch hier höher zu sein als mit BA.2.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass bei den Omikron-Subvarianten kein relevanter Schutz vor milden symptomatischen Infektionen sowie Virus-Transmission durch die Impfung mit monovalenten mRNA-Impfstoffen besteht ([10, 21]).

Zum aktuellen Zeitpunkt sind noch keine Daten zum Schutz vor symptomatischer Infektion und Transmission für die adaptierten, **bivalenten Impfstoffe** (BA.1/Wuhan) verfügbar. In Kapitel 3.1 der Impfpfempfehlung Herbst 2022 wird die Wirksamkeit vor symptomatischen Infektionen auf Grundlage der Daten zu den neutralisierenden Antikörpern eingeschätzt.

Anhang 4.2.3 Schutz vor schwerer Erkrankung inkl. Hospitalisation und Tod durch mRNA-Impfstoffe

Die Wirksamkeit der monovalenten mRNA-Impfstoffe vor schwerer Erkrankung inkl. Hospitalisation ist wie bei anderen Varianten auch bei Omikron deutlich höher als gegen symptomatische Infektionen, da die zelluläre Immunantwort beim Schutz vor schwerer Erkrankung eine wichtigere Rolle als die humorale Antwort alleine spielt, und die zelluläre Immunantwort weniger variantenspezifisch ist [10, 22, 23].

Zum aktuellen Zeitpunkt sind noch keine Daten zum Schutz vor schwerer Erkrankung inkl. Hospitalisation oder Tod für die adaptierten, bivalenten Impfstoffe (BA.1/Wuhan) verfügbar (bisher sind nur Daten zu neutralisierenden Antikörpern vorhanden, siehe Anhang 4.2.1 oben).

Die verfügbaren Daten zu den Subvarianten **BA.1/BA.2** zeigen, dass der Impfschutz gegen Hospitalisationen nach abgeschlossener Grundimmunisierung tiefer ist als bei vorangehenden Varianten (70% vs. 93% bei Delta, [24]). Vor allem bei älteren Personen wurden in einer Studie aus Südafrika noch tiefere Werte (67% bei 60–69-Jährigen; 59% bei 70–79-Jährigen im Vergleich zu 75–92% bei < 50-Jährigen) beobachtet [24]. Eine Auffrischimpfung verbesserte den Schutz vor schwerer Erkrankung inkl. Hospitalisation durch eine Omikron BA.1/BA.2-Infektion wieder [11]. Verschiedene Studien während der Dominanz der Omikron-Variante BA.1 ([MMWR Report Feb 18, 2022](#)) zeigten bei Erwachsenen in den ersten zwei Monaten nach der ersten Auffrischimpfung eine Wirksamkeit gegen Hospitalisation von 91%, welche nach 3-4 Monaten noch bei 70-80% lag ([25–27], [UKSHA report, May 12 2022](#)). Diese Studien zeigten einen vergleichbaren Impfschutz gegen Hospitalisationen für BA.2 wie BA.1 [27]. Erste Daten über einen längeren Beobachtungszeitraum aus Singapur zeigen, dass Schutz vor schweren Erkrankungen inkl. Hospitalisationen auch 5–6 Monate nach einer Auffrischimpfung mit einem mRNA Impfstoff noch bei 87% liegt [12].

Diese Verbesserung des Schutzes durch eine Auffrischimpfung konnte auch bei **älteren Personen** gezeigt werden: Der Schutz vor Hospitalisation liess sich bei älteren Menschen wiederherstellen und zeigte > 10 Wochen nach der ersten Auffrischimpfung eine Wirksamkeit von 85-89% ([28]; [MMWR Report Mar 25, 2022](#), [Baum et al., preprint](#), [UKHSA publications](#), [UKHSA publications](#)). Mehr als drei Monate nach der ersten Auffrischimpfung nahm der Schutz vor Covid-19-Erkrankungen durch die Omikron-Variante, einschliesslich dem Schutz vor Hospitalisationen, bei dieser Altersgruppe jedoch wieder auf 55% ab (siehe Anhang 4.2.4) [25].

Die bisher verfügbaren Daten zeigen, dass eine **zweite Auffrischimpfung** bei Personen über 60 Jahren den Schutz gegen schwere und tödliche Covid-19 Erkrankungen, welcher wie oben beschrieben nach der ersten Auffrischimpfung - insbesondere gegenüber neuen Virusvarianten wie Omikron - mit der Zeit abnimmt, wieder erhöhen kann und dieser verbesserte Schutz während des beobachteten Zeitraums (max. 10 Wochen, Daten für längere Beobachtungszeiträume werden folgen) erhalten bleibt ([14–17, 29]; [Gazit et al., preprint](#)). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine weitere Auffrischimpfung den Schutz gegen schwere Verläufe inkl. Hospitalisation bei der vulnerablen Population erhöht.



Omikron-Subvarianten BA.4/BA.5: Erste Studiendaten aus Südafrika und den USA zu den **monovalenten Impfstoffen** zeigen, dass die Impfung auch bei diesen neuen Subvarianten gegen schwere Verläufe inkl. Hospitalisation schützt (Davies et al., preprint, Lewnard et al., preprint). **Dieser Schutz scheint mindestens für ein paar Monate erhalten zu bleiben ([30, 31]; UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Reports; Kirsebom et al., preprint).** Daten über einen längeren Beobachtungszeitraum sind **noch ausstehend.** In diesen beiden Studien ist der Impfschutz gegen BA.4/BA.5 nach abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung vergleichbar mit dem Impfschutz gegen BA.1/BA.2 (83% Wirksamkeit gegen schwere Verläufe inkl. Hospitalisationen oder Tod). Zwei Studien aus Dänemark und Portugal zeigen ebenfalls einen weiterhin substantiellen Impfschutz gegen Hospitalisationen, jedoch ist der Schutz im Vergleich zu BA.2 leicht reduziert: Kislaya et al. stellen einen Impfschutz von 77% gegen Hospitalisationen und 88% gegen Todesfälle bei BA.4/BA.5 fest (Wirksamkeit gegenüber BA.2: 93% resp. 94%) (Kislaya et al., preprint, Hansen et al, preprint). **Eine Kohortenstudie aus Portugal zeigt, dass der Schutz vor schwerer Erkrankung inkl. Hospitalisation durch BA.4/5 bei Personen über 80 Jahren nach einer weiteren Auffrischimpfung bei 81% liegt [30].**

Es ist wichtig hervorzuheben, dass internationale Daten aufgrund unterschiedlicher Demographien, Infektionsgeschehen und Durchimpfungsraten nicht ohne weiteres auf die Schweiz übertragen.

Anhang 4.2.4 Schutzdauer und «Waning Immunity» bei mRNA-Impfstoffen

Wie vorgängig bereits erläutert, zeigte sich nach einer vorübergehend hohen Wirksamkeit nach Grundimmunisierung mit monovalenten RNA-Impfstoffen in mehreren Studien eine Abnahme des Impfschutzes über die Zeit, vor allem gegenüber symptomatischer Infektion und Transmission und weniger gegen schwere Verläufe inkl. Hospitalisation und Tod (UK COVID-19 vaccine surveillance report). Diese «waning immunity» wurde auch nach der ersten Auffrischimpfung beobachtet (MMWR Report Feb 18, 2022 [25]).

Die gemessenen Antikörper Titer (IgG) gegen das Spike-Protein nahmen in allen Alterskategorien in den ersten 6 Monaten nach 2 Impfdosen eines monovalenten mRNA-Impfstoffes deutlich ab [32–34]. Diese Abnahme wurde bei allen bekannten Virusvarianten beobachtet. Der Peak der Antikörpertiter wurde 2-4 Wochen nach der 2. Dosis erreicht [21, 23]. 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 niedriger ist als bei jüngeren Altersgruppen [35]. Die Abnahme der IgG-Titer gegen das Spike-Protein wurde in ersten Studien auch für die Omikron-Varianten festgestellt ([4], Wilhelm et al., preprint).

Erste Studien zur Kinetik der zellulären Immunantwort nach vollständiger Impfung deuten auf einen im Gegensatz zur humoralen Immunantwort länger andauernden und auch gegen Omikron gut konservierten Schutz hin [23]. So wurde keine Abnahme der zellulären Antworten nach 2 Dosen eines mRNA-Impfstoffes bei CD4- und CD8- positiven T-Zellen 6 und 8 Monate nach Dosis 1 beobachtet [33]. Gute T-Zell-Antworten gegen Omikron konnten auch in Personen festgestellt werden, bei welchen keine oder kaum neutralisierende Antikörper gemessen wurden [36]. Der Schutz vor schwerer Erkrankung ist T-Zell-vermittelt und somit langanhaltender und weniger variantenspezifisch als die humorale Immunantwort (UKHSA report, May 12 2022).

Zur Schutzdauer der bivalenten mRNA-Impfstoffe sind zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Daten vorhanden.



Anhang 4.2.5 mRNA-Impfung und Post-Covid-19-Erkrankung / Long Covid

Einige Personen zeigen nach einer Covid-19 Erkrankung länger andauernde, einschränkende Symptome. Diese werden je nach Definition als Post-Covid-19 Erkrankung (WHO Clinical Case Definition 06.10.21) oder Long Covid bezeichnet. Allgemein steigen Wahrscheinlichkeit, Schweregrad und Dauer einer Post-Covid-19 Erkrankung mit dem Schweregrad der durchgemachten Covid-19-Erkrankung (Hanson et al, preprint).

Studien zur Risikoreduktion durch Covid-19 Impfungen zeigten mehrheitlich, dass nach einer Covid-19 Erkrankung zuvor geimpfte Personen signifikant seltener und im Median weniger lang Post-Covid-19 bzw. Long Covid Symptome aufwiesen als ungeimpfte Personen (UKHSA Rapid Evidence Briefing - Februar 2022; Brannock et al., preprint). Es gibt zum aktuellen Zeitpunkt keine Anzeichen, dass eine Covid-19-Impfung Long Covid-artige Symptome auslösen könnte.

Erste Daten weisen darauf hin, dass das Risiko einer Post-Covid-19-Erkrankung nach einer Infektion mit der Omikron Variante im Vergleich zu vorangehenden Varianten tiefer ist (Ballouz et al., preprint; Kahlert et al., preprint). Weitere Daten sind notwendig, um das Risiko abschliessend vergleichen zu können.

Anhang 4.3 Impfschutz durch den Protein-Impfstoff *Nuvaxovid*[®]

Der Protein-Impfstoff von Novavax hat sich in den Zulassungsstudien als sicher und wirksam erwiesen (Fachinformation). Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studien waren die Varianten Alpha und Beta dominant. In diesen Studien zeigt sich analog zu den mRNA-Impfstoffen, dass der Schutz vor schwerer Infektion deutlich höher ist als der Schutz vor einer symptomatischen Infektion: Bei den insgesamt über 47'600 Teilnehmerinnen und Teilnehmern (welche mehrheitlich, ca. 60%, *Nuvaxovid*[®] erhielten, der Rest erhielt Placebo) wurden nur 20 Fälle einer schweren Covid-19 Erkrankung berichtet, alle in der Placebo-Gruppe. Die rein rechnerische Wirksamkeit von bis zu 100% weist auf einen klaren Nutzen von *Nuvaxovid*[®] zum Schutz vor schweren Covid-19 Erkrankungen hin. Erste Daten aus einer Studie mit nur 66 Teilnehmern zum zellulären Impfschutz zeigen, dass nach 2 Dosen *Nuvaxovid*[®] eine gute T-Zell Antwort gebildet wird (CD4⁺-Zellen) und dass diese T-Zellen kreuzreaktiv auch die Omikron-Variante erkennen. Klinische Daten zum Impfschutz vor Omikron (symptomatische Infektion oder schwerer Krankheitsverlauf inkl. Hospitalisationen) sind zum aktuellen Zeitpunkt noch ausstehend.

Nuvaxovid[®] wird neben den mRNA-Impfstoffen für die Auffrischimpfung im Herbst 2022 empfohlen (siehe Kapitel 3.4 der Impfpfempfehlung), da in den Zulassungsstudien sowohl nach einer homologen als auch nach einer heterologen Auffrischimpfung mit *Nuvaxovid*[®] hohe anti-Spike-IgG Titer festgestellt wurden ([9]; Fachinformation). Erste Daten zeigen, dass eine homologe Auffrischimpfung auch zu hohen Titern gegen Omikron BA.5 führt (FDA Advisory Committee Meeting 28.06.22, Novavax). Da dieser Impfstoff weniger spezifisch auf eine SARS-CoV-2 Variante ausgerichtet ist, wird davon ausgegangen, dass die Impfung mit *Nuvaxovid*[®] eine etwas breitere Immunantwort auslöst als die monovalenten mRNA-Impfstoffe und infolge weniger variantenspezifisch ist.



Referenzen

- 1 Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL et al. Household transmission of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Denmark. *Nature communications* 2022;13(1):5573. 10.1038/s41467-022-33328-3.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Wang Q, Guo Y, Iketani S, Nair MS, Li Z, Mohri H et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, & BA.5. *Nature* 2022. 10.1038/s41586-022-05053-w.
- 6 Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature* 2022. 10.1038/s41586-022-04980-y.
- 7 Tuekprakhon A, Nutalai R, Djikajite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, Selvaraj M et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell* 2022;185(14):2422-2433.e13. 10.1016/j.cell.2022.06.005.
- 8 Hachmann NP, Miller J, Collier A-RY, Ventura JD, Yu J, Rowe M et al. Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *The New England journal of medicine* 2022;387(1):86-8. 10.1056/NEJMc2206576.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Ng OT, Marimuthu K, Lim N, Lim ZQ, Thevasagayam NM, Koh V et al. Analysis of COVID-19 Incidence and Severity Among Adults Vaccinated With 2-Dose mRNA COVID-19 or Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines With and Without Boosters in Singapore. *JAMA network open* 2022;5(8):e2228900. 10.1001/jamanetworkopen.2022.28900.
- 13 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.
- 14 Grewal R, Kitchen SA, Nguyen L, Buchan SA, Wilson SE, Costa AP et al. Effectiveness of a fourth dose of covid-19 mRNA vaccine against the omicron variant among long term care residents in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2022;378:e071502. 10.1136/bmj-2022-071502.
- 15 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.
- 16 Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *The New England journal of medicine* 2022;386(17):1603-14. 10.1056/NEJMoa2201688.
- 17 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.
- 18 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:e071113. 10.1136/bmj-2022-071113.
 - 19 Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S. Association of Receiving a Fourth Dose of the BNT162b Vaccine With SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. *JAMA network open* 2022;5(8):e2224657. 10.1001/jamanetworkopen.2022.24657.
 - 20 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.
 - 21 Buchan SA, Chung H, Brown KA, Austin PC, Fell DB, Gubbay JB et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection. *medRxiv* 2022. 10.1101/2021.12.30.21268565.
 - 22 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.
 - 23 Jacobsen H, Cobos Jiménez V, Sitaras I, Bar-Zeev N, Čičin-Šain L, Higdon MM et al. Post-vaccination T cell immunity to omicron. *Frontiers in immunology* 2022;13:944713. 10.3389/fimmu.2022.944713.
 - 24 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.
 - 25 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.
 - 26 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.
 - 27 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.
 - 28 Stowe J, Andrews N, Kirsebom F, Ramsay M, Bernal JL. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron and Delta hospitalisation, a test negative case-control study. *Nature communications* 2022;13. 10.1038/s41467-022-33378-7.
 - 29 Arbel R, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Beckenstein T, Yaron S et al. Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. *Nature medicine* 2022. 10.1038/s41591-022-01832-0.
 - 30 Kislaya I, Machado A, Magalhães S, Rodrigues AP, Franco R, Leite PP et al. COVID-19 mRNA vaccine effectiveness (second and first booster dose) against hospitalisation and death during Omicron BA.5 circulation: cohort study based on electronic health records, Portugal, May to July 2022. *Euro surveillance bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2022;27(37). 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.37.2200697.
 - 31 Collie S, Nayager J, Bamford L, Bekker L-G, Zylstra M, Gray G. Effectiveness and Durability of the BNT162b2 Vaccine against Omicron Sublineages in South Africa. *The New England journal of medicine* 2022;387(14):1332–3. 10.1056/NEJMc2210093.
 - 32 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.



- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 Yu F, Tai W, Cheng G. T-cell immunity: a barrier to Omicron immune evasion. *Signal transduction and targeted therapy* 2022;7(1):297. 10.1038/s41392-022-01142-4.

