

# Update Covid-19- Impfungen

A wide-angle photograph of a modern, circular atrium. The space is characterized by a large, circular glass skylight at the top, which allows natural light to illuminate the interior. The walls are primarily white, with a section of wood-paneled wall on the left. A prominent feature is a curved staircase with a white railing and a wooden handrail, leading to an upper level. The floor is a light, neutral color. The overall atmosphere is clean, bright, and architectural.

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph D. Spinner, München

## COI Statement

### **Priv.-Doz. Dr. Christoph D. Spinner**

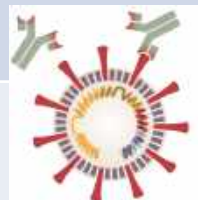
Honorar von Meet The Experts Academy UG.

CDS erhielt Beraterhonorare von AstraZeneca, BBraun Melsungen, BioNtech, Gilead Sciences, GSK, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Formycon, MSD, Molecular Partners, Roche und Swedish Orphan Biopharm im Kontext mit Covid-19. Forschungsunterstützung (mittelbar an den Arbeitgeber) erhielt er im Kontext mit COVID-19 von Apeiron, Eli Lilly, Gilead Sciences und Janssen-Cilag.

Außerhalb dieses Kontexts erhielt er Beratungs-, Vortragshonorare und/oder Reisekostenerstattung von AbbVie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD, Roche und ViiV Healthcare/GSK sowie Forschungsunterstützung (mittelbar an den Arbeitgeber) von Gilead Sciences, GSK, Janssen-Cilag, MSD, Roche, ViiV Healthcare

## Ziele einer Impfung

	Prophylaktische Impfung	Therapeutische Impfung
Immunantwort benötigt	<b>V.a. neutralisierende Antikörper</b>	<b>V.a. T-Zell-Antworten</b>
Ziel-Erkrankung	Akut	Chronisch
Ziel-Population	Gesunde	Patienten mit einer chronischen Erkrankung
Safety	Sehr, sehr hoch	Einige Nebenwirkungen tolerierbar (wie bei Therapie)
Impfschema	Möglichst einfach	Kann auch komplizierter sein
<b>Ziel</b>	<b>Prävention</b>	<b>Immun-Therapie</b>



# Covid-19 Vakzine

## EMA – Stand 31.05.2022

- Vakzine sind der effektivste Schutz im Allgemeinen für Patient\*Innen.
- Prüfung Sputnik-V Vakzin unterbrochen/ausgesetzt

COVID-19

COVID-19 vaccines ← Share



**Currently under rolling review**

- **Sputnik V, Gam-COVID-Vac**  
(Gamaleya Institute)
- **COVID-19 Vaccine HIPRA (PHH-1V)**  
(HIPRA Human Health S.L.U.)
- **COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated**  
(Sinovac)



**Marketing authorisation application submitted**

- **Vidprevtyn**  
(Sanofi Pasteur)
- **COVID-19 Vaccine Valneva**

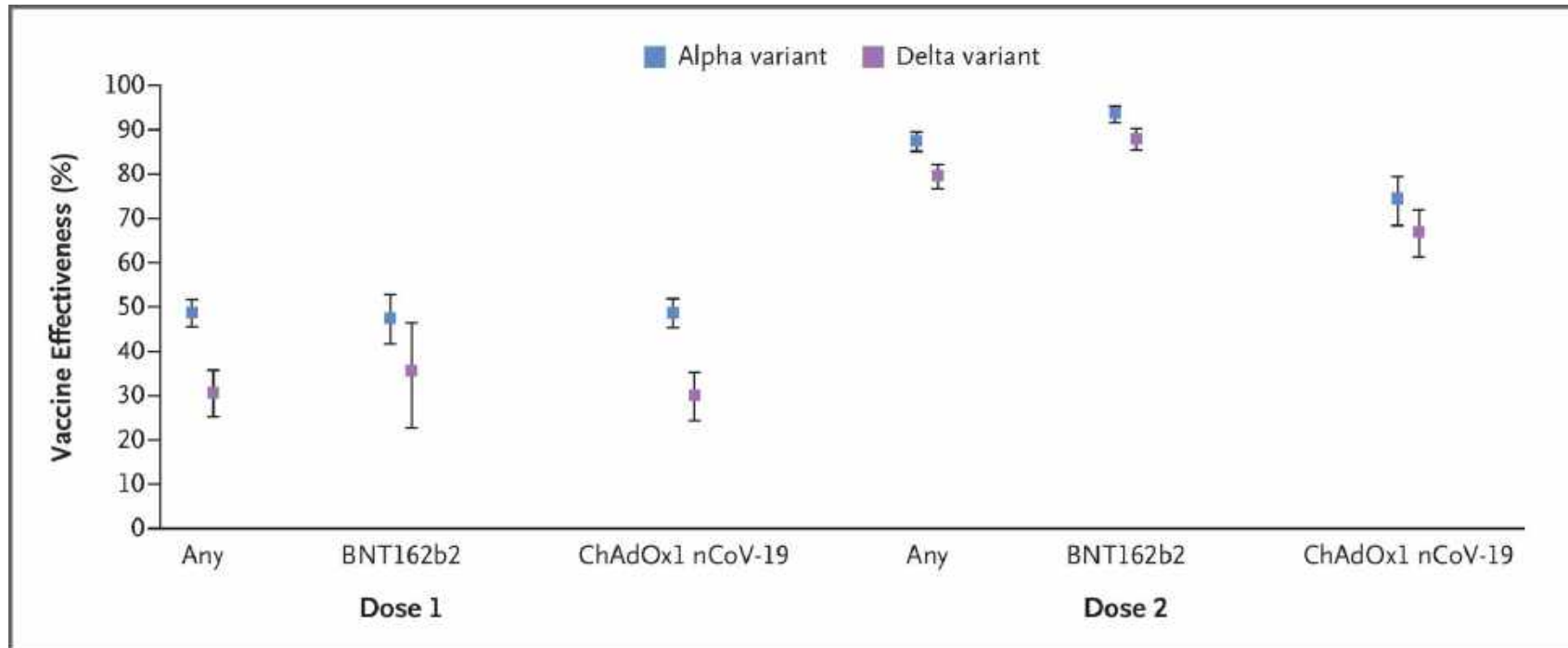


**Authorised for use in the European Union**

- **Comirnaty**  
(BioNTech and Pfizer)
- **Nuvaxovid**  
(Novavax)
- **Spikevax**  
(Moderna)
- **Vaxzevria**  
(AstraZeneca)
- **Jcovden**  
(Janssen)

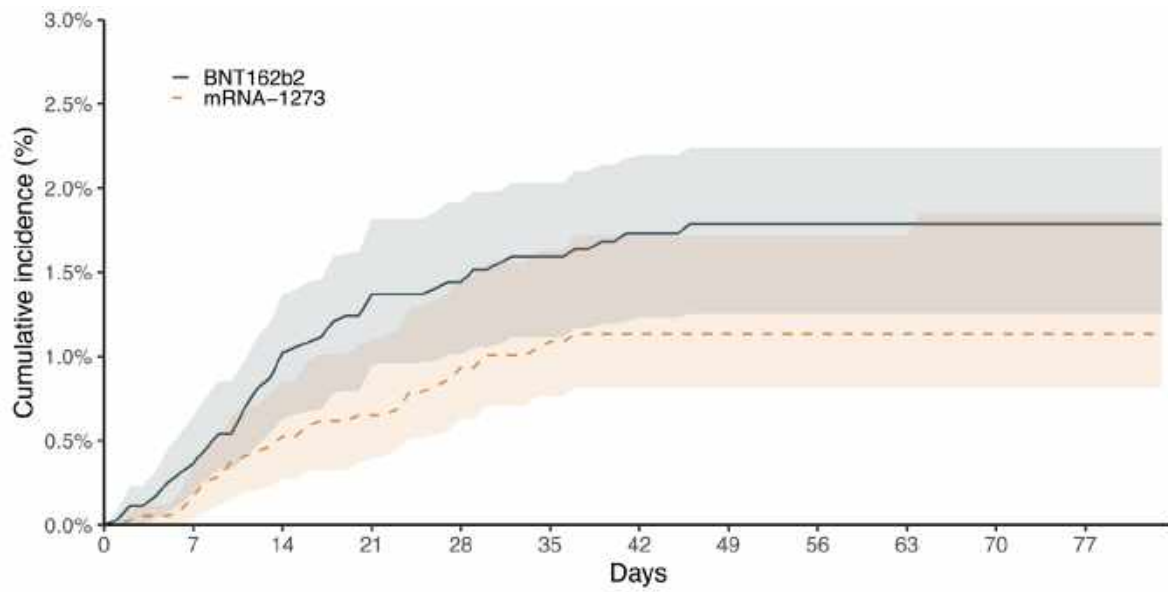
## Real life vaccine efficacy against alpha and delta variants

Symptomatic infections with SARS-CoV-2 in UK from October 2020 to May 2021

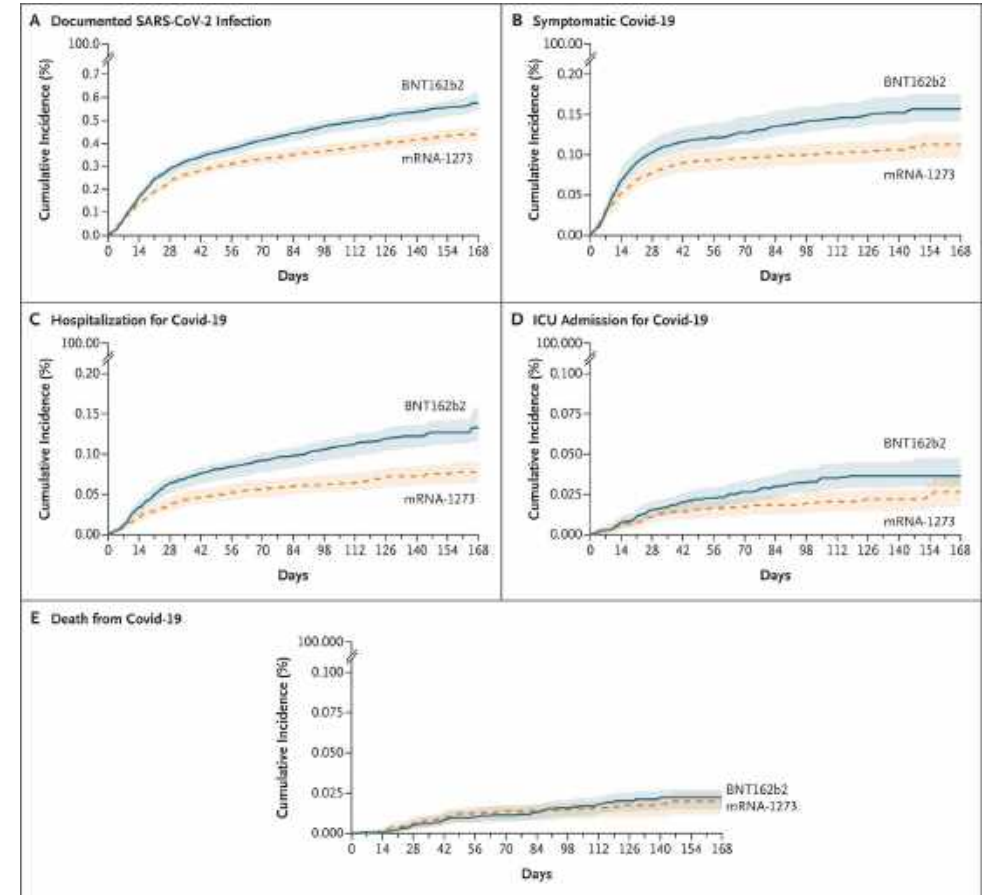


# Effekt der mRNA Impfstoffe U.S. Veterans

## Robuster mRNA Schutz (m1273>BNT162b2)

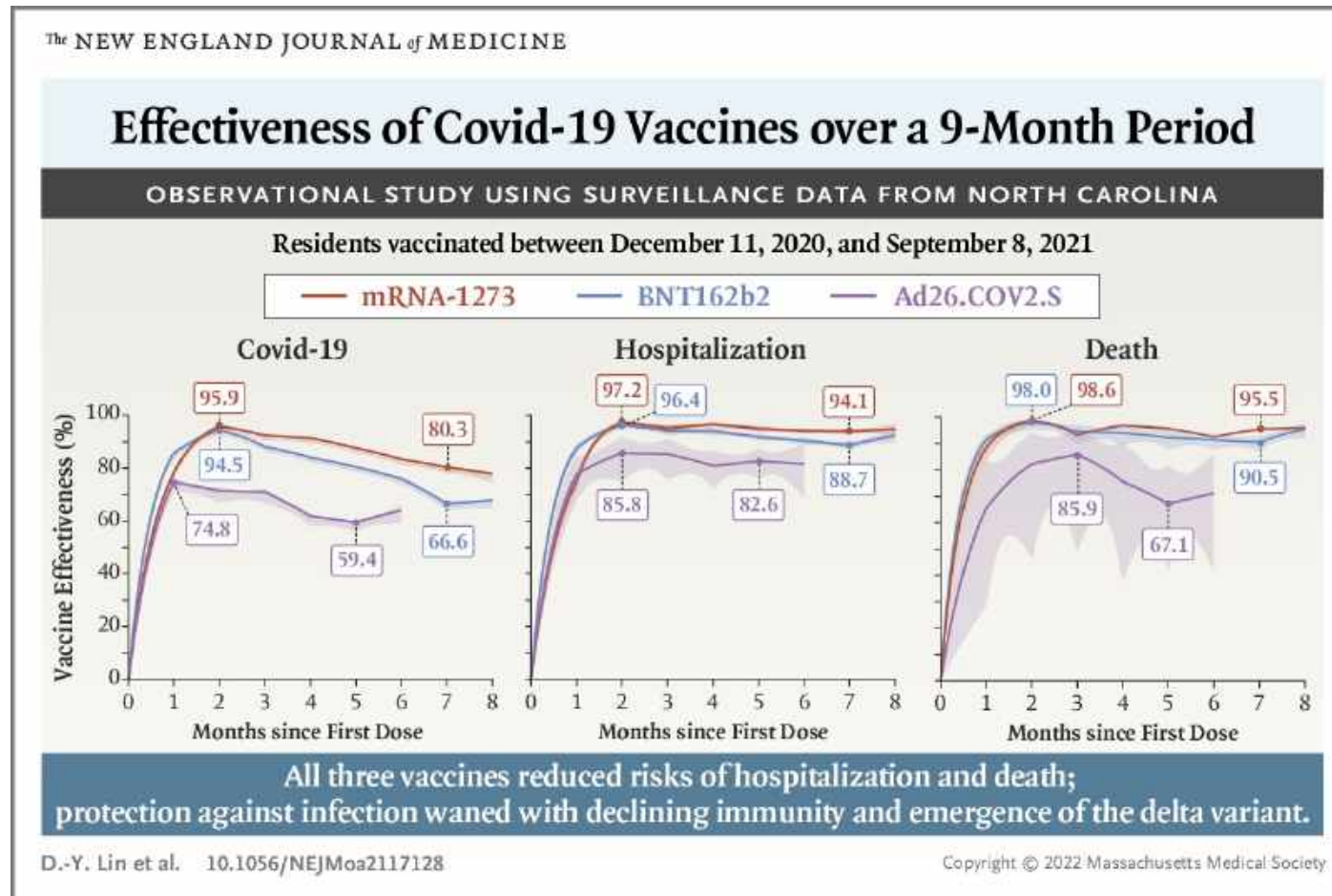


*Secondary analyses:* Cumulative Incidence of Documented SARS-CoV-2 Infection during a Period of Delta-Variant Predominance (July 1–September 22, 2021). Shaded areas represent pointwise 95% confidence intervals



Cumulative Incidence of Covid-19 Outcomes during a Period Marked by SARS-CoV-2 Alpha-Variant Predominance (January 4–July 1, 2021).

# Wie lange hält die Schutzwirkung nach Impfung an?

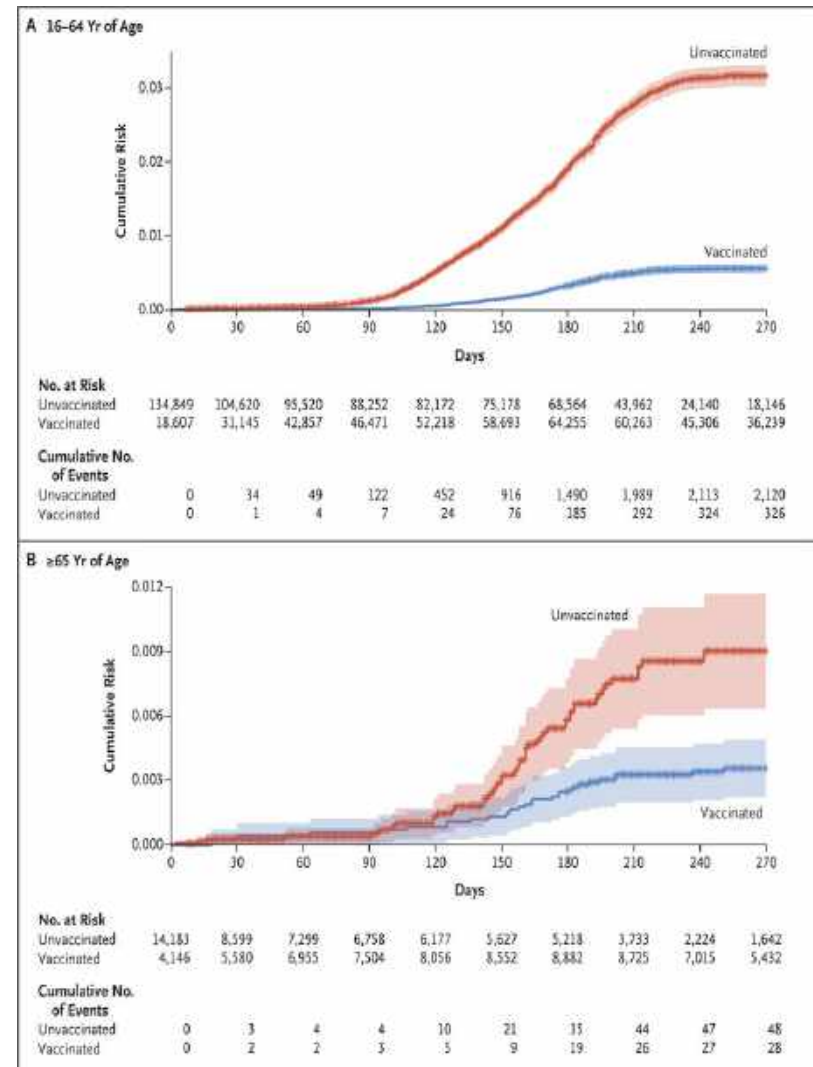


# Impfung auch nach Genesung (v.a. bei Älteren) erforderlich

## Retrospektive Kohortenstudie aus Israel (n= 149,032 Genese)

- **Design:**
  - März bis November 2021
  - BNT162b2 Impfung nach Infektion (56%) vs. Keine Impfung nach Infektion
  
- **Ergebnis:**
  - 354 Reinfektion bei Geimpften vs. 2168 Ungeimpften
  - VE = 82% (18-64 Jahre)
  - VE = 60% >65jährigen
  
  - Kein Unterschied ob 1/2 Dosen

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2119497>





# 1. Booster reduziert die Mortalität >90%

## Kohorten-Studie aus Israel (Clalit Health)

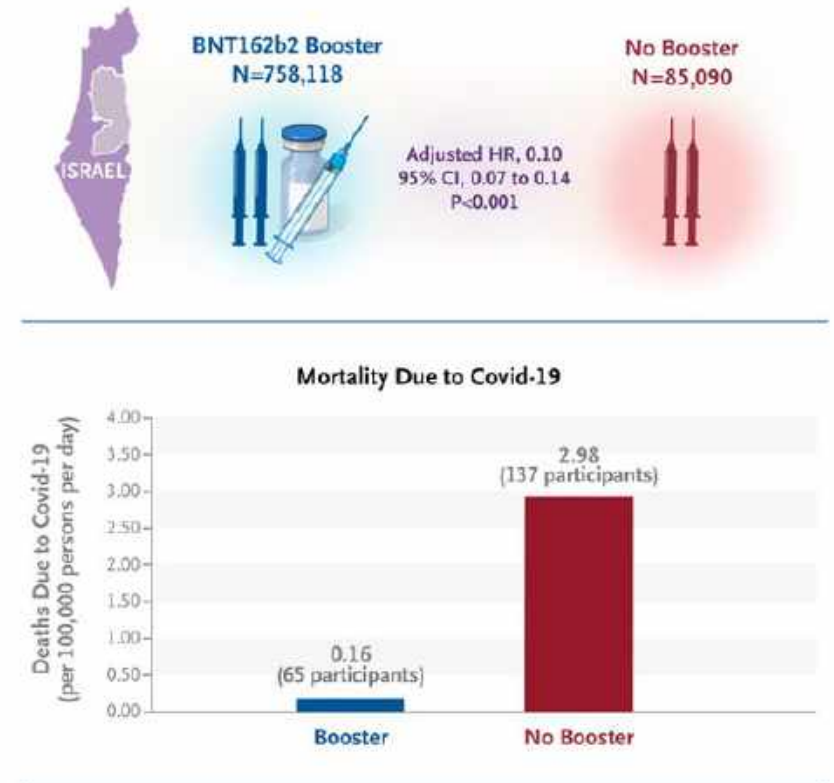
### ➤ Einschluss

✓ 50 Jahre und 2 BNT162b2 vor 5 Monate

### ➤ Ergebnis

✓ n=843,208, 90% geboostert

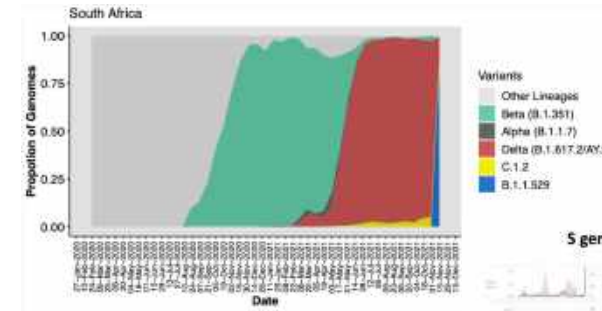
✓ HR=0.1 (65 vs. 137) Todesfälle



no./total no.	Booster (N=758,118)	No Booster (N=85,090)	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Death from Covid-19</b>				
Age ≥65 yr	60/470,808	123/35,208	0.09 (0.07 to 0.13)	<0.001
Age 50–64 yr	5/287,310	14/49,882	0.13 (0.04 to 0.40)	<0.001
<b>Secondary Outcome</b>				
Confirmed SARS-CoV-2 infection	2888/758,118	11,108/85,090	0.17 (0.16 to 0.18)	<0.001

# Neue Herausforderungen durch VOC

## Omikron: Eine (noch) infektiösere Variante



Centre for Epidemic Response & Innovation (CERI) in South Africa

WHO erklärt die neue Variante B.1.1.529 am 26.11. zur "Omikron" VoC

Figure 16. Cases of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) in England by travel status as of 6 December 2021

(Find accessible data used in this graph in [underlying data](#).)

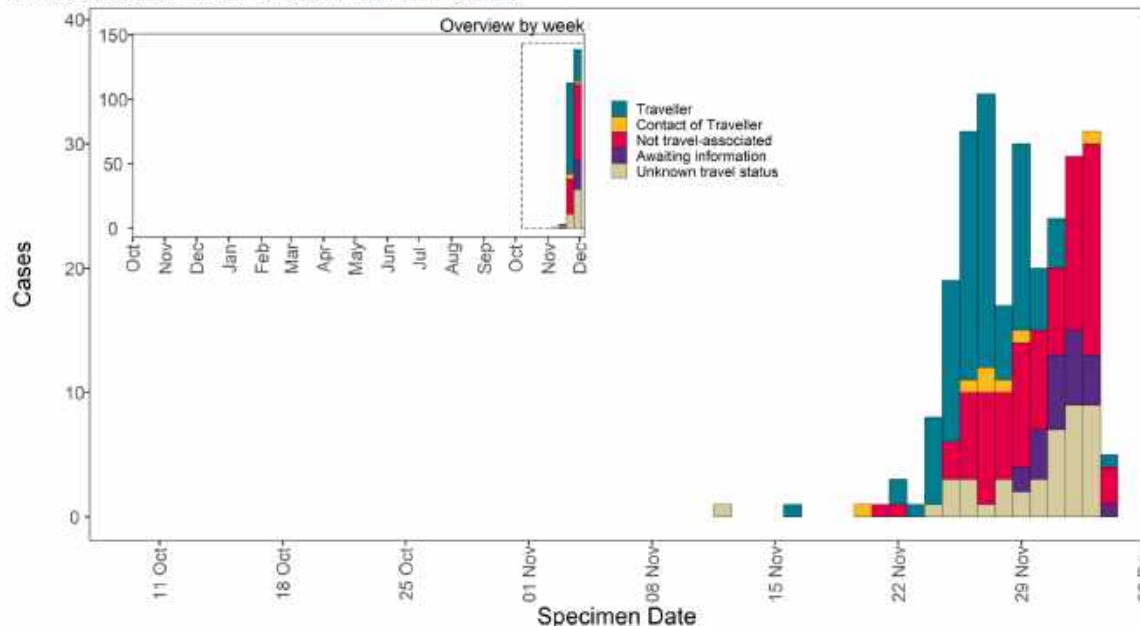


Table 2. Odds of household transmission for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) index cases compared to Delta

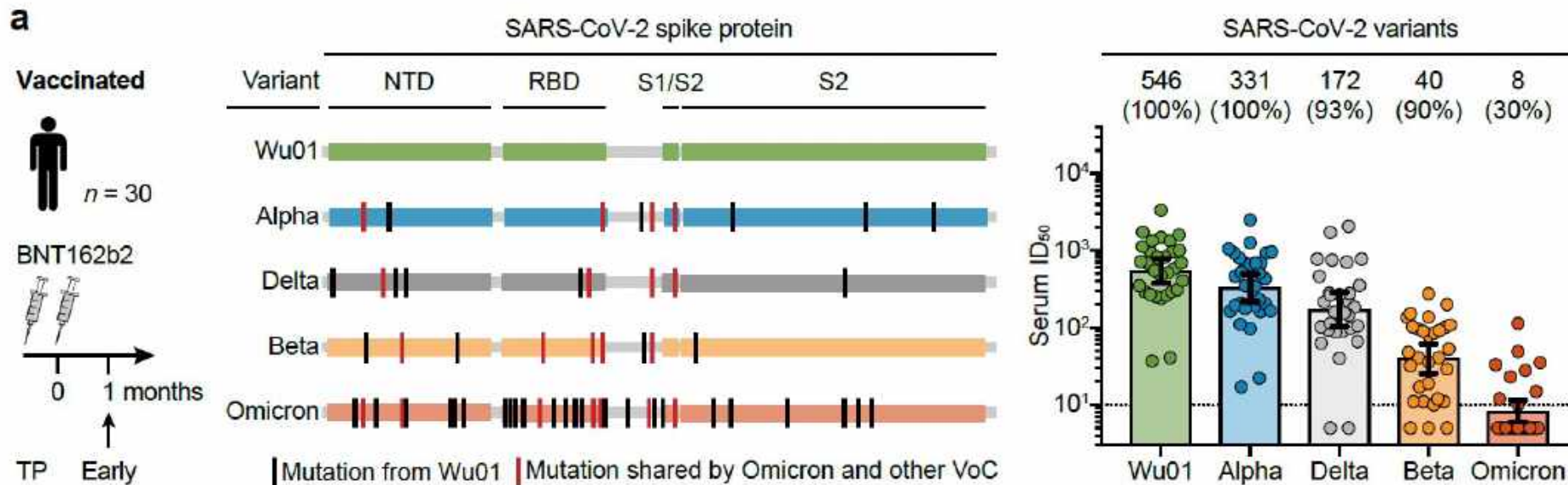
	Unadjusted Odds Ratio (95% CI)	P value	Adjusted Odds Ratio* (95% CI)	P value
Omicron household transmission	2.6 (1.6 - 4.1)	<0.001	3.2 (2.0 - 5.0)	<0.001

\*Adjusted for age, sex, ethnicity, index of multiple deprivation, type of residence, specimen date, number of household contacts, region and vaccination status of the index case

# Nach Grundimmunisierung keine ausreichender Omikron Infektionsschutz

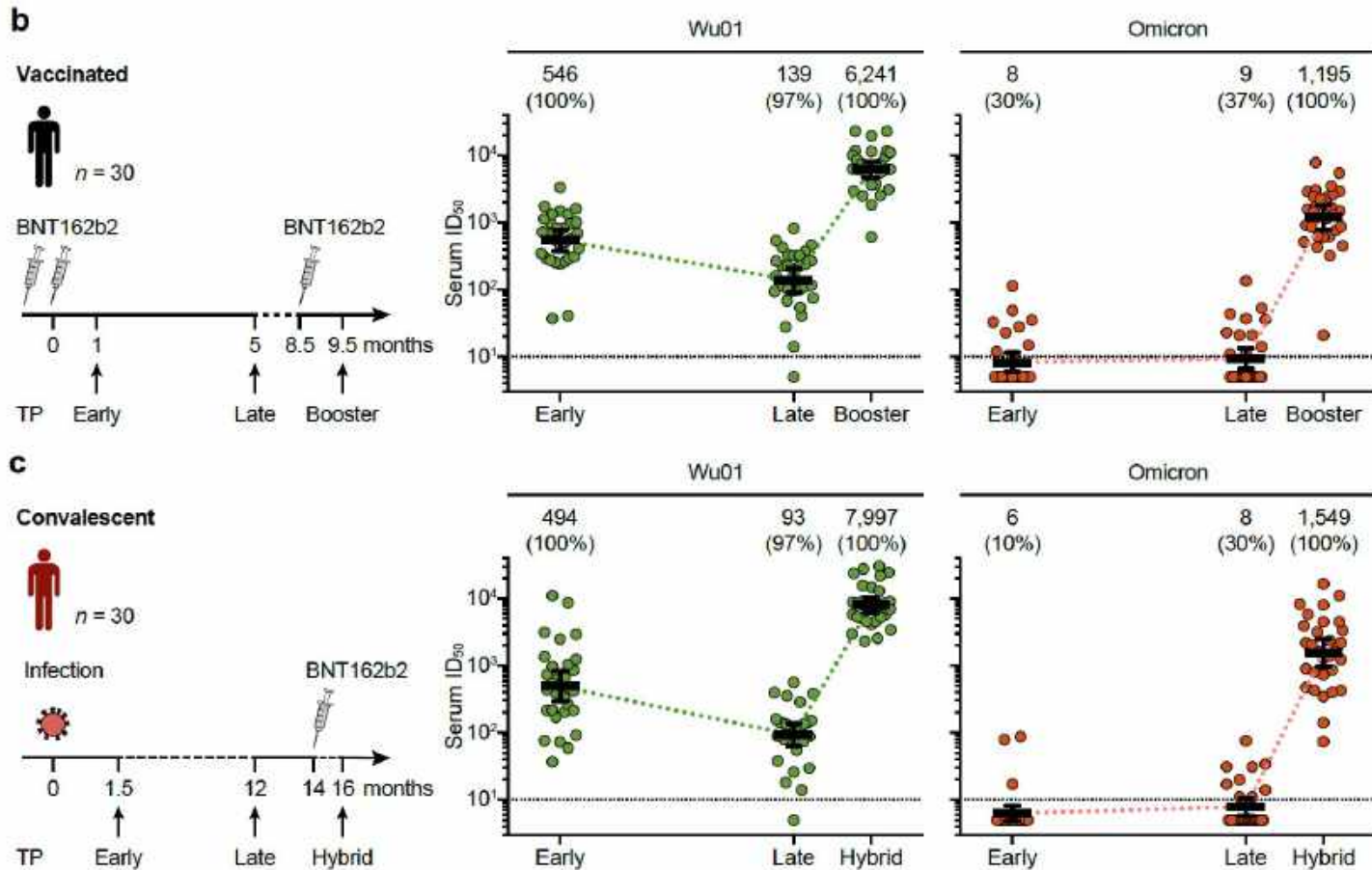
## In vitro Pseudovirus-Neutralisationsleistung (Lentiviren)

Figure 1



Gruell, H., Vanshylla, K., Tober-Lau, P. *et al.* mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nat Med* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01676-0>

# Deutlich verbesserte in vitro Neutralisation nach Booster-Impfung



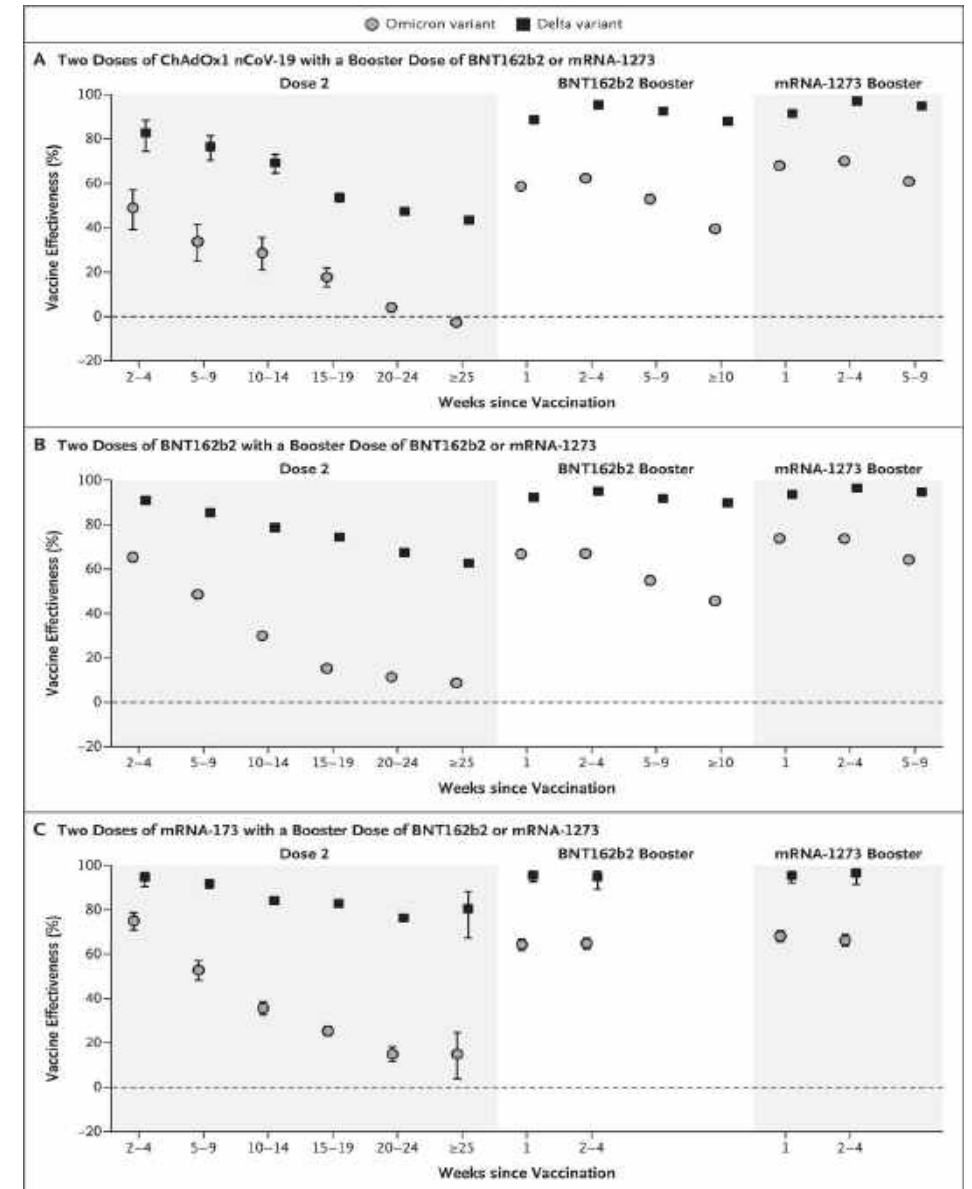
Gruell, H., Vanshylla, K., Tober-Lau, P. *et al.* mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nat Med* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01676-0>

# Booster-Impfungen schützen vor (symptomatischem) Delta (und Omikron)

## Test-Negative Fallkontrollstudie in UK

### Ergebnis

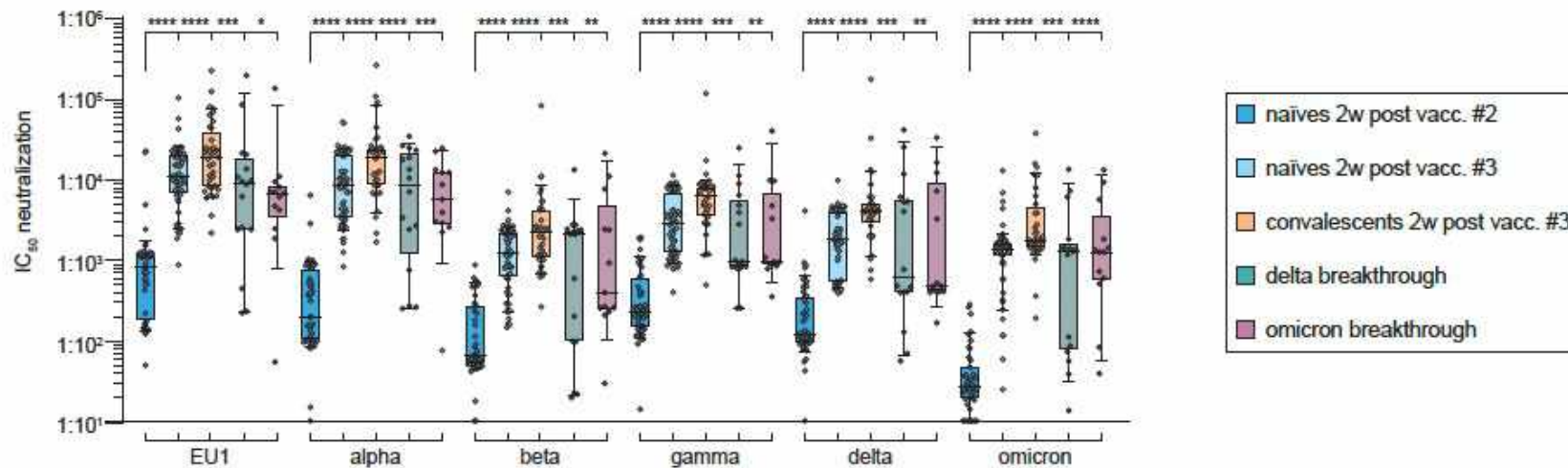
- ✓ Nov 2021– Jan 2022, n=886,774 mit Omikron- und 204,154 mit Delta-Infektion
- ✓ Kein Schutz vor Omikron w20 nach ChAdOx1
- ✓ Booster erhöht Schutz auf 67% (BNT1612b2) nummt aber auf um 45% nach w10 ab



# 3 Kontakte nötig: Geimpft-Genesene, Genesen-Geimpfte und Geboosterte zeigen vergleichbare humoralen Schutz mit höherer IgG Avidität bei Genesenen

## Echtvirusneutralisations-Assay einer HCW Kohorte (München)

Figure 3



# Verbesserte Infektions-Schutz bei Hybrid-Genesenen – Abnahme über Zeit

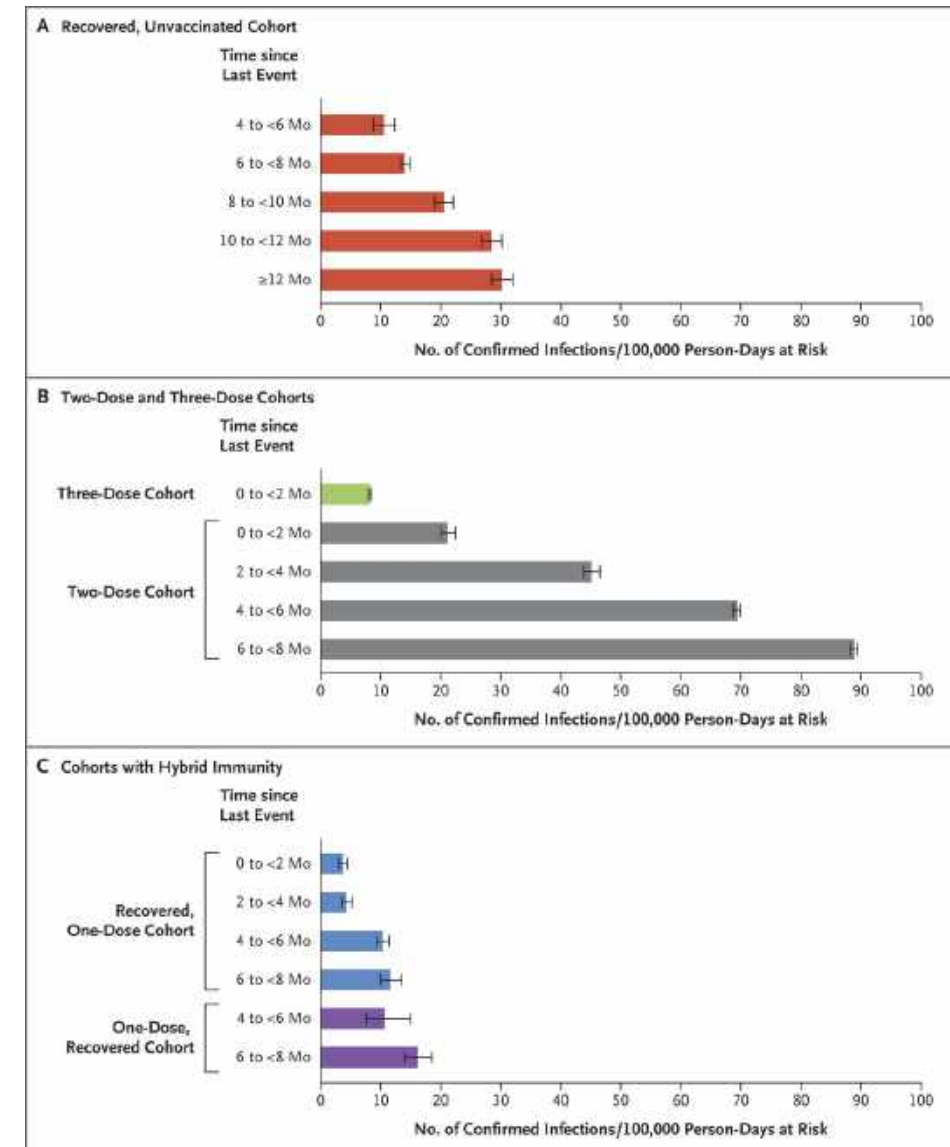
## Retrospektive Kohorten-Daten aus Israel

### Design

- ✓ SARS-Cov-2 Fälle im August-September aus 2021 Israel in 100,000 Personentage bei Geimpft-Genesenen

### Ergebnis

- ✓ Höchster Schutz unmittelbar nach letztem „Virus“-Kontakt (nach Impfung oder Infektion)
- ✓ Abnahme des Schutzes über Zeit



# Booster erhöht Omikron (und delta) Schutz

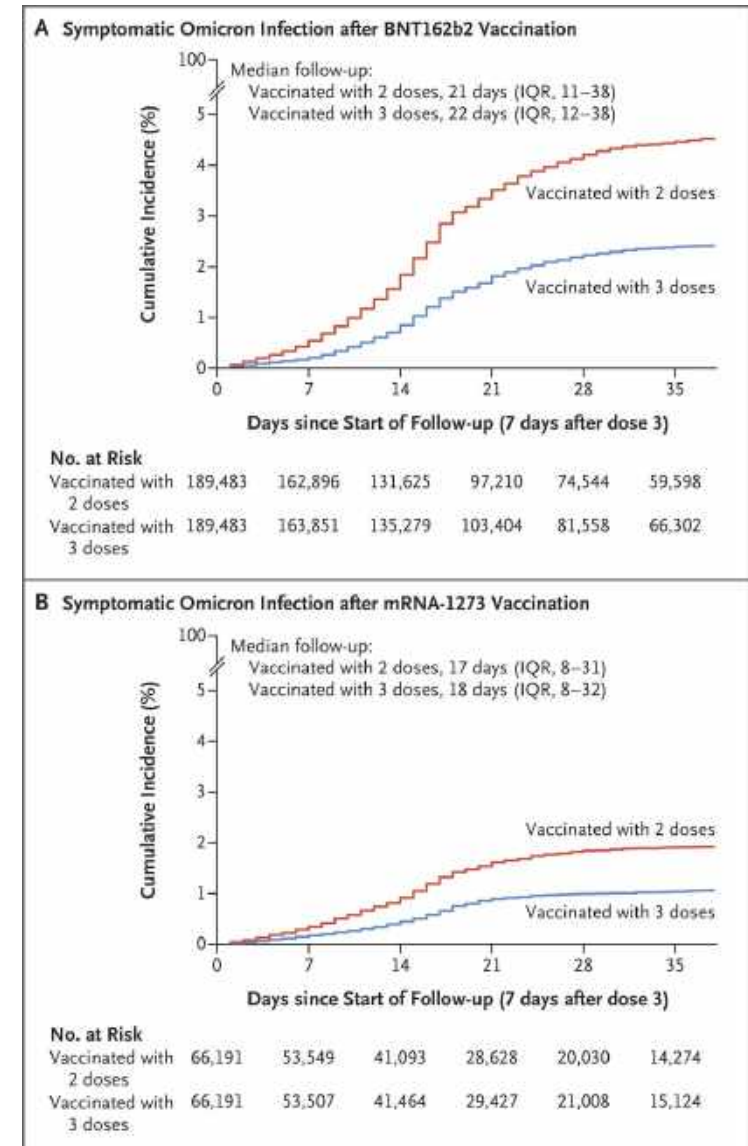
## Retrospektive Kohorten-Daten aus dem Qatar

### Design

- ✓ N=2,239,193 nach Doppelimpfung mit mRNA-Booster (BNT162b2, mRNA1273) und gematchten Kontrollen

### Ergebnis

- ✓ 2.4% vs. 4.5% symptomatische Omikron-Infektion nach 35 Tagen follow-up
- ✓ Booster-Effektivität: 49% (Infektion), 77% (Hospitalisierung/Tod) – Omikron (86% Schutz Delta-Infektion)



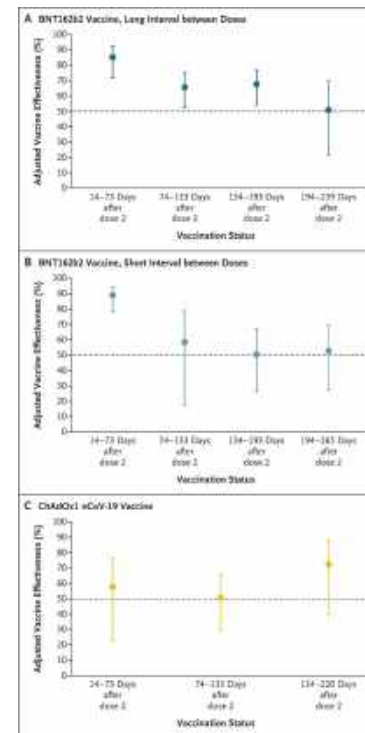


## Impfung nach Genesung mit robuster Immunität verbunden

### Studie aus UK

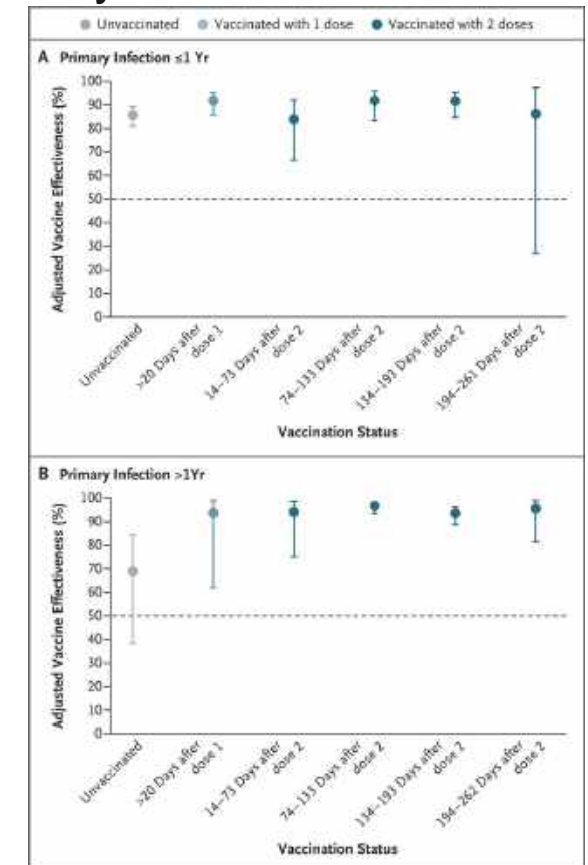
- ✓ Vakzin-Effektivität in Routine-PCR Screenings
- ✓ N=35,768, 27% (9488) mit vorheriger Infektion
  - 2747 primary infections and 210 reinfections
- ✓ Effektivität 85-51% BNT162b2 (58% ChAdOx) 14-73 (201 Tage)
- ✓ Stabiler Schutz 90% vor Reinfektion in Jahr 1

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2118691>



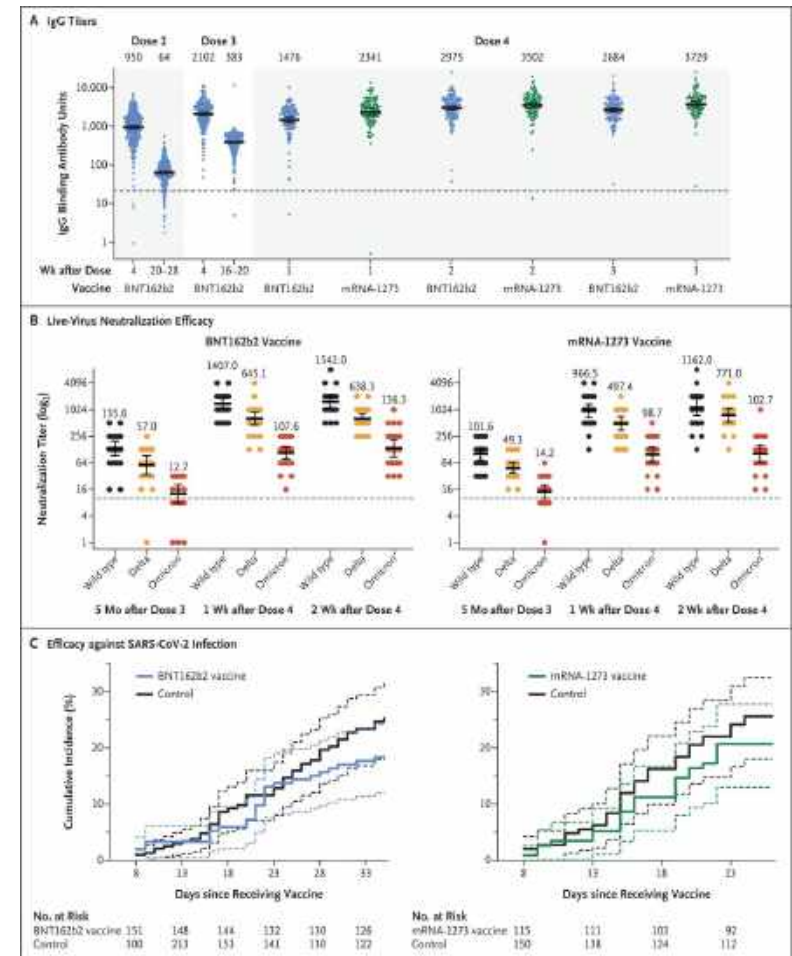
Adjusted Vaccine Effectiveness over Time in Previously Uninfected Participants, According to Vaccine Type and Dosing Interval

Protection against Reinfection with SARS-CoV-2 up to 18 Months after the Primary Infection



## 4. Impfung nur mit 30% (BNT162b2) und 11% (m-RNA1273) Schutz vor SARS-CoV-2 Infektion assoziiert

- ✓ **Design:** Open-label, Interventionsstudie zur 4. Impfung (BNT162b2, m-RNA1273) in Israel (Sheba HCWs)
- ✓ **4. Impfung** bei IgG  $\leq 700$  BAU, n=1050
  - 154 BNT162b2, 120 m-RNA1273, 426 Kontrollen
- ✓ **Ergebnis:**
  - 9-10-facher IgG Anstieg nach 2 Wochen
  - Ca. 8-facher Omicron Neutralisationsanstieg
  - 25% vs. 18.3% Infektion mit Omikron
  - AEs: 80% BNT162b2, 40%%m-RNA1273



# Ist Omikron weniger virulent – oder wirken die Impfungen?

## Reduzierte Fallschwere bei steigender Immunkompetenz der Bevölkerung?

Table 2. Risk of Hospitalization, ICU Admission, or Death Among SARS-CoV-2 Omicron Variant Cases Relative to Delta, Ontario, Canada

	Matched pairs, No. (%)	HR (95% CI) <sup>a</sup>		
		Hospitalization or death	ICU admission or death	Hospitalization or death, sensitivity analysis <sup>b</sup>
Total	9087 (100.0)	0.41 (0.30-0.55)	0.19 (0.09-0.39)	0.33 (0.19-0.56)
<b>Stratified analyses</b>				
<b>Sex</b>				
Female	4571 (50.3)	0.47 (0.31-0.73)	0.23 (0.07-0.74)	0.61 (0.29-1.29)
Male	4511 (49.6)	0.36 (0.24-0.54)	0.17 (0.07-0.43)	0.18 (0.08-0.41)
<b>Age, y</b>				
<60	8215 (90.4)	0.42 (0.25-0.70)	0.10 (0.01-0.78)	0.47 (0.21-1.05)
≥60	872 (9.6)	0.39 (0.28-0.57)	0.21 (0.10-0.46)	0.24 (0.11-0.51)
<b>Vaccine doses</b>				
0 doses	2823 (31.1)	0.41 (0.26-0.64)	0.31 (0.13-0.76)	0.21 (0.07-0.61)
2 doses	5032 (55.4)	0.44 (0.29-0.65)	0.09 (0.02-0.38)	0.40 (0.20-0.80)

Abbreviations: HR, hazard ratio; ICU, intensive care unit.

<sup>a</sup> All analyses based on proportional hazards models and presented as HRs. HRs of 1 indicate equal risk for Omicron relative to Delta, of less than 1 indicate reduced severity of Omicron, and of more than 1 indicate increased severity of Omicron.

<sup>b</sup> Sensitivity analysis excludes Delta or Omicron cases with potential incidental SARS-CoV-2 findings (first positive specimen collection on the day of or the day prior to hospitalization).

- Vergleich der Fallschwere zwischen Omikron und Delta in Kanada
- Nov – Dez 2021 (Omicron BA.1)
- Signifikant niedrigere Fallschwere beobachtet
- Impfungen bieten zusätzlichen Schutz

## Impfungen, Booster und Omikron – der Weg in die Endemie: UK

Covid has grown gradually less lethal over the pandemic, mainly due to immunity, and is now slightly less lethal than flu on average

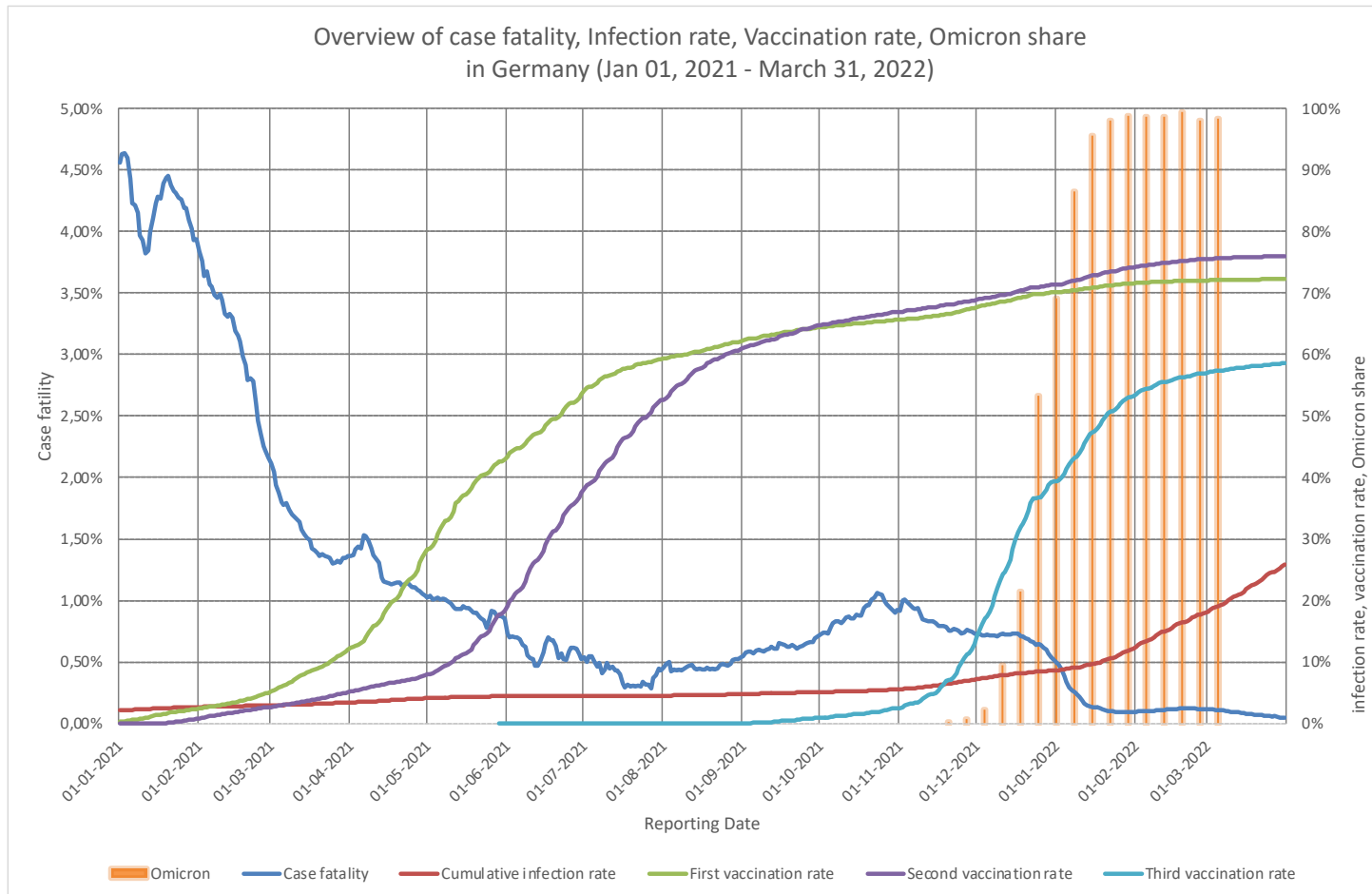
Evolution of Covid-19's infection fatality ratio\* in England, relative to seasonal flu



\*Covid IFR calculated using ONS death cert. mentions and ONS infection survey. \*\*IFR for seasonal flu calculated by applying age-specific IFR from CDC to English age structure, and assuming 67%-75% of flu infections are asymptomatic  
 Source: ONS. Based on prior work by Dan Howdon FT graphic: John Burn-Murdoch / @burnmurdoch  
 © FT

- Mortalität unter Influenza-Mortalität gefallen!

# Omikron und 3. Impfung: Das Ende der Pandemie



➤ *Case fatality based on 7-day-average of cases and deaths; cumulative rates of vaccinations, infections and Omicron share*

# STIKO: Individuelle Impfeempfehlungen bei (relevanter) Immunsuppression

## 18. Aktualisierung der STIKO

- **Definition von leichter und relevanter Immundefizienz**
- **Serologische Kontrolle** nur bei relevanter **Immundefizienz** (>4 Wochen) empfohlen
- **Kürzere Immunisierungs-Abstände** bei relevanter **Immundefizienz** möglich

Therapien mit relevanter Einschränkung der Impfantwort (Beispiele)	
Systemische Glukokortikoidtherapie mit intermediärer Dosierung (10–20 mg Prednisolonäquivalent/Tag, > 2 Wochen) oder hoher Dosierung (>1 mg Prednisolonäquivalent/kg/Tag, > 2 Wochen) oder i. v. Stoßtherapie mit sehr hohen Dosen (z. B. 10–20 mg/kg/Tag Prednisolon-Äquivalent über 3–5 Tage in monatlicher Wiederholung)	ja
MTX: Erwachsene: > 20 mg/Woche; Kinder: > 15 mg/m <sup>2</sup> KOF/Woche	
Azathioprin (≥ 3 mg/kg/Tag)	
Cyclophosphamid	
Mycophenolat-Mofetil	
Biologika mit schwerer immunsuppressiver Wirkung (z. B. Biologika mit B-Zell-depletierender Wirkung wie anti-CD20-Antikörper [Ocrelizumab, Rituximab]; CTLA4-Ig [Abatacept], Fingolimod)	
Erkrankungen, die direkt oder infolge der notwendigen Therapie mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergehen (Beispiele)	
Schwere primäre (angeborene) Immundefekte	ja
Z. n. Transplantation eines soliden Organs	
Z. n. Stammzelltransplantation (mit noch unvollständiger Rekonstitution)	
HämodialysepatientInnen	
Krebserkrankungen unter immunsuppressiver, antineoplastischer Therapie	
HIV-Infektion mit ≤ 200 CD4-Zellen und/oder nachweisbarer Viruslast	

**Tab. 4 | Orientierende Einordnung des Grades der Immundefizienz und serologische Kontrolle nach COVID-19-Impfung in Abhängigkeit des erwarteten Impfansprechens.** Beispiele häufiger Erkrankungen bzw. häufig verwendeter Therapeutika mit unterschiedlich starker immunsuppressiver Wirkung (der Grad der Immundefizienz ist nicht nur vom Arzneimittel, sondern auch von patientInneneigenen Faktoren abhängig). Die Aufzählung in der Tabelle ist nicht abschließend (Stand 15.02.2022).

# Covid-19 Impfungen bei leichter Immundefizienz

## 18. Aktualisierung der STIKO Empfehlung

- **Keine serologische Kontrolle humoralen Impfansprechens**
- **4. Impfung** im allgemeinen empfohlen
- Bei m-RNA1273: Volldosierung empfohlen (100µg)

Personengruppe	1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis	Impfabstand zw. 1. und 2. Impfstoffdosis <sup>2</sup> (Wochen)	3. Impfstoffdosis (1. Auffrischimpfung)	Abstand zur 2. Impfstoffdosis	4. Impfstoffdosis (2. Auffrischimpfung)	Abstand zur 3. Impfstoffdosis
	Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen			Auffrischimpfungen			
5 – 11-jährige	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)	3–6	Comirnaty <sup>3</sup> (10 µg)	≥ 3 Monate	Comirnaty <sup>3</sup> (10 µg)	≥ 3 Monate
12 – 17-jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)		Comirnaty <sup>3</sup> (30 µg)		Comirnaty <sup>3</sup> (30 µg)	
18 – 29-jährige				Comirnaty <sup>3</sup> (30 µg)		Comirnaty <sup>3</sup> (30 µg)	
30 – 59-jährige	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)	4–6	Spikevax <sup>3</sup> (100 µg)		Spikevax <sup>3</sup> (100 µg)	
30 – 59-jährige				Spikevax <sup>3</sup> (100 µg)	Spikevax <sup>3</sup> (100 µg)		
≥ 60-jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty <sup>3</sup> (30 µg)	Comirnaty <sup>3</sup> (30 µg)		
≥ 60-jährige				Comirnaty <sup>3</sup> (30 µg)	Comirnaty <sup>3</sup> (30 µg)		
Schwangere jeden Alters	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty <sup>3</sup> (30 µg)		Comirnaty <sup>3</sup> (30 µg)	

Tab. 5 | COVID-19-mRNA-Impfung bei PatientInnen mit Immundefizienz mit erwartbar geringer Einschränkung der Impfantwort<sup>1</sup> (Stand: 15.02.2022)

# Covid-19 Impfungen bei relevanter Immundefizienz

## 18. Aktualisierung der STIKO Empfehlung

- Bis zu **5. Impfungen** empfohlen!
- Serologische **Kontrolle** humoralen **Impfansprechens >4 Wochen nach Impfung** und erweiterte Grundimmunisierung und Wdh. empfohlen

Personen- gruppe	1. Impfstoff- dosis	2. Impfstoff- dosis	Impfabstand zw. 1. und 2. Impfstoff- dosis <sup>2</sup> (Wochen)	3. Impfstoff- dosis und ggf. weitere Impfstoff- dosen im Mindestab- stand von 4 Wochen <sup>1</sup>	1. Auffrich- impfung	Abstand zur letzten Impfstoff- dosis der Grundimmu- nisierung	2. Auffrich- impfung	Abstand zur 1. Auffrich- impfung
<b>Grundimmunisierung mit mindestens 3 Impfstoffdosen</b>					<b>Auffrischimpfungen</b>			
5–11-jährige	Comirnaty (10 µg)	Comirnaty (10 µg)	3–6	Comirnaty <sup>4</sup> (10 µg)	Comirnaty <sup>4</sup> (10 µg)	≥ 3 Monate	Comirnaty <sup>4</sup> (10 µg)	≥ 3 Monate
12–17-jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)		Comirnaty <sup>4</sup> (30 µg)	Comirnaty <sup>4</sup> (30 µg)		Comirnaty <sup>4</sup> (30 µg)	
18–29-jährige								
30–59-jährige	Spikevax (100 µg)	Spikevax (100 µg)	4–6	Spikevax <sup>4</sup> (100 µg)	Spikevax <sup>4</sup> (100 µg)			
30–59-jährige								
≥60-jährige	Comirnaty (30 µg)	Comirnaty (30 µg)	3–6	Comirnaty <sup>4</sup> (30 µg)	Comirnaty <sup>4</sup> (30 µg)		Comirnaty <sup>4</sup> (30 µg)	
≥60-jährige								
Schwangere jeden Alters								

Tab. 6 | COVID-19-mRNA-Impfung bei PatientInnen mit **Immundefizienz mit relevanter Einschränkung** der Impfantwort<sup>1</sup>  
(Stand: 15.02.2022)



# Zusammenfassung

## Covid-19 Impfungen schützen

- Impfungen schützen zuverlässig vor (schweren) Covid-19 Erkrankungen und reduzieren Infektionswahrscheinlichkeit!
- Drei Ereignisse (Impfung/Genesung) regelhaft mit allgemein gutem Schutz vor Covid-19 assoziiert.
- Mit VOC Omikron und 3. Impfung besteht die Option des Übergangs in die endemische Phase.
- Durchbruchinfektionen bei hoher Immunkompetenz in der Allgemeinheit (nicht) mehr mit hoher Mortalität assoziiert.
- Individualisierte (intensivierte) Impfkonzeppte vor allem für vulnerable Risikopopulationen (chronisch Kranke, Immundefiziente, etc. erforderlich).