

Beschlussentwurf der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung

STIKO-Empfehlung zur Indikationserweiterung für die 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff

Die STIKO empfiehlt bereits seit Februar 2022 eine 2. Auffrischimpfung für folgende Personengruppen:

- Personen ab dem Alter von 70 Jahren
- Personen mit Immundefizienz ab dem Alter von 5 Jahren
- BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe
- Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solche mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt

Die STIKO hat beschlossen, die Indikation für eine 2. Auffrischimpfung zu erweitern und empfiehlt diese nunmehr folgenden weiteren Personengruppen:

- **Personen im Alter von 60-69 Jahren**
- **Personen im Alter ab 5 Jahren mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung**

In Analogie zur Indikationsimpfung gegen Influenza gehören zu den Grunderkrankungen z.B.:

- Chronische Erkrankungen der Atmungsorgane (inklusive Asthma bronchiale und COPD)
- Chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen
- Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen
- Chronische neurologische Erkrankungen
- Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz (inkl. Patienten mit neoplastischen Krankheiten)
- HIV-Infektion

Ziel der erweiterten Empfehlung zur 2. Auffrischimpfung ist die Verhinderung von schweren COVID-19-Verläufen und Tod bei besonders gefährdeten Personen.

Für die 2. Auffrischimpfung soll, ebenso wie für die 1. Auffrischimpfung in der Regel ein **mRNA-Impfstoff** verwendet werden.

Die **2. Auffrischimpfung soll mit einem Mindestabstand von 6 Monaten zur 1. Auffrischimpfung** durchgeführt werden. In begründeten Einzelfällen kann der Abstand auf **4 Monate** reduziert werden.

Auch **nach einer SARS-CoV-2-Infektion** soll ein **Regelabstand von 6 Monaten zu einer Auffrischimpfung** eingehalten werden. Ist nach Verabreichung der 1. Auffrischimpfung eine SARS-CoV-2-Infektion aufgetreten, soll die 2. Auffrischimpfung im Abstand von 6 Monaten zur Infektion verabreicht werden.

Sobald Varianten-adaptierte Impfstoffe zugelassen und verfügbar sind, wird die STIKO die Evidenz aufarbeiten und ihre Empfehlung ggf. anpassen. Es ist nicht empfohlen, auf einen angepassten Impfstoff zu warten und deshalb eine indizierte Impfung zu verschieben.

Um einen optimalen Schutz im kommenden Herbst bzw. Winter zu erzielen, sollte mit **der 2. Auffrischimpfung ab Mitte September** begonnen werden. Bei Personen der o. g. Gruppen mit einer Indikation für eine saisonale Influenza-Impfung können beide Impfungen gleichzeitig, möglichst an verschiedenen Armen, verabreicht werden. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob eine Indikation für eine Pneumokokken-Impfung vorliegt.

Bei älteren Personen kann es aufgrund der Immunoseneszenz sinnvoll sein, noch eine weitere (d.h. 5.) Impfstoffdosis zu verabreichen, wenn die 2. Auffrischimpfung mehr als 6 Monate zurückliegt. Die Indikation sollte unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands und der Gefährdung individuell getroffen werden. Hingegen profitieren immungesunde Personen der obigen Indikationsgruppen im Alter < 60 Jahren nach derzeitigem Kenntnisstand in keinem relevanten Umfang von mehr als zwei Auffrischimpfungen.

Für **immungesunde Personen im Alter <60 Jahren** empfiehlt die STIKO keine 2. Auffrischimpfung, da diese Gruppe nach derzeitigem Kenntnisstand von einer 4. Impfung nicht nennenswert profitiert.

Wissenschaftliche Begründung zur STIKO-Empfehlung einer Indikationserweiterung für die 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff

Inhalt

1. Hintergrund	4
2. Epidemiologie von SARS-CoV-2 und COVID-19, Impfdurchbrüche, und Impfquoten in Deutschland.....	5
2.1. SARS-CoV-2-Varianten.....	5
2.2. Impfquoten.....	5
2.3. Impfdurchbrüche und Impfstatus der nach IfSG übermittelten COVID-19-Fälle	7
2.4. IfSG Meldedaten.....	8
2.5. DIVI Daten.....	9
3. Impfstoffwirksamkeit und Schutzdauer der 1. Auffrischimpfung	10
4. Wirksamkeit der COVID-19-Impfung zur Prävention bzw. Besserung von Long-COVID	11
5. Effektivität, Verträglichkeit, und Sicherheit der 2. Auffrischimpfung	12
5.1. Impfstoffeffektivität und Schutzdauer der 2. Auffrischimpfung.....	12
5.2. Sicherheit und Verträglichkeit der 2. Auffrischimpfung.....	15
6. Fazit und Impfempfehlung	16
7. Literatur.....	19

1. Hintergrund

Die STIKO empfiehlt seit Mitte Februar 2022 für ≥ 70 -Jährige, BewohnerInnen in Pflegeeinrichtungen, Personen mit erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe, ≥ 5 -jährige Menschen mit Immundefizienz (ID) sowie für Tätige in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen eine **zweite COVID-19-Auffrischimpfung** (siehe 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung) (1). Diese Empfehlung wurde u.a. ausgesprochen, um die rasche Ausbreitung der Omikron-Variante zu reduzieren. Den gesundheitlich besonders gefährdeten Personengruppen wird die 2. Auffrischimpfung empfohlen, um schwere COVID-19-Erkrankungen und COVID-19-assoziierte Todesfälle zu verhindern, während bei den beruflich besonders exponierten Personen der individuelle Schutz verbessert und dadurch Personalengpässe infolge von Isolationsmaßnahmen in der medizinischen und pflegerischen Versorgung verhindert werden sollen.

Anfang August 2022 ist das SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen in Deutschland weiterhin durch die Omikron-Variante geprägt, die zu den besorgniserregenden Varianten (*variants of concern*) von SARS-CoV-2 gehört. Inzwischen ist die Sublinie BA.5 vorherrschend; sie macht mittlerweile einen Anteil von $>90\%$ unter den sequenzierten Virusproben von infizierten Personen aus und ist im Vergleich zu BA.1 und BA.2 durch eine noch bessere Übertragbarkeit und eine ausgeprägtere Immunevasion gekennzeichnet (2).

Da zu erwarten ist, dass die SARS-CoV-2-Infektionszahlen im kommenden Herbst/Winter wieder deutlich ansteigen werden, ist es wichtig, dass die besonders gefährdeten Personengruppen durch COVID-19-Impfungen gut geschützt werden. Verschiedene Länder haben kürzlich eine Empfehlung zur 2. Auffrischimpfung ausgesprochen bzw. sind dabei, ihre Impfempfehlungen diesbezüglich zu aktualisieren (3). Derzeit wird bereits in 20 Ländern der EU/EWR-Region die Verabreichung einer zweiten Auffrischimpfung empfohlen, meist für die Altersgruppen ≥ 60 bzw. ≥ 80 Jahre und für BewohnerInnen von Langzeitpflegeeinrichtungen. In seinen Überlegungen zu den Impfstrategien für das 2. Halbjahr 2022 rät das *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) zu einer 2. Auffrischimpfung für ≥ 60 -Jährige sowie für Personen mit bestimmten Grunderkrankungen unabhängig vom Alter, um schwere Erkrankungen zu verhindern und die Funktionalität des Gesundheitssystems aufrechtzuerhalten (3).

Die STIKO hat geprüft, ob sie ihre Empfehlung zur 2. Auffrischimpfung in Deutschland auf weitere Bevölkerungsgruppen im Spätsommer bzw. Herbst 2022 ausweiten soll. Sie hat dazu die aktuellen Daten zur COVID-19-Epidemiologie in Deutschland analysiert sowie die vorliegende Evidenz zur Sicherheit, Effektivität und Schutzdauer einer 2. Auffrischimpfung geprüft.

Ziel einer Erweiterung der Indikationsgruppen für die zweite Auffrischimpfung ist es, zusätzliche gesundheitlich gefährdete Personengruppen zu schützen, schwere COVID-19-Verläufe, Hospitalisierungen und Tod durch COVID-19 sowie Langzeitfolgen durch COVID-19 zu verhindern. Obwohl die Infektion mit der Omikron-Variante seltener zu schweren COVID-19-Krankheitsverläufen führt (4-6), stellen ein Alter ≥ 60 Jahre und das Vorliegen von Grunderkrankungen auch bei bereits dreifach Geimpften ein Risiko für schwere COVID-19-Erkrankungen dar (4, 7). Studiendaten aus Israel haben ergeben, dass durch eine 2. Auffrischimpfung zumindest vorübergehend nochmals eine Reduktion des Risikos für lebensbedrohliche COVID-19-Erkrankungen bei älteren und gefährdeten Personen erzielt werden kann (8-10).

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

2.1. SARS-CoV-2-Varianten

Die SARS-CoV-2 Omikron-Variante (B.1.1.529), die nach WHO-Definition zu den VoC gehört, bestimmt das bisherige Pandemiegeschehen im Jahr 2022. Nach dem ersten Auftreten in Südafrika im November 2021 hat sich die Variante weltweit ausgebreitet und die anderen VoC Delta und Alpha vollständig verdrängt. Die **Omikron-Variante** hat mehrere mutationsbedingte Veränderungen in der Rezeptorbindungsstelle des Spikeproteins. Diese Mutationen führen im Vergleich zum Wild-Typ von SARS-CoV-2 und den bisherigen VoC zu einer **höheren Übertragbarkeit** (11). Gleichzeitig ist die virusneutralisierende Wirksamkeit der Antikörper von grundimmunisierten Personen oder Genesenen, die mit anderen Varianten infiziert waren, gegenüber der Omikron-Variante reduziert (12-16). Studien aus dem Vereinigten Königreich und aus Dänemark untersuchten die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoff zur Verhinderung der Übertragung von Delta- und Omikron-Varianten. Sie stellten fest, dass durch Personen, die eine Auffrischimpfung mit einem der in Europa verfügbaren COVID-19-Impfstoffen erhalten hatten, seltener eine Virusübertragung erfolgte als durch Personen, die ausschließlich grundimmunisiert waren (11, 17).

Zahlreiche Studien vom Beginn des Jahres 2022 zeigen, dass in allen Altersgruppen der Erkrankungsverlauf nach einer Omikron-Infektion milder ausfällt und dass, unter Berücksichtigung des Impfstatus das Hospitalisierungsrisiko geringer ist als nach einer Delta-Infektion. Das Hospitalisierungsrisiko war bei Omikron-Infektionen um etwa 40-80% niedriger (4-6, 18-21) und das Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung um 67-83% niedriger als nach Delta-Infektionen (4, 21). In der **Altersgruppe der ≥65-Jährigen** waren **Krankenhausaufnahmen** aufgrund von Omikron-Infektionen im Vergleich zu Delta-Infektionen um 45-58% reduziert (4, 21). Auch mit dem Auftreten der Omikron BA.4 und BA.5-Sublinien hat sich dieses Bild nicht geändert. Die Erkrankungsschwere zwischen den Sublinien BA.1/2 und BA.4/5 ist vergleichbar (22, 23).

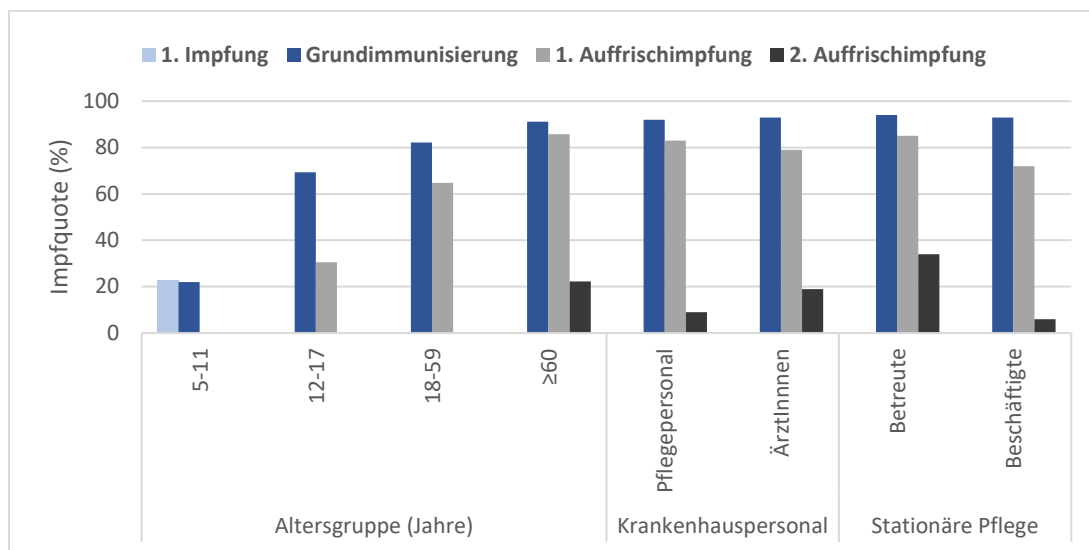
Seit Januar 2022 ist Omikron auch in Deutschland die dominante Variante und bis Anfang August 2022 sind die verschiedenen Omikron Sublinien BA.1 bis BA.5 nachgewiesen worden. Dabei hatten die Sublinien BA.1, BA.2 und BA.5 einen nennenswerten Anteil (2). Zwischen Anfang Mai (Kalenderwoche [KW] 18) und Anfang August (KW29) ist der Anteil von BA.5 unter den sequenzierten VoC von <1,7% auf 92,1% gestiegen. Im selben Zeitraum ist der Anteil von BA.2 von 97,1% auf 3,1% zurückgegangen. Der Anteil von BA.4 liegt in KW 29/2022 bei 4,8% (2). Zeitgleich mit der starken Verbreitung der Omikron-Linie BA.5 ist seit KW 21/2022 auch ein Wiederanstieg der Infektionszahlen zu beobachten (s. [Abbildung 2](#)).

Obwohl Omikron-Infektionen prozentual seltener zu schweren COVID-19-Verläufen und Hospitalisierungen führen, kann die im Vergleich zu den bisherigen Virusvarianten bessere Übertragbarkeit zu einer beträchtlichen Zunahme an Infektionen führen und damit auch eine Zunahme der absoluten Anzahl von COVID-19-bedingten Hospitalisierungen auslösen. Der Schweregrad der Erkrankungen von hospitalisierten Patienten mit einer Omikron-Infektion ist mit der von Nicht-Omikron-Infektionen durchaus vergleichbar.

2.2. Impfquoten

Im Folgenden wird ein Überblick zu den bisher erzielten COVID-19-Impfquoten in der Bevölkerung nach Altersgruppen und in bestimmten Indikationsgruppen gegeben [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Impfquoten für die empfohlenen COVID-19-Impfempfehlungen in den verschiedenen Altersgruppen und Indikationsgruppen



Bezüglich der **altersabhängigen Impfquoten in Deutschland** waren mit Stand vom 26.07.2022 91,2% der ≥60-Jährigen grundimmunisiert, 85,7% hatten die 1. Auffrischimpfung und 22,2% die 2. Auffrischimpfung erhalten. Eine Bestimmung der Impfquote für die 2. Auffrischimpfung spezifisch für die ≥70-Jährigen ist im Digitalen Impfquoten-Monitoring nicht möglich. Unter Berücksichtigung der Bevölkerungsgröße kann man die Impfquote lediglich abschätzen. Bis Ende Juni 2022 haben weniger als die Hälfte (ca. 40%) der ≥70-Jährigen eine 2. Auffrischimpfung erhalten, obwohl diese seit Februar 2022 für diese Altersgruppe empfohlen ist (<https://impfdashboard.de/>). Bei den 18- bis 59-Jährigen waren 82,1% grundimmunisiert und 64,8% hatten eine 2. Auffrischimpfung erhalten. Bei den 12- bis 17-Jährigen waren 69,3% grundimmunisiert und 30,6% hatten bereits eine Auffrischimpfung erhalten. Bei den der 5-11-jährigen Kindern waren 22,5% 1-malig und 20% 2-malig geimpft.

Im Mai 2022 erfolgte die **4. Befragungswelle der Krankenhausbasierten Online-Befragung zur COVID-19-Impfung (KROCO)**. Die vorläufigen, noch nicht publizierten Daten geben einen Anhalt über die Inanspruchnahme der empfohlenen 1. und 2. Auffrischimpfung bei Krankenhauspersonal. An der Befragung nahmen 14.793 Beschäftigte aus 109 Krankenhäusern teil. Beim Pflegepersonal betrug die Impfquote für die 1. Auffrischimpfung 83% und für die 2. Auffrischimpfung 9% und beim ärztlichen Personal betrug die Impfquote für die 1. Auffrischimpfung 92% und für die 2. Auffrischimpfung 19%. Von denjenigen, die nur grundimmunisiert sind, gaben 26% an, sich (eher) noch einmal gegen COVID-19 impfen lassen zu wollen. Von denjenigen, die bereits eine 1. Auffrischimpfung erhalten hatten, gaben 67% an, sich (eher) ein zweites Mal auffrischen lassen zu wollen.

Nach §20a Abs. 7 Infektionsschutzgesetz (IfSG) werden die Impfquoten von **Betreuten und Beschäftigten in stationären Pflegeeinrichtungen** monatlich erfasst. Für den Bundesbericht zu Impfquoten in Pflegeeinrichtungen im April 2022 (28.06.2022) wurden Meldungen von 9.395 Pflegeeinrichtungen berücksichtigt; dies entspricht etwa 60% der Gesamtzahl der meldepflichtigen Pflegeeinrichtungen. Von den **Beschäftigten** waren 93% (IQR: 91-100) grundimmunisiert, 72% (IQR: 61-90) hatten eine 1. Auffrischimpfung und 6% (IQR: 0-6%) eine 2. Auffrischimpfung erhalten. Hinsichtlich der Impfquoten bei Bewohnenden von stationären Pflegeeinrichtungen wurden die Angaben von 488.680 Personen aus 6.729 Einrichtungen berücksichtigt. Von den **Bewohnenden** waren 94% (IQR: 92-99) grundimmunisiert, 89% (IQR: 80-95) hatten eine 1. Auffrischimpfung und 34% (IQR: 2-59%) eine 2. Auffrischimpfung erhalten.

Hinsichtlich der Impfquoten in Deutschland kann man festhalten, dass die COVID-19-Impfkampagne seit dem Frühjahr nahezu stillsteht und die Impfquoten in allen Altersgruppen und Indikationsgruppen stagnieren ([Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland \(07.07.2022\)](#)). Einen geringen Zuwachs auf sehr niedrigem Niveau hat es in den letzten Monaten ausschließlich bei der Impfquote zur 2. Auffrischung bei den ≥ 70 -Jährigen gegeben. Die von den STIKO ausgesprochenen Impfempfehlungen werden bisher nicht ausreichend umgesetzt. Bei der Inanspruchnahme der 2. Auffrischimpfung besteht in allen bisher empfohlenen Indikationsgruppen noch ein großer Nachholbedarf. Gleiches gilt für die Inanspruchnahme der 1. Auffrischimpfung bei den 18- bis 59-Jährigen und der 1. Impfung bei 5- bis 11-jährigen Kindern.

2.3. Impfdurchbrüche und Impfstatus der nach IfSG übermittelten COVID-19-Fälle

Bei 79 % der 30.032 aufgrund von COVID-19 hospitalisierten Personen, die während der Omikronwelle (MW 01 – 27/2022) gemäß IfSG an das Robert Koch-Institut übermittelt wurden, war der Impfstatus bekannt. Im kumulativen Zeitraum MW 01 – 27/2022 wurden für die Altersgruppe 60-69 Jahre 372 und für die Altersgruppe ≥ 70 Jahre 806 **aufgrund von COVID-19 intensivstationär betreute Personen** übermittelt, deren Impfstatus bekannt war und die als ungeimpft, grundimmunisiert und aufgefrischt klassifiziert werden konnten (s. [Abbildung 2](#)).

In beiden Altersgruppen waren mehr als die Hälfte der betroffenen Personen noch ungeimpft. Für denselben Zeitraum wurden für die Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen 397 und für die Altersgruppe ≥ 70 Jahre 3.299 Todesfälle bei nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion übermittelt, wovon 62 % bzw. 47 % ungeimpft waren. Eine Differenzierung, ob die betreffenden Patienten an COVID-19 verstorben sind oder lediglich mit einer SARS-CoV-2-Infektion verstarben, ist nicht immer möglich. 38 % (1.256 Fälle) der verstorbenen COVID-19-Fälle in der Altersgruppe ≥ 70 Jahre und 22 % (86 Fälle) in der Altersgruppe 60-69 Jahre hatten mindestens eine Auffrischimpfung erhalten. Diese niedrigen Anteile müssen vor dem Hintergrund der inzwischen hohen Auffrischungsquoten in der älteren Bevölkerung betrachtet werden (s. [Abbildung 1](#)): Bis MW 27/2022 hatten 86 % der ≥ 60 -Jährigen mindestens eine Auffrischimpfung erhalten (detailliertere Impfquoten für die Altersgruppen 60-69 und ≥ 70 Jahre liegen leider nicht vor).

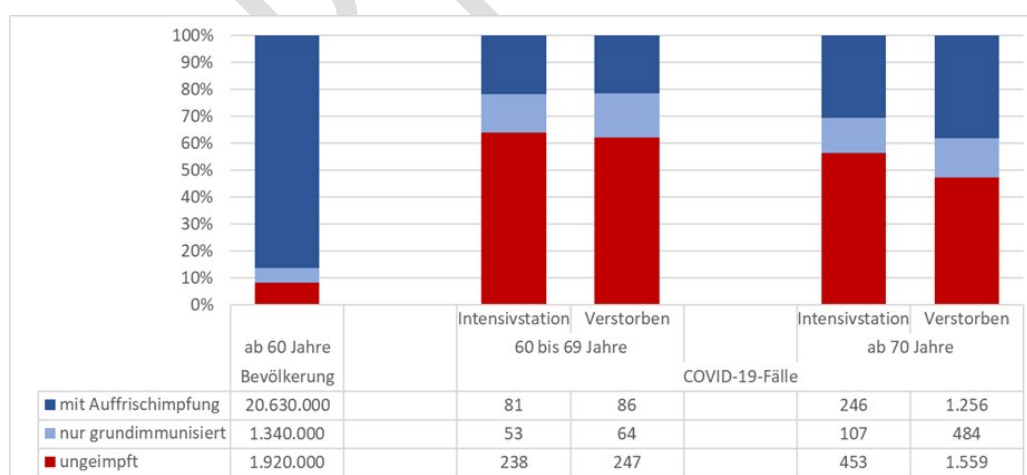


Abbildung 2: Impfstatus der Bevölkerung (KW 27/2022) und der COVID-19-Fälle ab 60 Jahre in MW 01-27/2022 nach Altersgruppe und Krankheitsschwere (intensivstationäre Betreuung aufgrund COVID-19 sowie Tod; Datenstand 01.08.2022). Für die Analyse wurden nur diejenigen übermittelten COVID-19-Fälle berücksichtigt, für die (a) eine klinische Symptomatik angegeben wurde, (b) ausreichend Informationen vorlagen, um den Impfstatus einer der 3 genannten Kategorien zuordnen zu können, und für die (c) angegeben wurde, dass eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 mit Aufnahme auf eine Intensivstation stattfand oder dass sie verstorben (nicht differenziert, ob mit oder wegen) waren.

Die Auswertungen zur Impfeffektivität auf Grundlage der nach IfSG gemeldeten COVID-19-Fälle zeigen übereinstimmend mit der internationalen Literatur, dass eine erste **Auffrischimpfung weiterhin in allen Altersgruppen mit hoher Effektivität vor schweren COVID-19-Verläufen schützt**. Seit Jahresbeginn ist jedoch ein leichtes Absinken des Schutzes vor schweren COVID-19-Verläufen zu beobachten, mit einer aktuellen Effektivität der Auffrischimpfung z.B. gegen COVID-19-bedingter Hospitalisierung von ca. 65 bis 70 % (18-59 Jahre) bzw. ca. 80 % (ab 60 Jahre) (s. Monatsbericht vom 04.08.22).

2.4. IfSG Meldedaten

Die Daten zur SARS-CoV-2- und COVID-19-Epidemiologie in Deutschland beruhen auf Meldedaten, die gemäß dem IfSG erhoben und an das RKI übermittelt werden. Als COVID-19-Fälle werden in dieser Auswertung alle labordiagnostischen PCR-Nachweise von SARS-CoV-2 gewertet, unabhängig vom Vorhandensein oder der Ausprägung einer klinischen Symptomatik.

Das aktuelle COVID-19-Infektionsgeschehen wird durch die Omikron-Variante BA.5 bestimmt. Diese Variante löste die 6. Infektionswelle der COVID-19-Pandemie aus, die mit steigenden Fallzahlen Ende Mai begann (s. [Abbildung 3](#)). Seit Ende Juli 2022 deutet sich ein leichter Rückgang der Fallzahlen an, der vermuten lässt, dass das Maximum der 6. Welle erreicht ist (2).

Als Marker für die Krankheitsschwere kann der **Anteil der hospitalisierten Fälle** an allen übermittelten SARS-CoV-2-Infektionen betrachtet werden ([Abbildung 3](#)). 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 des stationären Aufnahmescreenings oder der Krankenhausbehandlung zufällig 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 Anfang August 2022, erkennt man, dass die Inzidenz in den Infektionswellen bei den ≥ 60 -Jährigen im gesamten Zeitraum am höchsten war und deutlich über der der jüngeren Altersgruppen lag. Die höchsten Hospitalisierungsinzidenzen wurden bei den ≥ 80 -Jährigen festgestellt (s. [Abbildung 3](#)).

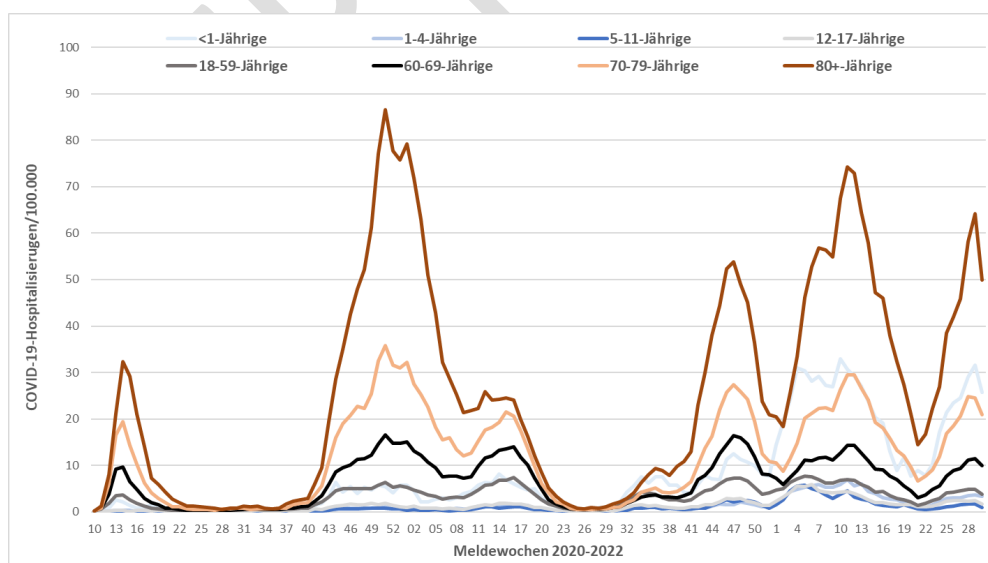


Abbildung 3: Inzidenz der übermittelten COVID-19-Hospitalisierungen nach Meldewoche (MW) und Altersgruppe für den Zeitraum MW 10/2020 bis MW 28/2022 (Stand: 04.08.2022).

Es zeigt sich in der Omikron-Welle bei den < 1-Jährigen ein deutlicher Anstieg der Hospitalisierungsinzidenz. Die Gesamtzahl an SARS-CoV-2-Infektionen in dieser Altersgruppe ist während der Omikron-Welle sehr hoch, der Anteil der Hospitalisierungen jedoch geringer als im Pandemiejahr 2021 (Daten hier nicht gezeigt).

Die besondere Gefährdung der alten Menschen wird auch deutlich, wenn man die **Zahl der COVID-19-bedingten Todesfälle** in dem gesamten Zeitraum der Pandemie betrachtet (s. [Tabelle 1](#)). Von allen knapp 120.000 COVID-19-bedingten Todesfällen entfielen 95% auf die ≥60-Jährigen. Davon entfallen 10% auf die 60- bis 69-Jährigen. Dabei ist die prozentuale Verteilung der Todesfälle in den Altersgruppen für das Jahr 2022 während der Dominanz der Omikron-Variante mit dem Gesamtzeitraum der Pandemie vergleichbar.

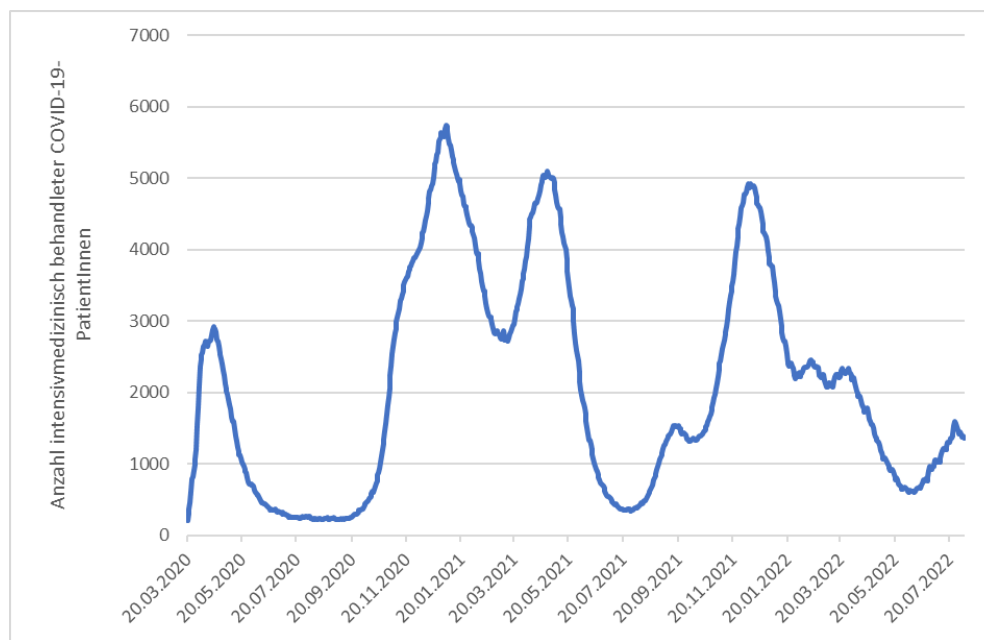
Tabelle 1: Anzahl und kumulierte Inzidenz (n/100.000) der an COVID-19 verstorbenen Personen nach Altersgruppen für den Zeitraum MW 10/2020 bis MW 28/2022 (Stand 29.07.2022)

Gesamtzeitraum der Pandemie				Jahr 2022 (Omikron-Periode)		
Altersgruppe in Jahren	Anzahl (n) COVID-19-bedingter Todesfälle	Anteil an allen Covid-19-bedingten Todesfällen	kumulierte Inzidenz (Fälle/100.000)	Anzahl (n) COVID-19-bedingter Todesfälle	Anteil an allen Covid-19-bedingten Todesfällen	Inzidenz (Fälle/100.000)
0-9	32	0,03%	0,41	13	0,07%	0,17
10-19	29	0,02%	0,38	10	0,05%	0,13
20-29	131	0,11%	1,38	22	0,11%	0,23
30-39	434	0,36%	3,99	64	0,33%	0,59
40-49	1.226	1,0%	12,17	151	0,78%	1,50
50-59	4.670	3,9%	35,10	585	3,04%	4,40
60-69	11.910	9,9%	111,13	1.682	8,7%	15,69
70-79	24.863	20,7%	334,36	3.624	18,8%	48,74
80-89	52.319	43,6%	1.027,32	8.645	44,9%	169,75
90-99	23.588	19,7%	2.879,61	4.267	22,2%	520,91
≥100	750	0,6%	3.054,62	177	0,9%	720,89
Gesamt	119.952	100,0%	144,26	19.240	100,0%	23,14

2.5. DIVI Daten

Das Register der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) gibt täglich einen Überblick über die Fallzahlen intensivmedizinisch behandelter COVID-19-PatientInnen sowie Behandlungs- und Bettenkapazitäten von etwa 1.300 Akutkrankenhäusern Deutschlands. (<https://www.divi.de/>). Nach der Delta-Welle ist die Zahl der intensivpflichtigen PatientInnen deutlich zurückgegangen (s. [Abbildung 4](#)). Das Auftreten der ursprünglichen Omikron-Variante hat bis Ende April nicht zu einem erneuten Anstieg geführt. Erst seit die Sublinien BA.4 und BA.5 der Omikron-Variante das Infektionsgeschehen bestimmen, nehmen die Fallzahlen wieder stetig zu. Anfang August zeichnet sich ein Rückgang an; am 05.08.2022 wurden 1.353 intensiv-medizinisch behandelte COVID-19-Fälle gemeldet. Von den PatientInnen, die mit oder wegen COVID-19 intensivmedizinisch behandelt werden, sind 80% ≥60 Jahre alt (60-69 Jahre (21%), 70-79 Jahre (30%), ≥80 Jahre (29%).

Abbildung 4: Anzahl intensivmedizinisch behandelter COVID-19-PatientInnen im DIVI-Register pro Behandlungstag in Deutschland (2020-2022), (Stand: 05.08.2022)



3. Impfstoffwirksamkeit und Schutzdauer der 1. Auffrischimpfung

Eine am Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführte **systematische Übersichtsarbeit** untersuchte die Wirksamkeit der in der EU zugelassenen COVID-19-Impfstoffe gegen asymptomatische SARS-CoV-2 Infektionen sowie symptomatische und schwere COVID-19 Verläufe mit den Sublinien BA.1 und BA.2 der Omikron-Variante des Virus (24). Insgesamt wurden bis zum 11. Februar 2022 26 Studien identifiziert, die entweder die Vakzine-Effektivität (VE) einer Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung mit Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria oder Jcovden untersuchten. Die Studien wurden im Zeitraum zwischen November 2021 und Februar 2022 durchgeführt. Teilnehmende Personen waren ≥ 12 Jahre alt. Auswertungen zu Subpopulationen (bspw. Altersgruppen, Grunderkrankungen) konnten aufgrund begrenzter Daten nicht vorgenommen werden. Aufgrund der hohen Heterogenität war die statistische Zusammenfassung der einzelnen Studienergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse nicht sinnvoll. Die beobachteten Ergebnisse sind daher als Effektspannen berichtet.

Die VE gegen PCR- oder Antigentest bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen betrug über die einzelnen Studien hinweg zwischen 0 und 62 % nach vollständiger Grundimmunisierung sowie zwischen 34% und 66 % nach der 1. Auffrischimpfung. Nach vollständiger Grundimmunisierung bzw. 1. Auffrischimpfung lag die **VE gegen symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen** zwischen 6% und 76% bzw. 19% und 73,9%, **gegen schwere COVID-19-Erkrankungen** (d.h. COVID-19-bedingte Hospitalisierungen, -ITS-Aufnahmen oder -Todesfälle) zwischen 3% und 84% bzw. 12% und 100%. Eine statistische Zusammenfassung der Studiendaten mittels Metaanalyse wurde von den AutorInnen aufgrund der hohen Heterogenität nicht vorgenommen. Verantwortlich für die hohe Heterogenität und die Variabilität der Punktschätzer (VEs) waren u.a. verschiedene Studiendesigns, Beobachtungszeiträume, Impfstoffe, Verzerrungsrisiko, Risikogruppen, etc. Die VE war durch einen mäßig bis starken Abfall innerhalb von drei bis sechs Monaten bzgl. SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19 gekennzeichnet, wohingegen die Schutzwirkung gegen schwere COVID-19-Verläufe bis zu sechs Monate lang weitestgehend stabil blieb. Ergebnisse zu längeren Beobachtungszeiträumen sind aktuell nicht verfügbar.

Die nachlassende Immunität war nach der Grundimmunisierung stärker ausgeprägt als nach der Auffrischungsimpfung.

Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine anhand von 18 Studien durchgeführte **Meta-Regression**. Demnach ließ die Schutzwirkung der oben berichteten VEs über einen Zeitverlauf von 6 Monaten nach einer Grundimmunisierung um 26,8% (95% KI 16,5-38,6) gegen PCR- oder Antigentest bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen, um 47,6% (95% KI 36,6-60,2) gegen symptomatische COVID-19 Erkrankungen und um 1,0% (95% KI -3,9-6,6) gegen schwere COVID-19-Erkrankungen nach. Nach der **1. Auffrischungsimpfung** war eine Verringerung der VE um 23,1% (95% KI 0,4-57,7) gegen PCR- oder Antigentest bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen, um 28,5% (95% KI 18,3-40,5) gegen symptomatische COVID-19 Erkrankungen und um 8,2% (95% KI 3,7-14,3) gegen schwere COVID-19-Verläufe über einen Zeitverlauf von 6 Monaten zu beobachten (25).

Analog geht aus dem **wöchentlichen Bericht der britischen Gesundheitsbehörde** (UK Health Agency) in einer Auswertung von Personen ≥ 65 Jahren hervor, dass auch in dieser Population eine 1. Auffrischungsimpfung die VE gegen Hospitalisierungen im Vergleich zur Grundimmunisierung steigern kann, diese im Zeitverlauf aber wieder leicht abnimmt. Je nach Definition des Endpunktes wurde nach ≥ 105 Beobachtungstagen (ca. 3,5 Monaten) eine 6,0-15,4% Reduktion der VE gegen Hospitalisierungen beobachtet. Der Endpunkt wurde wie folgt unterschieden: (1) Hospitalisierung mit positivem SARS-CoV-2 Nachweis, (2) zusätzlich Beatmungscode als primärer Aufnahmegrund dokumentiert oder (3) zusätzliche Versorgung mit Sauerstoff, Beatmung oder auf der Intensivstation.

Zur VE der bislang verfügbaren Impfstoffe gegen die derzeit zirkulierende Sublinie BA.5 der Omikron-Variante gibt es keine robusten Daten. Erste Beobachtungsstudien aus Dänemark und Portugal zeigen, dass die Wirksamkeit einer 1. Auffrischungsimpfung gegen SARS-CoV-2-Infektionen im relativen Vergleich von BA.5 und BA.2 sich kaum unterscheidet (Hansen et al: OR 1,02 [95% KI 0,83-1,26] (26); Kislaya et al: OR 0,96 [95% KI 0,84-1,09] (27)).

Zusammenfassend zeigt die Datenlage, dass die Schutzwirkung gegen Omikron-bedingte SARS-CoV-2 Infektionen, symptomatische und schwere COVID-19 Erkrankungen nach der Grundimmunisierung durch eine 1. Auffrischungsimpfung gesteigert werden konnte, diese jedoch im Zeitverlauf auch wieder abnimmt. Die nachlassende Immunität wirkt sich am geringsten auf die Schutzwirkung gegen schwere Erkrankungen aus. Jedoch ist auch hier ein geringgradiger Abfall zu beobachten.

4. Wirksamkeit der COVID-19-Impfung zur Prävention bzw. Besserung von Long-COVID

Über die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe zur Verhinderung von Long-COVID ist bislang wenig bekannt. Eine im Juni 2022 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit untersuchte die Auswirkungen von COVID-19-Impfungen, die entweder vor oder nach einer Erstinfektion mit SARS-CoV-2 verabreicht wurden, auf die Raten oder Symptomlast von Long-COVID (29). Studien, bei denen die COVID-19-Impfung erst nach einer Long-COVID Diagnose verabreicht wurde, wurden ebenfalls eingeschlossen. Die zugrunde gelegte Literatursuche wurde am 16. Februar 2022 durchgeführt. Insgesamt wurden 6 Studien eingeschlossen, die bis November 2021 durchgeführt und abgeschlossen wurden. Verabreichte Impfstoffe waren je 1 oder 2 Dosen Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria oder 1 Dosis Jcovden. In 3 von 6 Studien wurde die Long-COVID Diagnose von den Studienteilnehmenden selbst gestellt bzw. berichtet. Die weiteren 3 Studien extrahierten Long-COVID Symptome aus Patientenakten und nutzten diese als Ersatz für die Diagnose.

Die AutorInnen berichteten für 3 von 4 Studien eine statistisch signifikante Reduktion von Long-COVID nach ein oder zwei Impfstoffdosen vor stattgehabter SARS-CoV-2 Infektion (Odds Ratio [OR] zwischen 0,22-1,03 in den Punktschätzern der betreffenden Studien; (eine Meta-Analyse wurde aufgrund hoher Heterogenität nicht durchgeführt). Bei Personen mit Long-COVID, die zum Zeitpunkt ihrer Erstinfektion ungeimpft waren, konnte durch die nachfolgende Gabe von ein oder zwei Impfstoffdosen in allen identifizierten Studien ein statistisch signifikanter Vorteil erzielt werden (OR zwischen 0,38-0,87, Ergebnisse aus 3 Studien, Meta-Analyse aufgrund hoher Heterogenität nicht durchgeführt). Der Effekt war umso größer, je früher die Impfung nach der Infektion gegeben wurde (OR 0,38 [95% KI 0,35-0,41] bei 1. Impfstoffdosis 0-4 Wochen nach Infektion vs. OR 0,75 [95% KI 0,71-0,79] bei 1. Dosis 8-12 Wochen nach Infektion). Das Verzerrungsrisiko wurde als gering bis moderat eingestuft. Limitierende Faktoren der einzelnen Studien waren vorwiegend eine unzureichende Adjustierung für relevante Störfaktoren, Zweifel an der Vollständigkeit der Daten sowie eine (nicht) vergleichbare Endpunkterhebung. Die Vertrauenswürdigkeit in alle berichteten Ergebnisse wurde von den AutorInnen als niedrig eingestuft. Zusätzlich zum festgestellten Verzerrungsrisiko reduzieren die epidemiologische und statistische Heterogenität der Studien sowie die Impräzision der Ergebnisse die Aussagekraft der Meta-Analyse.

Nach dem Suchdatum der oben aufgeführten systematischen Übersichtsarbeit wurde eine ergänzende Studie zur Wirksamkeit der 1. Auffrischimpfung gegen Long-COVID veröffentlicht. Die Studie wurde bei Gesundheitspersonal (n=739) durchgeführt und berichtet die Prävalenz von Long-COVID über 3 Wellen (Welle 1, Februar – September 2020 [Wildtyp]; Welle 2, Oktober 2020 – Juli 2021 [Alpha]; Welle 3, August 2021 – März 2022 [Delta, Omikron]). Long-COVID wurde als Persistenz von mindestens einem SARS-CoV-2-bezogenen Symptom über eine Dauer von ≥ 4 Wochen definiert. Weitere Details zum Schweregrad oder der Dauer der Symptomatik sind nicht bekannt. Die Symptome wurden mittels Fragebogen von den Teilnehmenden selbst berichtet. Insgesamt hatten 41,8% (95% KI, 37,0%-46,7%) der Ungeimpften über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg Long-COVID. Eine höhere Anzahl an Impfstoffdosen war mit einer niedrigeren Long-COVID-Prävalenz assoziiert (2-fach geimpft vs. ungeimpft: OR 0,25 [95% KI 0,07-0,87]; 3-fach geimpft vs. ungeimpft: OR 0,16 [95% KI 0,03-0,84]). Zur Ermittlung der ORs dienten als Vergleichsgruppe ungeimpfte Frauen. Der Abstand zwischen Impfung und Infektion betrug mindestens 14 Tage. Subgruppenanalysen zu den einzelnen Wellen wurden nicht berichtet (30). Aufgrund diverser Studienlimitationen (kleine Stichprobe, angewandte Definition von Long-COVID, fehlende Adjustierung für relevante Kovariate, Subjektivität der Endpunkterhebung) ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Beurteilung des Effekts einer COVID-19-Impfung zur Prävention von Long-COVID deutlich eingeschränkt.

Daten zur Wirksamkeit einer 2. Auffrischimpfung gegen Long-COVID sind bislang nicht bekannt.

5. Effektivität, Verträglichkeit, und Sicherheit der 2. Auffrischimpfung

5.1. Impfstoffeffektivität und Schutzdauer der 2. Auffrischimpfung

Die Evidenz zur **Effektivität einer 2. COVID-19-Auffrischimpfung** ist in [Tabelle 2](#) zusammengefasst und basiert auf Ergebnissen von Beobachtungsstudien, die in Israel und Kanada durchgeführt worden sind. Es handelt sich um 4 Fall-Kontrollstudien und 3 retrospektive Kohortenstudien, die alle in der Omikron-Periode zwischen Januar und April 2022 durchgeführt wurden. In fünf Studien wurden Personen im Alter ≥ 60 Jahre eingeschlossen, darunter war eine Studie, die in der Langzeitpflege durchgeführt wurde. Zwei Studien wurden an Krankenhauspersonal durchgeführt. In den Studien wurde

die relative VE der 2. Auffrischimpfung (4 Impfstoffdosen) im Vergleich zur VE nach der 1. Auffrischimpfung (3 Impfstoffdosen) ermittelt. Die 2. Auffrischimpfung war bei zwei Studien im Abstand von ≥ 3 Monaten nach der 3. Impfstoffdosis verabreicht worden und bei vier Studien in einem Abstand von ≥ 4 Monaten zur 1. Auffrischimpfung. Zur Grundimmunisierung war überwiegend der mRNA-Impfstoff Comirnaty eingesetzt worden. Auch zur 2. Auffrischimpfung wurde mehrheitlich Comirnaty verwendet. In einer Studie wurde Spikevax in der laut Zulassung nur für die Grundimmunisierung üblichen Dosierung von 100µg eingesetzt (31).

In den berücksichtigten Studien wurden die relativen VE im Zeitraum von 7/14 bis zu 30 Tagen nach Impfung gegen die folgenden Endpunkte bestimmt: (i) SARS-CoV-2-Infektion, (ii) symptomatische SARS-CoV-2-Infektion, (iii) COVID-19-assoziierte Hospitalisierung, (iv) schwere COVID-19-Erkrankung und (v) COVID-19-assoziierten Tod. Nur zwei Studien betrachteten einen längeren Zeitraum von bis zu 70 Tagen nach Impfstoffgabe (9, 32). Die relative VE der 2. Auffrischimpfung zur Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe war dabei deutlich höher ($>70\%$) als die VE gegenüber SARS-CoV-2-Infektion (19-65%) (s. [Tabelle 2](#)).

Zusammengefasst zeigen diese Studien zumindest über einen kurzen Beobachtungszeitraum einen Nutzen der zusätzlichen 2. Auffrischung mit einem mRNA-Impfstoffs bei ≥ 60 -Jährigen, bei medizinischem Personal und bei Personen in Langzeitpflegeeinrichtungen. Es liegen keine Daten zum Nutzen einer 2. Auffrischimpfung für jüngere Bevölkerungsgruppen vor. Laut Einschätzung der WHO scheint der Nutzen einer zusätzlichen Dosis für jüngere Menschen gering zu sein (33).

Hinsichtlich der **Schutzdauer der 2. Auffrischimpfung** gibt es bisher nur wenige publizierte Daten. In den retrospektiven Fall-Kontrollstudien von Bar-On et al. und Gazit et al. aus Israel wurde die VE der 4. Impfstoffdosis gegenüber der Verhinderung der SARS-CoV-2-Infektion und der schweren COVID-19-Erkrankung (Definition: Hospitalisierung notwendig) über den Zeitraum von 1,5 bis 2,5 Monaten nach Verabreichung der 4. Impfstoffdosis untersucht (9, 10). In der Studie von Bar-On et al. nimmt die relative VE gegenüber der Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion im Zeitraum von 15 bis 56 Tagen nach Impfstoffgabe von 48% auf 0% ab (10). Im Unterschied steigt die VE gegenüber der Verhinderung einer schweren COVID-19-Erkrankung im Zeitraum von 15 bis 42 Tagen nach Impfstoffgabe von 48% auf 64% an. In der Studie von Gazit et al. nimmt die relative VE gegenüber der Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion im Zeitraum von 14 bis 70 Tagen nach Impfstoffgabe von 64% auf 29% ab (9). Im Unterschied dazu bleibt die VE gegenüber der Verhinderung einer schweren COVID-19-Erkrankung über diesen Beobachtungszeitraum auf einem hohen Niveau von über 73% erhalten. Die Ergebnisse von Muhsen et al. bestätigen, dass die Wirksamkeit gegenüber der Verhinderung schwerer COVID-19-Erkrankungen über einen Zeitraum von 3 Monaten auf einem hohen Niveau bestehen bleiben (32).

Die Evidenz zur VE der 2. Auffrischimpfung ist aufgrund der kurzen Laufzeit der Studien und der geringen Anzahl beobachteter Ereignisse limitiert.

Tabelle 2: Beobachtungsstudien zur Vakzineffektivität (VE) einer 2. Auffrischimpfung gegen verschiedene Endpunkte mit einem COVID-19-Impfstoff gegenüber der Omikron-Variante von SARS-CoV-2 (relative VE der 4. Impfstoffdosis im Vergleich zur VE nach 3. Impfstoffdosis)

Autor	Land	Studiendesign	Studienzeitraum	Altersgruppe (Jahre)	Studienteilnehmende	Endpunkt	Impfstoff zur 2. Auffrischimpfung	Mindestimpf- abstand zur 3. Impfstoffdosis	Relative VE im Vergleich zur VE nach 3 Impfstoffdosen (95% KI)
Bar-On(10)	Israel	Retrospektive Kohortenstudie	10.01-02.03.2022	≥60 Jahre	1,25 Mio.	SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty	≥4 Monate	15-21d: 48% (45-48) 36-42d: 29% (23-34) 50-56d: 0% (-10-10)
						Schwere COVID-19-Erkrankung			15-21d: 48% (10-62) 36-42d: 64% (38-80)
Magen(8)	Israel	Gematchte Fall-Kontrollstudie	03.01-18.02.2022	≥60 Jahre	364.244, (182.122 Paare)	SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty	≥4 Monate	14-30 d: 52% (49-54)
						Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion			14-30 d: 61% (58-64)
						COVID-19-assoziierte Hospitalisierung			14-30 d: 72% (63-79)
						Schwere COVID-19-Erkrankung			14-30 d: 64% (48-77)
						COVID-19-assoziiierter Tod			14-30 d: 76% (48-91)
Gazit(9)	Israel	Fall-Kontrollstudie (test-negative Design)	10.01.-13.03.2022	≥60 Jahre	97.499, (4. Dosis: n=27.876), (3. Dosis n=69.623)	SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty	≥4 Monate	14-20d: 65,1% (63,0-67,1) 63-69d: 22,0% (4,9-36,1)
						Schwere COVID-19-Erkrankung			7-27d: 77,5% (69,7-83,2) 49-69d: 86,5% (63,4-95)
Grewal(31)	Kanada	Fall-Kontrollstudie (test-negative Design)	30.12.2021 – 27.04.2022	≥60 Jahre	(13.654 Fälle/ 205.862 Kontrollen)	SARS-CoV-2-Infektion	Spikevax (100µg)	≥3 Monate	>7 d: 19% (12-26)
						Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion			>7 d: 31% (20-41)
						Schwere COVID-19-Erkrankung			>7 d: 40% (24-52)
Regev-Yochay(34)	Israel	Altersgematchte Fall-Kontrollstudie (1:2)	10.01.-13.03.2022	Krankenhauspersonal (n=1.050)	Comirnaty (n=154), Spikevax (n=120); Kontrollen (n=426)	SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty Spikevax	≥4 Monate	7-30 d: 30% (-9 – 55) 7-23 d: 11% (-43 – 43)
						Symptomatische SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty Spikevax		7-30 d: 43% (7-65) 7-23 d: 31% (-18-60)
Cohen(35)	Israel	Retrospektive Kohortenstudie	10.01.-13.03.2022	Krankenhauspersonal	3 Dosen: 29.612; 4 Dosen: 5.332	SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty	≥3 Monate	>7 d: 44% (37-50)
Muhsen(32)	Israel	Retrospektive Kohortenstudie	10.01.2022	Personen in der Langzeitpflege ≥60 Jahre, n=43.775		SARS-CoV-2-Infektion	Comirnaty	≥4 Monate	14-70 d: 36% (31-40)
						Schwere COVID-19-Erkrankung			14-70 d: 72% (61-80)
						COVID-19-assoziiierter Tod			14-70 d: 76% (58-87)

5.2. Sicherheit und Verträglichkeit der 2. Auffrischimpfung

Zur Verträglichkeit der 2. Auffrischimpfung gibt es bisher nur wenige publizierten Daten. In den **Zulassungsstudien** zu den 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 (36, 37). Aus den Sicherheitsdaten zur Anwendung von Comirnaty für die 2. Auffrischimpfung in Israel, die das israelische Gesundheitsministerium der Food and Drug Administration (FDA) zur Verfügung stellte, geht hervor, dass nach der Verabreichung von etwa 700.000 Impfstoffdosen mindestens 4 Monate nach der 3. Impfstoffdosis (bei ≥ 18 -Jährigen davon 85% bei ≥ 60 -Jährigen) keine neuen Signale aufgetreten sind und keine Sicherheitsbedenken bestehen (38, 39).

In einer **prospektiven Beobachtungsstudie** wurde die Sicherheit bzw. Verträglichkeit der 1. und 2. Comirnaty-Auffrischimpfung in Israel untersucht (40). Es wurden 2.019 Teilnehmende im Alter ≥ 18 Jahre eingeschlossen, die im Zeitraum vom 1.11.2020 bis zum 30.03.2022 eine 1. Auffrischimpfung ($n=1.789$), eine 2. Auffrischimpfung ($n=615$) oder beide Auffrischimpfungen ($n=385$) erhalten hatten. Mittels einer Smartwatch wurde die Herzfrequenz aufgezeichnet und ein täglicher Fragebogen über eine App zur Erhebung von Impfreaktionen über einen Zeitraum von 7 Tagen nach Impfung gesteuert. Von den 2.019 Teilnehmenden waren 51% Frauen, die Altersspanne betrug 19 bis 91 Jahre (Median: 52 Jahre). Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Symptomen und deren Häufigkeit nach der 1. und 2. Auffrischimpfung. Zu den häufigsten Impfreaktionen zählten Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Myalgien und Fieber. Schwere unerwünschte Impfereignisse wurden nicht beobachtet.

In einer **Substudie zur COV-BOOST-Studie**, einer multizentrischen randomisierten Phase-2-COVID-19-Impfstoffstudie im Vereinigten Königreich, wurde die Sicherheit einer 2. Auffrischimpfung mit Comirnaty (30 μ g) oder Spikevax (50 μ g) untersucht (41). Eingeschlossen wurden 166 Personen; davon erhielten die Hälfte Comirnaty und die andere Hälfte Spikevax. Die Teilnehmenden hatten für die Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung ausschließlich Comirnaty ($n=78$) erhalten oder eine Grundimmunisierung mit Vaxzevria und eine 1. Auffrischimpfung mit Comirnaty ($n=88$). Die Sicherheitsevaluation erfolgte anhand der Dokumentation in elektronischen Tagebüchern in den ersten 7 Tagen nach Verabreichung der 4. Impfstoffdosis. Das mediane Alter betrug 70,1 Jahre (IQR: 51,6-77,5). Das mediane Intervall zwischen der 1. und 2. Auffrischimpfung betrug 208,5 Tage (IQR: 203,3-214,8). Schmerzen an der Einstichstelle war die am häufigsten genannte lokale Impfreaktion. Müdigkeit, Kopfschmerzen, Unwohlsein und Muskelschmerzen waren die am häufigsten genannten systemischen Impfreaktionen. Schwerwiegende lokale oder systemische Impfreaktionen (Grad 3-4) traten bei 10 (6%) der 166 Geimpften auf, wobei von Grad 4-Reaktionen ausschließlich eine Person betroffen war, der über Abgeschlagenheit, Unwohlsein und Erbrechen klagte. Außerdem wurden 3 unerwünschte Ereignisse beobachtet, die jedoch als nicht Impfstoff-assoziiert bewertet wurden. Insgesamt wurde die 2. Auffrischimpfung gut vertragen.

6. Fazit und Impfempfehlung

Vor dem Hintergrund des zu erwartenden Auftretens neuer Virusvarianten bzw. neuer Sublinien bekannter VoC muss mit weiteren Infektionswellen gerechnet werden. Wann diese kommen und ob zukünftige Varianten bzw. deren Sublinien möglicherweise eine erhöhte Pathogenität aufweisen werden, kann nicht vorausgesagt werden. Wichtig ist, dass insbesondere die gefährdeten Bevölkerungsgruppen zum entsprechenden Zeitpunkt über einen optimalen Impfschutz verfügen.

Die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe gegenüber der Verhinderung von SARS-CoV-2-Infektionen durch die Omikron-Variante ist im Vergleich zu bisherigen VoC deutlich abgeschwächt. Unter den momentan zirkulierenden Virusvarianten schützt die COVID-19-Impfung aber weiterhin sehr gut vor schweren COVID-19-Erkrankungen, insbesondere COVID-19-bedingten Hospitalisierungen und Todesfällen. Immungesunde Personen im Alter <60 Jahren sind bereits nach 1-maliger Auffrischimpfung gut geschützt. Bei älteren Menschen und Menschen mit Grunderkrankungen mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf kann die Schutzwirkung durch eine 2. Auffrischimpfung weiter optimiert werden.

Seit Februar 2022 empfiehlt die STKO bereits eine 2. Auffrischimpfung für besonders vulnerable Personengruppen (*≥70-Jährige, Immundefiziente ab 5 Jahren, BewohnerInnen von Pflegeeinrichtungen sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe*) und beruflich besonders exponierte Personen (*Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen*).

Vor Ende des Sommers hat die STIKO, wie auch vergleichbare Institutionen vieler anderer Länder, ihre Empfehlung zur 2. Auffrischimpfung überprüft. Auf Grundlage der epidemiologischen Daten besteht auch für 60- bis 69-Jährige sowie für Personen mit Grunderkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Mit dem **Ziel schwere COVID-19-Verläufe sowie Hospitalisierungen und Todesfälle zu verhindern** hat die STIKO daher beschlossen, die Indikationsgruppe zu erweitern und zusätzlich auch für **Personen im Alter von 60-69 Jahren** und für **Personen im Alter ab 5 Jahren mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung** eine **2. Auffrischimpfung** zu empfehlen.

Für eine einfache praktische Umsetzung rät die STIKO dieselben beispielhaft genannten Grunderkrankungen zu nutzen, wie sie bei der Influenza-Impfindikation von Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung benutzt werden. Hierzu gehören z.B.:

- Chronische Erkrankungen der Atmungsorgane (inklusive Asthma bronchiale und COPD)
- Chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen
- Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen
- Chronische neurologische Erkrankungen
- Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz (inkl. Patienten mit neoplastischen Krankheiten)
- HIV-Infektion

Die bisherigen und neu hinzugekommenen Indikationsgruppen zur 2. Auffrischimpfung sind in [Tabelle 3](#) aufgelistet.

Tabelle 3: Empfehlungen zu Indikationsgruppen, Impfstoffen und Impfabständen zur 2. Auffrischimpfung gegen COVID-19 (Stand: 11.08.2022)

Personengruppe	Auffrischimpfung ¹	
	4. Impfstoffdosis (2. Auffrischimpfung)	Empfohlener Abstand zur 3. Impfstoffdosis (1. Auffrischimpfung)
Menschen ab dem Alter von 60 Jahren	Comirnaty (30µg) oder Spikevax (50µg) ^{2,3}	≥ 6 Monate
BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe		
Menschen mit ID im Alter von 5 Jahren	Comirnaty (10µg)	≥ 3 Monate
Menschen mit ID im Alter von 6 bis 11 Jahren	Comirnaty (10µg) oder Spikevax (50µg) ³	
Menschen mit ID ab dem Alter von ≥12 Jahren	Comirnaty (30µg) oder Spikevax (100µg) ²	
Personen im Alter ab 5 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben (s. o.)	Comirnaty (10µg [5-11 Jahre]/30µg [≥12 Jahre]) oder Spikevax (50µg) ^{2,3}	≥ 6 Monate ⁴
Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solchen mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt.	Comirnaty (30µg) oder Spikevax (50µg) ²	

¹ Bestehen produktspezifische medizinische Kontraindikationen gegen die Verwendung von Comirnaty bzw. Spikevax, kann Nuvaxovid verwendet werden.

² Die Verwendung von Spikevax ist ab dem Alter ≥30 Jahren, aber nicht in der Schwangerschaft, empfohlen.

³ Im Alter von 6-11 Jahren wird präferenziell Comirnaty (10µg) empfohlen. Die Verwendung von Spikevax (50µg) ist möglich.

⁴ Bei immungesunden Personen ist ein längerer Impfabstand für den Langzeitschutz immunologisch günstiger. In begründeten Einzelfällen kann die 2. Auffrischimpfung bereits nach frühestens 4 Monaten erwogen werden.

ID=Immundefizienz

Für die 2. Auffrischimpfung soll ebenso wie für die 1. Auffrischimpfung in der Regel ein **mRNA-Impfstoff** in der zulassungskonformen Dosierung verwendet werden.

Verschiedene Studien zur COVID-19-Impfung belegen, dass längere **Impfabstände** im Hinblick auf die Stärke der Immunantwort und die resultierende Schutzdauer generell vorteilhaft sind. Besonders wichtig ist es, dass Auffrischimpfungen, unabhängig davon ob es sich um die 1. bzw. 2. Booster-Impfung handelt, in einem längeren Impfabstand zur vorangegangenen Impfung verabreicht werden. Im Regelfall sollte ein **Mindestabstand von 6 Monaten** eingehalten werden. Die STIKO passt daher ihre anlässlich der rasanten Ausbreitung der Omikron-Variante Anfang des Jahres 2022 ausgesprochene Empfehlung zur Verkürzung des Impfabstands auf ≥3 Monate zwischen Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung an und empfiehlt zukünftig **bei Immungesunden einen Mindestabstand von 6 Monaten zwischen Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung** einzuhalten. Die **2. Auffrischimpfung soll ebenfalls mit einem Mindestabstand von 6 Monaten zur 1. Auffrischimpfung** durchgeführt werden. Nur in begründeten Einzelfällen kann der Abstand auf **4 Monate reduziert** werden. Bei Patienten mit Immundefizienz und daraus resultierender relevanter Einschränkung der Impfantwort beträgt der Abstand zwischen 1. und 2. Auffrischimpfung wie bisher mindestens 3 Monate (siehe Tabelle 3).

Auch **nach einer SARS-CoV-2-Infektion** soll ein **Regelabstand von 6 Monaten zu einer Auffrischimpfung** eingehalten werden. Die Einhaltung dieser Impfabstände gewährleistet, dass die T- und B-Zell-Immunantwort gesteigert wird und vorher gebildete Gedächtniszellen erneut aktiviert werden und sich in T-Effektorzellen bzw. Antikörper-produzierende Plasmazellen umwandeln. Wird zu früh geimpft, bevor die Immunantwort auf die vorangegangene Infektion abgeschlossen ist, wird der Effekt möglicherweise abgeschwächt, da die Impfantigene, die die Immunreaktion auslösen sollen, zu schnell durch die noch laufenden Immunprozesse neutralisiert werden. Bei einer vorzeitigen Impfung bestehen jedoch keine Sicherheitsbedenken.

Sobald **Varianten-adaptierte Impfstoffe** zugelassen und verfügbar sind, wird die STIKO die Evidenz aufarbeiten und ihre Empfehlung ggf. anpassen. Es ist nicht empfohlen, auf einen angepassten Impfstoff zu warten und deshalb eine indizierte Impfung zu verschieben. Um einen optimalen Schutz im kommenden Herbst bzw. Winter zu erzielen, sollte mit der 2. COVID-19-Auffrischimpfung in den neuen Indikationsgruppen ab Mitte September begonnen werden.

Da die Indikationsgruppen zur **2. COVID-19-Auffrischimpfung** und zur **saisonalen Influenza-Impfung** überlappen, können die beiden Impfungen gleichzeitig, jedoch möglichst an verschiedenen Armen, appliziert werden. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob eine Indikation für eine **Pneumokokken-Impfung** vorliegt.

Bei älteren Personen kann es aufgrund der Immunoseneszenz sinnvoll sein, noch eine weitere (d.h. 5.) Impfstoffdosis zu verabreichen, wenn die 2. Auffrischimpfung mehr als 6 Monate zurückliegt. Die Indikation sollte unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands und der Gefährdung individuell getroffen werden. Hingegen profitieren immungesunde Personen der obigen Indikationsgruppen im Alter <60 Jahren nach derzeitigem Kenntnisstand in keinem relevanten Umfang von mehr als zwei Auffrischimpfungen.

Für **immungesunde Personen im Alter <60 Jahren** empfiehlt die STIKO keine 2. Auffrischimpfung, da diese Gruppe nach derzeitigem Kenntnisstand von einer 4. Impfung aktuell nicht nennenswert profitiert.

Die bisherigen Impfeempfehlungen der STIKO sind in Teilen noch nicht ausreichend gut umgesetzt. Große Impflücken gibt es bei der 1. Auffrischimpfung für 12- bis 59-Jährige und der 2. Auffrischimpfung für ≥70-Jährige, Betreute in Pflegeeinrichtungen, sowie für medizinisches und pflegerisches Personal. Auch die Empfehlung zur einmaligen COVID-19-Impfung für 5- bis 11-Jährige ist bisher nicht gut angenommen worden.

Die STIKO ruft daher alle ÄrztInnen auf, den COVID-19-Impfstatus ihrer PatientInnen bei jeder Gelegenheit zu überprüfen und das Schließen der vorhandenen Impflücken nach angemessener Beratung durchzuführen.

Die STIKO ruft außerdem alle Personen auf, den eigenen COVID-19-Impfstatus und den Impfstatus der von ihnen betreuten Personen zu überprüfen und indizierte Impfungen entsprechend der STIKO-Empfehlungen nachzuholen.

7. Literatur

1. Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heininger U, et al. STIKO-Empfehlung zur 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung (18. Aktualisierung). *Epid Bull* 2022;7:41-57 | DOI 1025646/9737. 2022.
2. Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 04.08.2022; online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-08-04.pdf?__blob=publicationFile. 2022 [
3. (ECDC) ECfDPaC. Preliminary public health considerations for COVID-19 vaccination strategies in the second half of 2022. 18. July 2022, Stockholm. online verfügbar unter <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/preliminary-public-health-considerations-covid-19-vaccination-strategies-second> 2022 [
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Bidonde Torre MJ, Flatby AV, Harboe I, Brurberg KG. COVID-19: Omicron variant and risk factors for severe disease—a rapid review synthesis. 2022.
8. 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. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1603-14.
9. Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. Short term, relative effectiveness of four doses versus three doses of BNT162b2 vaccine in people aged 60 years and older in Israel: retrospective, test negative, case-control study. *BMJ*. 2022;377:e071113.
10. 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. *N Engl J Med*. 2022;386:1712-20.
11. 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.
12. Callaway E, Ledford H. How bad is Omicron? What scientists know so far. *Nature*. 2021;600(7888):197-9.
13. 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.
14. 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.
15. 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 vmo 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.

16. 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.
17. Allen H, Tessier E, Turner C, Anderson C, Blomquist P, Simons D, et al. Comparative transmission of SARS-CoV-2 Omicron (B. 1.1. 529) and Delta (B. 1.617. 2) variants and the impact of vaccination: national cohort study, England. MedRxiv. 2022.
18. 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 [
19. Sheikh A, Kerr, S, Woolhouse, M, McMenamin, 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 [
20. 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.
21. 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.
22. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, et al. Clinical severity of SARS-CoV-2 Omicron BA. 4 and BA. 5 lineages in South Africa. 2022.
23. Davies M-A, Morden E, Rosseau 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. medRxiv. 2022.
24. Kuelper-Schick Wiebe, Piechotta Vanessa, Pilic Antonia, Batke Madeleine, Drevetón Léa-Sophie, Geurts Brogan, et al. Facing the Omicron variant – How well do vaccines protect against mild and severe COVID-19? Third interim analysis of a living systematic review Front Immunol. 2022;Sec. Vaccines and Molecular Therapeutics (*accepted*).
25. Higdon MM, Baidya A, Walter KK, Patel MK, Issa H, Espié E, et al. Duration of effectiveness of vaccination against COVID-19 caused by the omicron variant. Lancet Infect Dis. 2022;22(8):1114-6.
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 Danish Nation-Wide Population-Based Study. Available at SSRN: <https://ssrncom/abstract=4165630> or <http://dxdoiorg/102139/ssrn4165630> 2022.
27. Kislaya I, Casaca P, Borges V, Sousa C, Ferreira BI, Fernandes E, et al. SARS-CoV-2 BA.5 vaccine breakthrough risk and severity compared with BA.2: a case-case and cohort study using Electronic Health Records in Portugal. medRxiv. 2022:2022.07.25.22277996.
28. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2021;398(10318):2258-76.
29. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Impact of COVID-19 vaccination on long COVID: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2022:2022.06.20.22276621.
30. Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. JAMA. 2022.
31. Grewal R, Kitchen SA, Nguyen L, Buchan SA, Wilson SE, Costa AP, et al. Effectiveness of a Fourth Dose of COVID-19 Vaccine among Long-Term Care Residents in Ontario, Canada: Test-Negative Design Study; Preprint vom 1. Juni 2022 online verfügbar unter

- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.04.15.22273846v2> (zuletzt aufgesucht am 24.06.2022. medRxiv. 2022:2022.04.15.22273846.
32. 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.
 33. World Health Organization (WHO). Interim statement on the use of additional booster doses of Emergency Use Listed mRNA vaccines against COVID-19 (17 May 2022); online verfügbar unter: <https://www.who.int/news/item/17-05-2022-interim-statement-on-the-use-of-additional-booster-doses-of-emergency-use-listed-mrna-vaccines-against-covid-19> 2022 [
 34. 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. N Engl J Med. 2022;386(14):1377-80.
 35. Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S, Group tl-htvW. Effectiveness of the BNT162b vaccine fourth dose in reducing SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in Israel, a multi-center cohort study; Preprint vom 13.04.2022 online verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.04.11.22273327v1>; zuletzt aufgesucht am 23.06.2022. medRxiv. 2022:2022.04.11.22273327.
 36. 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 [
 37. 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 [
 38. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Second Booster Dose of Two COVID-19 Vaccines for Older and Immunocompromised Individuals (29.03.2022); online verfügbar unter <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and>; (zuletzt aufgesucht am 15.07.2022) [press release]. 2022.
 39. 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 [
 40. Yechezkel M, Mofaz M, Patalon T, Gazit S, Shmueli E, Yamin D. Safety of the fourth COVID-19 BNT162b2 mRNA (second booster) vaccine. medRxiv. 2022:2022.06.07.22276117.
 41. 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. Lancet Infect Dis. 2022.
 42. Hulme WJ, Horne EMF, Parker EPK, Keogh RH, Williamson EJ, Walker V, et al. Comparative effectiveness of BNT162b2 versus mRNA-1273 boosting in England: a cohort study in OpenSAFELY-TPP. medRxiv. 2022:2022.07.29.22278186.