

# Bericht

## über die Erstellung einer Literaturrecherche zur epidemiologischen Wirkung einer Booster-Impfung gegen SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Erkrankungen

06.12.21

### 1 Zusammenfassung

#### Nachlassender Impfschutz

- Eine neuere Studie aus Israel zeigt erstmals überzeugend, dass die Wirksamkeit einer abgeschlossenen Grundimmunisierung gegen SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Erkrankungen über die Zeit hinweg stark abnimmt. Nach den Ergebnissen dieser Studie geht mehr als die Hälfte des ursprünglichen Impfschutzes innerhalb eines halben Jahres verloren.
- Diese Ergebnisse werden durch Befunde aus dem Vereinigten Königreich gestützt.

#### Wirksamkeit von Booster-Impfungen

- Die relative Wirksamkeit einer Booster-Impfung gegen SARS-CoV-2-Infektionen, gegen leichte und schwere COVID-19-Erkrankungen sowie gegen Hospitalisierung und Tod durch COVID-19 beträgt etwa 90%. Dies bedeutet, dass eine Booster-Impfung etwa 90% *all derjenigen* vollständig geimpften Personen vor Infektion und Erkrankung schützt, die vor der Booster-Impfung nicht oder nicht mehr geschützt waren.
- Diese Ergebnisse sind unabhängig vom Alter des Impflings, von der Anzahl Vorerkrankungen des Impflings und hängen auch nicht stark davon ab, welcher Impfstoff für die Grundimmunisierung verwendet wurde.
- Hier muss erwähnt werden, dass die hier zusammengetragenen Ergebnisse mit Ausnahme einer Arbeit aus dem Vereinigten Königreich alle aus Israel stammen und deshalb größtenteils auf den gleichen Daten beruhen. Für die Booster-Impfung wurde in allen Fällen der BioNTech-Impfstoff verwendet.

#### Schlussfolgerungen

- Das Nachlassen der Impfwirksamkeit über die Zeit ist nicht nur auf individueller Ebene sehr besorgniserregend, denn dadurch nimmt auch der Grad der Herdenimmunität in der Bevölkerung ab.
- Booster-Impfungen weisen eine sehr hohe relative Wirksamkeit auf und können diesen Immunitätsverlust mehr als ausgleichen, vorausgesetzt, dass sie rechtzeitig vor der Übertragungswelle im Winter großflächig durchgeführt werden.

## 2 Zusammenfassung der Literaturbefunde

Zum epidemiologischen Wirksamkeitsverlust abgeschlossener Grundimmunisierungen und zur epidemiologischen Wirksamkeit von Booster-Impfungen liegen nur relativ wenige Publikationen vor, die im Wesentlichen die Lage in Israel und in einer anderen Publikation auch die Lage im Vereinigten Königreich beziehen. Für alle Booster-Impfungen in diesen Publikationen wurde der BioNTech-Impfstoff verwendet.

### 2.1 Nachlassender Schutz der Grundimmunisierung

Noch vor ein bis zwei Monaten lagen kaum belastbare Ergebnisse zum Verlust der Impfwirksamkeit einer abgeschlossenen Impfung vor. Bei vielen Befunden war nicht klar, ob es sich wirklich um einen Immunitätsverlust handelte oder lediglich um eine Verschiebung der epidemiologischen Lage durch das Auftreten von infektiöseren SARS-CoV-2-Varianten. Nun aber konzentrierte sich eine Studie aus Israel auf SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Erkrankungen, die sich in einem sehr kurzen Zeitraum (Ende Juli 2021) ereigneten (siehe 4.3.5 [13]). Während dieses Zeitraums wurde praktisch nur die Delta-Variante übertragen. Personen, die 6 Monaten vorher geimpft worden waren, wurden mehr als doppelt so häufig infiziert wie Personen, die erst 2 Monaten vorher geimpft worden waren. Unter Annahme eines kontinuierlichen Wirksamkeitsverlusts errechnet sich daraus ein Wirksamkeitsverlust von über 60% in einem halben Jahr. Ähnliche Ergebnisse werden für „COVID-19-Erkrankung“ berichtet; durch die geringeren Fallzahlen sind die Quotienten aber nicht so genau zu ermitteln. Dieser Befund zeigt erstmals deutlich, dass es sich sehr wahrscheinlich doch um einen echten Immunitätsverlust nach einer abgeschlossenen Impfung handelt.

Unabhängig davon berichtet eine Studie aus dem Vereinigten Königreich, dass vor dem Verabreichen der Booster-Impfung die restliche Impfwirksamkeit nach einer Grundimmunisierung mit dem AstraZeneca-Impfstoff nur noch 44,1% (CI 41,9-46,1) betrug; nach einer Grundimmunisierung mit BioNTech lag die restliche Impfwirksamkeit bei 62,5% (CI 61,0-63,9). Da nur Patienten in diese Studie aufgenommen wurden, deren Grundimmunisierung mindestens 140 Tage zurück lag, kann man grob ein halbes Jahr für die Zeit zwischen Grundimmunisierung und Booster-Impfung ansetzen. Wenn kurz nach der Grundimmunisierung die Impfwirksamkeit noch etwa 90% gewesen sein sollte, müssten beim AstraZeneca-grundimmunisierten Personen etwa 50% der ursprünglichen Impfwirksamkeit verloren gegangen sein, bei BioNTech-grundimmunisierten Personen dagegen nur 30%.

Die Größenordnungen des aus Israel und aus dem Vereinigten Königreich berichteten Immunitätsverlusts sind sehr besorgniserregend und stellen viele der bisherigen Vorhersagen stark in Frage. Insbesondere ist eine Auffrischungsimpfung für bereits vollständig geimpfte Personen von großer Wichtigkeit, wie im Folgenden weiter dargelegt wird.

## 2.2 Wirksamkeit einer Booster-Impfung gegen Infektionen, COVID-19-Erkrankungen und damit verbundene Hospitalisierungen und Todesfälle

Alle Booster-Impfungen der hier zitierten Arbeiten wurden mit dem BioNTech-Impfstoff durchgeführt. Mit der Ausnahme einer einzigen Arbeit aus dem vereinigten Königreich beziehen sich alle Arbeiten auf Israel und basieren demnach größtenteils auf den gleichen Daten.

### Begriffserklärungen

- In diesem Bericht wird der Begriff „relative Impfwirksamkeit“ verwendet, um vollständig geimpfte Personen mit anderen vollständig geimpften Personen zu vergleichen, die zusätzlich noch eine Booster-Impfung erhalten haben. Die „relative Impfwirksamkeit“ drückt den zusätzlichen Nutzen der Booster-Impfung aus.
- In diesem Dokument wird der Begriff „absolute Impfwirksamkeit“ verwendet, um geimpfte Personen mit völlig ungeimpften Personen zu vergleichen. Die „absolute Impfwirksamkeit“ drückt also den vollständigen Nutzen einer Impfung aus (dabei kann es sich je nach Kontext um die vollständige Grundimmunisierung handeln oder auch um eine Grundimmunisierung plus Booster-Impfung).

### Schutz vor Infektion

Die relative Wirksamkeit in Bezug auf SARS-CoV-2-Infektionen beträgt etwa 90% (Bereich 70-94,4). Da in den hier aufgeführten Studien nicht aktiv nach Infektionen gesucht sondern auf dokumentierte Laborbefunde zurückgegriffen wurde, könnten die Ergebnisse durch ein unterschiedliches Testverhalten von geboosterten und nicht-geboosterten Personen verzerrt worden sein. Eine solche Verzerrung dürfte bei COVID-19-Erkrankungen, insbesondere schweren Erkrankungen weit geringer sein.

### Schutz vor leichten und schweren COVID-19-Erkrankungen

Die relative Wirksamkeit in Bezug auf leichte und schwere COVID-19-Erkrankungen liegt etwas über 90% (Bereich 84,4-95,5) und hängt nicht stark vom Alter oder von der Anzahl Vorerkrankungen ab. Für Personen, die mit dem AstraZeneca-Impfstoff grundimmunisiert wurden, ergibt sich eine ähnliche relative Wirksamkeit wie für Personen, die mit BioNTech grundimmunisiert wurden.

### Schutz vor Hospitalisierungen und Todesfällen in Zusammenhang mit COVID-19

Die relative Wirksamkeit in Bezug auf COVID-19-Hospitalisierungen liegt bei etwa 90% (Bereich 89-93) und hängt nicht stark vom Alter oder von der Anzahl Vorerkrankungen ab. Die relative Wirksamkeit in Bezug auf COVID-19-Todesfälle liegt bei etwa 90% (Bereich 81-93,2).

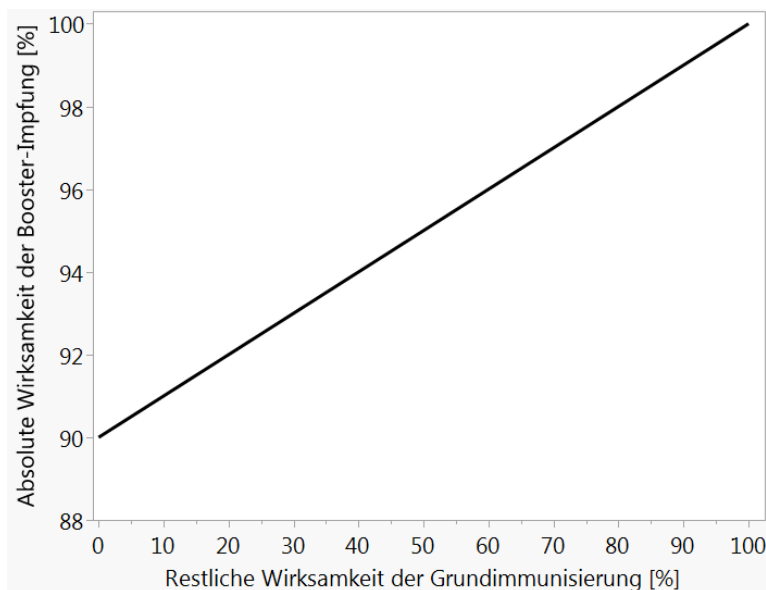
### 3 Lagebewertung

#### 3.1 Berechnung der absoluten Impfwirksamkeit der Kombination von Grundimmunisierung plus Booster-Impfung

Die „relative Impfwirksamkeit“ sagt ja nur aus, welchen *zusätzlichen* Schutz die bereits vollständig geimpften Personen durch die Booster-Impfung erhalten, aber nicht, wie stark die mit Booster-Impfung geimpften Personen im Vergleich mit völlig ungeimpften Personen geschützt sind (dies wäre die „absolute Impfwirksamkeit“). Wenn man die verbliebene Impfwirksamkeit  $W_{Grund}^{rest}$  von grundimmunisierten Personen und die relative Wirksamkeit der Booster-Impfung  $W_{Boost}^{rel}$  kennt, kann man daraus mit einer einfachen Formel die absolute Impfwirksamkeit  $W_{Boost}^{abs}$  der Kombination von Grundimmunisierung und Booster-Impfung berechnen:

$$W_{Boost}^{abs} = 1 - (1 - W_{Grund}^{rest}) \cdot (1 - W_{Boost}^{rel}).$$

Dieser Sachverhalt wird in Abbildung 2 dargestellt. Die Abbildung zeigt, dass die Höhe der verbliebenen Wirksamkeit bei einer relativen Wirksamkeit von 90% keine große Rolle spielt. In dieser Berechnung wird allerdings vorausgesetzt, dass die relative Wirksamkeit der Booster-Impfung nicht davon abhängt, wie stark die Wirksamkeit der Grundimmunisierung inzwischen abgefallen ist. Zur Klärung dieses Punktes liegen aber bisher noch keine Befunde vor.



**Abbildung 1.** Absolute Wirksamkeit der Kombination aus Grundimmunisierung und Booster-Impfung in Abhängigkeit von der verbliebenen Wirksamkeit der Grundimmunisierung.

### 3.2 Anteil der Übertragung durch Geimpfte und durch Ungeimpfte

Für die unten dargestellten Berechnungen werden folgende Annahmen gemacht:

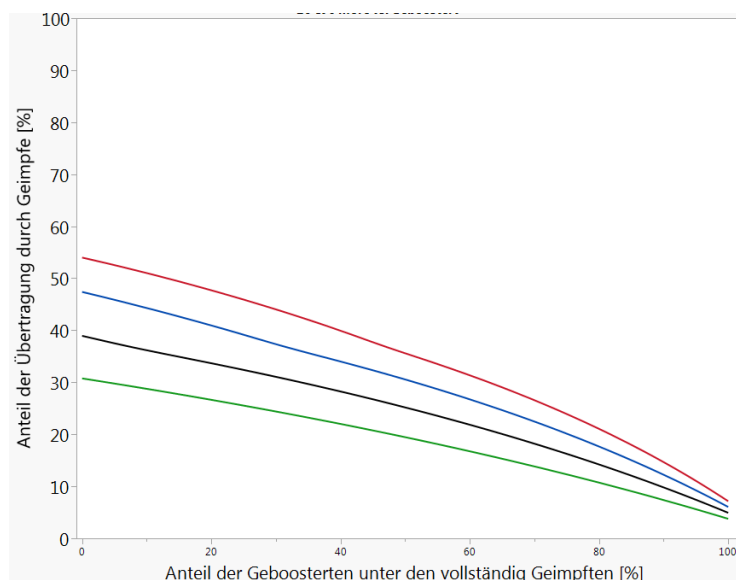
- (1) Eine abgeschlossene Grundimmunisierung schützt kurz nach der Impfung mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 90% gegen Infektionen<sup>1</sup> (dies ist für die hier betrachtete Fragestellung gleichbedeutend mit der Aussage, dass ursprünglich nur 10% der Geimpften infiziert werden konnten). Wenn Geimpfte kurze Zeit nach der Impfung dennoch infiziert wurden, so steckten sie 40% weniger andere Leute an, als dies bei ungeimpften Infizierten der Fall ist (dies ist für die hier betrachtete Fragestellung gleichbedeutend mit der Aussage, dass nur 60% der Geimpften voll ansteckend sind) [14].
- (2) Wenn ein Anteil  $V$  der Impfwirksamkeit verloren ging, weil die Impfung schon zu lange her ist, dann können nicht nur 10% der grundimmunisierten Personen angesteckt werden, sondern ein Anteil  $a_G^{(Ansteckung)} = 1 - 0,90 \cdot V$ . Nimmt man an, dass auch der Schutz vor einer Weitergabe der Infektion an andere in gleicher Weise abgeschwächt wird, dann können nicht nur 60% der grundimmunisierten Personen andere anstecken sondern ein Anteil  $a_G^{(Weitergabe)} = 1 - 0,40 \cdot V$ .
- (3) Für Personen, die zusätzlich zu ihrer Grundimmunisierung eine Booster-Impfung bekommen haben, wird angenommen, dass die relative Impfwirksamkeit gegen Infektionen 90% beträgt. Dies bedeutet, dass nur noch 10% derjenigen grundimmunisierten Personen, die ohne Booster-Impfung angesteckt werden könnten, angesteckt werden können. Der ansteckbare Anteil der mit einer Booster-Impfung geimpften Personen beträgt also  $a_B^{(Ansteckung)} = (1 - 0,90 \cdot V) \cdot (1 - 0,90)$ . Da bezüglich der zweiten Annahme, welche die Weitergabe der Infektion durch Booster-geimpfte Personen keine Angaben in der Literatur vorliegen, wird (konservativ) angenommen, dass die Booster-Impfung deren ursprünglichen Schutz wiederherstellt, sodass diese Personen wieder 40% weniger andere anstecken können als ungeimpfte Infizierte.
- (4) Um den Anteil der Übertragung, der auf geimpfte Personen zurückzuführen ist, berechnen zu können, muss vorher ein Gleichgewichtspunkt ausgerechnet werden, welcher berücksichtigt, wie wahrscheinlich (a) nicht geimpfte, (b) vollständig geimpfte und (c) Booster-geimpfte Personen infiziert werden, und wie wahrscheinlich sie die Infektion weitergeben. Diesen Gleichgewichtspunkt erhält man durch die Auflösung der folgenden Gleichungen nach den Anzahlen der infizierten ungeimpften Personen  $U$ , der vollständig geimpften Personen  $G$  und der Booster-geimpften Personen  $B$ :

$$\begin{aligned} \beta \cdot (U + a_G^{(Weitergabe)} \cdot G + a_B^{(Weitergabe)} \cdot B) - \gamma &= 0 \\ a_G^{(Infektion)} \cdot \beta \cdot (U + a_G^{(Weitergabe)} \cdot G + a_B^{(Weitergabe)} \cdot B) - \gamma &= 0 \\ a_B^{(Infektion)} \cdot \beta \cdot (U + a_G^{(Weitergabe)} \cdot G + a_B^{(Weitergabe)} \cdot B) - \gamma &= 0 \end{aligned}$$

Für die Kontaktrate  $\beta$  wurde der Wert 2,5/Woche und für die Heilungsrate  $\gamma$  der Wert 1/Woche gewählt, was einer Basisreproduktionszahl der Delta-Variante von  $R_0=5$  in einer Situation entspricht, in der alleine durch Kontaktbeschränkungen bereits 50% der Infektionen verhindert werden.

<sup>1</sup> Siehe die Ergebnisse der veröffentlichten Wirksamkeitswerte im vorausgegangenen Bericht von Prof. Eichner zur Impfwirksamkeit (vor dem Abzug von 10 Prozentpunkten für einen angenommenen Wirksamkeitsverlust gegenüber der Delta-Variante)

Wie in Abbildung 2 dargestellt ist, kann in einer 70%ig durchimpften Bevölkerung fast die Hälfte aller Übertragungen auf Geimpfte zurückgehen, wenn diese inzwischen 40% ihres Impfschutzes verloren haben (linkes Ende der blauen Kurve). Ist der Immunverlust noch größer (für Israel wurden Werte in der Größenordnung von über 50% ermittelt), so ist der Anteil der Übertragungen durch Geimpfte sogar größer als 50%. Durch eine Booster-Impfung aller bereits vollständig geimpften Personen kann dieser Anteil sehr stark gesenkt werden, wie der weitere Kurvenverlauf zeigt. Dies erlaubt aber natürlich immer noch die Übertragung durch völlig ungeimpfte Personen. Wenn die Gesamtübertragung in der Bevölkerung durch die Booster-Impfung geringer wird, werden auch weniger ungeimpfte Personen durch geimpfte Personen angesteckt, sodass auch bei ungeimpften Personen ein indirekter Effekt auftreten wird. Die Quantifizierung dieses indirekten Effekts würde aber eine wesentlich kompliziertere Simulationsrechnung mit einem vollständigen Übertragungsmodell und zusätzliche Annahmen erfordern.



**Abbildung 2.** Der prozentuelle Anteil aller Infektionsübertragungen in der Population, der auf Geimpfte zurückgeht, wird in Abhängigkeit vom Anteil Geimpfter, die eine Booster-Impfung erhalten haben (horizontale Achse), und in Abhängigkeit vom Anteil der Immunität, die seit der Grundimmunisierung der Geimpften schon wieder verloren gegangen ist dargestellt (grün: 20%, schwarz: 30%, blau: 40%, rot: 50% Wirksamkeitsverlust vor der Booster-Impfung). In der Berechnung wird eine Basisreproduktionszahl von  $R_0=5$  für die Delta-Variante angenommen. Weitere Modellannahmen siehe Text.

### 3.3 Zukünftige Immunitätsentwicklung

Zu der Frage, wie dauerhaft der Schutz einer zusätzlichen Booster-Impfung ist, und zu der Frage, ob die Impfwirksamkeit der nicht-geboosterten Grundimmunisierung im gleichen Maße weiter abfallen wird, wie dies aus Israel und aus dem Vereinigten Königreich berichtet wurde, liegen noch keine belastbaren Befunde vor. Auch die Dauerhaftigkeit der durch Infektion erworbenen Immunität wurde schon wiederholt in Frage gestellt: Eine Übersichtsarbeit zeigte, dass PCR-bestätigte Zweit- und Dritt-Infektionen mit SARS-CoV-2-Viren nur bei etwa 0,1-1,1% aller Fälle beobachtet wurden [15]. Wenn man allerdings in Betracht zieht, dass die Gesamtanzahl der Fälle in vielen Ländern bis zum Zeitpunkt, an dem die dort besprochenen der Studien durchgeführt wurden, noch einen sehr kleinen Anteil der Population ausmachten, kann man versuchen<sup>2</sup>, aus diesen Zahlen die Schutzwirkung einer SARS-CoV-2-Infektion

<sup>2</sup> Für die Berechnung der Schutzwirkung einer vorangegangenen Infektion benötigt man eine Vergleichsgruppe (bisher nicht infizierte Personen), was aber in retrospektiven Studien nur dann funktioniert, wenn es bezüglich Meldungen oder sonstiger Labornachweise keine Dunkelziffer gibt. Eine prospektive Studie mit aktiver Suche nach PCR-bestätigten Infektionen, welche zusätzlich Veränderungen im Antikörpertiter aller Teilnehmer untersucht, könnte diesen Punkt klären.

gegen spätere Infektionen zu berechnen. Die Ergebnisse solcher Berechnungen werden in dieser Arbeit zusammengestellt und erreichen teilweise Werte, welche nicht höher sind als die Wirksamkeit einer abgeschlossenen Grundimmunisierung (also einen Schutz von etwa 80-90%) mit tendenziell schlechteren Werten für Ältere [15]. Diese Ergebnisse berücksichtigen zum großen Teil aber noch gar nicht das Auftreten neuer SARS-CoV-2-Varianten. In Südafrika wurde gezeigt, dass der Anteil der Personen, die zum zweiten, dritten oder gar vierten Mal mit SARS-CoV-2 infiziert wurden, mit dem Auftreten der Omikron-Variante überproportional anstieg [16]. Da die Frage nach der Dauerhaftigkeit der natürlichen Immunität und der Immunität nach Booster-Impfung noch nicht vollständig geklärt ist, müssen die im Folgenden angestellten Überlegungen als spekulativ betrachtet werden.

Wenn auch die Wirksamkeit einer geboosterten Grundimmunisierung über die Zeit hinweg kontinuierlich abnehmen sollte, muss man sich darüber Gedanken machen, in welchen Abständen Auffrischungsimpfungen nötig sind, um das epidemiologische (oder wohl eher das endemische) Geschehen in einem erträglichen Rahmen zu halten. Sollte sich auch die Impfwirksamkeit der Booster-Impfung innerhalb eines halben Jahres halbieren, so wird man nicht darum herum kommen, kurz vor der jährlich auftretenden Corona-Infektions-Welle im Winter einen möglichst großen Teil der Bevölkerung, insbesondere aber der am stärksten gefährdeten Gruppe der Bevölkerung, zu impfen. Da eine natürlich erworbene Immunität im Mittel länger als ein Jahr anzuhalten scheint (auch hierfür sind noch nicht ausreichend gute Informationen verfügbar), könnte sich langfristig eine ähnliche Situation einstellen wie bei der saisonalen Influenza: Gegen Influenza ist ein großer Teil der Bevölkerung infolge von vorausgegangenen Infektionen für mehrere Jahre gegen Infektionen geschützt (wahrscheinlich wird dieser Schutz sogar noch durch Infektionen verlängert [17], die - solange der Schutz noch relativ hoch ist - mild verlaufen). Personen, die schon einige Jahre keine Infektion mehr durchgemacht haben, tun gut daran, sich möglichst vor der nächsten Saison impfen zu lassen. Ein gravierender Unterschied zwischen der saisonalen Influenza und einem (hypothetischen) endemisch saisonal vorkommenden SARS-CoV-2 besteht in der Basisreproduktionszahl  $R_0$ : Für die saisonale Influenza werden Werte zwischen 1,2 und 2,4 angenommen. Für die Delta-Variante liegt diese Zahl eher bei 5 oder 6, möglicherweise ist sie während des Spitzenwertes im Winter sogar noch höher. Je höher  $R_0$  ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass auch ein relativ kleiner Rest von nicht ausreichend immunen Personen von der Infektion erreicht wird. Der Schutz besonders gefährdeter Gruppen in der Bevölkerung ist in einer solchen Situation also gleich aus zwei Gründen besonders wichtig: (1) weil die Infektion leichter zu diesen Gruppen durchdringen kann und (2) weil die COVID-19-Erkrankung tendenziell schwerer verläuft als eine Grippe. In Analogie zum plötzlichen Auftreten neuer Influenza-Driftvarianten, welche die Wirksamkeit der Influenza-Impfung immer wieder einmal stark reduzieren, können natürlich auch neue SARS-CoV-2-Varianten auftauchen, welche auf die natürlich oder durch Impfung erworbene Immunität nicht in vollem Maße ansprechen.

## 4 Anhang

### 4.1 Literatursuche

In PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>) führte die Suche nach dem Begriff „(covid[Title/Abstract]) AND (booster[Title/Abstract])“ zu 196 Resultaten, die einzeln gesichtet wurden. Eine Suche nach dem Begriff „booster vaccination“ auf dem Preprint-Server <https://preview.zbmed.de/?query=&page=0&size=20&sort=score%2Casc> führte zu 675 Resultaten, die einzeln gesichtet wurden. Alle Arbeiten, deren Titel und Abstract einen Beitrag zu dieser Arbeit zu leisten versprochen, wurden heruntergeladen und weiter überprüft. Arbeiten, die augenscheinlich keine Daten enthielten sondern nur Kommentare oder mathematische Modelle, sowie Arbeiten, die vorwiegend immunologische Aspekte berichteten, und Arbeiten, die nur ganz spezielle Patientengruppen oder ganz spezielle Umstände betrafen, wurden nicht weiter verfolgt.

### 4.2 Zusammenfassung der publizierten Resultate

#### 4.2.1 Zusammenfassung der Booster-Impfwirksamkeit gegen SARS-CoV-2-Infektion

Die relative Wirksamkeit der Booster-Impfung mit dem BioNTech-Impfstoff liegt in Bezug auf SARS-CoV-2-Infektionen im Bereich von 70% bis 94,4% (Tabelle 1). In den hier aufgeführten Studien wurde nicht aktiv nach Infektionen gesucht sondern es wurde immer auf dokumentierte Laborbefunde zurückgegriffen. Dies könnte dazu geführt haben, dass die Ergebnisse verzerrt sind, wenn die grundimmunisierten Personen ein anderes Testverhalten haben als die zusätzlich Booster-geimpften Personen. Außerdem ist zu beachten, dass all die hier aufgeführten Studien aus Israel stammen und sich demnach größtenteils auf die gleichen Daten beziehen. Die Werte der relativen Impfwirksamkeit hängen nicht stark vom Alter der Personen ab und streuen um einen Wert von 90%.

Tabelle 1. Tabellarische Zusammenfassung der relativen Wirksamkeit der Booster-Impfung gegen SARS-CoV-2-Infektionen.

Gruppe	Relative Impfwirksamkeit <sup>3</sup>	Anmerkungen	Land	Literaturbesprechung und Referenz
Alle (ab 16 Jahren)	88% <sup>1</sup> (CI 87-90)	-	Israel	4.3.2 [12]
Alle (ab 60 Jahren)	91,2% (CI 90,4-91,9)	-	Israel	4.3.3 [3]
16-29 Jahre alt	94,3% (CI 93,6-95,0)	-	Israel	4.3.4 [4]
30-39 Jahre alt	88,6% (CI 87,8-89,5)	-		
40-49 Jahre alt	89,7% (CI 89,1-90,4)	-		
50-59 Jahre alt	91,8% (CI 91,2-92,4)	-		
≥ 60 Jahre alt	91,9% (CI 91,6-92,2)	-		
Alle (ab 40 Jahren)	79% (CI 72-84)	Test-negatives Design	Israel	4.3.10 [9]
	70% (CI 62-76)	Fall-Kontroll-Studie		

<sup>3</sup> CI = 95% Konfidenzintervall



#### 4.2.2 Zusammenfassung der Booster-Impfwirksamkeit gegen COVID-19-Erkrankungen

Die relative Wirksamkeit der Booster-Impfung mit dem BioNTech-Impfstoff liegt in Bezug auf leichte und schwere COVID-19-Erkrankungen liegt im Bereich von 84,4% bis 95,5%<sup>4</sup> (Tabelle 2). Es ist zu beachten, dass sich (mit Ausnahme der Arbeit aus dem Vereinigten Königreich) alle hier aufgeführten Studien aus Israel stammen und sich demnach größtenteils auf die gleichen Daten beziehen. Die Werte der relativen Impfwirksamkeit hängen nicht stark vom Alter der Personen oder von der Anzahl Vorerkrankungen ab und liegen meist über 90%. Interessanterweise ist die relative Wirksamkeit der Booster-Impfung für Personen, die mit der AstraZeneca-Impfung grundimmunisiert wurden, in etwa gleich hoch wie für die Personen, die mit BioNTech grundimmunisiert wurden [1]. Dies darf aber nicht zu dem Schluss verleiten, dass die absolute Impfwirksamkeit (also der Schutz vor Erkrankung im Vergleich mit völlig ungeimpften Personen) ebenfalls gleich hoch ist, denn die absolute Wirksamkeit ergibt sich aus einer Kombination der restlichen Wirksamkeit durch die Grundimmunisierung und der relativen Wirksamkeit durch die Booster-Impfung (siehe 3.1).

Tabelle 2. Tabellarische Zusammenfassung der relativen Wirksamkeit der Booster-Impfung gegen symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen und schwere COVID-19-Erkrankungen.

Angaben zum Schweregrad	Patientengruppe	Relative Impfwirksamkeit	Land	Literaturbesprechung und Referenz
COVID-19	Mit AstraZeneca grundimmunisiert	87,4% (CI 84,9-89,4)	Vereinigtes Königreich	4.3.1 [1]
	Mit BNT 162b2 grundimmunisiert	84,4% (CI 82,8-85,8)		
Symptomatische Infektion	Alle (ab 16 Jahren)	91% (CI 89-92)	Israel	4.3.2 [12]
Schwere Erkrankung	Alle (ab 16 Jahren)	92% (CI 82-97)		
	40-69 Jahre alt	94% (CI 85-99)		
	≥70 Jahre alt	92% (CI 83-98)		
	1-2 Vorerkrankungen	96% (CI 85-100)		
	≥3 Vorerkrankungen	90% (CI 80-96)		
Schwere Erkrankung	Alle (ab 60 Jahren)	94,9% (CI 92,2-96,6)	Israel	4.3.3 [3]
Schwere Erkrankung	40-59 Jahre alt	95,5% (CI 90,3- 97,9)	Israel	4.3.4 [4]
	≥60 Jahre alt	94,7% (CI 93,6-95,5)		

<sup>4</sup> Der Wert von 96% wurde deshalb nicht als obere Grenze des Bereichs verwendet, da er nur auf wenigen Beobachtungen beruht und entsprechend ein sehr breites Konfidenzintervall aufweist.

### 4.2.3 Zusammenfassung der Booster-Impfwirksamkeit gegen Hospitalisierungen und Todesfälle im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung

Die relative Wirksamkeit der Booster-Impfung mit dem BioNTech-Impfstoff liegt in Bezug auf Hospitalisierungen im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankungen im Bereich von 89% bis 93%<sup>5</sup> und hängt weder deutlich vom Alter noch von der Anzahl der Vorerkrankungen ab (Tabelle 3). Die relative Wirksamkeit der Booster-Impfung mit dem BioNTech-Impfstoff liegt in Bezug auf Todesfälle im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankungen im Bereich von 81% bis 93,2% (Tabelle 3). Es ist zu beachten, dass alle hier aufgeführten Studien aus Israel stammen und sich demnach größtenteils auf die gleichen Daten beziehen. Da das Konfidenzintervall des niedrigeren Werts (81%) sehr breit ist, wird bezüglich der relativen Wirksamkeit gegenüber Tod durch COVID-19 eher von einem Wert von 90% ausgegangen.

Tabelle 3. Tabellarische Zusammenfassung der relativen Wirksamkeit der Booster-Impfung gegen Hospitalisierungen und Todesfälle im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung.

Angaben zum Schweregrad	Patientengruppe	Relative Impfwirksamkeit	Land	Literaturbesprechung und Referenz
Hospitalisierung	Alle (ab 16 Jahren)	93% (CI 88-97)	Israel	4.3.2 [12]
	16-39 Jahre alt	(70%) <sup>1</sup> (CI -70-100)		
	40-69 Jahre alt	92% (CI 83-97)		
	≥70 Jahre alt	93% (CI 87-97)		
	Keine Vorerkrankungen	89% (CI 60-100)		
	1-2 Vorerkrankungen	91% (CI 80 - 98)		
	≥3 Vorerkrankungen	92% (CI 87-96)		
Tödlicher Verlauf	Alle (ab 16 Jahren)	81% (CI 59-97)		
Tödlicher Verlauf	≥60 Jahre alt	93,2% (CI 89,4-95,7)	Israel	4.3.4 [4]

<sup>1)</sup> Die Wirksamkeit in der Gruppe 16-39 Jahre beruht nur auf 1 Hospitalisierung in der Booster-Gruppe und 6 Hospitalisierungen in der Vergleichsgruppe; dieser Wert sollte nicht ernst genommen werden.

<sup>5</sup> Der Wert von 70%, welcher nur auf einer einzigen Hospitalisierung beruht, wurde in diesem Intervall nicht berücksichtigt.

## 4.3 Besprechung der einzelnen Arbeiten

### 4.3.1 Andrews N *et al.* (2021 PREPRINT) Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study [1]

**Hintergrund:** Da immer mehr Indizien anzeigten, dass die Impfwirksamkeit über die Zeit seit der letzten Impfung nachließ, beschloss die Regierung des Vereinigten Königreichs ein Booster-Programm für vollständig geimpfte Personen ab 50 Jahren und Risikopatienten, welches am 14. September 2021 begann. Dabei wurde entweder eine volle Impfdosis BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) oder eine halbe Impfdosis mRNA-1273 (Moderna) verabreicht, egal welche Impfung(en) die Patienten vorher erhalten hatten.

**Methoden:** In einer Test-negativen Fall-Kontroll-Studie wurde für den Endpunkt „COVID-19-Erkrankung“ sowohl die relative Impfwirksamkeit („Vaccine effectiveness“) der Booster-Impfung gegenüber der Wirksamkeit der vollständigen Impfung ohne Booster-Impfung als auch die absolute Impfwirksamkeit gegenüber ungeimpften Personen bestimmt. Dabei wurden mindestens 50 Jahre alte Patienten in die Auswertung eingeschlossen, deren Booster-Impfung mindestens 140 Tage nach Abschluss der vollständigen Impfung erfolgte. Patienten, die früher schon mehr als zwei Impfungen erhalten hatten, wurden ausgeschlossen. Die wenigen Patienten, welche lediglich eine halbe Dosis mRNA-1273 erhalten hatten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

**Ergebnisse:** Die *relative* Impfwirksamkeit der BNT162b2-Boosterung gegenüber lediglich grundimmunisierten Patienten lag bei 87,4% (CI 84,9-89,4), wenn die Grundimmunisierung mit ChAdOx1-S erfolgte. Die *relative* Impfwirksamkeit der BNT162b2-Boosterung gegenüber lediglich grundimmunisierten Patienten lag bei 84,4% (CI 82,8-85,8), wenn die Grundimmunisierung mit BNT162b2 erfolgte. Diese beiden relativen Impfwirksamkeiten wurden für geboosterte Patienten bestimmt, deren Booster-Impfung mindestens 14 Tage zurück lag. Ohne Booster-Impfung betrug die *absolute* Impfwirksamkeit der AZ-Grundimmunisierung alleine bei 44,1% (CI 41,9-46,1). Kurz nach der Booster-Impfung war auch die absolute Impfwirksamkeit von BNT162b2-geboosterten AZ-grundimmunisierten Personen ähnlich hoch. Über die Zeit nach der Booster-Impfung wuchs diese absolute Impfwirksamkeit an und erreichte nach 14 oder mehr Tagen den Wert 93,1% (CI 91,7-94,3). Ohne Booster-Impfung betrug die *absolute* Impfwirksamkeit der Grundimmunisierung mit BioNTech alleine bei 62,5% (CI 61,0-63,9). Kurz nach der Booster-Impfung war auch die absolute Impfwirksamkeit von BNT162b2-geboosterten BioNTech-grundimmunisierten Personen ähnlich hoch. Über die Zeit nach der Booster-Impfung wuchs diese absolute Impfwirksamkeit an und erreichte nach 14 oder mehr Tagen den Wert 94,0% (CI 93,4-94,6).

**Anmerkungen 1 ME:** Sowohl die berichteten relativen als auch die berichteten absoluten Impfwirksamkeiten nach Booster-Impfung sind beeindruckend hoch. Interessant ist auch, dass der bei der Grundimmunisierung verwendete Impfstoff keinen großen Einfluss auf die erhaltene Impfwirksamkeit zu haben scheint. Zu beachten ist allerdings, dass auch die Grundimmunisierung unmittelbar nach der abgeschlossenen Grundimmunisierung eine hohe Impfwirksamkeit aufgewiesen haben sollte, die aber über die Zeit nachließ. Dies könnte auch für die Booster-Impfung gelten.

**Überschlagsrechnung:** Die oben berichteten Ergebnisse wurden mittels einer logistischen Regression berechnet. Da nicht auf den ersten Blick klar ist, wie z.B. eine restliche Wirksamkeit der Grundimmunisierung von  $W_{Grund}^{rest} = 62,5\%$  und eine zusätzliche (relative) Wirksamkeit von  $W_{Boost}^{rel} = 84,4\%$  für die Booster-Impfung zu einer absoluten Wirksamkeit von  $W_{Boost}^{abs} = 94,0\%$  führen, soll die Plausibilität der berichteten Ergebnisse mit einer einfachen Überschlagsrechnung überprüft werden: Sind die Ergebnisse stimmig, so muss gelten:  $(1 - W_{Grund}^{rest}) \cdot (1 - W_{Boost}^{rel}) \approx (1 - W_{Boost}^{abs})$ . Für die AZ-Grundimmunisierung erhält man  $(1 - 0,441) \cdot (1 - 0,874) \approx (1 - 0,931)$ , also  $0,070 \approx 0,069$ . Für die BioNTech-Grundimmunisierung erhält man  $(1 - 0,625) \cdot (1 - 0,844) \approx (1 - 0,94)$ , also  $0,059 \approx 0,060$ . Diese Überschlagsrechnung bestätigt demnach die berichteten Ergebnisse.

**Anmerkungen 2 ME:** Die Verwendung eines Test-negativen Designs in der Studie ist fragwürdig: Fälle und Kontrollen wurden aufgrund der Ergebnisse ihrer PCR-Tests unterschieden. Dies ist zwar grundsätzlich zulässig [10], aber wie Fukushima *et al.* ausführen, darf es keine grundsätzlichen Unterschiede im Testverhalten zwischen geboosterten und nicht geboosterten Patienten geben, da dies den berechneten Schätzwert verzerren würde [11]. Bar-On *et al.* berichten aber, dass – wenigstens kurz nach einer Impfung – gerade solche Unterschiede beobachtet werden [2 und 3]. Gerade durch 3G-Regeln werden solche Unterschiede im Testverhalten hervorgerufen: Ungeimpfte müssen sich testen lassen, während sich Geimpfte in Sicherheit wiegen und nur bei relativ schweren Symptomen einen Test durchführen lassen.

#### 4.3.2 Barda N *et al.* (2021) Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study [12]

**Hintergrund:** Siehe 4.3.3 und 4.3.4 (Israel).

**Methoden:** Vergleich von vollständig geimpften Personen und zusätzlich BNT162b2-Booster-geimpften Personen in einer Fallkontrollstudie. Einschlusskriterien: die vollständige Impfung muss mindestens 5 Monate zurückgelegen haben; eingeschlossene Personen durften vorher noch keinen positiven SARS-CoV-2-Nachweis haben. Arbeiter des Gesundheitssystems, Bewohner von Altenheimen etc. wurden ausgeschlossen. Die Schätzung der relativen Impfwirksamkeit erfolge mit der Formel  $1-RR$  ( $RR$  = Risikoquotient aus einer Kaplan-Meier-Analyse).

**Ergebnisse:** Vergleich von vollständig geimpften Personen mit zusätzlich Booster-geimpften Personen, deren Booster-Impfung mindestens 7 Tage zurücklag:

Relative Wirksamkeit gegen dokumentierte Infektionen <sup>1</sup>		
Untergruppe	Relative Wirksamkeit	95%-Konfidenzintervall
Alle	(88%)	(87 - 90) <sup>1</sup>
Relative Wirksamkeit gegen symptomatische Infektionen		
Alle	91%	89 - 92
Relative Impfwirksamkeit gegen COVID-19-Hospitalisierung		
16-39 Jahre	(70%) <sup>2</sup>	-70 - 100
40-69 Jahre	92%	83 - 97
≥70 Jahre	93%	87 - 97
Keine Vorerkrankungen	89%	60 - 100
1-2 Vorerkrankungen	91%	80 - 98
≥3 Vorerkrankungen	92%	87 - 96
Alle	93% (87%) <sup>3</sup>	88 - 97 (82 - 92) <sup>3</sup>
Relative Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung		
40-69 Jahre	94%	85 - 99
≥70 Jahre	92%	83 - 98
1-2 Vorerkrankungen	96%	85 - 100
≥3 Vorerkrankungen	90%	80 - 96
Alle	92% (89%) <sup>3</sup>	82 - 97 (83 - 94) <sup>3</sup>
Relative Wirksamkeit gegen tödlichen COVID-19-Verlauf		
Alle	81% (84%) <sup>3</sup>	59 - 97 (67 - 93) <sup>3</sup>

1) In dieser Studie wurden keine Anstrengungen unternommen, Infektionen zu finden; es wurde lediglich auf Krankenversicherungsdaten zurückgegriffen. Die Wirksamkeit gegen Infektionen sollte nicht ernst genommen werden. Nach der Booster-Impfung ließen sich die geimpften seltener testen; das kann einerseits daran liegen, dass sie seltener erkrankten, aber auch daran, dass sie keine Notwendigkeit mehr für einen Test sahen.

2) Die Wirksamkeit in der Gruppe 16-39 Jahre beruht nur auf 1 Hospitalisierung in der Booster-Gruppe und 6 Hospitalisierungen in der Vergleichsgruppe; dieser Wert sollte nicht ernst genommen werden.

3) Ergebnisse einer alternativen Auswertung, in der die relative Impfwirksamkeiten durch „1-IncidenceRateRatio“ geschätzt wurden (Rohdaten für Personen-Tage unter Risiko und Anzahl der Ereignisse finden sich im Appendix der Arbeit).

**Kommentar ME:** Seltsamerweise folgt die Größenordnung der relativen Wirksamkeitswerte nicht dem sonst beobachteten Muster Erkrankung < Hospitalisierung < tödlicher Verlauf. Angesichts der großen Konfidenzintervalle sollten diese Relationen nicht überbewertet werden. Andererseits kann es auch sein, dass wenn die Grundimmunisierung alleine schon einen sehr guten (verbleibenden) Schutz gegen einen tödlichen Verlauf hatte, die (zusätzliche) relative Wirksamkeit einer Booster-Impfung nicht mehr so groß wurde.

#### 4.3.3 Bar-On YM *et al.* (2021) Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel [3]

**Hintergrund:** Nach einer BioNTech-Impfkampagne fielen in Israel zunächst die COVID-19-Zahlen drastisch ab, stiegen dann aber wieder an. Als Gründe dafür werden die höhere Infektiosität der Delta-Variante, ihre Fähigkeit, eine bestehende Immunität zu umgehen und – insbesondere – die in Israel beobachtete abnehmende Impfwirksamkeit genannt. Am

12.07.21 empfahl die Regierung eine Booster-Impfung mit BNT162b2 für vollständig geimpfte Hochrisikopatienten, am 30.07.21 für alle vollständig geimpften Personen ab 60 Jahren.

**Methoden:** Diese Studie berechnet den zusätzlichen (d.h. relativen) Effekt der Booster-Impfung im Vergleich mit den nur vollständig geimpften Personen. In einer zweiarmigen Kohortenstudie, die vollständig geimpfte Personen in einem Arm mit und im anderen Arm solche mit zusätzlicher Booster-Impfung enthielt, wurden Poisson-Regressionen durchgeführt, um die Anzahl Personentage mit der Anzahl der beobachteten Infektionen oder Erkrankungen in Verbindung zu bringen. Eingeschlossen wurden Personen, die mindestens 60 Jahre alt waren, vor 5-6,5 Monaten vollständig geimpft worden waren, aber noch keine frühere Booster-Impfung erhalten hatten, und die noch nicht an COVID-19 erkrankt waren. Personen, die geboostet wurden, wechselten 12 Tage nach der Booster-Impfung in die Booster-Kohorte. Um Verzerrungen durch verspätete Meldungen zu verhindern, wurde die Auswertungsperiode für Infektionen am 31.08.21, die für Erkrankungen schon am 26.08.21 beendet.

**Ergebnisse:** Die Impfwirksamkeit stieg während der ersten 17 Tage nach der Impfung kontinuierlich an. Für den in der Studie gewählten Schnittpunkt für einen Kohorten-Übergang von 12 Tagen nach der Booster-Impfung ergaben sich die folgenden Ergebnisse:

*Auswertung für Infektionen:*

Ungeboosterte Kohorte: 5.193.825 Personentage, 4.439 Infektionen

Booster-Kohorte: 10.603.410 Personentage, 934 Infektionen

*Auswertung für schwere COVID-19-Erkrankungen:*

Ungeboosterte Kohorte: 4.574.439 Personentage, 294 schwere Verläufe

Booster-Kohorte: 6.265.361 Personentage, 29 schwere Verläufe

Unter Berücksichtigung von verschiedenen anderen Faktoren (z.B. Verzerrung durch exponentiell wachsende Fallzahl im Untersuchungszeitraum) berechneten die Autoren daraus einen Reduktionsfaktor für Infektionen von 11,3 (CI 10,4–12,3) und einen Reduktionsfaktor für schwere Verläufe von 19,5 (CI 12,9–29,5).

**Anmerkungen ME:** Die berichteten Reduktionsfaktoren lassen sich als relative Impfwirksamkeit gegen Infektion von 91,2% (CI 90,4-91,9) und als relative Impfwirksamkeit gegen schwere COVID-19-Erkrankung von 94,9% (CI 92,2-96,6) interpretieren<sup>6</sup>. Der Preprint [2] ist eine ältere Version dieser Publikation.

**Überschlagsrechnung:** Verzichtet man auf die Korrektur für potentielle Störgrößen, so lassen sich aus den oben dargestellten Rohdaten relative Impfwirksamkeiten von 89,7% gegen Infektionen und 92,8% gegen schwere COVID-19-Verläufe als doppelte Quotienten abschätzen.

#### 4.3.4 Bar-On YM *et al.* (2021 PREPRINT) Protection Across Age Groups of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 [4]

**Hintergrund:** Siehe 4.3.3. Erweiterung: Am 29.08.21 wurde von der israelischen Regierung die Booster-Empfehlung für alle Personen ab 16 Jahren ausgeweitet.

**Methoden:** Diese Arbeit ist eine Nachfolgearbeit zu der in 4.3.3 besprochenen Publikation. Das Ende des Auswertungszeitraums wurde für die verschiedenen Endpunkte wieder unter-

---

<sup>6</sup> Die Impfwirksamkeit wird hier durch den Ausdruck „1-1/Reduktionsfaktor“ geschätzt

schiedlich festgelegt: 04.10.21 für Infektionen, 29.09.21 für schwere COVID-19-Erkrankungen und 01.09.21 für Todesfälle im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung.

**Ergebnisse:** Vergleich von geboosterten Personen (mindestens 12 Tage nach Booster-Impfung) mit Personen, die nur die abgeschlossene Grundimmunisierung hatten:

Infektionen						
Altersgruppe	Personentage		Ereignisse		adj. Rate Ratio	geschätzte relative Wirksamkeit <sup>7</sup>
	nicht geboostert	geboostert	nicht geboostert	geboostert		
16-29	23.985.406	7.060.384	21.649	267	17,6 (CI 15,6-19,9)	94,3% (CI 93,6-95,0)
30-39	17.757.73	7.228.945	20.736	758	8,8 (CI 8,2-9,5)	88,6% (CI 87,8-89,5)
40-49	15.416.326	11.409.730	16.378	1.054	9,7 (CI 9,2-10,4)	89,7% (CI 89,1-90,4)
50-59	11.887.725	14.204.942	9.912	935	12,2 (CI 11,4-13,1)	91,8% (CI 91,2-92,4)
60+	21.660.770	46.201.515	12.225	2.694	12,4 (CI 11,9-12,9)	91,9% (CI 91,6-92,2)
Schwere COVID-19-Erkrankungen						
40-59	25.243.100	20.202.835	160	7	22 (CI 10,3-47)	95,5% (CI 90,3- 97,9)
60+	20.894.746	39.630.040	957	150	18,7 (CI 15,7-22,4)	94,7% (CI 93,6-95,5)
Todesfälle						
60+	16.395.473	10.600.038	270	23	14,7 (CI 9,4-23,1)	93,2% (CI 89,4-95,7)

#### 4.3.5 Goldberg Y et al. (2021) Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel [13]

**Hintergrund:** Nachdem SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Fälle in Israel im Juni 2021 auf praktisch null abgefallen waren, begannen die Infektionen Mitte Juni und die Erkrankungszahlen Anfang Juli wieder stark zu steigen.

**Methoden:** Diese Arbeit greift auf Daten zu bestätigten SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Erkrankungen im Zeitraum 11.07.-31.07.21 zu, die von den Behörden in Israel gesammelt wurden. Mit einer Poisson-Regression wird untersucht, wie die Infektions- und Erkrankungs-Wahrscheinlichkeit von zweimal mit BNT162b2 geimpften Personen von deren letzten Impfzeitpunkt und Alter abhängt. Ausgeschlossen wurden Patienten, die schon vor dem Beobachtungszeitraum infiziert wurden oder die im Zusammenhang mit einer Auslandsreise positiv wurden. Während des Beobachtungszeitraums wurden praktisch alle Infektionen durch die Delta-Variante hervorgerufen.

**Ergebnisse:** In der folgenden Tabelle wurden in der Publikation die Risikoquotienten für eine Infektion oder Erkrankung berechnet, wobei das Risiko für Patienten, die im Referenzzeitraum geimpft wurden durch das Risiko der Patienten dividiert wurden, die in dem jeweilig

<sup>7</sup> Die geschätzte relative Impfwirksamkeit wird in der Publikation selbst nicht angegeben. Sie wird hier durch den Ausdruck „1-1/adj.RateRatio“ geschätzt

angegebenen Zeitraum geimpft wurden. Da mir der umgekehrte Quotient besser interpretierbar erscheint, habe ich aus den berichteten Quotienten die Kehrwerte berechnet. Der Kehrwert gibt den Faktor wieder, den man mit der Infektions- oder Erkrankungs-Wahrscheinlichkeit in der Referenzgruppe multiplizieren muss, um die Infektions- oder Erkrankungs-Wahrscheinlichkeit in der Vergleichsgruppe zu erhalten: Je näher die Impfung am Auswertungszeitraum (15.-31.07.21) lag, desto geringer waren diese Wahrscheinlichkeiten.

Zielgröße: Bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen			
Zeitraum in welchem die 2. Impfung erfolgte	Altersgruppe		
	16 - 39 Jahre	40 - 59 Jahre	60 Jahre oder mehr
16.-31.01.21	0,8 (0,7-0,9) Kehrwert 1,25	0,9 (0,8-1,0) Kehrwert 1,11	1,0 (Referenz)
01.-15.02.21	0,7 (0,7-0,8) Kehrwert 1,43	1,0 (0,9-1,0) Kehrwert 1,00	1,1 (1,1-1,2) Kehrwert 0,91
16.-28.02.21	0,9 (0,8-1,0) Kehrwert 1,11	1,0 (Referenz)	1,3 (1,1-1,5) Kehrwert 0,80
01.-15.03.21	1,0 (Referenz)	1,1 (1,0-1,2) Kehrwert 0,91	1,6 (1,4-2,0) Kehrwert 0,63
16.-31.03.21	1,2 (1,1-1,3) Kehrwert 0,83	1,4 (1,3-1,6) Kehrwert 0,71	1,6 (1,3-2,0) Kehrwert 0,63
01.-30.04.21	1,5 (1,4-1,8) Kehrwert 0,67	1,7 (1,4-2,1) Kehrwert 0,59	2,2 (1,6-3,1) Kehrwert 0,45
01.-31.05.21	1,6 (1,3-2,0) Kehrwert 0,63	2,1 (1,4-3,0) Kehrwert 0,48	2,2 (1,3-3,6) Kehrwert 0,45
Zielgröße: COVID-19-Erkrankungen			
01.-31.01.21	zu wenige Fälle	0,6 (0,3-1,4) Kehrwert 1,67	1,0 (Referenz)
01.-28.02.21		1,0 (Referenz)	1,2 (1,0-1,5) Kehrwert 0,83
01.-31.03.21		2,2 (0,6-7,7) Kehrwert 0,45	1,8 (1,1-2,9) Kehrwert 0,56

**Kommentar ME:** Gut an dieser Studie ist der eng gewählte Auswertungszeitraum. Zusätzlich wurden bei der Schätzung auch noch wöchentliche Faktoren mitgeschätzt, sodass es kaum zu Verzerrungen durch die veränderte epidemiologische Lage gekommen sein dürfte. Die Tabelle zeigt, dass im Juli 2021 diejenigen Personen fast doppelt so häufig infiziert wurden und erkrankten, die schon im Januar 2021 geimpft worden waren, verglichen mit denjenigen, die erst im Mai geimpft worden waren.

**Überschlagsrechnung:** (1) Von Ende Januar (frühester betrachteter Zeitraum in der Impfauswertung) bis Ende Juli dauerte es etwa 6 Monate; von Ende Mai (letzter betrachteter Zeitraum in der Impfauswertung) bis Ende Juli dauerte es etwa 2 Monate. Demnach hätten die früheren Impfungen 6 Monate und die späteren 2 Monate Zeit gehabt, ihre Wirksamkeit zu verlieren. Wenn man annimmt, dass die Impfwirksamkeit exponentiell über die Zeit hinweg abfällt (das heißt: Der gleiche prozentuelle Anteil der verbliebenen Immunität geht jeden Monat verloren), dann ist die verbliebene Wirksamkeit der Impfung nach  $t$  Monaten gegeben durch  $w(t) = w(0) \cdot e^{-\alpha \cdot t}$ ; wobei  $\alpha$  die Verlustrate der Impfwirksamkeit ist. Wenn sich der Quotient zwischen den früheren und den späteren Impfungen um den Faktor 2,2 unterscheidet, dann lässt sich dies übersetzen zu:  $2,2 \approx w(2)/w(6) = e^{-\alpha \cdot 2} / e^{-\alpha \cdot 6} = e^{\alpha \cdot 4}$ . Diese Formel kann



nach  $\alpha$  aufgelöst werden. Damit ergibt sich ein monatlicher Verlust von 18% und ein halbjährlicher Verlust von 69% der Impfwirksamkeit gegenüber Infektionen. Eine ähnliche Rechnung für die COVID-19-Erkrankungen, welche die unterschiedlichen betrachteten Zeiträume berücksichtigt, führt für Patienten ab 60 Jahren<sup>8</sup> zu  $1,8 \approx W(2)/W(6) = e^{-\alpha \cdot 2} / e^{-\alpha \cdot 6} = e^{\alpha \cdot 4}$ . Damit ergäbe sich sogar ein monatlicher Verlust von 25% und ein halbjährlicher Verlust von 83% der Impfwirksamkeit gegenüber COVID-19-Erkrankungen.

#### 4.3.6 Hoque A et al. (2021 PREPRINT) Third dose vaccine With BNT162b2 and its response on Long COVID after Breakthrough infections [5]

**Methoden:** Beobachtungsstudie an 20 vollständig mit AZ geimpften Patienten, die nach Impfung und vor Studienbeginn schon eine Infektion hinter sich hatten und Long-COVID-Symptome aufwiesen. Diese Patienten erhielten dann noch eine dritte BNT162b2-Impfung. Gemessen wurden immunologische Parameter.

**Kommentar ME:** Für die Fragestellung dieser Studie ist diese Publikation nicht relevant.

#### 4.3.7 Levine-Tiefenbrun M et al. (2021 PREPRINT) Viral loads of Delta-variant SARS-CoV2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine [6]

**Methoden:** Diese Studie untersucht retrospektiv die gemessene Viruslast von ungeimpften, geimpften und Booster-geimpften Personen in Israel.

**Kommentar ME:** Für die Fragestellung dieses Berichts ist diese Publikation nicht relevant.

#### 4.3.8 Li M et al. (2021 PREPRINT) A booster dose is immunogenic and will be needed for older adults who have completed two doses vaccination with CoronaVac: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1-2 clinical trial [7]

**Methoden:** Diese Studie untersucht die „Persistenz von Immunität“ nach zwei Impfungen mit CorneoVac und einer Booster-Impfung mit diesem Impfstoff bei 303 Patienten in China, die mindestens 60 Jahre alt sind. Es wird ermittelt, wann der Titer neutralisierender Antikörper unter einen Schwellenwert fällt.

**Kommentar ME:** Für die Fragestellung dieses Berichts ist diese Publikation nicht relevant.

---

<sup>8</sup> Für jüngere Patienten ist der Unterschied noch größer, was einen noch größeren Verlust der Impfwirksamkeit impliziert; allerdings sind die Fallzahlen für jüngere Patienten sehr gering, was man auch an den breiten 95%-Konfidenzintervallen erkennen kann.

#### 4.3.9 Mok CKP *et al.* (2021 PREPRINT) A RCT of a third dose CoronaVac or BNT162b2 vaccine in adults with two doses of CoronaVac [8]

**Methoden:** RCT in China, in der vollständig mit CoronaVac geimpfte Erwachsene, die einen geringen Antikörper-Titer aufweisen, eine Booster-Impfung mit BNT162b2 oder mit CoronaVac erhielten. Als Resultat wurden Antikörpertiter gemessen.

**Kommentar ME:** Für die Fragestellung dieses Berichts ist diese Publikation nicht relevant.

#### 4.3.10 Patalon T *et al.* (2021 PREPRINT) Short Term Reduction in the Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2; a Comparison Between Two Doses and Three doses of the BNT162b2 Vaccine [9]

**Hintergrund:** Israel; Einzelheiten siehe Abschnitte 4.3.3 und 4.3.4.

**Methoden:** Mit zwei verschiedenen Methoden wird die relative Wirksamkeit einer dritten BNT162b2-Impfung gegenüber nur zwei Impfungen untersucht: (a) Test-negative Studie, (b) Fall-Kontroll-Studie mit bis zu 20 "matched controls" pro Fall. Als Endpunkt wurden PCR-positive bzw. negative Testergebnisse verwendet. Es wurden nur Fälle gezählt, die ab dem 01.08.21 auftraten, mindestens 40 Jahre alt waren und kein voriges positives Testergebnis aufwiesen.

**Ergebnisse:** Die hier berichteten Ergebnisse beziehen sich die Wirksamkeit, die 14-20 Tage nach der Booster-Impfung beobachtet wurde. Die Test-negative Studie führte zu einer relativen Wirksamkeit gegen Infektion von 79% (CI 72-84); die Fall-Kontroll-Studie führte zu 70% (CI 62-76).

**Anmerkungen ME:** Diese Publikation macht methodisch gesehen bei Weitem nicht so einen ausgereiften Eindruck wie die Studien von Bar-On *et al.* (siehe 4.3.3 und 4.3.4) und von Barda *et al.* (siehe 4.3.2), die sich auf die gleichen Daten beziehen. Ich würde den Ergebnissen von Bar-On *et al.* mehr Gewicht beimessen. Insbesondere ist die nicht kritisch reflektierte Verwendung eines Test-negativen Designs in dieser Studie fragwürdig: Fälle und Kontrollen wurden aufgrund der Ergebnisse ihrer PCR-Tests unterschieden. Siehe hierzu die „Anmerkungen ME 2“ in der Literaturbesprechung 4.3.1.

## 5 Literaturliste

1. Andrews, N *et al.* (2021 PREPRINT) Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study. <https://doi.org/10.1101/2021.11.15.21266341>
2. Bar-On, YM *et al.* (2021 PREPRINT) BNT162b2 vaccine booster dose protection: A nationwide study from Israel. <https://doi.org/10.1101/2021.08.27.21262679> (diese Arbeit erwies sich als frühere Version von [3]).
3. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, Mizrahi B, Alroy-Preis S, Ash N, Milo R, Huppert A. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021 Oct 7;385(15):1393-1400. doi: 10.1056/NEJMoa2114255. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34525275; PMCID: PMC8461568.
4. Bar-On YM *et al.* (2021 PREPRINT) Protection Across Age Groups of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19. <https://doi.org/10.1101/2021.10.07.21264626>
5. Hoque A *et al.* (2021 PREPRINT) Third dose vaccine With BNT162b2 and its response on Long COVID after Breakthrough infections. <https://doi.org/10.1101/2021.11.08.21266037>
6. Levine-Tiefenbrun M *et al.* (2021 PREPRINT) Viral loads of Delta-variant SARS-CoV2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine. <https://doi.org/10.1101/2021.08.29.21262798>
7. Li M *et al.* (2021 PREPRINT) A booster dose is immunogenic and will be needed for older adults who have completed two doses vaccination with CoronaVac: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1-2 clinical trial. <https://doi.org/10.1101/2021.08.03.21261544>
8. Mok CKP *et al.* (2021 PREPRINT) A RCT of a third dose CoronaVac or BNT162b2 vaccine in adults with two doses of CoronaVac. <https://doi.org/10.1101/2021.11.02.21265843>
9. Patalon T *et al.* (2021 PREPRINT) Short Term Reduction in the Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2; a Comparison Between Two Doses and Three doses of the BNT162b2 Vaccine. <https://doi.org/10.1101/2021.08.29.21262792>
10. Chua H, Feng S, Lewnard JA, Sullivan SG, Blyth CC, Lipsitch M, Cowling BJ. The Use of Test-negative Controls to Monitor Vaccine Effectiveness: A Systematic Review of Methodology. *Epidemiology.* 2020 Jan;31(1):43-64. doi: 10.1097/EDE.0000000000001116. PMID: 31609860; PMCID: PMC6888869.
11. Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine.* 2017 Aug 24;35(36):4796-4800. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.003. PMID: 28818471.
12. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, Reis BY, Balicer RD. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet.* 2021 Oct 29;S0140-6736(21)02249-2. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02249-2. Epub ahead of print. PMID: 34756184; PMCID: PMC8555967.
13. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, Milo R, Alroy-Preis S, Ash N, Huppert A. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med.* 2021 Oct 27;NEJMoa2114228. doi: 10.1056/NEJMoa2114228. Epub ahead of print. PMID: 34706170; PMCID: PMC8609604.

14. Prunas O, Warren JL, Crawford FW, Gazit S, Patalon T, Weinberger DM, Pitzer VE (2021 PREPRINT) Vaccination with BNT162b2 reduces transmission of SARS-CoV-2 to household contacts in Israel. <https://doi.org/10.1101/2021.07.13.21260393>
15. O Murchu E, Byrne P, Carty PG, De Gascun C, Keogan M, O'Neill M, Harrington P, Ryan M. Quantifying the risk of SARS-CoV-2 reinfection over time. *Rev Med Virol.* 2021 May 27:e2260. doi: 10.1002/rmv.2260. Epub ahead of print. PMID: 34043841; PMCID: PMC8209951.
16. Pulliam JRC (2021 PREPRINT) Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. <https://doi.org/10.1101/2021.11.11.21266068>
17. Müller L, Andrée M, Ostermann PN, Jazmati N, Flüh G, Fischer JC, Bölke E, Heger E, Vanshylla K, Klein F, Wisplinghoff H, Schaal H, Drexler I, Walker A, Adams O, Timm J. SARS-CoV-2 Infection in Fully Vaccinated Individuals of Old Age Strongly Boosts the Humoral Immune Response. *Front Med (Lausanne).* 2021 Oct 11;8:746644. doi: 10.3389/fmed.2021.746644. PMID: 34708057; PMCID: PMC8544807.