

Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Auffrischimpfung von Personen ab 18 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid (Novavax)

1. Hintergrund

Im September 2022 hat die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) der Europäischen Kommission empfohlen, die bedingte Zulassung des Impfstoffs Nuvaxovid (NVX-CoV2373) der Firma Novavax zur Grundimmunisierung gegen Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) zu erweitern und Nuvaxovid zukünftig auch zur Auffrischimpfung von Personen ab 18 Jahren einzusetzen, was dann zur Zulassung durch die Europäische Kommission führte. Bei den COVID-19-Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) handelt es sich um Indikationsimpfempfehlungen im Rahmen einer Pandemie des Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2).

Nuvaxovid enthält nanopartikuläre Virosomen (*virus-like particles*), die aus dem rekombinant hergestellten Spike-Glykoprotein des SARS-CoV-2-Wildtyps (Wuhan) in Präfusionskonformation bestehen. Das ebenfalls enthaltene Matrix-M-Adjuvans auf Saponinbasis stimuliert die Antigenpräsentation, die Aktivierung von T-Helfer-Lymphozyten und die Bildung neutralisierender Antikörper.¹ Der Impfstoff ist somit ein adjuvantierter Subunit-Proteinimpfstoff, der keine replikationsfähigen Erreger oder Genomanteile beinhaltet.

Nuvaxovid ist seit Dezember 2021 in der Europäischen Union (EU) für Personen im Alter von ≥ 18 Jahren zugelassen und wird seit Februar 2022 von der STIKO zur Grundimmunisierung empfohlen.² Seit Juni 2022 ist Nuvaxovid auch zur Grundimmunisierung für Personen ≥ 12 Jahren zugelassen. Das Impfschema sieht für die Grundimmunisierung 2 Impfstoffdosen vor (jeweils 5 μg Antigen und 50 μg Matrix-M-Adjuvans), die im Abstand von ≥ 21 Tagen intramuskulär verabreicht werden. Der Impfstoff wurde fortlaufend unter anderem in zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien untersucht.^{3,4} Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit sowie zur

Immunogenität des Impfstoffs für die **homologe Auffrischimpfung** resultieren aus der Phase-III-Studie (PREVENT-19) sowie zwei Phase-I/II-Studien, die in den USA, Mexiko, Südafrika und Australien durchgeführt wurden.^{5–7} Daten zur Immunogenität und Sicherheit der **heterologen Auffrischimpfung** lagen von zwei Studien vor.^{8,9}

2. Studien zur homologen Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ab 18 Jahren

Die Sicherheit und Immunogenität einer homologen Auffrischimpfung mit Nuvaxovid wurde in den oben erwähnten randomisierten, placebokontrollierten, beobachterverblindeten klinischen Studien der Phase II und Phase III an gesunden Teilnehmenden im Alter von 19–79 Jahren (PREVENT-19) bzw. 18–84 Jahren (Phase-II-Studie) geprüft.^{5,6} Die Auffrischimpfung (5 μg Antigen und 50 μg Matrix-M-Adjuvans) hat dieselbe Dosierung wie der Impfstoff für die Grundimmunisierung und wurde in einem Abstand von ca. 6 Monaten nach der 2. Impfstoffdosis verabreicht. Für die immunologische Auswertung wurden lediglich die Teilnehmenden mit einbezogen, die zu Studienbeginn bis mindestens 28 Tage nach der 3. Impfstoffdosis seronegativ auf SARS-CoV-2 getestet worden waren. Die demografischen Merkmale der Studienteilnehmenden in der Zulassungserweiterung zur Auffrischimpfung mit Nuvaxovid sind mit denjenigen der Teilnehmenden der jeweiligen klinischen Studie zur Untersuchung der Grundimmunisierung vergleichbar. Bisher liegen keine Daten zur klinischen Wirksamkeit (Impfeffektivität) für Nuvaxovid als Auffrischimpfung vor.

2.1 Immunogenität der homologen Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ab 18 Jahren

Bei Teilnehmenden **der in Australien und den USA durchgeführten Phase-I/II-Studie**, die keine Anti-SARS-CoV-2-Nukleoprotein-Antikörper im Serum

aufwiesen und PCR-negativ waren, wurde 14 Tage nach der 3. Impfstoffdosis (Tag 217 nach der 1. Impfstoffdosis) eine Serumanalyse zur Bestimmung der Immunglobulin-G-(IgG-)Antikörper und neutralisierenden SARS-CoV-2-Antikörper durchgeführt.⁵ Die Konzentrationen der neutralisierenden Antikörper sowie spezifischer gegen das SARS-CoV-2-Spikeprotein gerichtete IgG-Antikörper nach der 3. Impfstoffdosis wurden mit den Daten nach der 2. Impfstoffdosis verglichen. Nicht-Unterlegenheitskriterien für das Immunobridging wurden nicht festgelegt.

Insgesamt erhielten 254 Teilnehmende (vollständiges Analyseset) eine Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen Nuvaxovid. Nach erneuter Randomisierung von 210 Teilnehmenden erhielt eine Untergruppe von 104 Teilnehmenden eine 3. Impfstoffdosis Nuvaxovid etwa 6 Monate nach Verabreichung der Grundimmunisierung. 106 Teilnehmende erhielten als 3. Impfstoffdosis ein Placebo (Kochsalzlösung, Daten nicht dargestellt).

Bei den spezifischen Serum-IgG-Antikörperkonzentrationen wie auch bei den Neutralisationstitern wurde in allen Altersgruppen ein deutlicher Abfall der Werte von Tag 35 zu Tag 189 (6 Monate nach 2. Impfstoffdosis) beobachtet (s. Tab. 1). Mit Gabe der 3. Impfstoffdosis konnten die Antikörperkon-

zentrationen wieder deutlich erhöht werden: Die Auffrischimpfung mit Nuvaxovid führte zu einem etwa 4,7-fachen Anstieg der IgG-Antikörperkonzentration am Tag 217 im Vergleich zum Tag 35 (14 Tage nach 2. Impfstoffdosis). Ebenso wurde eine 4,1-fache Erhöhung der neutralisierenden Antikörper beobachtet. In der Altersgruppe der über 60-Jährigen fielen die Konzentrationen für die neutralisierenden Antikörper sowie für die spezifischen Serum-IgG-Antikörper etwa um die Hälfte niedriger aus als in der Altersgruppe der 18–59-Jährigen.⁵

Des Weiteren wurden die mittleren geometrischen Titer (*geometric mean titers*, GMT) der bindenden IgG-Antikörper (50 % effektive Konzentration; EC₅₀) gegen verschiedene rekombinante Spikeproteine (Anti-rS-IgG) gemessen. Die Titer wurden nach der Grundimmunisierung sowie nach der 1. Auffrischimpfung jeweils für den SARS-CoV-2-Wildtyp und die SARS-CoV-2-Varianten Alpha, Beta, Delta und Omikron (BA.1 und BA.2) bestimmt (s. Tab. 2). Die Antikörperspiegel waren gegen den Wildtyp am höchsten, aber nach Ansicht der AutorInnen gegen die Alpha-, Beta- und Delta-Variante immer noch auf einem ausreichenden Niveau. Die durch die Impfung induzierten IgG-Antikörper zeigten jedoch gegen die Omikron-Subvarianten BA.1 und BA.2 eine deutlich schwächere Bindung (s. Tab. 2).⁵

Alter	Tag 35 (14 Tage nach 2. Impfstoffdosis)	Tag 189 (Tag der 3. Impfstoffdosis)	Tag 217 (28 Tage nach 3. Impfstoffdosis)	Antikörperanstiege
Serum-IgG-Konzentrationen (GMT, 95 % KI), * n = Anzahl der Teilnehmenden				GMT-Anstieg (Tag 217 zu 35)
Gesamtgruppe (18 – 84 Jahre)	43.905 (37.500–51.403); n=242	6.064 (4.625–7.952); n=85	204.367 (164.543–253.828); n=74	4,7
18 – 59 Jahre	65.255 (55.747–76.385); n=128	8.102 (6.041–10.866); n=47	270.224 (214.304–340.736); n=41	4,1
60 – 84 Jahre	28.137 (21.617–36.623); n=114	4.238 (2.631–6.826); n=38	144.440 (99.617–209.431); n=33	5,1
Titer im Mikroneutralisationsassay (MN₅₀, GMT, 95 % KI), n = Anzahl der Teilnehmenden				GMT-Anstieg (Tag 217 zu 35)
Gesamtgruppe (18 – 84 Jahre)	1.470 (1.008–2.145); n=50	63 (49–81); n=84	6.023 (4.542–7.988); n=64	4,1
18 – 59 Jahre	2.281 (1.414–3678); n=24	80 (56–114); n=47	8.568 (6.646–11.046); n=35	3,8
60 – 84 Jahre	981 (560–1.717); n=26	47 (33–65); n=37	3.936 (2.341–6.620); n=29	4,0

Tab. 1 | Verhältnis der mittleren geometrischen Titer (*geometric mean titer*, GMT) der neutralisierenden Antikörper im Mikroneutralisationstest gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp an Tag 35, 189 und Tag 217 sowie spezifische Serum-IgG-Konzentrationen (GMT) für alle Teilnehmenden sowie getrennt nach Altersgruppen⁵

* Daten aus ELISA-Assays (95 % KI). Die Anzahl der Teilnehmenden variierte zu jedem Zeitpunkt aufgrund von Ausschluss oder Ausstieg aus Studie. GMR (*geometric mean ratio*) = GMT-Verhältnis; KI = Konfidenzintervall; MN₅₀ = Titer, der zu 50 % Hemmung im Mikroneutralisationsassay führt

Parameter	Anti-rS-IgG-Aktivität (EC50)								
Stamm	Wildtyp (Wuhan)			Alpha			Beta		
Studientag	Tag 35	Tag 189	Tag 217	Tag 35	Tag 189	Tag 217	Tag 35	Tag 189	Tag 217
GMT (95 % KI)	60.742 (42.176– 87.481)	5.361 (3.782– 7.599)	327.758 (225.862– 475.623)	24.333 (15.234– 38.865)	2.740 (1.777– 4.223)	235.145 (152.897– 361.636)	40.416 (28.092– 58.147)	4.066 (2.767– 5.975)	264.321 (177.965– 392.582)
GMFR Tag 217 zu Tag 35 (95 % KI)	5,4 (3,3–8,7)			9,7 (5,5–17,0)			6,5 (4,0–10,8)		
GMFR Tag 217 zu Ref.	Ref.			235.145/327.758 = 71,7 % um Faktor 1,4 reduziert			264.321/327.758 = 80,7 % um Faktor 1,2 reduziert		
Stamm	Delta			Omikron (BA.1)			Omikron (BA.2)		
Studientag	Tag 35	Tag 189	Tag 217	Tag 35	Tag 189	Tag 217	Tag 35	Tag 217	
GMT (95 % KI)	26.097 (17.501– 38.916)	3.143 (1.952– 5.059)	290.782 (195.349– 432.836)	11.119 (7.669– 16.121)	1.413 (805– 2.481)	103.800 (67.398– 159.860)	10.896 (8.529– 13.919)	119.508 (79.844– 178.875)	
GMFR Tag 217 zu Tag 35 (95 % KI)	11,1 (6,5–19,1)			9,3 (5,8–15,0)			11,0 (7,2–16,7)		
GMFR Tag 217 zu Ref.	290.782/327.758 = 88,7 % um Faktor 1,1 reduziert			103.800/327.758 = 31,7 % um Faktor 3,2 reduziert			119.508 /327.758 = 36,5 % um Faktor 2,8 reduziert		

Tab. 2 | Anti-rS-IgG mittlerer geometrischer Titer (GMT) nach Grundimmunisierung sowie nach Auffrischimpfung für den SARS-CoV-2-Wildtyp und SARS-CoV-2-Varianten nach Studientag für Teilnehmende mit dreimaliger Nuvaxovid-Impfung ($n=104$)⁵

Anti-rS-IgG = Immunglobulin-G-Antikörper gegen das rekombinante Spikeprotein; KI = Konfidenzintervall; EC50 = 50 % effektive Konzentration; GMFR = *geometric mean fold rise*

In der **Phase-III-Studie „PREVENT-19“** wurde insgesamt 12.738 Teilnehmenden ab 18 Jahren 6 Monate nach der Grundimmunisierung eine Auffrischimpfung mit Nuvaxovid verabreicht.⁶ In einer Untergruppe von 239 Teilnehmenden konnte der Effekt der Auffrischimpfung anhand immunologischer Daten ausgewertet werden. Als signifikanter Antikörperanstieg wurde hierbei ein ≥ 4 -facher Anstieg der 50 % neutralisierenden Antikörpertiter nach der Auffrischimpfung im Vergleich zur Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen gewertet. Für das **Immunobridging** galten zum **Nachweis der Nicht-Unterlegenheit** gegenüber der Grundimmunisierung folgende Kriterien:

- ▶ Der Punktschätzer der durchschnittlichen geometrischen Antikörpertiter (GMFR) 28 Tage nach Auffrischimpfung im Vergleich zu 14 Tagen nach Grundimmunisierung sollte mindestens 0,83 betragen und für das untere Limit des 95 % Konfidenzintervalls (KI) des GMFR mindestens 0,67 errechnet werden.
- ▶ Des Weiteren wurde eine Nicht-Unterlegenheit über den Anteil von Teilnehmenden mit einem ausreichenden Antikörperanstieg (Serokonversion) definiert (unteres Limit des 95 % KI der Antikörperantwort $>-10\%$).

Die Immunobridging-Kriterien wurden für die ersten Kriterien (GMFR) erreicht. Das zweite Kriterium zur Darstellung einer Nicht-Unterlegenheit der Auffrischimpfung gegenüber der Grundimmunisierung konnte hingegen entsprechend der vorliegenden Daten nicht erfüllt werden (s. Tab. 3).⁶ In einer sehr kleinen Untergruppe von 18 Teilnehmenden wurde ein Anstieg der neutralisierenden Antikörper gegen die Omikron-Variante BA.1 festgestellt, mit einem GMT-Anstieg von 13,6 nach der Grundimmunisierung auf 235,2 nach der Auffrischimpfung. Die Werte der neutralisierenden Antikörper liegen deutlich unter denen gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp.⁶

In einer Fortführung der in **Südafrika durchgeführten Phase-I/II-Studie** wurden neutralisierende Antikörper gegen den Wildtyp, die Beta-Variante und die Subtypen BA.1 und BA.4/5 der Omikron-Variante nach der Grundimmunisierung sowie homologen 1. Auffrischimpfung mit Nuvaxovid untersucht.⁷ Die Studienergebnisse wurden im Juli 2022 als Preprint veröffentlicht. Die GMT der neutralisierenden Antikörper gegen die Varianten wurden 14 Tage nach der Grundimmunisierung ($n=29$) oder 35 Tage nach der 1. Auffrischimpfung ($n=48$)

gemessen. 14 Tage nach der Grundimmunisierung waren die Titer gegen die Omikron-Subtypen BA.1 und BA.4/5 im Vergleich zu den Titern gegen den Wildtyp um das 30- bzw. 41-fache verringert. Beide Subtypen konnten in einem Neutralisationsassay bei 72 % bzw. 59 % der Proben nicht neutralisiert werden. 35 Tage nach der 1. Auffrischimpfung wurde ein 35-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter gegen BA.1 und ein 12-facher Anstieg gegen BA.4/5 gemessen. Im Vergleich zum Titer gegen den Wildtyp waren die Titer allerdings um das 6- bzw. 18-fache niedriger.⁷

Zusammenfassend zeigen die Erweiterungsstudien zur homologen Auffrischimpfung mit Nuvaxovid initial eine gute Immunantwort nach der 3. Impfstoffdosis. Die Titer der neutralisierenden Antikörper sowie der bindenden IgG-Konzentrationen waren nach der Auffrischimpfung höher als nach der Grundimmunisierung. Für die Grundimmunisierung konnte in den früheren Phase-III-Studien eine gute klinische Wirksamkeit hinsichtlich der Verhinderung von Infektionen durch den SARS-CoV-2-Wildtyp gezeigt werden. Limitationen der gegenwärtigen Studien sind, dass die Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahlen, insbesondere zur Wirksamkeit gegen Omikron-Varianten, mit einer

hohen Unsicherheit behaftet sind. Es kann zudem nicht vorausgesagt werden, wie lange der Schutz nach der Auffrischimpfung anhält.

2.2 Sicherheit eines homologen Impfschemas zur Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ab 18 Jahren

Die **Sicherheit und Verträglichkeit einer Auffrischimpfung mit Nuvaxovid** wurde in einer Zwischenanalyse der **Phase-I/II-Studie** untersucht. Die Sicherheitsdaten stammen von insgesamt 512 Teilnehmenden ohne Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion, die mindestens 1, 2 oder 3 Impfstoffdosen Nuvaxovid (n=105) oder 1, 2 oder 3 Dosen eines Placebos (n=254) erhalten hatten. Die Verträglichkeit wurde bis 7 Tage nach der 1., 2. und 3. Impfung erhoben und die Teilnehmenden im Mittel bis zum 28. Tag nach der 3. Impfstoffdosis weiter beobachtet.⁵

Mit jeder zusätzlichen Impfstoffdosis von Nuvaxovid war ein Anstieg der Reaktogenität zu beobachten. Nach der 1. Impfstoffdosis traten bei 52 % aller Teilnehmenden in der Nuvaxovid-Gruppe Lokalreaktionen auf, nach der 2. Impfstoffdosis bei 70 % und nach der 3. Impfstoffdosis bei 82 %. Die häufigste lokale Reaktion war Druckempfindlichkeit gefolgt

	Grundimmunisierung (14 Tage nach 2. Impfstoffdosis) (95 % KI)	Auffrischimpfung (28 Tage nach 3. Impfstoffdosis) (95 % KI)	Punktschätzer Auffrischimpfung vs. Grund- immunisierung (95 % KI)
	Testung gegen SARS-CoV-2-Wildtyp		
	GMT	GMT	GMFR
Mikroneutralisationsassay (MN ₅₀), n=239	1.506 (1.244–1.822)	5.076 (4.448–5.791)	3,4 (2,8–4,0)
			Differenz in % (95 % KI)
Serokonversion 4-facher Anstieg n (%), n=239	226 (94,6) (90,9–97,1)	204 (85,4) (80,2–89,6)	–9,2 (–14,4 % – –4,5)
	Testung gegen SARS-CoV-2-Variante Omikron BA.1		
	GMT	GMT	GMFR
Mikroneutralisationsassay (MN ₅₀), n=18	13,6 (10,1–18,3)	235,2 (150,6–367,3)	17,3 (10,6–28,1)
			Differenz in % (95 % KI)
Serokonversion 4-facher Anstieg n (%), n=18	2 (11,1) (1,4–34,7)	14 (77,8) (52,4–93,6)	66,7 (37,4–83,7)

Tab. 3 | Durchschnittliche geometrische Titer (GMT) der neutralisierenden Antikörper (MN₅₀) sowie die Serokonversionsraten gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp (Wuhan-Stamm) und die Omikron-Variante BA.1 für die Auffrischimpfung im Vergleich zur Grundimmunisierung (Immunobridging-Analyse)⁶

KI = Konfidenzintervall; MN₅₀ = Titer, der zu 50 % Hemmung im Mikroneutralisationsassay führt; GMFR = *geometric mean fold rise*

von Schmerzen an der Einstichstelle. Auch bei den systemischen Reaktionen wurde eine Zunahme mit Gabe jeder weiteren Impfstoffdosis (1. Impfstoffdosis: 44 %, 2. Impfstoffdosis: 53 %, 3. Impfstoffdosis: 77 %) beobachtet. Die häufigste systemische Reaktion war Abgeschlagenheit gefolgt von Muskelschmerzen und Kopfschmerzen. Fiebertemperaturen (>15 %) nach der 3. Impfstoffdosis waren im Vergleich zur 1. und 2. Impfstoffdosis (jeweils unter 5 %) häufiger. Die lokalen wie systemischen Reaktionen waren in der Regel leicht bis mittelschwer mit einer mittleren Dauer von ≤ 2 Tagen nach jeglicher Impfung für lokale Reaktionen und ≤ 1 Tag für systemische Reaktionen. Die Häufigkeit und Schwere der Reaktogenität war in der Altersgruppe der über 60-Jährigen geringer als bei den 18–59 Jahre alten Teilnehmenden.⁵

Es traten in der Studie keine unerwünschten Ereignisse auf, die die Kriterien für eine potenziell immunvermittelte Reaktion (*potential immune-mediated medical conditions*, PIMMC) oder ein Ereignis von besonderem Interesse (AESI) erfüllten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*severe adverse events*, SAE), die möglicherweise in Verbindung mit der Impfung stehen, wurden ebenfalls nicht beobachtet.⁵ Die Teilnehmendenzahl und auch der Beobachtungszeitraum nach der 3. Impfstoffdosis ist allerdings zu gering, um seltene unerwünschte Ereignisse sicher erfassen zu können.⁵

In die **Sicherheitsanalyse der klinischen Phase-III-Studie (PREVENT-19)** wurden 12.738 Teilnehmende eingeschlossen, die 3 Impfstoffdosen mit Nuvaxovid erhalten hatten und im Median für 121 Tage nachbeobachtet wurden (Streuung 1–241).⁶ Schwere und Häufigkeit der Reaktogenität wurden in einer Untergruppe von 238 Teilnehmenden analysiert. Die Daten wurden für 7 Tage nach jeder Impfstoffdosis mittels eines elektronischen Tagebuches berichtet. 82 % der Teilnehmenden berichteten über lokale und 80 % über systemische Reaktionen jeglicher Ausprägung nach der 3. Impfstoffdosis. Eine Zunahme der Reaktogenität mit jeder Impfstoffdosis wurde auch hier beobachtet. Die häufigste lokale Reaktion war Schmerzen an der Einstichstelle (82 %), die häufigsten systemischen Reaktionen waren Müdigkeit/Abgeschlagenheit (63 %) gefolgt von Kopfschmerzen (53 %).

SAE wurden von 173 der 12.738 (1,4 %) Teilnehmenden berichtet, wobei 5 Ereignisse (0,04 %) als möglicherweise mit der Auffrischimpfung in Verbindung stehend eingestuft wurden. Hierbei handelte es sich um eine Myokarditis (28 Jahre, männlich, 3 Tage nach Impfung), eine tiefe Beinvenenthrombose (35 Jahre, weiblich, 7 Tage nach Impfung), ein akutes Lungenversagen bei bestehendem Asthma (59 Jahre, weiblich, 2 Tage nach Impfung), eine Cholezystitis (37 Jahre, männlich, 95 Tage nach Impfung) und eine Cellulitis (58 Jahre, männlich, 3 Tage nach Impfung).⁶

Insgesamt wurde die Sicherheit der Auffrischimpfung von den Zulassungsbehörden als akzeptabel eingestuft und als konsistent mit bereits beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach COVID-19-Impfungen bewertet. Es wurde kein neues Sicherheitssignal detektiert. Aufgrund einer fehlenden Vergleichsgruppe kann jedoch keine Beurteilung der Frequenz von AESI durchgeführt werden.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz der EMA (PRAC) hat Anfang August 2022 darauf hingewiesen, dass eine Myo- und/oder Perikarditis nach einer Impfung mit Nuvaxovid in seltenen Fällen auftreten kann.¹⁰ Seitdem sind keine neuen Sicherheitsbewertungen der Europäischen Zulassungsbehörde hinsichtlich des Auftretens einer Myo- und/oder Perikarditis publiziert worden. Nach rund 151.000 verimpften Dosen (Stand: 31.10.2022) wurden dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) aus Deutschland 3 Myo- und 5 Perikarditisfälle gemeldet, die in einem möglichen zeitlichen Zusammenhang zu der Impfung mit Nuvaxovid aufgetreten waren. Das Alter der 8 betroffenen Personen lag zwischen 18 und 62 Jahren, im Median bei 45 Jahren. Es waren sowohl Männer als auch Frauen betroffen. Die Myo-/Perikarditis stellt damit weiterhin ein sehr seltenes Ereignis dar. Zur fortgesetzten Bewertung dieses und anderer seltenen unerwünschten Ereignisse werden weitere Daten für alle geimpften Altersgruppen kontinuierlich analysiert und die vorhandenen Daten auch in Relation zur Häufigkeit des Auftretens der Myo- und Perikarditiden nach anderen COVID-19-Impfstoffen bewertet.

3. Studien zur heterologen Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ab 18 Jahre

Zur Immunogenität, Verträglichkeit und Sicherheit der Nuvaxovid-Auffrischimpfung nach Grundimmunisierung mit anderen COVID-19-Impfstoffen (heterologe Impfschemata) liegen zwei publizierte Studien vor.^{8,9}

In der **Studie von Munro et al.** (COV-BOOST) wurde die Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit von sieben verschiedenen COVID-19-Impfstoffen nach einer homologen oder heterologen 1. Auffrischimpfung im Rahmen einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie bei Personen im Alter ab 30 Jahren ($n=2.878$) im Vereinigten Königreich untersucht.⁸ Nach Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen Vaxzevria oder Comirnaty wurde Personen in einem von drei Studienarmen auch Nuvaxovid (in einer Normaldosis von 5 µg oder halben Impfstoffdosis mit 2,5 µg) als heterologe Auffrischimpfung verabreicht. Kontrollen in den drei Studienarmen erhielten jeweils einen Impfstoff gegen Meningokokken. Die Auffrischimpfung mit der vollen Dosis erfolgte im Mittel 105 Tage (Spanne: 93–147 Tage) nach Abschluss der Grundimmunisierung mit Comirnaty ($n=114$) und 76 Tage (72–85 Tage) nach Grundimmunisierung mit Vaxzevria ($n=115$). Daten zur Reaktogenität und Sicherheit der Auffrischimpfung wurden am Tag 7, 28 und 84 erhoben. Die Studie wurde im Juni 2021 begonnen. Blutentnahmen zur Untersuchung der Immunogenität erfolgten am Tag 28, 84 und 365. Für eine Teilgruppe ($n=650$) erfolgte eine weitere Blutentnahme am Tag 7 und Tag 14.

Eine **thailändische prospektive Kohortenstudie** untersuchte im Mai und Juni 2022 bei 203 erwachsenen Teilnehmenden die Reaktogenität und Immunogenität einer heterologen Auffrischimpfung mit Covovax nach homologer oder heterologer Grundimmunisierung mit fünf verschiedenen COVID-19-Impfstoffen. Covovax wird in Indien hergestellt und entspricht dem in den USA produzierten Nuvaxovid. Die Publikation zu den Ergebnissen der Untersuchung liegt bisher als Preprint vor.⁹ Folgende Impfstoffe wurden zur Grundimmunisierung verwendet: Comirnaty (BioNTech/Pfizer), Vaxzevria (AstraZeneca), CoronaVac (Sinovac) sowie BBIBP-CorV/Covilo (Sinopharm). Die Teilnehmenden

der Studie wurden fünf verschiedenen Untersuchungsarmen entsprechend der Regime ihrer Grundimmunisierung zugeteilt. Die Impfung mit Covovax erfolgte mindestens 3 Monate nach der Grundimmunisierung. Blutentnahmen erfolgten am Tag 0, Tag 14 (± 7 Tage) und Tag 28 (± 7 Tage). Eine stattgehabte SARS-CoV-2-Infektion war kein Ausschlusskriterium. Die Reaktogenität wurde bis 7 Tage nach der Impfung dokumentiert. Das mittlere Alter der Teilnehmenden in den fünf verschiedenen Gruppen lag zwischen 38 und 50 Jahren. Die Zeitabstände der Impfungen unterschieden sich signifikant und lagen in den verschiedenen Gruppen zwischen 186 und 367 Tagen. Die Teilnehmenden in den Gruppen wurden nach Serostatus stratifiziert.

3.1 Immunogenität nach heterologer Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ab 18 Jahren

Die Auffrischimpfung mit Nuvaxovid (zugelassene Dosis von 5 µg) führte in der **Studie von Munro et al.** nach Grundimmunisierung mit Vaxzevria und Comirnaty am 28. Tag nach der Impfung zu einem signifikanten Anstieg der Serumkonzentrationen SARS-CoV-2-Wildtyp-Spikeprotein-bindender Antikörper (ELISA), der Titer neutralisierender Antikörper gegen den Wildtyp und die Delta-Variante und der zellulären Immunantwort im Vergleich zu Kontrollen (s. Tab. 4).⁸ Es bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Immunantworten zwischen den jüngeren und älteren geimpften Personen am 28. Tag nach der Impfung. Wie auch bei den anderen für die Auffrischimpfung untersuchten Impfstoffen waren nach der Auffrischimpfung mit Nuvaxovid die neutralisierenden Antikörpertiter im Neutralisationstest gegen die Delta-Variante niedriger als die neutralisierenden Antikörpertiter gegen den Wildtyp. Keiner der untersuchten Impfstoffe zeigte bei seinem Einsatz zur Auffrischimpfung einen Vorteil hinsichtlich einer humoralen Kreuzprotektivität gegen die Delta-Variante. Nach Auffrischimpfung mit Nuvaxovid war bei Personen nach Grundimmunisierung mit Vaxzevria die zelluläre Immunantwort stärker als bei mit Comirnaty grundimmunisierten Personen. T-Zellantworten gegen die Beta- und Delta-Variante unterschieden sich nicht im Vergleich zur zellulären Immunantwort gegen den Wildtyp.⁸ Immunantworten gegen Omikron-Varianten liegen für diese Studie nicht vor.

Nach einer Grundimmunisierung mit Comirnaty oder Vaxzevria induzierten die untersuchten Auffrischimpfungen aller heterologen Impfserien der **thailändischen Studie** einen deutlichen Anstieg von IgG-Antikörperkonzentrationen gegen die Rezeptorbindungsdomäne (RBD, ELISA-Assay). Darüber hinaus zeigte sich in einem Surrogat-Virus-Neutralisationstest ein Anstieg von Antikörpern, die die Bindung des zellulären Rezeptors ACE2 an die RBD des Wildtyps und der Omikron-Variante BA.2 hemmen (s. Tab. 5).⁹ Der Anstieg wurde sowohl bei im Vorfeld der Auffrischimpfung seronegativen wie auch bei seropositiven Teilnehmenden der Studie festgestellt (Daten nicht dargestellt). Ferner konnte,

wenn auch etwas geringer, ein Anstieg der bindenden und hemmenden Antikörper gegen die Omikron-Variante BA.2 nachgewiesen werden.⁹ Darüber hinaus induzierten alle heterologen Impfserien einen signifikanten Anstieg der zellulären Immunantwort (IFN- γ -Produktion durch T-Zellen).

3.2 Sicherheit der heterologen Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ab 18 Jahren

In der Studie von Munro et al.⁸ zeigte sich eine akzeptable Reaktogenität bei allen zur Auffrischimpfung benutzten Impfstoffen. Innerhalb von 7 Tagen traten bei allen Impfprotokollen ähnliche lokale und systemische Reaktionen auf. Bei jüngeren Personen

	Grundimmunisierung mit Vaxzevria			Grundimmunisierung mit Comirnaty		
	Kontrolle MenACWY n=93	Auffrischimpfung mit Vaxzevria	Auffrischimpfung mit Nuvaxovid (volle Dosierung) n=96	Kontrolle MenACWY n=111	Auffrischimpfung mit Comirnaty (andere Gruppe*) n=96	Auffrischimpfung mit Nuvaxovid (volle Dosierung) n=103
Anti-SARS-CoV-2-Spikeprotein-IgG (ELU/ml)						
GMC (99 % KI)	801 (664–967); n=91	2.457 (2.058–2.933); n=99	6.975 (5.829–8.347); n=95	2.541 (2.110–3.060); n=111	27.242 (24.148–30.731); n=96	10.862 (9.009–13.097); n=101
GMR (99 % KI)	Ref.	3,25 (2,52–4,20)	8,75 (6,77–11,31)	Ref.		4,78 (3,80–6,02)
Neutralisierende Antikörper gegen Viruspsudotypen (Expression von SARS-CoV-2-Wildtyp-Spikeprotein) (NT50)						
GMT (95 % KI)	84,9 (68,7–105,0); n=90	193 (161–231); n=98	727 (598–883); n=87	157 (129–192); n=111	1.789 (1520–2107); n=95	766 (624–939); n=94
GMR (95 % KI)	Ref.	2,47 (1,96–3,11)	8,86 (7,00–11,22)	Ref.		5,39 (4,35–6,67)
Neutralisierende Antikörper gegen Viruspsudotypen (Expression von SARS-CoV-2-Delta-Spikeprotein) (NT50)						
GMT (95 % KI)	20,0 (15,6–25,7); n=91	48,9 (39,7–60,2); n=99	124 (99–156); n=84	37,9 (30,5–47,1); n=111	392 (320–479); n=95	165 (131–209); n=89
GMR (95 % KI)	Ref.	2,58 (1,92–3,47)	6,25 (4,60–8,50)	Ref.		4,94 (3,86–6,31)
IFN-γ-produzierende T-Zellen nach SARS-CoV-2-Wildtyp-Spikeprotein-Stimulation pro 10⁶ periphere mononukleäre Blutzellen						
GM (95 % KI)	48,1 (35,0–66,3); n=45	53,0 (37,9–74,2); n=47	113,7 (78,7–164,2); n=46	34,5 (23,8–50,0); n=53	83,8 (65,4–107,2); n=49	56,6 (37,2–86,2); n=49
GMR (95 % KI)	Ref.	1,08 (0,74–1,57)	3,23 (2,20–4,76)	Ref.		1,79 (1,15–2,77)
IFN-γ-produzierende T-Zellen nach SARS-CoV-2-Delta-Spikeprotein-Stimulation pro 10⁶ periphere mononukleäre Blutzellen						
GM (95 % KI)	38,1 (27,0–54,0); n=45	44,9 (30,6–65,7); n=47	117,9 (85,5–162,7); n=46	35,7 (25,1–50,9); n=53	82,1 (65,7–102,7); n=49	56,9 (37,9–85,4); n=49
GMR (95 % KI)	Ref.	1,13 (0,76–1,68)	4,26 (2,84–6,39)	Ref.		1,71 (1,16–2,53)

Tab. 4 | Immunantworten 28 Tage nach der 3. Impfstoffdosis bei SARS-CoV-2-negativen Teilnehmenden (*intention-to-treat*-Analyse). Vergleich der verschiedenen COVID-19-Impfschemata mit einer Kontrollgruppe, die eine Impfung mit einem Meningokokkenimpfstoff erhielt.⁸

MenACWY = quadrivalenter Meningokokkenimpfstoff; ELU = *ELISA laboratory units*; GMC = *geometric mean concentration*; GMR = *geometric mean ratio*; GM = *geometric mean*; GMT = *geometric mean titer*; NT₅₀ = 50% *neutralizing antibody titer*

* Die Immunantworten nach Auffrischimpfung mit Comirnaty sind zur vergleichenden Orientierung, sie wurden in einer anderen Gruppe als der Nuvaxovid-Gruppe erhoben. Die jeweiligen Laboruntersuchungen wurden in den gleichen Laboren durchgeführt.

	BBIBP-CorV (SPC) (Ganzvirus, Sinopharm) (n=50)	AZD1222 (AZC) (Vektor, AstraZeneca) (n=55)	BNT162b2 (PFC) (mRNA, BioNTech) (n=51)	CorV/AZD1222 (SAC) (Ganzvirus/Vektor) (n=54)
Anti-RBD-IgG (BAU/ml) (seronegative plus seropositive Teilnehmende)				
Tag 0 (n)	48	49	49	52
GMT (95 % KI)	23,0 (11,8–44,8)	113,9 (71,5–181,5)	275,0 (179,9–420,5)	128,0 (76,6–214,0)
GMR (95 % KI)	Ref.	0,19 (0,07–0,52)*	0,14 (0,05–0,39)*	0,19 (0,08–0,48)*
Tag 28 (n)	45	48	47	51
GMT (95 % KI)	1.727 (1.418–2.103)	989 (753,5–1.298)	1.377 (1.036–1.830)	1.270 (1.068–1.511)
GMR (95 % KI)	Ref.	1,88 (1,19–2,96)*	1,63 (1,02–2,59)*	1,69 (1,10–2,60)*
Hemmung des Wildvirus in % (Surrogat-Virus-Neutralisationstest [ELISA])				
Tag 0 (n)	10	10	10	10
Median (IQR)	0 (0–0)	51,5 (0–75,8)	83,6 (45,9–89,5)	0,7 (0–24,7)
Tag 28 (n)	28	33	35	34
Median (IQR)	99,1 (98,8–99,2)	98,6 (95,7–99,1)	98,5 (96,7–99,2)	98,8 (98,1–99,0)
Hemmung der Omikron-Variante BA.2 in % (Surrogat-Virus-Neutralisationstest [ELISA])				
Tag 0 (n)	10	10	10	10
Median (IQR)	3,5 (2,2–8,0)	20,4 (8,2–25,4)	34,6 (27,1–44,3)	10,2 (5,5–20,2)
Tag 28 (n)	28	33	35	34
Median (IQR)	83,5 (58,7–91,9)	70,1 (49,7–88,6)	81,3 (62,2–91,5)	82,6 (68,3–89,5)
IFN-γ-Produktion nach Stimulation mit SARS-CoV-2-Antigen 3* abzüglich Negativkontrolle (IU/mL)				
Tag 0 (n)	21	21	24	22
Median (IQR)	0 (0–0,1)	0,1 (0–0,3)	0,2 (0,1–0,9)	0,1 (0–0,5)
Tag 28 (n)	21	20	23	21
Median (IQR)	3,1 (0,5–5,2)	1,4 (0,6–3,2)	1,6 (0,3–2,5)	1,7 (0,6–3,9)

Tab. 5 | Anti-RBD-IgG (BAU/ml) und hemmende Kapazität gegen SARS-CoV-2-Wildtyp und die Omikron-Variante BA.2 am Tag 0 und 28 Tage nach Grundimmunisierung mit verschiedenen COVID-19-Impfstoffen und Auffrischimpfung mit Covovax.⁹

GMT = Geometric Mean Titer; GMR = Geometric Mean Ratio; RBD = Rezeptorbindungsdomäne, BAU = Binding Antibody Units; IQR = Interquartile Range; IU = International Unit; KI = Konfidenzintervall

Eine weitere Impfstoffgruppe, die CoronaVac zur Grundimmunisierung erhalten hatte (mit n=5 Teilnehmenden), wurde nicht dargestellt.

* CD4- und CD8-Epitope der S1- und S2-Domäne des Spikeproteins sowie immundominante CD8-Epitope aus dem ganzen SARS-CoV-2-Genom¹⁰

(30–69 Jahre) wurde eine höhere Reaktogenität als bei Personen im Alter von 70 Jahren und älter beobachtet. Am häufigsten wurden Schmerzen, Müdigkeit und Kopfschmerzen dokumentiert. Personen, die eine Grundimmunisierung mit Comirnaty erhalten hatten, zeigten weniger häufig lokale oder systemische Reaktionen nach Nuvaxovid im Vergleich zu einer Auffrischimpfung mit den Impfstoffen Spikevax (Moderna), Jcovden (Janssen) oder Vaxzevria (AstraZeneca). Personen, die eine Grundimmunisierung mit Vaxzevria erhalten hatten, berichteten häufiger über lokale oder systemische Reaktionen nach Comirnaty, Spikevax oder Jcovden als nach Impfung mit Nuvaxovid. Ausgeprägtere Reaktionen („severe local and systemic reactions“) traten nach Nuvaxovid (zugelassene Impfstoffdosis von 5 µg) bei weniger als 5 % der Geimpften auf. Eine schwere unerwünschte Wirkung wurde für Nuvaxovid bei einer Person beschrieben, die nach der hal-

ben Dosierung (2,5 µg) als Auffrischimpfung im zeitlichen Zusammenhang eine Perikarditis entwickelte. Die Untersuchenden bewerteten diese als nicht Impfstoff-bezogen. Insgesamt wurden bei keinem der untersuchten Impfstoffe, die als Auffrischimpfung angewendet worden waren, Sicherheitsbedenken erhoben.

202 von insgesamt 215 Teilnehmenden aus allen Gruppen der **thailändischen Studie**⁹ dokumentierten lokale oder systemische Reaktionen. Die häufigsten lokalen Reaktionen waren Schmerzen an der Einstichstelle (34 %) gefolgt von Rötungen (9 %). Die häufigsten systemischen Reaktionen waren Muskelschmerzen (21 %) und Kopfschmerzen (12 %). Insgesamt waren die Ereignisse in allen Gruppen vergleichbar, mild im Verlauf und von kurzer Dauer. Es wurden keine schweren unerwünschten Nebenwirkungen von den Teilnehmenden berichtet.

4. Fazit und Empfehlung der Ständigen Impfkommission

Die EMA hat der Europäischen Kommission Anfang September 2022 die Ausweitung der bedingten Zulassung des monovalenten Impfstoffs Nuvaxovid (NVX-CoV2373) der Firma Novavax zur Auffrischimpfung für Personen ab 18 Jahren empfohlen. Am 06.09.2022 erfolgte die Zulassung durch die Europäische Kommission. Die Zulassung basiert auf Daten zur Immunogenität (Antikörperbildung) und zur Reaktogenität und Sicherheit von Nuvaxovid als Auffrischimpfung. **Bisher liegen noch keine Daten zur klinischen Wirksamkeit einer Auffrischimpfung mit Nuvaxovid vor.** Mit Stand 30.11.2022 wurden in Deutschland rund 155.000 Dosen Nuvaxovid verimpft, davon ca. 140.000 Dosen im Rahmen einer Grundimmunisierung. Sobald weitere, relevante Erkenntnisse zu Nuvaxovid, wie zum Beispiel zur klinischen Wirksamkeit gegenüber neuen SARS-CoV-2-Varianten oder zur Sicherheit, vorliegen, wird die STIKO ihre Empfehlungen überprüfen und gegebenenfalls anpassen. Primäres Ziel der COVID-19-Auffrischimpfung ist weiterhin die Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe.

Nach der Auffrischimpfung mit Nuvaxovid konnten sowohl nach der Grundimmunisierung mit Nuvaxovid (homologe Impfserie) wie auch nach der Grundimmunisierung mit anderen COVID-19-Impfstoffen (heterologe Impfserie) neutralisierende anti-Spikeprotein-IgG-Titer, auch bei den älteren Teilnehmenden in den Studien, festgestellt werden. Es bestanden keine Anzeichen für vermehrte unerwünschte oder schwere Nebenwirkungen. Ferner zeigen die Daten, dass eine Auffrischimpfung mit dem monovalenten Impfstoff, der gegen den ursprünglichen SARS-CoV-2-Wildtyp gerichtet ist, auch zu neutralisierenden Antikörpern gegenüber der Omikron-Variante führt.

Für **Personen ab 18 Jahren**, bei denen gegen die von der EU zur Auffrischimpfung zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffe produktspezifische medizinische Kontraindikationen (z.B. bekannte Allergie gegen Polyethylenglykol oder anaphylaktische Reaktionen) bestehen, empfiehlt die STIKO alternativ eine Auffrischimpfung mit dem monovalenten Impfstoff Nuvaxovid von Novavax (5 µg rekombinantes Spikeprotein plus 50 µg Adjuvans), die im Ab-

stand von mindestens 6 Monaten nach einem vorangegangenen Antigenkontakt (SARS-CoV-2-Infektion oder Impfung mit einem zugelassenen oder genehmigten COVID-19-Impfstoff) zu verabreichen ist. Die Auffrischimpfung mit Nuvaxovid ist auch möglich bei individuellem Wunsch nach entsprechender Beratung.

Für **12–17-Jährige** ist Nuvaxovid zur Auffrischimpfung derzeit **nicht** zugelassen. Bei produktspezifischen medizinischen Kontraindikationen für mRNA-Impfstoffe, wie zum Beispiel einer anaphylaktischen Reaktion, kann Nuvaxovid nach Einzelfallentscheidung dennoch zur Auffrischimpfung in dieser Altersgruppe eingesetzt werden. Die Anwendung stellt dann einen *off-label-use* dar und erfordert eine ausführliche Aufklärung und Beratung.

Trotz einer derzeit noch sehr limitierten Datenlage können **immundefiziente Personen ab 12 Jahren**, die ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben und entweder eine produktspezifische medizinische Kontraindikation für mRNA-Impfstoffe aufweisen oder auf die bisher verfügbaren Impfstoffe keine messbare Immunantwort gegen SARS-CoV-2 entwickelt haben, eine Nuvaxovid-Auffrischimpfung erhalten. Die Anwendung bei 12–17-jährigen immundefizienten Personen stellt auch einen *off-label-use* dar (s.o.).

Eine Anwendung des Impfstoffs Nuvaxovid während der **Schwangerschaft und Stillzeit** wird weiterhin **nicht empfohlen**. Sie kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden, z. B. wenn eine produktspezifische medizinische Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe besteht.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob bei Personen, die nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff eine Myo- oder Perikarditis entwickelt haben, nachfolgend Nuvaxovid ohne Gefahr einer erneuten oder sich verschlimmernden Myo- oder Perikarditis eingesetzt werden kann. Tritt nach einer Impfung mit einem mRNA-Impfstoff oder Nuvaxovid eine Myo- oder Perikarditis auf, sollte in der Regel auf die Verabreichung weiterer Dosen des jeweiligen Impfstoffes verzichtet werden.

Literatur

- 1 Bengtsson K, Song H, Stertman L, Liu Y, Flyer D, Massare MJ, et al. Matrix-M adjuvant enhances antibody, cellular and protective immune responses of a Zaire Ebola/Makona virus glycoprotein (GP) nanoparticle vaccine in mice. *Vaccine*. 2016;34(16):1927-35.
- 2 Matysiak-Klose D, Takla A, Schlaberg J, Piechotta V, Schmid-Küpke N, Neufeind J, et al. Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Grundimmunisierung von Personen ≥ 18 Jahre mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax. *Epid Bull* 2022;7:19-40.
- 3 Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *New England Journal of Medicine*. 2021.
- 4 Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021.
- 5 Mallory RM, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G, et al. Safety and immunogenicity following a homologous booster dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): a secondary analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(11):1565-76.
- 6 Food and Drug Administration F. Emergency Use Authorization (EUA) Amendment for an Unapproved Product. Review Memorandum Novavax, October, 19 2022: FDA; 2022. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/novavax-covid-19-vaccine-adjuvanted>.
- 7 Bhiman JN, Richardson SI, Lambson BE, Kgagudi P, Mzindle N, Kaldine H, et al. Novavax NVX-COV2373 triggers potent neutralization of Omicron sub-lineages. *bioRxiv*. 2022.
- 8 Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021.
- 9 Kanokudom S, Chansaenroj J, Suntronwong N, Assawakosri S, et al. Safety and immunogenicity of a third dose of COVID-19 protein subunit vaccine (Covovax) after homologous and heterologous two-dose regimens. *medRxiv*. 2022.
- 10 Busa R, Sorrentino MC, Russelli G, Amico G, Miceli V, Miele M, et al. Specific Anti-SARS-CoV-2 Humoral and Cellular Immune Responses After Booster Dose of BNT162b2 Pfizer-BioNTech mRNA-Based Vaccine: Integrated Study of Adaptive Immune System Components. *Front Immunol*. 2022;13:856657.

Autorinnen und Autoren

^{a)}Johanna Schlaberg | ^{a)}Dr. Dorothea Matysiak-Klose | ^{a)}Dr. Sabine Vygen-Bonnet | ^{a)}Dr. Judith Koch | ^{b)}Prof. Dr. Christian Bogdan | ^{b)}Prof. Dr. Gerd Burchard | ^{b)}Prof. Dr. Edeltraut Garbe | ^{b)}Prof. Dr. Ulrich Heiningner | ^{b)}Prof. Dr. Eva Hummers | ^{b)}Prof. Dr. Rüdiger von Kries | ^{b)}Dr. Thomas Ledig | ^{b)}Dr. Martina Littmann | ^{b)}Prof. Dr. Joerg Meerpohl | ^{b)}Prof. Dr. Thomas Mertens | ^{c)}Dr. Heidi Meyer | ^{b)}Dr. Marianne Röbl-Mathieu | ^{b)}Prof. Dr. Marianne van der Sande | ^{b)}Dr. Martin Terhardt | ^{b)}Prof. Dr. Klaus Überla | ^{a)}PD Dr. Ole Wichmann | ^{b)}Prof. Dr. Sabine Wicker | ^{b)}Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt | ^{b)}Dipl.-Med. Gudrun Widders | ^{b)}Prof. Dr. Fred Zepp

^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention

^{b)} Mitglied der STIKO

^{c)} Paul-Ehrlich-Institut

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Schlaberg J, Matysiak-Klose D, Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heiningner U, Hummers E, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Auffrischimpfung von Personen ab 18 Jahren mit dem COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid (Novavax)

Epid Bull 2022;50:22-31 | DOI 10.25646/10871

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Fred Zepp leitet das Data Safety Monitoring Board (DSMB) des nCoV Projektes zur Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität des SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffs von Curevac; er hat an der Beratung und Beschlussfassung der Empfehlung nicht teilgenommen. Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.