

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Empfehlung zur 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen

Inhalt

1. Hintergrund	2
2. Epidemiologie von COVID-19, Impfdurchbrüche und Impfquoten in Deutschland	3
3. Omikron-Variante: Übertragbarkeit und Erkrankungsschwere	6
4. Impfstoffwirksamkeit und Schutzdauer gegen Omikron-Variante	7
4.1 Impfstoffwirksamkeit der 1. Auffrischimpfung	7
4.2 Schutzdauer der 1. Auffrischimpfung gegen die Omikron-Variante	9
4.3 Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit der 2. Auffrischimpfung	12
5. Transmission von Omikron- im Vergleich zu Delta-Infektionen.....	13
6. Sicherheit und Verträglichkeit der 2. Auffrischimpfung.....	13
7. Fazit und Impfempfehlung	13
8. Literatur.....	16

1. Hintergrund

Die STIKO empfiehlt seit Ende September 2021 Personen mit einer Immundefizienz (ID) und seit Ende Oktober 2021 Personen im Alter von ≥ 70 Jahren, BewohnerInnen und Betreuten in Einrichtungen der Pflege und Personal in medizinischen Einrichtungen mit direktem PatientInnenkontakt eine Auffrischimpfung nach abgeschlossener Grundimmunisierung (11. und 12. Aktualisierung der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Impfempfehlung). Eine Auffrischimpfung wurde zunächst denjenigen Personen empfohlen, die aufgrund ihrer Gefährdung für einen schweren COVID-19-Verlauf seit Dezember 2020 gemäß der damaligen Priorisierungsempfehlung der STIKO als erste eine Grundimmunisierung erhalten hatten. Mit dem Ziel, die Transmission von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung weiter zu reduzieren, wurde die Empfehlung zur Auffrischimpfung Ende November 2021 auf alle Personen ≥ 18 Jahre (14. Aktualisierung) ausgeweitet. Um die Transmission der sich seit Ende November 2021 rasch ausbreitenden Omikron-Variante zu reduzieren, wurde in Anbetracht der geringeren Schutzwirkung und -dauer der COVID-19-Grundimmunisierung gegenüber der Omikron-Variante (1-8) der Mindestabstand für die Auffrischimpfung von 5-6 auf 3 Monate im Dezember 2021 verkürzt (16. Aktualisierung).

Mit den ersten Auffrischimpfungen wurde in Deutschland im Sommer 2021 begonnen, als die Grundimmunisierung der ersten in Deutschland geimpften Personen schon mehr als 6 Monate zurücklag. Bis zum 09. Februar 2022 haben 45,5 Mio. Personen eine Auffrischimpfung bekommen; darunter waren 18,2 Mio. (40%) ≥ 60 Jahre alt. Das sind 75,6% der 24,1 Mio. ≥ 60 -Jährigen in Deutschland. Bis Ende Januar 2022 lag die Verabreichung der 1. Auffrischimpfung bei 1,7 Mio. der ≥ 60 -Jährigen bereits 90 Tage oder länger zurück; das sind etwa 10% der bis dahin geimpften ≥ 60 -Jährigen. Eine weitere Altersstratifizierung der Analyse ist nicht möglich (<https://impfdashboard.de/>).

Besonders gefährdet, schwer an COVID-19 zu erkranken und zu versterben, sind BewohnerInnen in Pflegeeinrichtungen (9). Eine israelische Studie (10) zeigte, dass bereits kurz nach Beginn der 1. Auffrischimpfkampagne in Israel die Zahl der SARS-CoV-2-Infektionen sowie schwere COVID-19-Erkrankungen bei BewohnerInnen von Altenpflegeheimen signifikant um 70-80% zurückgegangen sind und der Effekt größer war als bei Gleichaltrigen in der Allgemeinbevölkerung. Neuere Untersuchungen aus dem Vereinigten Königreich und den USA zeigen jedoch, dass der Impfschutz gegenüber symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen durch die Omikron-Variante mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Auffrischimpfung abnimmt (11-13).

Daher hat die STIKO geprüft, ob für bestimmte Personengruppen eine erneute Auffrischimpfung empfohlen werden soll. In einigen Ländern (wie z. B. Israel (14), Chile und Dänemark) wurde mit weiteren Auffrischimpfungen in bestimmten Bevölkerungsgruppen oder bei allen Personen ≥ 18 Jahre bereits begonnen.

Ziel einer weiteren Auffrischimpfung für besonders gesundheitlich gefährdete Personengruppen ist der Schutz vor schweren Verläufen und Tod durch COVID-19. Obgleich die Infektion mit der Omikron-Variante seltener zu schweren COVID-19-Verläufen führt (15-17), kann die beträchtliche Zunahme an Infektionen trotzdem zu einem Anstieg der Hospitalisierungen führen; der Schweregrad der Erkrankung von hospitalisierten PatientInnen mit Omikron-Infektion ist mit dem von Nicht-Omikron-Infektionen vergleichbar (17). Ebenso sind bei einer starken Zunahme von Infektionen bei medizinischem Personal aufgrund der damit verbundenen umfangreichen Isolations- und Quarantänemaßnahmen

Versorgungsengpässe in den Krankenhäusern vorstellbar (18). Mit einer 2. Auffrischimpfung für Personal in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen, insbesondere bei solchen mit Patientenkontakt, könnte zum einen ein erhöhter individueller Schutz bei besonders hohem Expositionsrisiko und zum anderen die Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung erzielt werden. Durch die Verhinderung eines Teiles der Infektionen nach 2. Auffrischimpfung wird es auch zu einer Verminderung der Virustransmissionen kommen (19). Genaue Angaben zum quantitativen Effekt sind allerdings derzeit nicht sicher möglich.

2. Epidemiologie von COVID-19, Impfdurchbrüche und Impfquoten in Deutschland

Das Maximum der **4. Infektionswelle** (Deltawelle) wurde am 29.11.2021 mit einer 7-Tageinzidenz von 452,4/100.000 Einwohner erreicht. Die Fallzahlen gingen bis zum 29.12.2021 auf eine 7-Tageinzidenz von 202,5/100.000 zurück. Seit Anfang 2022 nehmen die Fallzahlen wieder deutlich zu und die **5. Infektionswelle** hat begonnen. Diese Zunahme ist ganz vorwiegend der Ausbreitung der Omikron-Variante zuzuschreiben. Die 7-Tageinzidenz betrug am 10.02.2022 deutschlandweit 1.465,4 Fälle/100.000. Die Werte für die 7-Tageinzidenz in den Bundesländern lagen zwischen 863,1 in Schleswig-Holstein und 1.817,5/100.000 in Bayern (20). Der Anteil der Omikron-Variante am SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen in Deutschland lag in der Meldewoche (MW) 03/2022 bei 95,5%. Dabei sind die regionalen Unterschiede groß: in Mecklenburg-Vorpommern betrug der Anteil nur 21,4%, in Niedersachsen 99,0%. Insgesamt nimmt der Anteil der Omikron-Variante am SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen rasant zu; laut den Meldedaten ist der Anteil seit Anfang Januar von 73,3% (MW 01/2022) auf 95,5% (Woche 03/2022) angestiegen (21).

Als Marker für die Krankheitsschwere kann der **Anteil der hospitalisierten Fälle** an allen übermittelten SARS-CoV-2-Infektionen betrachtet werden (**Abbildung 1**). Bei der Interpretation der Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass in den IfSG-Meldezahlen nicht nur Fälle gezählt werden, die aufgrund einer COVID-19-Erkrankung stationär behandelt wurden, sondern auch PatientInnen, bei denen im Rahmen der stationären Aufnahme oder Behandlung eine SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen wurde. Dadurch wird die Hospitalisierungsrate infolge einer SARS-CoV-2-Infektion überschätzt. Vergleicht man den zeitlichen Verlauf der COVID-19-Hospitalisierungsinzidenz im Beobachtungszeitraum von Beginn der Pandemie im März 2020 bis Mitte Januar 2022, erkennt man, dass die Inzidenz in den Infektionswellen bei den 70- bis 79- und bei den ≥ 80 -Jährigen im gesamten Zeitraum am höchsten war und deutlich über der der jüngeren Altersgruppen lag. Nach dem Maximum der Delta-Welle, das Ende November 2021 erreicht wurde, gingen die Hospitalisierungen kontinuierlich zurück. Ein **Wiederanstieg von schweren COVID-19-Erkrankungen** durch die aktuell zirkulierende Omikron-Variante **zeichnet sich seit Mitte Januar 2022 in den Altersgruppen der 70-79-Jährigen und den ≥ 80 -Jährigen ab**. Die besondere Gefährdung der alten Menschen wird auch deutlich, wenn man die Zahl der Todesfälle betrachtet. Von den bis Anfang Februar 2022 >100.000 als COVID-19-bedingt übermittelten Todesfällen entfielen $>84\%$ auf die ≥ 70 -Jährigen.

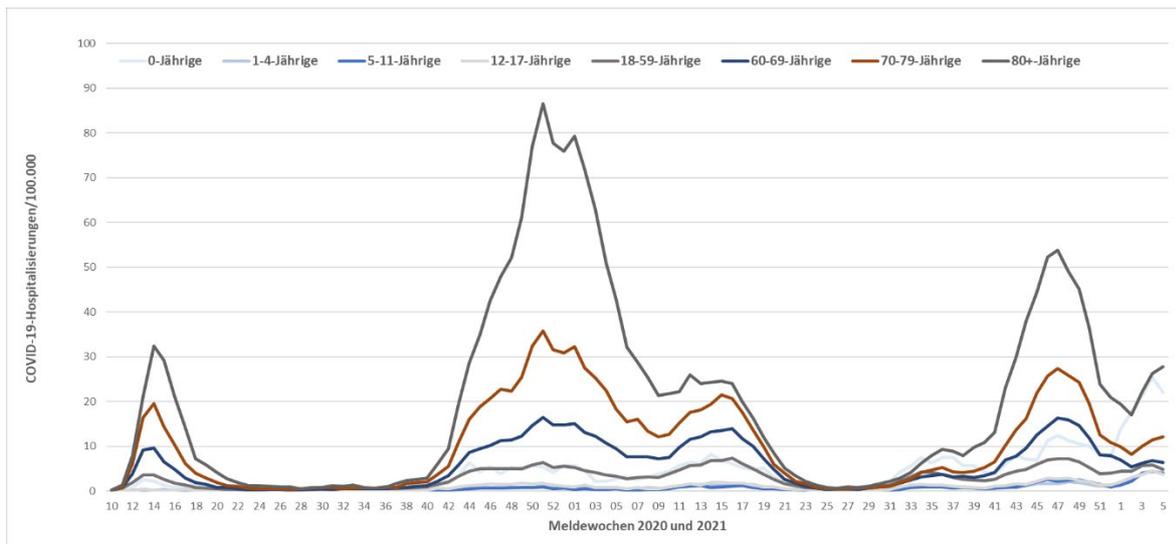


Abbildung 1: Inzidenz der übermittelten COVID-19-Hospitalisierungen nach Meldewoche (MW) und Altersgruppe für den Zeitraum MW 10/2020 bis MW02/2022 (Stand: 09.02.2022) (Es zeigt sich in der Omikron-Welle bei den <1-Jährigen ein deutlicher Anstieg der Hospitalisierungsinzidenz. Die Fallzahl in dieser Altersgruppe ist während der Omikron-Welle sehr hoch, der Anteil der Hospitalisierungen jedoch geringer als im Pandemiejahr 2021; Daten hier nicht gezeigt)

Bei 86% der symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionsfälle, die seit der MW 05/2021 gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt wurden, ist der Impfstatus bekannt. In den letzten 4 Wochen (MW 02-05/2022) wurden in der **Altersgruppe der ≥70-Jährigen** 10.155 **symptomatische Fälle** übermittelt, deren Impfstatus bekannt ist und die als ungeimpft, grundimmunisiert und aufgefrischt klassifiziert werden konnten (**Tabelle 1**)(22). **Knapp ein Drittel (29,2%) der aufgrund von COVID-19 hospitalisierten PatientInnen in dieser Altersgruppe hatte bereits eine 1. Auffrischimpfung erhalten** (**Tabelle 1**). Der hohe Anteil (54,1%) an symptomatischen COVID-19-Fällen ohne Hospitalisierung, die bereits eine Auffrischimpfung erhalten hatten, muss vor dem Hintergrund der inzwischen hohen Auffrischimplfquote und dem nachlassenden Impfschutz vor Omikron-Infektionen betrachtet werden. Die Auffrischimplfquote für die ab 18-Jährigen liegt bei 64,7%, für die ab 60-Jährigen bei 76,2%) (12.02.2022 <https://impfdashboard.de/>).

Tabelle 1: Impfstatus der Personen ab 70 Jahren mit symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen in MW 02-05/2022 nach Krankheitschwere (Datenstand 08.02.2022)

COVID-19-Verlauf	Fälle insgesamt	ungeimpft	grundimmunisiert	mit 1. Auffrischimpfung
COVID-19-Fälle	10.155	2.745 (27,0%)	1.914 (18,8%)	5.496 (54,1%)
Hospitalisierte COVID-19-Fälle	1.250	656 (52,5%)	229 (18,3%)	365 (29,2%)
Auf Intensivstation betreute COVID-19-Fälle	140	96 (68,6%)	24 (17,1%)	20 (14,3%)
Verstorbene COVID-19-Fälle	279	173 (62,0%)	45 (16,1%)	61 (21,9%)

In der MW 04/2022 wurden 14,9 von 100.000 ungeimpften Personen in der Altersgruppe der ≥60-Jährigen mit einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert, 4,1 von 100.000 grundimmunisierten Personen und 1,3 von 100.000 Personen, die bereits eine 1. Auffrischimpfung erhalten hatten (23) (Inzidenzen lassen sich aufgrund fehlender altersspezifischer Impfquoten nicht selektiv für die ≥70-Jährigen angeben).

Mit der sogenannten Screening-Methode nach Farrington (24) kann die Impfeffektivität (VE) abgeschätzt werden, indem man den Anteil Geimpfter unter den COVID-19-Fällen (Impfdurchbrüche) mit dem Anteil Geimpfter in der Bevölkerung vergleicht. Wird die Screening-Methode im Rahmen eines Poisson-Regressionsmodell angewendet, können zudem 95%-Konfidenzintervalle für die VE-Schätzer ermittelt werden. In der folgenden Tabelle sind die mittels Poisson-Regression berechneten Impfeffektivitäten zur Verhinderung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion und einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung für die ≥ 60 -Jährigen zusammengestellt (Tabelle 2). Eine spezifische Analyse für die ≥ 70 -Jährigen ist wie schon bei o.g. Analysen aufgrund der fehlenden altersspezifischen Impfquoten für diese Altersgruppe nicht möglich. Der betrachtete Zeitraum wurde auf die Meldewochen 52/2021 bis 04/2022 eingegrenzt, um die Wirksamkeit zur Verhinderung einer Omikron-bedingten Infektion bzw. Hospitalisierung möglichst verlässlich abzubilden. Die VE zur Verhinderung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion nimmt von 85,4% ab 1 Monat nach Verabreichung der 1. Auffrischimpfung auf 62,6% nach mehr als 3 Monaten ab. Zur Verhinderung einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung reduziert sich die Effektivität im selben Zeitraum von 97,5% auf 80,3%. Auch wenn keine weitere Differenzierung des altersspezifischen Impfschutzes möglich ist, kann aufgrund der Immunseneszenz vermutet werden, dass mit zunehmendem Alter die Schutzwirkung niedriger wird. Limitierend ist jedoch zu beachten, dass sich in der Gruppe mit längstem Abstand zur 1. Auffrischimpfung (≥ 3 Monate) vermutlich stärker Gefährdete befinden als in den Gruppen mit kürzerem Abstand und dies den Effekt der nachlassenden Wirksamkeit stärker aussehen lässt als er eigentlich ist.

Tabelle 2: Wirksamkeit der 1. COVID-19-Auffrischimpfung bei ≥ 60 -Jährigen gegenüber symptomatischer COVID-19-Erkrankung und COVID-19 assoziierter Hospitalisierung im Zeitverlauf (Datenstand 08.02.2022).

Zeitlicher Abstand zur 1. Auffrischimpfung		≥ 60 Jahre	
Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion		N (Fälle)	VE (95% KI)
	<i>Ungeimpft</i>	12.484	<i>Referenzgruppe</i>
	<1 Monat	4.467	85,4 (84,9; 85,9)
	1 bis <2 Monate	7.983	79,8 (79,3; 80,4)
	2 bis <3 Monate	2.407	76,8 (75,8; 77,8)
	≥ 3 Monate	1.617	62,6 (60,6; 64,5)
COVID-19-assoziierte Hospitalisierung			
	<i>Ungeimpft</i>	2.153	<i>Referenzgruppe</i>
	<1 Monat	151	97,5 (97,0; 97,9)
	1 bis <2 Monate	225	96,3 (95,8; 96,8)
	2 bis <3 Monate	107	92,8 (91,2; 94,1)
	≥ 3 Monate	129	80,3 (76,5; 83,6)

Bezüglich der **altersabhängigen Impfquoten in Deutschland** waren mit Stand vom 12.02.2022 88,4% der ≥ 60 -Jährigen vollständig geimpft und 76,2% hatten bereits eine 1. Auffrischimpfung erhalten. Bei den 18- bis 59-Jährigen waren 82,8% vollständig geimpft und 58,6% bereits aufgefrischt. Bei den 12-

bis 17-Jährigen waren 60,4% vollständig geimpft und 25% hatten bereits eine 1. Auffrischimpfung erhalten. (<https://impfdashboard.de/>).

Das Register der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI-Register) gibt täglich einen Überblick über die **Fallzahlen intensivmedizinisch behandelter COVID-19-PatientInnen** (<https://www.divi.de/>). Seit Anfang Dezember waren die PatientInnenzahlen, nach einem Maximum von 4.917 gleichzeitig intensivmedizinisch behandelten COVID-19-PatientInnen während der Delta-Welle, bis Ende Januar kontinuierlich auf knapp 2.200 simultaner Behandlungsfälle zurückgegangen. Seitdem nehmen die Fälle wieder zu. Am 10.02.2022 befanden sich 2.354 Erwachsene mit COVID-19 in intensivmedizinischer Behandlung. Der **Impfstatus von neu auf Intensivstationen aufgenommenen PatientInnen** wird seit Mitte Dezember 2021 erhoben. Im Zeitraum vom 10.01.2022 bis zum 06.02.2022 wurde der Impfstatus von 4.272 COVID-19-Fällen erfasst; das entspricht 84,8% aller in diesem Zeitraum übermittelten Neuaufnahmen. Von den PatientInnen mit bekanntem Impfstatus waren 41,5% (n=1.772) ungeimpft, 13,3% (n=567) unvollständig geimpft, 23,4% (n=1.000) vollständig geimpft und 21,8% (n=933) aufgefrischt (22). Der Anteil der neu aufgenommenen PatientInnen mit Auffrischimpfung hat innerhalb der letzten 2 Wochen deutlich zugenommen und ist von 11,4% (23.01.2022) (21) auf 21,8% (06.02.2022) gestiegen.

In einer nicht-repräsentativen Stichprobe wurden in einer Befragung von 9,6% aller **Langzeitpflegeeinrichtungen** mit vollstationärer Versorgung in Deutschland **Impfquoten** der BewohnerInnen und Beschäftigten erhoben (25). Der Anteil der vollständig geimpften BewohnerInnen lag bei 91% (95%KI: 90,0-91,1). Bei den Beschäftigten lag die Impfquote bei 81% (95% KI: 80,6-81,9). Eine Impfquote <80% wurde in 10% der Einrichtungen für die BewohnerInnen und in 45% der Einrichtungen für die Beschäftigten festgestellt. Etwa zwei Drittel der BewohnerInnen (66%; 95% KI:64,8-66,3%) und 35% (95%KI: 34,0-35,5) der Beschäftigten haben eine Auffrischimpfung erhalten.

3. Omikron-Variante: Übertragbarkeit und Erkrankungsschwere

Die SARS-CoV-2-Omikron-Variante (B.1.1.529), die nach WHO-Definition zu den besorgniserregenden Varianten (*Variants of Concern*, VOC) gehört, hat sich seit dem ersten Auftreten in Südafrika im November 2021 inzwischen weltweit ausgebreitet. Die Omikron-Variante hat mehrere mutationsbedingte Veränderungen in der Rezeptorbindungsstelle des Spikeproteins. Nach den bisherigen Erkenntnissen führen diese Mutationen im Vergleich zum Wild-Typ von SARS-CoV-2 und den bisherigen VOC (inkl. der Delta-Variante) zu einer **erhöhten Übertragbarkeit** auch unter geimpften Personen (26). Gleichzeitig ist die virusneutralisierende Aktivität der Antikörper von grundimmunisierten Personen oder Genesenen, die mit anderen Varianten infiziert waren, gegenüber der Omikron-Variante reduziert (27-31).

Mit dem Datenstand vom 20.01.2022 wurden in Deutschland seit Mitte November 2021 (Kalenderwoche 46/2021) 248.045 gemäß IfSG übermittelte **COVID-19-Meldefälle der Virusvariante Omikron** zugeordnet. In den Altersgruppen der 15-34-Jährigen und 35-59-Jährigen wurden mit 104.977 (42%) und 82.883 (33%) die meisten Fälle übermittelt. Über alle Altersgruppen hinweg wurden 2.236 Fälle (0,9%) als hospitalisiert und 119 Personen (0,05%) als an der Omikron-Infektion verstorben übermittelt. Eine aktuelle Übersicht zu den übermittelten Omikron-Fällen findet sich unter <http://www.rki.de/covid-19-omikronbericht>.

Studienergebnisse zur **Schwere der COVID-19-Erkrankung nach Omikron-Infektion** liegen aus Großbritannien (1, 4), Kanada (32), Südafrika (16, 17) und den USA (15, 33) vor. Die Studien schlossen zwischen 10.547 und 52.297 Teilnehmende mit Omikron-Infektion ein. Verglichen mit einer Delta-Infektion war das Hospitalisierungsrisiko über alle Altersgruppen und ohne Differenzierung nach Impfstatus bei Omikron-Infektionen um 40-80% niedriger. Zusätzlich zeigte eine US-amerikanische Studie eine Reduktion der medianen Dauer des Krankenhausaufenthaltes um 70% (entspricht einer Reduktion um 3,4 Tage) (15). In zwei Studien (15, 33), die diesen Endpunkt untersuchten, war das Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung über alle Altersgruppen bei einer Omikron-Infektion im Vergleich zu einer Delta-Infektion um 67% bzw. 83% niedriger. In diesen beiden Arbeiten wurde für das Hospitalisierungsrisiko auch eine Altersstratifizierung vorgenommen. In der **Altersgruppe der ≥65-Jährigen** waren **Krankenhauseaufnahmen** aufgrund von Omikron-Infektionen im Vergleich zu Delta-Infektionen um 45% bzw. 58% reduziert.

Eine ausführliche Darstellung einiger der Studien findet sich in Kapitel 3. „Omikron-Variante: Übertragbarkeit und Erkrankungsschwere“ der wissenschaftlichen Begründung der STIKO zur Empfehlung der COVID-19-Auffrischimpfung von 12- bis 17-Jährigen mit einem mRNA-Impfstoff (17. Aktualisierung).

4. Impfstoffwirksamkeit und Schutzdauer gegen Omikron-Variante

4.1 Impfstoffwirksamkeit der 1. Auffrischimpfung

4.1.1 Impfstoffwirksamkeit in der Allgemeinbevölkerung

Daten zur Wirksamkeit der COVID-19-Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung zur Verhinderung jeglicher oder einer symptomatischen SARS-CoV-2-Omikron-Infektion bei Erwachsenen, liegen aus England (3), Schottland (4), Dänemark (5), Kanada (7) und den USA (8, 34-37) vor (Tabelle 3). Es wurden hauptsächlich mRNA-Impfstoffe eingesetzt. Die Studien zeigen, dass die Wirksamkeit der **COVID-19-Grundimmunisierung** gegenüber jeglicher und symptomatischer **Omikron-Infektion im Vergleich zur Wirksamkeit gegen Infektionen durch die Delta-Variante (38) deutlich reduziert ist** (Tabelle 1). In allen Studien war der Impfschutz nach Grundimmunisierung niedrig und ging zudem über die Zeit noch weiter zurück. Für Vaxzevria (eine Studie (3)) und für mRNA-Impfstoffe (3 Studien (4, 5, 7)) war wenige Wochen nach vollständiger Grundimmunisierung kein signifikanter Impfschutz mehr gegenüber einer Infektion mit der Omikron-Variante nachweisbar.

Nach der 1. Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff wurde ein moderater Wiederanstieg der Impfeffektivität zur Verhinderung jeglicher Infektion von 34-59% (5, 7) und zur Verhinderung einer symptomatischen Infektion von 54-75% (3, 4, 8) beobachtet. Aktuell sind noch drei Studien aus den USA publiziert worden, die die **VE zur Verhinderung schwerer COVID-19-Erkrankungen durch die Omikron-Variante** bei ≥18-Jährigen untersuchten (34, 35, 37).

Tabelle 3: Beobachtungsstudien zur Vakzineeffektivität einer 1. Auffrischimpfung gegen verschiedene Endpunkte mit einem COVID-19-Impfstoff gegenüber der Omikron-Variante von SARS-CoV-2

Autor	Land	Studiendesign	Studienzeitraum	Altersgruppe (Jahre)	Eingeschlossene Omikron-Infektionsfälle	Endpunkt	Impfstoff (GI)	VE in Abhängigkeit vom Abstand nach 2 Impfstoffdosen (95% KI) ¹	Impfstoff 3. Dosis	VE in Abhängigkeit vom Abstand nach 3 Impfstoffdosen (95% KI)
Accorsi (8)	USA	Fall-Kontrollstudie im <i>test-negative-Design</i>	10.12.2021 bis 1.1.2022	≥18	13.098	Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty Spikevax	Nicht berichtet	Comirnaty, Spikevax	≥2 Wo.: 65% (62-68) ≥2 Wo.: 72% (69-74)
Andrews (3)	UK	Fall-Kontrollstudie im <i>test-negative-Design</i>	27.11.2021-06.12.2021	≥16	581	Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion	Vaxzevria Comirnaty	15-19 Wo.: -54,7% (-174-12,6) 20-24 Wo.: -13,2% (-60,2-20,1) ≥25 Wo.: 5,9% (-29,7-31,7) 2-9 Wo.: 88% (65,9-95,8) 10-14 Wo.: 48,5% (24,3-65) 15-19 Wo.: 43,1% (9,7-52) 20-24 Wo.: 36,6% (0,4-59,6) ≥25 Wo.: 34,2% (-5-58,7)	Comirnaty Comirnaty	1-2 Wo.: 71,9% (9,1-91,3) ≥2 Wo.: 71,4% (41,8-86) ≥2 Wo.: 75,5% (56,1-86,3)
Buchan (7)	Kanada	Fall-Kontrollstudie im <i>test-negative-Design</i>	22.11.2021-19.12.2021	≥18	3.442	SARS-CoV-2-Infektion	mRNA	<60 d: 6% (-25-30) 60-119 d: -13% (-38-8) 120-179 d: -38% (-61-18) 180-239 d: -42% (-19-19) ≥240 d: -16% (-62-17)	mRNA Comirnaty Spikevax	≥7d: 37% (19-50) ≥7d: 34% (16-49) ≥7d: 59% (16-80)
Ferdinands (37)	USA	Fall-Kontrollstudie im <i>test-negative-Design</i>	26.08.2021-22.01.2022	≥18	24.280 3.145	COVID-19-assoziierte Notaufnahme COVID-19-assoziierte Hospitalisierung	mRNA-Impfstoff	<2 Mo.: 69% (62-75) 2-3 Mo.: 50% (45-55) 4 Mo.: 48% (41-54) ≥5 Mo.: 37% (34-40) <2 Mo.: 71% (51-83) 2-3 Mo.: 65% (53-74) 4 Mo.: 58% (38-71) ≥5 Mo.: 54% (48-59)	mRNA-Impfstoff	<2 Mo.: 87% (85-88) 2-3 Mo.: 81% (97-82) 4 Mo.: 66% (59-71) <2 Mo.: 71% (51-83) 2-3 Mo.: 65% (53-74) 4 Mo.: 58% (38-71)
Hansen (5)	Dänemark	Fall-Kontrollstudie (Registerstudie)	20.11.2021-12.12.2021	≥12	5.767	SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty Spikevax	≤30 d: 55,2% (23,5- 73,7) 31-60 d: 16% (-20,8-41,7) 61-90 d: 9,8% (-10,0-26,1) 90-150 d: -76,5% (-95,3; -59,5) ≤30 d: 36,7% (-69,9-76,4) 31-60 d: 30,0% (-41,3-65,4) 61-90 d: 4,2% (-30,8-29,8) 90-150 d: -39,3% (-61,6; -20,0)	Comirnaty	1-30 d: 54,6% (30,4-70,4)
Sheik (4)	Schottland	Kohortenstudie mit nested Fall-Kontrollstudie im <i>test-negative-Design</i>	01.11.2021-19.12.2021	≥50	23.840	Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria	2-9 Wo.: 5% (-98-54) 10-14 Wo.: 8% (-76-52) 15-19 Wo.: 35% (-10-62) 20-24 Wo.: 4% (-13-19) ≥25 Wo.: 0% (-)	Comirnaty Spikevax	1 Wo.: 54% (46-62) ≥2 Wo.: 57% (52-62)
Tartof (35)	USA	Fall-Kontrollstudie im <i>test-negative-Design</i>	01.12.2021-22.01.2022	≥18	9.519 6.513	COVID-19-assoziierte Notaufnahme COVID-19-assoziierte Hospitalisierung	Comirnaty Comirnaty	<3 Mo.: 60% (43-72) 3-5 Mo.: 38% (21-51) ≥6 Mo.: 41% (32-50) <3 Mo.: 70% (41-84) 3-5 Mo.: 67% (44-80) ≥6 Mo.: 68% (56-76)	Comirnaty Comirnaty	<3 Mo.: 78% (73-82) ≥3 Mo.: 48% (14-69) <3 Mo.: 89% (83-92) ≥3 Mo.: 90% (57-98)
Thompson (34)	USA	Fall-Kontrollstudie im <i>test-negative-Design</i>	16.12.2021-05.01.2022	≥18	3.398 174	COVID-19-assoziierte Notaufnahme COVID-19-assoziierte Hospitalisierung	mRNA-Impfstoff	14-179 d: 52% (46-58) ≥180d: 38% (32-43) 14-179 d: 81% (65-90)	mRNA-Impfstoff	≥14 d: 82% (79-84) ≥14 d: 90% (80-94)

GI= Grundimmunisierung, Mo. = Monate, Wo.= Woche, d= Tage; ¹ Bei negativer VE ist kein Impfschutz nachweisbar.

Die Wirksamkeit gegenüber der Verhinderung einer COVID-19-assoziierten Notaufnahme war 6 Monate nach Grundimmunisierung auf 38-41% zurückgegangen und gegenüber der Verhinderung einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung auf 57-68%. Durch die 1. Auffrischimpfung wurde die Wirksamkeit der COVID-19-Impfung wieder verbessert. Sie betrug in der Studie von Thompson et al. 82% zur Verhinderung einer Notaufnahme bzw. 90% zur Verhinderung einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung (34). In der Studie von Tartof et al. 76% (95% 71-81) zur Verhinderung des Aufsuchens einer Notaufnahme und 89% (95%KI 84-92) zur Verhinderung einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung (35). In einer Studie wurden als Hinweis auf eine reduzierte Infektiosität nach Auffrischimpfung signifikant höhere mediane Ct-Werte bei 3-mal Geimpften als bei 2-mal Geimpften ermittelt (8).

Eine ausführlichere Darstellung einiger der hier beschriebenen Studien findet sich in Kapitel 4. „Impfstoffwirksamkeit gegen Omikron-Variante“ der Wissenschaftlichen Begründung der STIKO zur Empfehlung der COVID-19-Auffrischimpfung von 12- bis 17-Jährigen mit einem mRNA-Impfstoff (17. Aktualisierung).

4.1.2 Impfschutz bei Gesundheitspersonal

In dem Bericht der britischen Gesundheitsbehörde (UK Health Agency) vom 14. Januar 2022 wird eine aktualisierte Analyse der SIREN-Studie vorgestellt (12). Im Rahmen dieser Kohortenstudie wird **Gesundheitspersonal** im Vereinigten Königreich alle 14 Tage mittels SARS-CoV-2-PCR untersucht, um asymptomatische Infektionen zu identifizieren. Die Kohorte umfasst 44.000 Krankenhausmitarbeitende aus landesweit 135 Krankenhäusern. Seit Mitte Dezember 2021 ist die Rate der Erst- und Reinfektionen deutlich angestiegen. In einer Subgruppe (n=18.464) wurde der Impfschutz von zwei bzw. drei Impfstoffdosen vor symptomatischen oder asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen im Zeitraum zwischen 1.12.2021 und 04.01.2022, in dem die Omikron-Variante im Vereinigten Königreich dominierte, untersucht. 15.227 (82%) Teilnehmende waren 3-mal geimpft (mehrheitlich mit Comirnaty), 6.974 (40%) hatten bereits zuvor eine SARS-CoV-2-Infektion mit einer anderen Variante durchgemacht. In der Gruppe der **Personen mit vorangegangener Infektion** wurde eine VE gegen jegliche Omikron-Infektion bei 2-mal Geimpften von 60% (95%KI: 63-75) und bei 3-mal Geimpften von 71% (95%KI: 56-82) ermittelt. Bei **Personen ohne vorangegangene Infektion** ist der Impfschutz gegen jegliche Omikron-Infektion weniger gut. Bei 2-mal Geimpften bestand kein signifikanter Schutz (32%; 95%KI -6-57), bei 3-mal Geimpften lag die VE bei 62% (95%KI 41-75).

Die Studie zeigt zum einen das hohe arbeitsbedingte Expositionsrisiko von Gesundheitspersonal im Vereinigten Königreich und zum anderen eine reduzierte VE der Grundimmunisierung und der 1. Auffrischimpfung gegenüber Infektionen mit der Omikron-Variante im Vergleich zur Delta-Variante (38). Der **Impfschutz vor Omikron-Infektionen** war bei **Personen besser, die zuvor eine Infektion mit einer anderen Virusvariante durchgemacht hatten**, und konnte im Vergleich zur Grundimmunisierung **durch eine Auffrischimpfung deutlich angehoben werden**.

Daten zur Wirksamkeit gegenüber schweren COVID-19-Erkrankungen durch Omikron-Infektionen und zur Wirksamkeit einer 2. Auffrischimpfung liegen nicht vor.

4.2 Schutzdauer der 1. Auffrischimpfung gegen die Omikron-Variante

4.2.1 Impfschutz und Schutzdauer in der Allgemeinbevölkerung

Die britische Gesundheitsbehörde (UK Health Agency) hat in dem Bericht vom 14. Januar 2022 zusätzlich erste Ergebnisse zur Schutzdauer der COVID-19-Impfstoffe bei ≥18-Jährigen nach Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung während der Omikron-Zirkulation publiziert (12, 39).

Es wurde eine Fall-Kontrollstudie nach dem *test-negative*-Design durchgeführt, um die **Impfeffektivität der COVID-19-Impfung zur Verhinderung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion durch die Omikron-Variante** mit der Effektivität gegenüber Delta-Infektionen zu vergleichen. In der Auswertung wurden Personen berücksichtigt, die im Zeitraum vom 27.11.2021 bis zum 06.01.2022 erkrankt waren und getestet wurden. Anhand des *S-Gene Target*-Status (SGT) erfolgte eine Differenzierung zwischen Omikron- (SGT-negativ) und Delta-Infektionen (SGT-positiv). Zusätzlich wurde das Risiko für einen COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalt unter Berücksichtigung des Impfstatus abgeschätzt; diese Analyse konnte jedoch aufgrund der begrenzten Anzahl an Ereignissen nicht spezifisch für den verabreichten Impfstoff durchgeführt werden.

In die Auswertung wurden 236.023 Personen mit Delta- und 760.647 mit Omikron-Infektion eingeschlossen. Die Effektivität gegenüber Omikron war zu allen Zeitpunkten geringer als gegenüber Delta. Bei Personen, die eine 2-malige Vaxzevria-Impfung erhalten hatten, reduzierte sich die Effektivität gegen eine symptomatische Omikron-Infektion von 45-50% ab 2 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung auf nahezu keinen Impfschutz ab 20 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung. Bei Personen nach 2-maliger Comirnaty- oder Spikevax-Impfung ging die Effektivität im gleichen Zeitraum von 65-70% auf etwa 10% zurück. Der **Impfschutz gegen eine symptomatische Omikron-Infektion** erreichte 2 bis 4 Wochen nach der 1. Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff wieder eine Effektivität von 65-75%. Im weiteren Verlauf zeigte sich jedoch auch nach Auffrischimpfung ein deutliches *waning*; 5 bis 9 Wochen **nach Auffrischimpfung** betrug die Effektivität 55-65% und nach mehr als 10 Wochen nur noch 45-50%. **Eine aktualisierte Auswertung zeigt, dass nach mehr als 15 Wochen die Effektivität nur noch 25-40% betrug** (39). Eine 1-malige COVID-19-Impfung reduzierte das **Hospitalisierungsrisiko** von symptomatischen Omikron-Fällen um 43%, eine 2-malige Impfung um 55% (2 bis 24 Wochen nach 2-maliger Impfung) bzw. um 40% (≥ 25 Wochen nach 2-maliger Impfung). Nach einer Auffrischimpfung betrug das *hazard risk ratio* 0,26 (95% KI: 0,19-0,35) ab 2 Wochen nach Impfung und stieg **innerhalb von 10 Wochen auf 0,34 (95% KI: 0,26-0,44)**. Unter Berücksichtigung des Risikos für eine symptomatische Infektion und des Risikos für Hospitalisierung berechneten die Autoren die **VE einer 1. Auffrischimpfung zur Verhinderung der COVID-19-bedingten Hospitalisierung**. Die VE nimmt von 92% (95% KI: 89-94) 2-4 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis auf 83% (95% KI: 78-87) nach ≥ 10 Wochen signifikant ab.

Diese Ergebnisse werden durch eine US-amerikanischen Fall-Kontrollstudie nach dem *test-negative*-Design bestätigt, die die Effektivität und Schutzdauer der Auffrischimpfung gegenüber der Verhinderung von schweren COVID-19-Erkrankungen (COVID-19-assoziierte Notaufnahmen und COVID-19-assoziierte Hospitalisierungen) durch die Omikron-Variante in der ≥ 18 -jährigen Allgemeinbevölkerung untersucht (37). Die VE zur Verhinderung einer Notaufnahme aufgrund einer COVID-19-Erkrankung reduzierte sich signifikant von 87% (95% KI 85-88) im Zeitraum von 2 Monaten nach Verabreichung der 3. Impfstoffdosis auf 66% (95% KI 59-71) nach 4 Monaten. Gegenüber der Verhinderung einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung ging die Effektivität im selben Zeitraum ebenfalls signifikant von 91% (95% KI 88-93) auf 78% (95% KI 67-85) zurück.

4.2.2 Impfschutz und Schutzdauer bei ≥ 65 -Jährigen und Immundefizienten

Eine Fall-Kontrollstudie nach dem *test-negative-Design* aus dem **Vereinigten Königreich** untersuchte die Effektivität einer 2- und 3-maligen COVID-19-Impfung zur Verhinderung einer **symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion und einer COVID-19 bedingten Hospitalisierung bei ≥ 65 -Jährigen** (11). In der Studie wurde der Impfschutz von Vaxzevria und Comirnaty als Grundimmunisierung über einen Zeitraum von >25 Wochen nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis und von Comirnaty und Spikevax als

Auffrischimpfung über >10 Wochen hinsichtlich der Verhinderung einer Delta- und Omikron-Infektion verglichen. Eingeschlossen wurden Personen, die zwischen dem 27.11.2021 und dem 31.12.2021 symptomatisch waren. Die Ergebnisse müssen aufgrund der geringen Fallzahl mit Vorsicht interpretiert werden.

In allen untersuchten Zeitabschnitten war die Wirksamkeit zum Schutz vor Omikron-Infektionen geringer als vor Delta-Infektionen. Die **Effektivität gegen eine symptomatische Infektion** reduzierte sich bei ≥65-jährigen Personen, die eine Grundimmunisierung mit Vaxzevria und eine Auffrischimpfung mit Comirnaty bekommen hatten, von 65% im Zeitraum von 2 bis 4 Wochen nach der 1. Auffrischimpfung auf 48% 5 bis 9 Wochen nach Auffrischimpfung und 32% nach 10 und mehr Wochen. Bei Personen, die eine Grundimmunisierung und eine 1. Auffrischimpfung mit Comirnaty bekommen hatten, ging die VE von 65% im Zeitraum von 2 bis 4 Wochen auf 49% 5 bis 9 Wochen nach Auffrischimpfung und 31% nach 10 und mehr Wochen zurück. Bei Personen, die eine Grundimmunisierung mit Comirnaty und eine Auffrischimpfung mit Moderna bekommen hatten, ging die Effektivität von 70% 2 bis 4 Wochen nach Auffrischimpfung auf 57% 5 bis 9 Wochen nach Auffrischimpfung zurück.

Im Beobachtungszeitraum traten 98 Krankenhausaufenthalte bei 3-mal geimpften Personen auf. Die Wirksamkeit gegen eine COVID-19-bedingte Hospitalisierung durch die Omikron-Variante betrug 2 bis 9 Wochen nach Erhalt der Auffrischimpfung 94% (95% KI: 89-97) und ging auf 89% (95% KI: 80-95%) nach 10 und mehr Wochen zurück.

In einer **US-amerikanischen Studie** nach dem *test-negative-Design* wurde die **Effektivität von Spikevax** bei ≥18-Jährigen **gegenüber symptomatischer und asymptomatischer Omikron-Infektionen** untersucht (13). In dieser Studie wurden auch Wirksamkeiten in den Altersgruppen <65 und ≥65 Jahre differenziert betrachtet sowie die Impfstoffeffektivität bei Immungesunden und **Immundefizienten**. Eingeschlossen wurden Mitglieder einer großen US-amerikanischen Krankenversicherung (Kaiser Permanente Southern California), bei denen im Zeitraum vom 6.12.2021 bis 23.12.2021 eine SARS-CoV-2-Infektion mittels RT-PCR diagnostiziert worden war. Als Kontrollen wurden zum Vergleich negativ Getestete desselben Alters aus demselben Zeitraum nach Geschlecht, Ethnie und Abnahmedatum des Abstrichs ausgewählt.

In der Analyse wurden 6.657 SARS-CoV-2-Infizierte berücksichtigt (2.926 mit Delta- und 3.731 mit Omikron-Infektion). Darunter waren 3.144 (47,2%) geimpft (886 mit Delta- und 2.258 mit Omikron-Infektion; Impfstatus: 1-malig n=100, 2-malig n=2.648 und 3-malig n=396). Omikron-Fälle waren insgesamt jünger und hatten häufiger bereits eine SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese. Von den 2- bzw. 3-mal Geimpften mit Omikron-Infektion gehörten 73,9% bzw. 73,2% in die Altersgruppe der 18-44-Jährigen, wohingegen es bei den 2- bzw. 3-mal Geimpften mit Delta-Infektion 59,2% und 61,4% waren. Eine COVID-19-Erkrankung in der Anamnese hatten 13,0% bzw. 14,9% der 2- bzw. 3-mal Geimpften mit Omikron-Infektion im Vergleich zu 1,7% und 2,2% der 2- bzw. 3-mal Geimpften mit Delta-Infektion durchgemacht.

Die Impfeffektivität gegen Omikron-Infektionen war unabhängig von der Anzahl verabreichter Impfstoffdosen geringer als die gegen Delta. Die Wirksamkeit einer 3-maligen Impfung gegen Infektionen durch die Delta-Variante betrug 95,2% (95% KI: 93,4-96,4) und gegen die Omikron-Variante 62,5% (95% KI: 56,2-67,9). Wenn die 1. Auffrischimpfung weniger lang zurücklag (Median in Tagen zwischen Impfung und Infektion: 36 Tage), war die Effektivität der 3-maligen Impfung gegen Omikron besser (63,6%, 95% KI: 57,4-68,9) als wenn die Impfung schon wesentlich länger (Median in Tagen

zwischen Impfung und Infektion: 103 Tage) zurücklag (39,1%; 95% KI: 3,8-61,5). Die Impfeffektivität einer 1. Auffrischimpfung gegen Omikron betrug bei <65-Jährigen 63,1% (95% KI: 56,6-68,6) und bei ≥65-Jährigen 57,1% (95% KI: 14,2-78,6). **Bei Immundefizienten war die Effektivität deutlich geringer (11,5%; 95% KI: 0,0-66,5) als bei Immungesunden (63,6%; 95% KI: 57,4-68,9).** Für eine Berechnung der Wirksamkeit hinsichtlich der Verhinderung von COVID-19-bedingten Hospitalisierungen war die beobachtete Fallzahl zu gering.

Auf Basis von mehreren Studien zur Schutzdauer der Auffrischimpfung kann zusammenfassend festgestellt werden, dass **der Impfschutz einer 1. Auffrischimpfung zur Verhinderung von symptomatischen Omikron-Infektion insgesamt geringer ist als gegenüber Delta-Infektionen.** Etwa 2 bis 4 Wochen nach der Auffrischimpfung wird unabhängig vom verwendeten mRNA-Impfstoff das Maximum der Wirksamkeit zur Verhinderung einer symptomatischen Omikron-Infektion mit etwa 70% erreicht. Es liegt im Allgemeinen deutlich niedriger als das der Effektivität gegen Delta-Infektionen und nimmt im bisher überblickten Zeitverlauf über 10 Wochen wieder ab. Das *waning* fällt jedoch im Vergleich zum *waning* nach einer 2-maliger Impfung weniger deutlich aus. Die **Auffrischimpfung mit Spikevax zeigt im Vergleich zu Comirnaty eine etwas bessere Wirksamkeit.** Die Effektivität zur Verhinderung einer Omikron-bedingten Hospitalisierung wird nach Auffrischimpfung auf ein Niveau von >90% angehoben, nimmt jedoch ebenfalls mit der Zeit signifikant ab. Bei >65-Jährigen kann man auf Basis der Daten vermuten, dass die Impfeffektivität gegenüber der Verhinderung symptomatischer Omikron-Infektionen nach Auffrischimpfung niedriger ausfällt und auch schneller abnimmt. Zur Dauer des Impfschutzes über mehr als 10 Wochen nach Auffrischimpfung liegen noch keine Daten vor.

4.3 Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit der 2. Auffrischimpfung

Nachdem Ende des Jahres 2021 mit dem Auftreten der Omikron-Variante die Zahl der SARS-CoV-2-Infektionen in Israel rasant zugenommen hatte, wurde am 02.01.2022 mit der Impfkampagne zur 2. Auffrischimpfung begonnen. Eine 2. Auffrischimpfung mit Comirnaty war anfangs für Personen im Alter ≥60 Jahre empfohlen, deren 1. Auffrischimpfung mindestens 4 Monate zurücklag. Bis Mitte Januar 2022 wurden im Rahmen der Impfkampagne zur 4. Impfstoffdosis in Israel mehr als 550.000 Personen im Alter über 60 Jahren geimpft. Die Impfung wurde im Allgemeinen gut vertragen; es wurden einzelne lokale und systemische Impfreaktionen beobachtet. Sicherheitssignale traten nicht auf (40).

In einer als Preprint veröffentlichten Studie wurden die ersten Ergebnisse zum Impact der 2. Auffrischimpfung in Israel für den Zeitraum vom 15.01.-27.01.2022 vorgelegt (19). Die Analyse umfasst die Daten von >1,13 Mio. Personen ≥60 Jahre, die bis zum 01.01.2022 bereits 3 Impfstoffdosen erhalten hatten und für eine 2. Auffrischimpfung in Frage kamen. Es wurde die Rate der laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektionen und schweren COVID-19-Erkrankungen zwischen Personen, die 3 Impfstoffdosen erhalten hatten mit denen verglichen, die vor ≥12 Tagen eine 4. Comirnaty-Dosis erhalten hatten. Die Rate der laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektionen war nach 4. Impfung 2-fach niedriger (95% KI 2,0-2,1) und die Rate der schweren COVID-19-Erkrankungen 4,3-fach (95% KI 2,4-7,6) niedriger. Die adjustierten Ratenunterschiede pro 100.000 Personentage betragen zwischen den 4-fach und 3-fach Geimpften 279 (95% KI 271-287) für SARS-CoV-2-Infektionen und 3,8 (95% KI 2,8-4,8) für schwere COVID-19-Erkrankungen. Über den längerfristigen Schutz einer 4. Impfung ist noch keine Aussage möglich.

5. Transmission von Omikron- im Vergleich zu Delta-Infektionen

Eine **dänische Studie** untersuchte anhand von Registerdaten die Übertragungsdynamik von Omikron-Infektionen in dänischen Haushalten im Dezember 2021 (09.-19.12.2021) und bestimmte die sekundären Erkrankungsraten (*Secondary Attack Rate*; SAR) (26). Die SARS-CoV-2-Infektionen wurden mittels Varianten-spezifischer PCR gesichert. Es wurden 11.937 Haushalte mit primären SARS-CoV-2-Infektionen (9.712 Delta- und 2.225 Omikron-Infektionen) in der Analyse berücksichtigt und 6.397 sekundäre Folgeinfektionen im Zeitraum von 1-7 Tagen nach dem Infektionsnachweis bei der Indexperson beobachtet. Unter den eingeschlossenen geimpften Personen hatten 85% Comirnaty, 14% Spikevax und 1% die COVID-19 Vaccine Janssen erhalten. Die SAR betrug unabhängig vom Impfstatus und über alle Altersgruppen nach Omikron-Infektionen 31% und nach Delta-Infektionen 21%. Beim Vergleich von Haushalten mit einer mit der Omikron-Variante infizierten Indexperson zu Haushalten mit Delta-Infektion zeigte sich für ungeimpfte Personen kein Risikounterschied hinsichtlich des Auftretens von Sekundärinfektionen (OR: 1,17; 95%-KI: 0,99-1,38). **Vollständig grundimmunisierte Personen und Personen nach Auffrischimpfung waren sowohl für Delta- als auch für Omikron-Infektionen weniger empfänglich als Ungeimpfte. Personen mit Auffrischimpfung hatten eine reduzierte (OR: 0,72; 95%KI: 0,56-0,92) und Ungeimpfte eine erhöhte (OR: 1,41; 95%KI: 1,27-1,57) Übertragungswahrscheinlichkeit für beide Varianten im Vergleich zu vollständig Grundimmunisierten.** Die Ct-Werte der Indexfälle für die beiden Virusvarianten unterschieden sich nicht wesentlich; der Median betrug für Omikron 27,2 und für Delta 28,3.

In der Zusammenschau zeigen die Studienergebnisse, dass die **Omikron-Variante für vollständig grundimmunisierte Personen und für Personen mit Auffrischimpfung 2,6-fach bzw. 3,6-fach infektiöser ist als die Delta-Variante**, während bei nicht geimpften Haushaltspersonen kaum ein Unterschied in der Empfänglichkeit gegenüber der Delta- versus Omikron-Variante zu sehen war. Diese Beobachtungen legen nahe, dass sich die Omikron-Variante primär durch Immunevasion und auch durch eine inhärente höhere Infektiosität rapide verbreitet. Die Daten unterstreichen die Schutzwirkung einer Auffrischimpfung gegenüber Infektionen mit der Omikron-Variante, wobei die Studie aufgrund der kurzen Beobachtungszeit keine Aussage zur Schutzdauer zulässt.

Studienergebnisse zur Transmissionsreduktion durch eine 2. Auffrischimpfung liegen nicht vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass durch die nachgewiesene Verhinderung von SARS-CoV-2-Infektionen auch eine gewisse Reduktion der Transmission erreicht werden kann.

6. Sicherheit und Verträglichkeit der 2. Auffrischimpfung

Zur Verträglichkeit der 2. Auffrischimpfung gibt es noch keine publizierten Daten. Die mündlich vorab mitgeteilten Ergebnisse aus Israel bei 550000 Personen mit 4. Impfung (40) unterstützen die Annahme, dass die 2. Auffrischimpfung vergleichbar gut vertragen wird wie die 1. Auffrischimpfung. In den Zulassungsstudien für Auffrischimpfungen waren Frequenz und Ausprägung der Lokalreaktionen und der systemischen Reaktionen nach einer 1. Auffrischimpfung mit denen nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis Comirnaty bzw. Spikevax vergleichbar (41, 42). Es sind keine Signale zur Sicherheit der 2. Auffrischimpfung detektiert worden (40).

7. Fazit und Impfeempfehlung

Omikron-Infektionen zeichnen sich im Vergleich zu Infektionen durch andere SARS-CoV-2-Varianten durch eine geringere Krankheitsschwere aus. Ältere Personen ≥ 70 Jahre und schwer immundefiziente Menschen haben jedoch weiterhin das höchste Risiko an COVID-19 schwer zu erkranken und zu versterben.

Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit der mRNA-COVID-19-Impfstoffe legen nahe, dass die Effektivität einer 1. Auffrischimpfung gegenüber symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen der Omikron-Variante signifikant niedriger ist als gegenüber Infektionen mit anderen bisher zirkulierenden Virusvarianten. Zudem ist der Impfschutz nur von begrenzter Dauer und nimmt kontinuierlich ab. Auch schwere Omikron-Infektionen können insbesondere bei >70-Jährigen und Immundefizienten weniger effektiv verhindert werden als bei Jüngeren und Immungesunden. Zu bedenken ist auch, dass ältere Menschen und Immundefiziente bei der Einhaltung von Hygieneschutzmaßnahmen erfahrungsgemäß sorgfältiger sind als jüngere Personen, was möglicherweise sogar zu einer Unterschätzung der Abnahme ihres Impfschutzes nach 1. Auffrischimpfung in den vorgestellten Studien geführt hat.

Trotz der insgesamt geringeren Krankheitsschwere bei Omikron-Infektionen ist aufgrund der aktuell extrem hohen Fallzahlen mit einer beträchtlichen Anzahl schwerer Erkrankungsfälle zu rechnen. Überlastungen der medizinischen Behandlungskapazitäten und der kritischen Infrastruktur aufgrund der umfangreichen Isolations- und Quarantänemaßnahmen können nie ausgeschlossen werden.

Die STIKO empfiehlt nach abgeschlossener COVID-19 Grundimmunisierung und erfolgter 1. Auffrischimpfung eine **2. Auffrischimpfung** für (i) **Menschen ab dem Alter von 70 Jahren**, (ii) **BewohnerInnen und Betreute in Einrichtungen der Pflege** sowie für Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe und (iii) **Menschen mit Immundefizienz** ab dem Alter von 5 Jahren. Zusätzlich wird (iv) **Tätigen in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen**, insbesondere solchen **mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt**, die arbeitsbedingt besonders exponiert sind, eine 2. Auffrischimpfung empfohlen.

Ziel einer 2. Auffrischimpfung für besonders gesundheitlich gefährdete Personengruppen ist die Verhinderung **von schweren COVID-19-Verläufen und Tod**. Mit einer 2. Auffrischimpfung für Personal in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen mit Patientenkontakt könnte zum einen ein verbesserter **individueller Schutz bei besonders hohem Expositionsrisiko**, zum anderen die **Aufrechterhaltung der medizinischen und pflegerischen Versorgung** durch **Verringerung von Isolation und Quarantänemaßnahmen** erzielt werden. Ebenfalls soll die **Transmission von SARS-CoV-2 auf gesundheitlich gefährdete Personen** reduziert werden.

Bei Personen der oben genannten Gruppen, die **nach erfolgter COVID-19-Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht** haben, wird vorerst **keine weitere Impfung** mit den aktuell verfügbaren COVID-19-Impfstoffen empfohlen.

Die STIKO empfiehlt für die Durchführung der **2. Auffrischimpfung**, ebenso wie für die 1. Auffrischimpfung, in der Regel einen **mRNA-Impfstoff** zu verwenden. Vorzugsweise soll es der mRNA-Impfstoff sein, der bei der Grundimmunisierung bzw. der 1. Auffrischimpfung zur Anwendung kam. Bei immundefizienten Menschen ab einem Alter von 30 Jahren soll bei dem Einsatz von Spikevax die hohe Dosierung des Impfstoffs (100µg) verwendet werden.

Bezüglich des **Impfabstands** wird empfohlen,

- bei **≥70-Jährigen, BewohnerInnen und Betreuten in Einrichtungen der Pflege** sowie bei Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe und bei **immundefizienten Menschen** die 2. Auffrischimpfung **frühestens 3 Monate nach der 1. Auffrischimpfung** durchzuführen.

- bei **Tätigen in medizinischen Einrichtungen und Einrichtungen der Pflege** die 2. Auffrischimpfung **frühestens 6 Monate nach der 1. Auffrischimpfung zu verabreichen**. Die STIKO geht davon aus, dass bei immungesunden Personen der Impfschutz nach der 1. Auffrischimpfung besser und ein längerer Impfabstand für den Langzeitschutz immunologisch günstiger ist. In begründeten Einzelfällen kann die 2. Auffrischimpfung auch bereits nach frühestens 3 Monaten erwogen werden.

Die STIKO ruft alle bisher Nicht-Geimpften und Personen ≥ 12 Jahren, die ihre 1. Auffrischimpfung noch nicht erhalten haben, dringend auf, das COVID-19-Impfangebot wahrzunehmen.

Die STIKO rät dringend, sich weiterhin an **COVID-19-Hygienemaßnahmen (AHA-L-Regeln)** zu halten. Dies **gilt auch für geimpfte Personen**, da auch sie SARS-CoV-2 übertragen können.

8. Literatur

1. Ferguson N, Hinsley W, Volz E on behalf of the Imperial College COVID-19 response team. Report 50 - Hospitalisation risk for Omicron cases in England. (22.12.2021), online verfügbar unter <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-50-severity-omicron/>, (zuletzt aufgesucht am 03.01.2021) 2021 [
2. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical briefing: Update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) 31 December 2021; Online verfügbar unter: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings>; (zuletzt aufgesucht am 05.01.2022). 2021.
3. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B. 1.1. 529) variant of concern, Preprint vom 14.12.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/12/14/2021.12.14.21267615.full.pdf>, (zuletzt aufgesucht am 05.01.2021). MedRxiv. 2021.
4. Sheikh A, Kerr, S, Woolhouse, M, McMenemy, J & Robertson, C,. Severity of Omicron variant of concern and vaccine effectiveness against symptomatic disease: national cohort with nested test negative design study in Scotland; Preprint vom 22.12.2021, online verfügbar unter https://www.research.ed.ac.uk/files/245818096/Severity_of_Omicron_variant_of_concern_and_vaccine_effectiveness_against_symptomatic_disease.pdf, (zuletzt aufgesucht am 03.01.2021) 2021 [
5. Hansen CH, Schelde AB, Moustsen-Helms IR, Emborg H-D, Krause TG, Mølbak K, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study. Als preprint vom 22.12.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.20.21267966v2> (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). medRxiv. 2021.
6. Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker L-G, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. N Engl J Med. 2021.
7. Buchan SA, Chung H, Brown KA, Austin PC, Fell DB, Gubbay J, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection; Als preprint vom 22.12.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.30.21268565v1> (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). medRxiv. 2022:2021.12. 30.21268565.
8. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. JAMA. 2022.
9. Crotty F, Watson R, Lim WK. Nursing homes: the titanic of cruise ships—will residential aged care facilities survive the coronavirus disease 2019 pandemic? Intern Med J. 2020.
10. Muhsen K, Maimon N, Mizrahi A, Varticovski B, Bodenheimer O, Gelbshtein U, et al. Effects of BNT162b2 Covid-19 vaccine booster in long-term care facilities in Israel. N Engl J Med. 2021.
11. UK Health Security Agency. Effectiveness of 3 doses of COVID-19 vaccines against symptomatic COVID-19 and hospitalisation in adults aged 65 years and older, online verfügbar seit 07.01.2022 unter <https://khub.net/documents/135939561/338928724/Effectiveness+of+3+doses+of+COVID-19+vaccines+against+symptomatic+COVID-19+and+hospitalisation+in+adults+aged+65+years+and+older.pdf/ab8f3558-1e16-465c-4b92-56334b6a832a> (zuletzt aufgerufen am 18.01.2022). 2022 [
12. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 34, 14 January 2022; online verfügbar unter https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1046853/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf, (zuletzt aufgesucht am 31.01.2022). 2022.
13. 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; Preprint vom 08.01.2022 online verfügbar unter:

- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.07.22268919v1> (zuletzt aufgesucht am 18.01.2022). medRxiv. 2022:2022.01.07.22268919.
14. Burki TK. Fourth dose of COVID-19 vaccines in Israel. *The Lancet Respiratory Medicine*.
 15. Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California; Als preprint vom 28.12.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.11.22269045v1> (zuletzt aufgesucht am 14.01.2022). 2022.
 16. Madhi SA, Kwatra G, Myers JE, Jassat W, Dhar N, Mukendi CK, et al. South African Population Immunity and Severe Covid-19 with Omicron Variant. medRxiv. 2022:2021.12.20.21268096.
 17. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *The Lancet*. 2022;399(10323):437-46.
 18. Iacobucci G. Covid-19: New UK variant may be linked to increased death rate, early data indicate. *BMJ*. 2021;372:n230.
 19. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, et al. Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel, Preprint vom 1.02.2022 online verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.01.22270232v1.full.pdf>, (zuletzt aufgesucht am 02.02.2022). medRxiv. 2022:2022.02.01.22270232.
 20. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 10.02.2022, (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jan_2022/2022-02-10-de.pdf?blob=publicationFile); zuletzt aufgesucht am 10.02.2022. 2022.
 21. Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 27.01.2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-01-27.pdf?blob=publicationFile (zuletzt aufgesucht am 28.01.2022). 2022.
 22. Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 10.02.2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-02-10.pdf?blob=publicationFile (zuletzt aufgesucht am 10.02.2022). 2022.
 23. Robert Koch-Institut. Inzidenzen der symptomatischen und hospitalisierten COVID-19-Fälle nach Impfstatus (Tabelle jeden Donnerstag aktualisiert). Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Inzidenz_Impfstatus.html (zuletzt aufgesucht am 28.01.2022) 2022 [
 24. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*. 1993;22(4):742-6.
 25. Robert Koch-Institut. Monitoring von COVID-19 und der Impfsituation in Langzeitpflegeeinrichtungen; 2.Bericht vom 14.01.2022; online Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Bericht2_Monitoring_COVID-19_Langzeitpflegeeinrichtungen.pdf?blob=publicationFile (zuletzt aufgesucht am 24.01.2022) 2022 [
 26. Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households; Preprint vom 27.12.2021, online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.27.21268278v1>, (zuletzt aufgesucht am 03.01.2022). medRxiv. 2021:2021.12.27.21268278. medRxiv. 2021:2021.12.27.21268278.
 27. Callaway E, Ledford H. How bad is Omicron? What scientists know so far. *Nature*. 2021;600(7888):197-9.
 28. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. Preprint vom 08.12.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.07.21267432v1> (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). medRxiv. 2021:2021.12.07.21267432.

29. Rössler A, Riepler L, Bante D, Laer Dv, Kimpel J. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals. Als preprint vom 11.12.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.08.21267491v1> (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). medRxiv. 2021:2021.12.08.21267491.
30. Doria-Rose NA, Shen X, Schmidt SD, O'Dell S, McDanal C, Feng W, et al. Booster of mRNA-1273 Strengthens SARS-CoV-2 Omicron Neutralization. Als preprint vom 20.12.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.15.21267805v2> (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). medRxiv. 2021:2021.12.15.21267805.
31. Dejnirattisai W, Shaw RH, Supasa P, Liu C, Stuart AS, Pollard AJ, et al. Reduced neutralisation of SARS-CoV-2 omicron B. 1.1. 529 variant by post-immunisation serum. Als preprint vom 11.12.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.10.21267534v1.full.pdf> (zuletzt aufgesucht am 10.01.2022). The Lancet. 2021.
32. Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N, Brown KA. Early estimates of SARS-CoV-2 Omicron variant severity based on a matched cohort study, Ontario, Canada; Preprint vom 02.01.2022 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.24.21268382v2>; (zuletzt aufgesucht am 21.01.2022). medRxiv. 2022:2021.12.24.21268382.
33. Wang L, Berger NA, davis PB, Kaelber DC, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. medRxiv. 2022:2021.12.30.21268495.
34. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, Rowley EA, Griggs EP, Gaglani M, et al. Effectiveness of a third dose of mRNA vaccines against COVID-19–associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among adults during periods of Delta and Omicron variant predominance—VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. 2022.
35. Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Xie F, Ackerson BK, et al. BNT162b2 (Pfizer–Biontech) mRNA COVID-19 Vaccine Against Omicron-Related Hospital and Emergency Department Admission in a Large US Health System: A Test-Negative Design; online verfügbar unter: <https://ssrn.com/abstract=4011905>. Available at SSRN 4011905.
36. Danza P KT, Haddix M, et al. . SARS-CoV-2 Infection and Hospitalization Among Adults Aged ≥18 Years, by Vaccination Status, Before and During SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance — Los Angeles County, California, November 7, 2021–January 8, . MMWR. 2022.
37. Ferdinands JM RS, Dixon BE, et al. . Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022, . MMWR (11 February 2022) 2022.
38. Harder T, Külper-Schiek W, Reda S, Treskova-Schwarzbach M, Koch J, Vygen-Bonnet S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection with the Delta (B.1.617.2) variant: second interim results of a living systematic review and meta-analysis, 1 January to 25 August 2021. Eurosurveillance. 2021;26(41):2100920.
39. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report; Week 4, 27. January 2020; https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050721/Vaccine-surveillance-report-week-4.pdf (zuletzt aufgesucht am 01.02.2022). 2022.
40. Israel Ministry of Health PHS, Division of Epidemiology,. COVID-19 vaccine safety – ISRAEL, (Data updated 31. January 2022); online verfügbar unter: https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_31012022.pdf; (zuletzt aufgesucht am 14.02.2022) 2022 [
41. European Medical Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European public assessment report (EPAR) Spikevax; online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>; (zuletzt aufgesucht am 24.01.2022). 2021 [
42. European Medical Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European public assessment report (EPAR) Comirnaty; online verfügbar unter

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty> (zuletzt aufgesucht am 21.10.2021) 2021 [