

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 ([2, 3]; [Wang et al., preprint](#)).

Zuletzt hat die Omikron-Subvariante BA.5 im Juni 2022 die vorangehende BA.2-Subvariante vollständig verdrängt und das Infektionsgeschehen dominiert, und war im Herbst/Winter 2022/23 neben neuen Subvarianten (unter anderen vor allem XBB, BQ.1 und BA.2.75) auf tiefem Niveau weiterhin in Zirkulation ([CovSPECTRUM](#)).

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 bzw. BA.4/5-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](#).

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 ([4–7], [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 [8–11] 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 [9, 10].

In der Zulassungsstudie hat der **an BA.1 angepasste 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 die geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) **wurden verglichen**. 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 **an BA.1 angepassten** 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.

Auch die BA.4/5-adaptierten bivalenten Impfstoffe erfüllen in den Zulassungsstudien die Kriterien für Nicht-Unterlegenheit resp. Überlegenheit. Nach der 2. Auffrischimpfung mit *Spikevax® Bivalent Original/Omicron BA.4/5* wurden sowohl gegen das ursprüngliche SARS-CoV-2-Virus als auch gegen die Omikron-Subvarianten BA.4/5 höhere GMT neutralisierender Antikörper gemessen als nach einer 2. Auffrischimpfung mit dem monovalenten Impfstoff *Spikevax®*. Bei der Kontrollgruppe handelt es sich um eine studieninterne, jedoch nicht-gleichzeitige Vergleichsgruppe. Für den Impfstoff *Comirnaty® Bivalent Original/Omicron BA.4-5* konnte nach der 2. Auffrischimpfung im Vergleich zur 2. Auffrischimpfung mit *Comirnaty®* Überlegenheit gezeigt werden - sowohl gegen den ursprünglichen SARS-CoV-2-Stamm als auch gegen die Omikron-Subvarianten BA.4/5 (geometrisches Mittelwertverhältnis (GMR) der 50% neutralisierenden Antikörper Titer (NT50)). Beim Vergleich der Seroreponse-Raten wurde Nichtunterlegenheit gezeigt. Es handelt sich dabei um eine nicht-studieninterne Kontrollgruppe.

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 symptomatischen Omikron-Infektion schlechter ist als bei der Delta-Variante. Der Impfschutz nahm 2-3 Monate nach abgeschlossener Grundimmunisierung ab ([12–14]). Mit einer Auffrischimpfung lässt sich der Schutz vor jeglicher symptomatischen 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 [15]. 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 10 **Wochen nach der 2. Auffrischimpfung** gegenüber Personen, welche nur eine Auffrischimpfung erhalten hatten, nur um ca. 20–30% vermindert [16–23]. 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 **länger** anhält (siehe Anhang 4.2.3 weiter unten) [24]. 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 ([25]; [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 [26], das Risiko einer Re-Infektion mit BA.5 scheint jedoch auch hier höher zu sein als mit BA.2.

Die Daten zum Schutz vor symptomatischer Infektion für die adaptierten, **bivalenten Impfstoffe** stammen aus Beobachtungsstudien. Daten aus den UK ([UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Report 02.03.2023](#)) zeigen für die BA.1-angepassten bivalenten und die monovalenten mRNA-Impfstoffe einen vorübergehend um ca. 40% erhöhten Schutz vor symptomatischer Infektion im Vergleich zu Personen, bei welchen die letzte Impfdosis mehr als 6 Monate her ist (incremental vaccine efficacy). Dieser fällt jedoch rasch ab und ist nach 6 Monaten nicht mehr vorhanden. Es ist zu beachten, dass diese Daten nicht nach Impfstoff-Typ aufgeschlüsselt sind und deshalb kein Vergleich zwischen den BA.1-angepassten bivalenten und den monovalenten Impfstoffen möglich ist. Daten aus den USA ([MMWR Report 22.11.2022](#)), wo BA.4/5-angepasste, bivalente Impfstoffe verwendet wurden, zeigen ein ähnliches Bild: Eine Auffrischimpfung mit einem BA.4/5 angepassten bivalenten Impfstoff erhöht den Schutz vor jeglicher SARS-CoV-2 Infektion im Vergleich zu Personen, welche keine (weitere) Auffrischimpfung erhalten haben oder ungeimpft sind, um 30-60%. Die Zunahme des Schutzes war stärker, wenn das Intervall zur letzten Impfdosis grösser war. Die Daten zeigen, dass der Schutz vor jeglicher Infektion bei Personen > 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen weniger stark ansteigt. Zum Zeitpunkt der Erhebung dieser Daten war die BA.5 Subvariante die dominierende Virusvariante in den USA ([MMWR Report 22.11.2022](#)).

Schlussfolgernd kann man sagen, dass die Impfung mit monovalenten Impfstoffen bei den Omikron-Subvarianten gut vor schwerer, jedoch kaum vor milder Infektion schützt, und kein relevanter Schutz vor Virus-Transmission durch die Impfstoffe besteht ([13, 27]). Aufgrund des bereits wieder vorliegenden Mismatch zwischen adaptierten Impfstoffen und zirkulierender Virusvariante gilt diese Schlussfolgerung auch für die bivalenten Impfstoffe.

In Kapitel 3.1 der Impfpfempfehlung werden die Daten zur Wirksamkeit der Impfstoffe eingeordnet.

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

Die Wirksamkeit der 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 [13, 28, 29].

Die verfügbaren Daten zu den Subvarianten **BA.1/BA.2** zeigen, dass der **Schutz durch monovalente Impfstoffe** gegen Hospitalisationen nach abgeschlossener Grundimmunisierung tiefer ist als bei vorangehenden Varianten (70% vs. 93% bei Delta, [30]). 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 [30]. Eine Auffrischimpfung verbesserte den Schutz vor schwerer Erkrankung inkl. Hospitalisation durch eine Omikron BA.1/BA.2-Infektion wieder [14]. 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 ([31–33], [UKSHA report, May 12 2022](#)). Diese Studien zeigten für BA.2 einen vergleichbaren Impfschutz gegen Hospitalisationen wie für BA.1 [33]. 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 [15].

Diese Verbesserung des Schutz 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% ([34, 35]; [MMWR Report Mar 25, 2022](#), [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) [31].

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 dass dieser verbesserte Schutz während des beobachteten Zeitraums (max. 10 Wochen, Daten für längere Beobachtungszeiträume werden folgen) erhalten bleibt [18–22, 36]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine weitere Auffrischimpfung den Schutz gegen schwere Verläufe inkl. Hospitalisation bei der vulnerablen Population erhöht.

In einer Kohortenstudie mit 10.6 Millionen Probanden in den USA beobachteten Lin et al., dass der zusätzliche Schutz durch eine weitere Auffrischimpfung nach 4-6 Monaten abnimmt [37]. Weitere Studien aus den USA, Kanada und Hong Kong zeigen, dass der Impfschutz vor Hospitalisationen 6 Monate nach der Auffrischimpfung noch bei 70-85% liegt [38–40]. Daten aus den UK zeigen, dass der Schutz vor Hospitalisationen, bei welchen ein Aufenthalt auf der Intensiv-Pflegestation (IPS) notwendig war, auch 12-14 Monate nach einer Auffrischimpfung bei Personen ≥ 65 Jahre noch bei 52 % liegt ([UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Report](#)). Aufgrund dieser Daten kann davon ausgegangen werden, dass die Impfung während 6 Monaten vor schweren Verläufen schützt.

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 [3, 25]. Dieser Schutz scheint mindestens für ein paar Monate erhalten zu bleiben ([41–43]; [UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Reports](#)). 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 mit dem Impfschutz gegen BA.1/BA.2 (83% Wirksamkeit gegen schwere Verläufe inkl. Hospitalisationen oder Tod) vergleichbar. 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%) [26, 41]. 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 [42].

Die Daten zum Schutz vor schweren Verläufen inkl. Hospitalisationen für die adaptierten, **bivalenten Impfstoffe** stammen aus Beobachtungsstudien. Daten aus den UK zeigen für die Booster-Kampagne im Herbst 2022, bei welcher BA.1-angepasste Impfstoffe verwendet wurden, bei Personen > 50 Jahren einen zusätzlichen Schutz vor Hospitalisationen von initial 43.1% ([Comirnaty® Bivalent Original/Omicron BA.1](#)) resp. 57.8% ([Spikevax® Bivalent Original/Omicron BA.1](#)). Dieser zusätzliche Impfschutz nimmt über den Beobachtungszeit von 10 Wochen nur minimal ab ([UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance](#)



[Report 02.03.2023](#)). Erste Daten aus den USA zeigen, dass eine Auffrischimpfung mit einem BA.4/5 angepassten bivalenten Impfstoff den Schutz vor schweren Verläufen inkl. Hospitalisationen bei Personen ≥ 65 Jahre gegenüber Personen, welche vorangehend mit mind. 2 Impfdosen eines monovalenten Impfstoffes geimpft wurden aber keine weitere Auffrischimpfung erhielten, um 73% erhöht ([MMWR Report 30.12.2022](#)).

Es ist wichtig hervorzuheben, dass sich internationale Daten aufgrund unterschiedlicher Demographien, Infektionsgeschehen und Durchimpfungsraten nicht ohne weiteres [vergleichen lassen](#), und [nicht direkt auf die Schweiz übertragen werden können](#).

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, hingegen 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 \[31\]](#)).

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 [44–46]. 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 [47]. Die Abnahme der IgG-Titer gegen das Spike-Protein wurde in ersten Studien auch für die Omikron-Varianten festgestellt ([7, 48]).

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 [29]. 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 [45]. Gute T-Zell-Antworten gegen Omikron konnten auch in Personen festgestellt werden, bei welchen keine oder kaum neutralisierende Antikörper gemessen wurden [49]. 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).

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 [50, 51]. 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 Covid-19 Impfung 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 ([52]; 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 Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome MJ et al. Clinical severity of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 lineages compared to BA.1 and Delta in South Africa. *Nature communications* 2022;13(1):5860. 10.1038/s41467-022-33614-0.
- 3 Davies M-A, Morden E, Rousseau P, Arendse J, Bam J-L, Boloko L et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during resurgence driven by Omicron lineages BA.4 and BA.5 compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. *International journal of infectious diseases IJID official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2022;127:63–8. 10.1016/j.ijid.2022.11.024.
- 4 Basile K, Rockett RJ, McPhie K, Fennell M, Johnson-Mackinnon J, Agius JE et al. Improved Neutralisation of the SARS-CoV-2 Omicron Variant following a Booster Dose of Pfizer-BioNTech (BNT162b2) COVID-19 Vaccine. *Viruses* 2022;14(9). 10.3390/v14092023.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 Tuekprakhon A, Nutalai R, Djokaite-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.
- 11 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.
- 12 Gram MA, Emborg H-D, Schelde AB, Friis NU, Nielsen KF, Moustsen-Helms IR et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection or COVID-19 hospitalization with the Alpha, Delta, or Omicron SARS-CoV-2 variant: A nationwide Danish cohort study. *PLoS medicine* 2022;19(9):e1003992. 10.1371/journal.pmed.1003992.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 Breznik JA, Rahim A, Kajaks T, Hagerman M, Bilaver L, Colwill K et al. Protection From Omicron Infection in Residents of Nursing and Retirement Homes in Ontario, Canada. *Journal of the American Medical Directors Association* 2023;96:e0207721. 10.1016/j.jamda.2023.02.105.



- 17 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.
- 18 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.
- 19 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* 2022;286(18):1712-1720. 10.1056/NEJMoa2201570.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Lewnard JA, Hong V, Kim JS, Shaw SF, Lewin B, Takhar H et al. Association of SARS-CoV-2 BA.4/BA.5 Omicron lineages with immune escape and clinical outcome. *Nature communications* 2023;14(1):1407. 10.1038/s41467-023-37051-5.
- 26 Hansen CH, Friis NU, Bager P, Stegger M, Fonager J, Fomsgaard A et al. Risk of reinfection, vaccine protection, and severity of infection with the BA.5 omicron subvariant: a nation-wide population-based study in Denmark. *The Lancet. Infectious diseases* 2023;23(2):167–76. 10.1016/S1473-3099(22)00595-3.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.



- 33 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.
- 34 Baum U, Poukka E, Leino T, Kilpi T, Nohynek H, Palmu AA. High vaccine effectiveness against severe COVID-19 in the elderly in Finland before and after the emergence of Omicron. *BMC Infectious Diseases* 2022;22(1):816. 10.1186/s12879-022-07814-4.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 Lin D-Y, Gu Y, Xu Y, Wheeler B, Young H, Sunny SK et al. Association of Primary and Booster Vaccination and Prior Infection With SARS-CoV-2 Infection and Severe COVID-19 Outcomes. *JAMA* 2022;328(14):1415–26. 10.1001/jama.2022.17876.
- 38 Grewal R, Nguyen L, Buchan SA, Wilson SE, Nasreen S, Austin PC et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccine booster doses against Omicron severe outcomes. *Nature communications* 2023;14(1):1273. 10.1038/s41467-023-36566-1.
- 39 Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Frankland TB, Ackerson BK et al. BNT162b2 vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 omicron BA.4 and BA.5. *The Lancet. Infectious diseases* 2022;22(12):1663–5. 10.1016/S1473-3099(22)00692-2.
- 40 Wei Y, Jia KM, Zhao S, Hung CT, Mok CKP, Poon PKM et al. Estimation of Vaccine Effectiveness of CoronaVac and BNT162b2 Against Severe Outcomes Over Time Among Patients With SARS-CoV-2 Omicron. *JAMA network open* 2023;6(2):e2254777. 10.1001/jamanetworkopen.2022.54777.
- 41 Møller Kirsebom FC, Andrews N, Stowe J, Groves N, Chand M, Ramsay M et al. Effectiveness of the COVID-19 vaccines against hospitalisation with Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5 in England. *The Lancet Regional Health - Europe* 2022;23:100537. 10.1016/j.lanepe.2022.100537.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 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.
- 45 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.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C et al. Limited neutralisation of the SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.1 and BA.2 by convalescent and vaccine serum and monoclonal antibodies. *EBioMedicine* 2022;82:104158. 10.1016/j.ebiom.2022.104158.



- 49 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.
- 50 Kahlert CR, Persi R, Güsewell S, Egger T, Leal-Neto OB, Sumer J et al. Non-occupational and occupational factors associated with specific SARS-CoV-2 antibodies among hospital workers - A multicentre cross-sectional study. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2021. 10.1016/j.cmi.2021.05.014.
- 51 Ballouz T, Menges D, Kaufmann M, Amati R, Frei A, Wyl V von et al. Post COVID-19 condition after Wildtype, Delta, and Omicron SARS-CoV-2 infection and prior vaccination: Pooled analysis of two population-based cohorts. *PloS one* 2023;18(2):e0281429. 10.1371/journal.pone.0281429.
- 52 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.

