

# Wie gut und wie lange schützt eine SARS-CoV-2-Infektion vor einer Reinfektion?

## 1. Einleitung

Bei der Bekämpfung der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie ist eine wirksame Impfung von überragender Bedeutung. Neben dem individuellen Schutz einzelner Personen durch Impfungen vor Infektion, schwerer Erkrankung oder einem tödlichen Krankheitsverlauf spielt auch die Verhinderung der Transmission eine wichtige Rolle, also der Weiterverbreitung von Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) durch die Ansteckung weiterer Personen. In Deutschland kamen bislang fünf verschiedene Impfstoffe gegen COVID-19 zur Anwendung. Obwohl hinreichend Impfstoffdosen vorhanden sind, ist der Anteil an ungeimpften Personen weiterhin groß. Unter den 18- bis 59-Jährigen sind beispielsweise etwa 7,3 Millionen und in der Altersgruppe der über 60-Jährigen 1,9 Millionen ohne Impfschutz (Stand 04.07.2022).<sup>1</sup> Neben der Schutzwirkung und Schutzdauer gegen schwere Erkrankung und Tod durch eine Impfung wurde in der (Fach-)Öffentlichkeit in den vergangenen Monaten zunehmend die Frage nach dem Ausmaß und der Dauer der natürlichen Immunität nach einer bereits durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion kontrovers diskutiert.<sup>2</sup> Diese Frage ist nicht nur im Kontext des Individualschutzes von Genesenen von Bedeutung, sondern insbesondere auch zur Abschätzung des Infektionsrisikos für Dritte, welches von genesenen Personen im Falle einer Reinfektion ausgeht.

Die COVID-19-Pandemie ist durch ein dynamisches Infektions- und Krankheitsgeschehen gekennzeichnet. Dies ist neben der Immunität einerseits auf das Risikoverhalten und die Lebensumstände der Menschen zurückzuführen, andererseits auf die Entstehung neuer Virusvarianten, die u. a. Veränderungen in der Übertragbarkeit, der Immunevasion und der Krankheitsschwere bedingen. Um Schutz- und Eindämmungsmaßnahmen sinnvoll anpassen zu können, ist daher ein kontinuierliches Monitoring der Viruseigenschaften und deren Auswirkungen auf das Infektionsgeschehen erforderlich.

Das Robert Koch-Institut (RKI) überwacht deshalb kontinuierlich nicht nur das Infektionsgeschehen,<sup>3</sup> sondern auch die Virusvarianten durch Analyse aktueller SARS-CoV-2-Genome mittels der integrierten genomischen Surveillance.<sup>4</sup> Weiterhin wird seit Beginn der Pandemie anhand der verfügbaren Daten fortlaufend der aktuelle wissenschaftliche Stand in Bezug auf die natürliche oder durch Impfung erworbene Immunität bzw. den Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion ausgewertet. Dies geschieht sowohl anhand national und international publizierter Daten als auch anhand von in Deutschland über das Meldewesen gewonnener Daten.<sup>5</sup>

Unter der derzeit vorherrschenden Omikron-Variante kam bzw. kommt es aufgrund der starken Immunevasion im Vergleich zur Delta-Variante zu einer deutlichen Zunahme der Infektionen in allen Altersgruppen.<sup>6</sup> Internationale Studien zeigen zudem, dass seit Anfang des Jahres 2022 auch die Reinfektionen teilweise rapide zunahmten.<sup>7,8</sup> Vor diesem Hintergrund und aufgrund des hohen öffentlichen Interesses, insbesondere an der Definition der Schutzdauer von Genesenen, wird im Folgenden der wissenschaftliche Stand unter Dominanz der Delta- und der Omikron-Variante zusammengefasst.

## 2. Methodisches Vorgehen

**Schutzdauer unter der Delta-Variante:** Im Dezember 2021 wurde im Rahmen der 14. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) durch die Geschäftsstelle der STIKO und weitere Mitarbeitende des RKI-Fachgebiets Impfprävention die wissenschaftliche Evidenz zum Schutz von ungeimpften Personen, die bereits eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben (sog. „Genesene“), zusammengefasst und bewertet. Untersucht wurde das Risiko dieser Personengruppe für eine erneute Infektion (sog. „Reinfektion“) mit SARS-CoV-2 sowie für einen schweren Krankheitsverlauf vor dem Hintergrund der zu die-

sem Zeitpunkt dominanten Zirkulation der Delta-Variante. Hierzu wurde ein sog. Rapid Review durchgeführt. Ziel war es, Studien zu identifizieren, die das Risiko von ungeimpften, zuvor infizierten Personen für eine asymptomatische oder symptomatische Reinfektion (inkl. schwere Krankheitsverläufe, Hospitalisierung oder Tod) unter Dominanz der Delta-Variante untersuchten. Um Aussagen zur Schutzdauer treffen zu können, wurde für den Einschluss von Studien ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens sechs Monaten nach der Erstinfektion definiert. Für den Review wurden die COVID-19 EndNote Library des RKI sowie die Preprint-Server medRxiv and bioRxiv nach Einträgen mit den Schlagworten „reinfect\*“, „post-infect\*“ und „natural immunit\*“ durchsucht. Die Studiendaten wurden in tabellarischer Form in Excel extrahiert und narrativ zusammengefasst.

**Schutzdauer unter der Omikron-Variante:** Seit dem erstmaligen Auftreten der Omikron-Variante im November 2021 werden wöchentlich die o. g. Preprint-Server und Google sowie die regelmäßig erscheinenden Berichte der UK Health Security Agency auf neue Evidenz hin geprüft, um die Auswirkungen der Omikron-Variante auf die Schutzdauer und das Risiko für eine Reinfektion von Genesenen einschätzen zu können. Da insbesondere zu Beginn der Omikron-Welle kaum Daten zu klinischen Endpunkten vorlagen, erfolgte ergänzend eine orientierende Literatursuche nach laborbasierten Studien, welche Aussagen zur Neutralisationsfähigkeit von Serumproben von Personen nach einer durchgemachten Omikron-Infektion (einschließlich Omikron-Sublinien) im Vergleich zu den Prä-Omikron-Varianten erlauben.

Um Aussagen zum Immunschutz von Genesenen machen zu können, wurden die folgenden Gruppen miteinander verglichen:

- (i) ungeimpfte Personen nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion
- (ii) zwei-/dreifach geimpfte Personen ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion
- (iii) ungeimpfte Personen ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Schutzdauer unter der Delta-Variante

Im Rahmen der 14. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO wurden vier Studien identifiziert (Datenstand: 03.11.2021), die die Schutzdauer von ungeimpften Personen nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion untersuchten. In allen vier Veröffentlichungen bestand die Vergleichsgruppe aus Personen, die zweifach geimpft waren und zuvor keine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten. Untersuchte Endpunkte waren das Risiko für Reinfektionen (inkl. Hospitalisierung oder Tod) unter Delta-Dominanz.

Die vier inkludierten Studien aus Israel, Frankreich und den USA (zwei retrospektive Kohortenstudien, zwei Fall-Kontroll-Studien) zeigten zusammengefasst ein sehr heterogenes Bild zum Ausmaß und zur Dauer des Schutzes der untersuchten Personengruppen.<sup>9-12</sup>

Die Fall-Kontroll-Studie von Grant et al. aus Frankreich untersuchte den Schutz vor einer symptomatischen (Re-)Infektion mit der Delta-Variante ( $n=18.194$ , Durchschnittsalter 38 Jahre).<sup>9</sup> Im Vergleich zu zweifach geimpften Personen (Comirnaty, Spikevax oder Vaxzevria) war der Schutz vor einer Reinfektion bei Personen, die sich bereits in den vorangegangenen zwei bis sechs Monaten mit SARS-CoV-2 infiziert hatten, mit 95% [95% Konfidenzintervall (KI) 90–97] am höchsten. Lag die Erstinfektion länger als sechs Monate zurück, betrug der Schutz 74% [95% KI 58–84]. Zweifach geimpfte Personen wiesen in den gleichen Zeitabständen je nach Impfstoffkombination einen Schutz von 67% [95% KI 63–71] (zwei mRNA-Impfstoffdosen) bzw. 61% [95% KI 45–72] (mRNA + Vaxzevria) auf.

Eine in Israel durchgeführte Studie fand ebenfalls einen besseren Schutz vor Reinfektion mit der Delta-Variante bei Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten, als bei zweifach mit Comirnaty geimpften Studienteilnehmenden ( $n=32.430$ , Durchschnittsalter 36,1 Jahre).<sup>10</sup> In dieser retrospektiven Kohortenstudie lag das adjustierte Odds Ratio (aOR) für eine PCR-bestätigte SARS-CoV-2-Infektion für die geimpfte Kohorte bei 13,06 [95% KI 8,08–21,11] und für eine symptomatische

Infektion bei 27,02 [95 % KI 12,7–57,5]. Damit wurde im Vergleich zu den Genesenen ein höheres Risiko bei den geimpften Personen beobachtet. Der Beobachtungszeitraum zwischen der ersten und zweiten Infektion betrug drei bis acht Monate.

In einer US-amerikanischen Studie bezogen sich die Autorinnen und Autoren explizit auf die o.g. Studie aus Israel von Gazit et al. und untersuchten im selben Studienzeitraum dieselbe Fragestellung.<sup>11</sup> Es wurden ebenfalls ungeimpfte Personen nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion mit zuvor nicht infizierten, aber zweifach geimpften Personen (Comirnaty oder Spikevax) hinsichtlich der genannten drei Endpunkte verglichen. Young-Xu et al. kamen jedoch zu einem konträren Ergebnis. In dieser retrospektiven Kohortenstudie waren männliche Veteranen des US-Militärs die untersuchte Studienpopulation ( $n=47.102$ , Durchschnittsalter 62,8 Jahre). Die Inzidenzrate der SARS-CoV-2-Infektionen lag in der Gruppe der Genesenen bei 2,7 pro 100.000 Personentage und stratifiziert nach Altersgruppen bei 1,4 (<65 Jahre) und 4,8 ( $\geq 65$  Jahre). In der Vergleichsgruppe waren es je nach verabreichtem Impfstoff 0,9 (Spikevax) bzw. 1,3 (Comirnaty) pro 100.000 Personentage. Das adjustierte Hazard Ratio (aHR) zeigte für die zweifach geimpften Personen  $\geq 65$  Jahre ein geringeres Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu Genesenen (aHR Spikevax 0,34 [95 % KI 0,14–0,78], Comirnaty 0,32 [95 % KI 0,14–0,70]). Bei den Endpunkten Hospitalisierung oder Tod wurden in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den o.g. Personengruppen gesehen.

Bozio et al. untersuchten im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie, ebenfalls in den USA, das Risiko für eine Hospitalisierung im Zusammenhang mit COVID-19 ( $n=7.348$ ).<sup>12</sup> Für ungeimpfte Personen nach einer bereits durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion wurde im Vergleich zu zweifach geimpften Personen (Comirnaty oder Spikevax) ein fünf-fach erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung festgestellt (aOR 5,49 [95 % KI 2,75–10,99]). In der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre lag das aOR für den untersuchten Endpunkt sogar bei 19,57 [95 % KI 8,34–45,91].

Zusammengefasst lassen diese konträren Studienergebnisse nicht den Schluss zu, dass Personen

nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion mit der Delta-Variante oder einer vorherigen Variante langfristig vor einer erneuten Infektion mit Delta sowie schweren Krankheitsverläufen geschützt sind.

### 3.2 Schutzdauer unter der Omikron-Variante

Mit Datenstand vom 28.06.2022 wurden insgesamt sieben relevante epidemiologische Studien identifiziert, die in fünf Ländern (Katar, Großbritannien, Dänemark, Tschechien und den Niederlanden) durchgeführt wurden.<sup>13–19</sup> Zusätzlich wurden in der Evidenzsynthese sieben laborbasierte Studien berücksichtigt, die Daten zur Neutralisationsfähigkeit von Seren genesener Personen berichteten.<sup>20–26</sup> Die Vergleichsgruppen zu den ungeimpften und zuvor infizierten Personen sind in den Studien divers (zwei-/dreifach geimpft, mit und ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion).

#### 3.2.1 Schutz nach Prä-Omikron-Erstinfektion

Eine Test-negative Fall-Kontroll-Studie aus Katar ( $n=38.329$ , Durchschnittsalter 33 Jahre) untersuchte die Wirksamkeit einer vorangegangenen SARS-CoV-2-Infektion bei der Verhinderung einer erneuten symptomatischen Infektion mit der Omikron-Variante im Vergleich zur Delta-Variante.<sup>13</sup> Ungeimpfte Genesene wiesen einen Schutz von 61,9 % [95 % KI 48,2–72,0] gegen die Omikron-Variante auf. Gegen die Delta-Variante lag dieser Schutz mit 90,2 % [95 % KI 81,9–94,6] und gegen die Alpha-Variante mit 95,3 % [95 % KI 66,0–99,3] deutlich höher. Für die Omikron-Variante betrug die durchschnittliche Zeit zwischen der Erstinfektion und erneutem positiven PCR-Test (für Fälle und Kontrollen) 314 Tage (Interquartilsabstand (IQR) 268–487 Tage).

In einer zweiten Publikation stellte dieselbe Arbeitsgruppe aus Katar die Ergebnisse ihrer Untersuchungen über den Zeitraum vom 23.12.2021 bis zum 21.02.2022 im selben Studiendesign dar ( $n=158.484$ , Durchschnittsalter 32 Jahre).<sup>14</sup> In zwei Studienarmen (mit Comirnaty geimpfte Personen vs. Genesene; mit Spikevax geimpfte Personen vs. Genesene) wurde der Schutz vor einer (erneuten) Infektion mit der Omikron-Variante (alle Sublinien) sowie separat nach den Sublinien BA.1 und BA.2 berichtet. Gegen eine symptomatische Omikron-

Infektion (alle Sublinien) betrug der Schutz für ungeimpfte Personen, die zuvor eine Prä-Omikron-Infektion durchgemacht hatten, 50,8 % [95 % KI 45,4–55,7] (Comirnaty-Studie) bzw. 52,2 % [95 % KI 46,7–57,1] (Spikevax-Studie). Gegen schwere Verläufe lag dieser mit 71,6 % [95 % KI 15,7–90,4] (Comirnaty-Studie) bzw. 91,0 % [95 % KI 60,8–97,9] (Spikevax-Studie) höher. Bei dreifach geimpften Personen ohne vorangegangene Infektion lag der Schutz vor einer symptomatischen Omikron-Infektion im Comirnaty-Studienarm bei 54 % [95 % KI 50,4–57,3] und für einen schweren Verlauf bei 92,5 % [95 % KI 84,4–96,3]. Im Spikevax-Studienarm betrug der angegebene Schutz für diese Personengruppe für beide Endpunkte 61,3 % [95 % KI 53,3–67,9] und 82,7 % [95 % KI –80,2–98,3]. Differenziert nach den Omikron-Sublinien betrug der Schutz vor einer symptomatischen Reinfektion mit BA.1 für Genesene 50,2 % [95 % KI 38,1–59,9] (Comirnaty-Studie) bzw. 45,1 % [95 % KI 31,5–56,0] (Spikevax-Studie) und für BA.2 46,1 % [95 % KI 39,5–51,9] (Comirnaty-Studie) bzw. 43,0 % [95 % KI 36,0–49,3] (Spikevax-Studie). Dem gegenüber stehen die dreifach geimpften Personen mit einem leicht höheren Schutz von 59,6 % [95 % KI 52,9–65,3] (Comirnaty-Studie) bzw. 56,5 % [95 % KI 38,1–69,4] (Spikevax-Studie) vor einer symptomatischen Infektion mit der BA.1-Sublinie und 52,2 % [95 % KI 48,1–55,9] (Comirnaty-Studie) bzw. 52,9 % [95 % KI 43,0–61,2] (Spikevax-Studie) vor einer symptomatischen Infektion mit BA.2. Hinsichtlich des Schutzes von ungeimpften Genesenen vor einer symptomatischen Omikron-Reinfektion (BA.1 oder BA.2) gaben Altarawneh et al. für die folgenden vier bis sechs Monate nach der Erstinfektion 65,7 % (Comirnaty-Studie) bzw. 75,7 % (Spikevax-Studie) an. In einem Abstand von zehn bis zwölf Monaten waren es 48,3 % (Comirnaty-Studie) bzw. 51,0 % (Spikevax-Studie).

Die UK Health Security Agency berichtet fortlaufend Ergebnisse aus der SIREN-Studie, die an Beschäftigten im Gesundheitswesen durchgeführt wird.<sup>15</sup> Es wurden zuvor infizierte, nicht geimpfte Personen mit zwei- und dreifach geimpften Personen verglichen (n=18.464). In der Gruppe der Genesenen hatte die Inzidenzrate einer Omikron-Infektion mit 60,9 pro 10.000 Personentage den höchsten Wert im Vergleich zu den Kontrollgrup-

pen mit 43,5 (zwei Impfstoffdosen) und 31,0 (drei Impfstoffdosen). Der Schutz vor einer Omikron-Infektion war in der Gruppe der zuvor infizierten und ungeimpften Personen mit 44 % [95 % KI 4,0–67] am niedrigsten (nach zwei Impfstoffdosen 60 % [95 % KI 36–75 %], nach drei Impfstoffdosen 71 % [95 % KI 56–82]).

In der niederländischen Studie im Test-negative Design von Andeweg et al. wurde der Schutz vor einer Infektion mit der Omikron-Variante BA.1 im Vergleich zur Delta-Variante untersucht (n=528.488, Alter 0 bis >60 Jahre).<sup>16</sup> Definiert wurden hierfür sechs Gruppen: Die Personen waren (i) ungeimpft, zuvor nicht infiziert, (ii) ungeimpft, zuvor infiziert, (iii) grundimmunisiert,\* zuvor nicht infiziert, (iv) zuvor infiziert, grundimmunisiert, (v) grundimmunisiert mit anschließender Durchbruchinfektion oder (vi) zuvor infiziert, dreifach geimpft. Die relative Reduktion des Schutzes bezieht sich auf Personen >18 Jahre und beträgt für eine BA.1 Omikron-Infektion bei ungeimpften Genesenen 25 % [95 % KI 21,0–29,0], bei Grundimmunisierten 33 % [95 % KI 31,0–35,0] und bei dreifach Geimpften 68 % [95 % KI 67,0–70,0]. Gegen die Delta-Variante lag der Schutz in diesen drei Gruppen bei 78 % [95 % KI 76,0–80,0], 76 % [95 % KI 75,0–76,0] und 93 % [95 % KI 93,0–94,0]. Der höchste Schutz (40 %) gegen eine BA.1 Omikron-Reinfektion bestand für Genesene nach etwa 90 Tagen nach der Primärinfektion und fiel kurz danach auf unter 15 % nach etwa 120 Tagen. In allen untersuchten Kohorten wurde ein über die Zeit abnehmender Schutz beobachtet.

In Tschechien haben Smid et al. auf der Grundlage einer nationalen Datenbank den Schutz vor einer Omikron- bzw. Delta-Infektion und Hospitalisierung von geimpften und genesenen Personen verglichen.<sup>17</sup> Für den Zeitraum von zwei bis sechs Monaten nach der Erstinfektion lag der Schutz vor einer Omikron-Infektion für ungeimpfte Genesene bei 69 % (95 % KI 68,0–69,0) im Vergleich zu 93 % [95 % KI 91,0–94,0] vor einer Delta-Reinfek-

\* Grundimmunisiert hier definiert als i) zwei Dosen Comirnaty, Spikevax oder Vaxzevria >14 Tage oder ii) eine Dosis Jcovden >28 Tage vor Auftreten der Symptome.

tion. Nach sieben bis zehn Monaten waren es 48% [95% KI 46,0–50,0] für die Omikron-Variante und 91% [95% KI 90,0–92,0] für die Delta-Variante.

Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie aus Katar wurde das Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion sowie für schwere Verläufe von ungeimpften Genesenen mit dem von zweifach geimpften Personen verglichen (zwei Gruppen: Comirnaty und Spikevax) ( $n=307.434$ , Durchschnittsalter 33 Jahre).<sup>18</sup> Hier lag das aHR für eine Infektion für die Genesenen bei 0,46 [95% KI 0,45–0,48] (Comirnaty) bzw. 0,51 [95% KI 0,48–0,53] (Spikevax). Auch für eine schwere COVID-19-Erkrankung wurden bei Genesenen im Vergleich zu Geimpften verringerte aHR ermittelt, allerdings mit sehr weiten KIs (0,32 [95% KI 0,10–1,00] (Comirnaty) bzw. 0,58 [95% KI 0,14–2,43] (Spikevax)). Die kumulative Inzidenz war in beiden Gruppen jeweils in der geimpften Kohorte höher als bei den Genesenen. Diese Studie zeigt im Vergleich zu den vorherigen Ergebnissen für Personen nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion mit einer Prä-Omikron-Variante einen höheren Schutz vor einer Omikron-Reinfektion im Vergleich zu zweifach geimpften Personen.

### 3.2.2 Schutz nach Omikron-Erstinfektion

Eine dänische Publikation gibt erste Hinweise auf eine Reinfektion mit Omikron nach einer bereits durchgemachten Omikron-Erstinfektion (BA.1 und BA.2).<sup>19</sup> In dem Zeitraum vom 22.11.2021 bis zum 11.02.2022 wurden 263 Personen mit einer Reinfektion untersucht (Zeit zwischen Erst- und Reinfektion: 20–60 Tage). In 67 Fällen handelte es sich um eine Reinfektion mit Omikron (BA.1-BA.1  $n=17$ , BA.1-BA.2  $n=47$ , BA.2-BA.2  $n=3$ ). Von den 47 Personen, die zuerst eine Infektion mit der Untervariante BA.1 und darauffolgend mit BA.2 hatten, waren 89% ungeimpft und das Durchschnittsalter lag bei 15 Jahren. Der größte Anteil der Reinfektionen resultierte aus einer vorangegangenen Infektion mit Delta, gefolgt von einer Reinfektion mit Omikron ( $n=146$ ). Von den 140 Fällen mit einer Delta-BA.2-Kombination waren 68% ungeimpft und im Durchschnitt 16 Jahre alt. Im Rahmen der Studie wurde keine Kombination aus einer Omikron-Infektion (BA.1/BA.2) gefolgt von einer Delta-Infektion beschrieben. Die Verfasser resümieren, dass Reinfektionen mit Omikron nach einer Omikron-Infektion selten, aber möglich sind. Sowohl aus dieser als auch aus den zuvor genannten Studien lassen sich keine Schlussfolgerungen zur Dauer des Schutzes nach einer Omikron-Infektion ableiten.

Infektion selten, aber möglich sind. Sowohl aus dieser als auch aus den zuvor genannten Studien lassen sich keine Schlussfolgerungen zur Dauer des Schutzes nach einer Omikron-Infektion ableiten.

### 3.3 Laborbasierte Studien

Da die Studienlage zu Reinfektionen mit Omikron nach einer bereits durchgemachten Omikron-Infektion von Genesenen anhand klinischer Endpunkte limitiert ist, wurden Laborstudien herangezogen, um weiterführende Hinweise zu erhalten.

#### 3.3.1 Antikörper-Neutralisationsfähigkeit gegen Omikron nach einer Prä-Omikron-Infektion

Rössler et al. bestimmten die Titer von neutralisierenden Antikörpern (50% Neutralisationstiter,  $IC_{50}$ ) gegen die Alpha-, Beta-, Delta- und die Omikron-Variante in Seren ( $n=95$ ) der folgenden vier Gruppen: (i) zuvor infizierte Personen, (ii) zweifach geimpfte Personen, (iii) zuvor infizierte und geimpfte Personen sowie (iv) geimpfte Personen mit einer anschließenden Durchbruchinfektion.<sup>20</sup> 25 Personen waren ungeimpft und hatten eine vorangegangene Erstinfektion mit der Alpha-, Beta- oder Delta-Variante. In diesen Proben wurde größtenteils keine Neutralisierung der Omikron-Variante beobachtet und in zwei Fällen eine Kreuzneutralisation gegen andere Varianten. In Kombination mit einer Impfstoffdosis konnte Omikron in 9 von 10 Serumproben (infiziert/geimpft und geimpft/infiziert) neutralisiert werden, jedoch in einem geringeren Maße als Delta.

In den USA untersuchten Schmidt et al. 169 Plasmaproben von 47 Personen aus folgenden vier Personengruppen: (i) ungeimpft, zuvor infiziert, (ii) zuvor infiziert, zweifach geimpft (Comirnaty oder Spikevax), (iii) zuvor nicht infiziert, dreifach geimpft (Comirnaty), (iv) zuvor nicht infiziert, einfach geimpft (Jcovden).<sup>21</sup> Es wurde die Neutralisationsfähigkeit der Proben nach einer Infektion mit dem Wildtyp mit einem Abstand von bis zu einem Jahr nach der Erstinfektion untersucht. Im Vergleich zum Wildtyp war die neutralisierende Aktivität gegen Omikron einen Monat nach Infektion um das 58-fache reduziert (Standardabweichung (SD)  $\pm 51$ ). Nach sechs Monaten und nach einem Jahr war die Neutralisationsfähigkeit um das 32-fache (SD  $\pm 23$ )

bzw. 43-fache (SD  $\pm$  23) reduziert. Personen, die nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion eine einmalige Impfdosis erhielten, hatten eine 38- bis 154-fach erhöhte neutralisierende Aktivität gegen Omikron.

Eine Studie aus Deutschland kam nach der Untersuchung von Seren von zuvor infizierten (Wildtyp) und ungeimpften Personen über einen Zeitraum von 16 Monaten zu ähnlichen Ergebnissen ( $n=30$ ).<sup>22</sup> Zu beiden Untersuchungszeitpunkten 1,5 Monate (4–10 Wochen) und zwölf Monate (49–59 Wochen) nach der Erstinfektion wurde eine nur marginale bis fehlende Neutralisation von Omikron festgestellt.

In einer Studie aus Hongkong wurde in 135 Serumproben ebenfalls die Aktivität der neutralisierenden Antikörper untersucht.<sup>23</sup> Die Personen waren vor der Omikron-Dominanz an COVID-19 erkrankt sowie hospitalisiert und entweder geimpft oder ungeimpft. Von den ungeimpften genesenen Personen wiesen nur 12,3 % neutralisierende Antikörper gegen Omikron auf. Bei Personen, die geimpft waren (Comirnaty), lag der Wert bei 93,5 %. Geimpfte Personen hatten einen signifikant höheren Geometric Mean Titer (GMT) gegen Omikron im Vergleich zu ungeimpften Personen (85,4 vs. 5,6).

### 3.3.2 Antikörper-Neutralisationsfähigkeit gegen Omikron nach einer Omikron-Infektion

In der südafrikanischen Studie von Richardson et al. wurde das Plasma von 27 Personen untersucht, die erstmalig mit SARS-CoV-2 (BA.1) infiziert und hospitalisiert waren.<sup>24</sup> In allen Proben der 20 ungeimpften Personen wurden mittels ELISA Antikörper gegen Omikron nachgewiesen, wohingegen die Bindung gegen die Delta-Variante im Vergleich 1,7-fach schwächer war. Die neutralisierenden Antikörperspiegel waren gegen Omikron ebenfalls hoch (GMT 4.288) und gegen Delta um das 20-fache geringer. Diese Ergebnisse beziehen sich auf einen Zeitraum von maximal 10 Tagen (Median 4 Tage) nach einer Omikron-Infektion und geben deshalb ein Bild unmittelbar nach der akuten Erstinfektion.

Aufgrund der derzeit zirkulierenden Omikron-Sublinien BA.4 und BA.5 stellt sich zudem die Frage, inwiefern sich eine Omikron-Erstinfektion (die z. B. zu Beginn des Jahres 2022 erfolgt sein kann) auf

eine mögliche Reinfektion mit einer anderen Omikron-Variante bei ungeimpften Personen auswirkt.

Zwei Studien aus den USA untersuchten jeweils Serumproben von ungeimpften Teilgruppen nach einer durchgemachten BA.1-Infektion hinsichtlich ihrer Neutralisationsfähigkeit von verschiedenen Omikron-Sublinien bzw. Delta.<sup>25,26</sup> Kurhade et al. berichten Daten von 20 ungeimpften COVID-19-Patientinnen und -Patienten, deren Serumproben 8–62 Tage nach der positiven Diagnostik entnommen wurden.<sup>25</sup> Bei Qu et al. handelt es sich ebenfalls um hospitalisierte und ungeimpfte Personen ( $n=15$ ), deren Seren 1–8 Tage nach der Krankenhausaufnahme entnommen wurden.<sup>26</sup> In beiden Studien fällt auf, dass die Neutralisationsfähigkeit dieser Seren gegen die Sublinien BA.4 und BA.5 signifikant vermindert ist.

## 4. Zusammenfassung und Diskussion

Die bisherigen Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine Erstinfektion mit einer Prä-Omikron-Variante (Wildtyp, Alpha, Beta, Delta) ungeimpfte Personen weniger gut vor einer Reinfektion mit Omikron schützt als beispielsweise vor einer Reinfektion mit Alpha oder Delta.<sup>13,16,17</sup> Auch die identifizierten laborbasierten Studien zeigen wenig bis keine neutralisierende Aktivität gegen Omikron in Serumproben von Personen, die mit einer Prä-Omikron-Variante infiziert waren.<sup>20–22</sup> Insgesamt liegt der Schutz vor einer Reinfektion in den aufgeführten Studien für ungeimpfte genesene Personen zwischen 25–69 %<sup>13–17</sup> und jeweils unterhalb der Angaben für die zwei- bzw. dreifach geimpften Personen der Vergleichsgruppen.<sup>14–16</sup> Eine Ausnahme bildet die epidemiologische Studie von Chemaitelly et al. mit einem geringeren Risiko für eine (erneute) Infektion bei Genesenen im Vergleich zu zweifach geimpften Personen.<sup>18</sup>

Ungeimpfte und zuvor nicht infizierte Personen scheinen nach einer Erstinfektion mit der Omikron-Sublinie BA.1 einen Immunschutz gegen dieselbe Omikron-Sublinie aufzubauen, häufig jedoch nicht oder nur in vermindertem Ausmaß gegen vorherige SARS-CoV-2-Varianten.<sup>24</sup> Nach einer Erstinfektion mit der BA.1-Sublinie liegt eine deutlich geringere Neutralisationsfähigkeit gegen andere Omikron-

Sublinien vor, insbesondere gegen die beiden derzeit zirkulierenden Sublinien BA.4 und BA.5.<sup>25–26</sup> Zum jetzigen Zeitpunkt ist deshalb von einer eingeschränkten und teilweise fehlenden Kreuzimmunität nach einer Omikron-Infektion gegen andere SARS-CoV-2-Varianten (inkl. Omikron-Sublinien und Delta) auszugehen.

Bereits unter dominanter Zirkulation der Delta-Variante lagen nur limitierte Daten zum Ausmaß und zur Dauer des Schutzes gegen Reinfektionen bei genesenen und ungeimpften Personen vor. Diese Studien beschränkten sich auf einen maximalen Nachbeobachtungszeitraum von acht Monaten.<sup>9–12</sup> Zudem untersuchten die Studien unterschiedliche Endpunkte und berichteten z. T. widersprüchliche Ergebnisse. So war kein konsistenter Schutz von ungeimpften Genesenen zu beobachten und in der Hälfte der Studien lag sogar für Genesene ein höheres Risiko für eine Reinfektion und Hospitalisierung im Vergleich zu geimpften Personen vor.<sup>11,12</sup> Vor dem Hintergrund dieser Datenlage war die STIKO im Dezember 2021 zu dem Schluss gekommen, dass die verfügbare Evidenz nicht ausreicht, um unter der Delta-Variante von einer Schutzdauer vor Reinfektion von mehr als sechs Monaten auszugehen.

Die epidemiologische Datenlage zum Ausmaß des Schutzes und zur Schutzdauer bei ungeimpften Personen nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion unter der Omikron-Variante ist derzeit noch sehr lückenhaft. Die vorliegenden Ergebnisse beschränken sich bisher vorrangig auf Erstinfektionen mit dem Wildtyp sowie der Alpha-, Beta- und Delta-Variante. Hier war der Schutz im Rahmen der Untersuchungen im Vergleich zu den geimpften Personen größtenteils vermindert.<sup>13–17</sup> Nur drei der epidemiologischen Studien berichten konkret über den zeitlichen Verlauf der Schutzdauer von Genesenen. Zwei bis sechs Monate nach der durchgemachten Prä-Omikron-Erstinfektion lag der Schutz vor einer Reinfektion mit Omikron je nach Publikation sehr divergent zwischen 15 % und 75,7 %.<sup>14,16,17</sup> Nach sieben bis zehn Monaten beläuft sich dieser auf 48 %<sup>17</sup> bzw. nach zehn bis zwölf Monaten auf 48,3 % und 51 %.<sup>14</sup> Lag die Infektion bis zu einem Jahr zurück, zeigen Labordaten, dass eine Neutralisie-

rungsfähigkeit gegen die Omikron-Variante kaum mehr nachweisbar war.<sup>21–23</sup>

Erste Ergebnisse unter Omikron zeigen, dass Reinfektionen häufiger sind<sup>7,8</sup> und dass es möglich ist, sich kurz nach einer Omikron-Infektion erneut mit dieser Variante zu infizieren.<sup>19</sup> Unklar ist, wie lange eine Omikron-Infektion vor einer Reinfektion mit Omikron oder einer anderen Variante schützt. Da erste Labordaten auf ein vermindertes Kreuzprotektionspotenzial nach einer Omikron-Infektion hinweisen, kann vermutet werden, dass eine Omikron-Infektion nur eine geringe Schutzdauer gegenüber Reinfektion mit anderen SARS-CoV-2-Varianten hat.<sup>20–22,25,26</sup> Kurz nach einer erstmaligen Omikron-Infektion war die Neutralisationsfähigkeit der Antikörper zwar gegen Omikron stärker als gegen die Delta-Variante, dies wurde jedoch nur über einen kurzen Zeitraum von wenigen Tagen beobachtet.<sup>24</sup> Zusätzlich gibt es erste Hinweise auf eine verminderte Kreuzimmunität der Omikron-Sublinien, insbesondere hinsichtlich BA.4 und BA.5 nach kürzlich zurückliegender BA.1-Infektion.<sup>25,26</sup> Diese Ergebnisse werden durch eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit gestützt, welche höhere und länger anhaltende Antikörperspiegel sowie längere Zeiträume bis zu einer Durchbruchinfektion bei geimpften Personen (Comirnaty, Spikevax) im Vergleich zu Personen nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion berichtet.<sup>27</sup>

#### 4.1 Limitationen

Zur Einordnung der aufgeführten Ergebnisse müssen Limitationen der eingeschlossenen Studien berücksichtigt werden. Bei vier epidemiologischen Studien handelt es sich um vorläufig publizierte Ergebnisse (sog. Preprints).<sup>11,16,18,19</sup> Die Studienpopulationen unterscheiden sich z. T. erheblich voneinander. Während einige Studien eher junge Teilnehmende einschlossen,<sup>9,10,13,14,19</sup> untersuchten andere ältere<sup>11</sup> oder hospitalisierte Personen.<sup>12</sup> Die laborbasierten Studien beruhen zumeist auf sehr kleinen Stichproben.<sup>20–26</sup> Gleiches gilt für die epidemiologische Studie zu Erst- und Zweitinfektionen mit Omikron.<sup>19</sup>

In allen Studien können unentdeckte asymptomatische Infektionen innerhalb den Vergleichsgruppen nicht ausgeschlossen werden. Überwiegend wurden

die Erstinfektionen der Studienteilnehmenden mittels PCR-Testung gesichert, bei einer Studie beruht der Infektionsstatus jedoch auf Selbstangaben.<sup>9</sup> In den drei Studien aus Katar wurden seit Januar 2022 zudem auch Antigenschnelltests verwendet.<sup>13,14,18</sup> In einer Studie basieren die Impfdaten der Teilnehmenden auf Selbstangaben.<sup>16</sup>

Bei den epidemiologischen Studien werden die Nachbeobachtungszeiträume und auch der Abstand zwischen der Erst- und Zweitinfektion häufig mit großen bzw. ungenauen Zeitspannen angegeben.<sup>9–11,13,14</sup> Eine Schwierigkeit, die daraus resultiert, ist die genaue Ableitung einer zeitlichen Angabe für die Schutzdauer von Genesenen. Des Weiteren ist anzumerken, dass in einigen Studien die KIs sehr breit und damit die Punktschätzer wenig aussagekräftig sind.<sup>11,12,14,18</sup>

#### 4.2 Schlussfolgerungen

Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz ist unter der Dominanz der Omikron-Variante nicht von einem langfristigen Schutz vor einer Reinfektion für ungeimpfte genesene Personen auszugehen. Insbe-

sondere vor dem Hintergrund einer vorangegangenen Infektion mit einer Prä-Omikron-Variante ist dieser reduziert. Es bedarf weiterer Daten aus Studien mit klinischen Endpunkten zu Reinfektionen mit der Omikron-Variante nach einer bereits durchgemachten Omikron-Infektion von Genesenen, um Aussagen über die Dauer des Schutzes und die Transmission treffen zu können. Dies wird mittelfristig jedoch methodisch eine Herausforderung darstellen, da immer mehr Menschen geimpft und möglicherweise auch asymptomatisch mit SARS-CoV-2 infiziert sein werden. Trotz der o. g. Limitationen belegen die vorliegenden Daten, dass auch genesene Personen von einer Impfung profitieren. Die STIKO gibt entsprechende Empfehlungen, wie bei Personen nach durchgemachter Infektion gegen COVID-19 geimpft werden soll.<sup>28</sup>



## Literatur

- 1 Robert Koch-Institut. Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht des RKI vom 07.07.2022. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Monatsberichte/2022-07-07.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Monatsberichte/2022-07-07.pdf?__blob=publicationFile).
- 2 Gesellschaft für Virologie. 2. Aktualisierte Stellungnahme zur Immunität von Genesenen 05.01.2022. <https://g-f-v.org/2-aktualisierte-stellungnahme-zur-immunitaet-von-genesenen/>.
- 3 Antao E-M, Jung-Sendzik T, Buda S, Haas W, Diercke M, Schumacher J, et al. COVID-19-Pandemie: Surveillance und Studien des Robert Koch-Instituts zur Lage- und Maßnahmenbewertung. Epidemiologisches Bulletin [Internet]. 2022; 29:3-11 pp.]. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/29\\_22.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/29_22.pdf?__blob=publicationFile).
- 4 Robert Koch-Institut. Die Integrierte Molekulare Surveillance (IMS) am RKI. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/DESH/IMS\\_Grafik.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/IMS_Grafik.html).
- 5 Robert Koch-Institut. COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2) 2022. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/nCoV.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html).
- 6 Robert Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Altersgruppe und Meldewoche 2022. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Daten/Altersverteilung.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Altersverteilung.html).
- 7 Ferguson NG, A.; Hinsley, W.; Volz, E.; on behalf of the Imperial College COVID-19 response team. Report 50: Hospitalisation risk for Omicron cases in England. Imperial College London (22-12-2021).
- 8 Ferguson NG, A; Cori, A; Hogan, A; Hinsley, W; Volz, E; on behalf of the Imperial College COVID-19 response team. Report 49: Growth, population distribution and immune escape of Omicron in England. 2021.
- 9 Grant R, Charmet T, Schaeffer L, Galmiche S, Madec Y, Von Platen C, et al. Impact of SARS-CoV-2 Delta variant on incubation, transmission settings and vaccine effectiveness: Results from a nationwide case-control study in France. The Lancet Regional Health – Europe. 2022;13.
- 10 Gazit S, Shlezinger R, Perez G, Lotan R, Peretz A, Ben-Tov A, et al. SARS-CoV-2 Naturally Acquired Immunity vs. Vaccine-induced Immunity, Reinfections versus Breakthrough Infections: a Retrospective Cohort Study. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2022.
- 11 Young-Xu Y, Smith J, Korves C. SARS-Cov-2 Infection versus Vaccine-Induced Immunity among Veterans. medRxiv. 2021:2021.09.27.21264194.
- 12 Bozio CH, Grannis SJ, Naleway AL, Ong TC, Butterfield KA, DeSilva MB, et al. Laboratory-Confirmed COVID-19 Among Adults Hospitalized with COVID-19-Like Illness with Infection-Induced or mRNA Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Immunity – Nine States, January-September 2021. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2021;70(44):1539-44.
- 13 Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. The New England journal of medicine. 2022;386(13):1288-90.
- 14 Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. The New England journal of medicine. 2022;387(1):21-34.
- 15 UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 34. 14 January 2022. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1050236/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050236/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf).
- 16 Andeweg SP, de Gier B, Eggink D, van den Ende C, van Maarseveen N, Ali L, et al. Protection of COVID-19 vaccination and previous infection against Omicron BA.1 and Delta SARS-CoV-2 infections, the Netherlands, 22 November 2021–19 January 2022. medRxiv. 2022:2022.02.06.22270457.
- 17 Šmíd M, Berek L, Přibylková L, Májek O, Pavlík T, Jarkovský J, et al. Protection by vaccines and previous infection against the Omicron variant of SARS-CoV-2. The Journal of infectious diseases. 2022.
- 18 Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Protection of prior natural infection compared to mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in Qatar. medRxiv. 2022:2022.03.17.22272529.

- 19 Stegger M, Edslev SM, Sieber RN, Cécilia Ingham A, Ng KL, Tang M-HE, et al. Occurrence and significance of Omicron BA.1 infection followed by BA.2 reinfection. medRxiv. 2022:2022.02.19.22271112.
- 20 Rössler A, Riepler L, Bante D, von Laer D, Kimpel J. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization in Serum from Vaccinated and Convalescent Persons. The New England journal of medicine. 2022;386(7):698-700.
- 21 Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, Da Silva J, Bednarski E, Cho A, et al. Plasma Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. The New England journal of medicine. 2022;386(6):599-601.
- 22 Gruell H, Vanshylla K, Tober-Lau P, Hillus D, Schommers P, Lehmann C, et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. Nature medicine. 2022;28(3):477-80.
- 23 Lu L, Chen LL, Zhang RR, Tsang OT, Chan JM, Tam AR, et al. Boosting of serum neutralizing activity against the Omicron variant among recovered COVID-19 patients by BNT162b2 and CoronaVac vaccines. EBioMedicine. 2022;79:103986.
- 24 Richardson SI, Madzorera VS, Spencer H, Manamela NP, van der Mescht MA, Lambson BE, et al. SARS-CoV-2 Omicron triggers cross-reactive neutralization and Fc effector functions in previously vaccinated, but not unvaccinated individuals. medRxiv. 2022:2022.02.10.22270789.
- 25 Kurhade C, Zou J, Xia H, Liu M, Yang Q, Cutler M, et al. Neutralization of Omicron sublineages and Deltacron SARS-CoV-2 by 3 doses of BNT162b2 vaccine or BA.1 infection. bioRxiv. 2022:2022.06.05.494889.
- 26 Qu P, Faraone J, Evans JP, Zou X, Zheng YM, Carlin C, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 Subvariants. The New England journal of medicine. 2022.
- 27 Townsend JP, Hassler HB, Sah P, Galvani AP, Dornburg A. The durability of natural infection and vaccine-induced immunity against future infection by SARS-CoV-2. PNAS. 2022;119.
- 28 Robert Koch-Institut. STIKO: 20. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epidemiologisches Bulletin [Internet]. 2022. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/21\\_22.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/21_22.pdf?__blob=publicationFile).

---

### Autorinnen und Autoren

Annika Falman | Dr. Thomas Harder |  
Prof. Dr. Lothar H. Wieler | PD Dr. Ole Wichmann

Robert Koch-Institut, 13353 Berlin

**Korrespondenz:** [FalmanA@rki.de](mailto:FalmanA@rki.de)

---

### Vorgeschlagene Zitierweise

Falman A, Harder T, Wieler LH, Wichmann O:  
Wie gut und wie lange schützt eine SARS-CoV-2-  
Infektion vor einer Reinfektion?

Epid Bull 2022;31:3-12 | DOI 10.25646/10329

---

### Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein  
Interessenkonflikt besteht.