

Internist 2021 · 62:690–693

<https://doi.org/10.1007/s00108-021-01058-1>

Angenommen: 4. Mai 2021

Online publiziert: 27. Mai 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion

C. Bokemeyer, Hamburg

M. Hallek, Köln

C. Jacobshagen, Karlsruhe

W. Lehmacher, Köln

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim

H. Wedemeyer, Hannover

M. Wehling, Mannheim

**Originalliteratur**

Lugunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakom DV et al for the Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group (2021) Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 397:671–681

Nachdem in Ausgabe 1/2021 ein erster Beitrag und in Ausgabe 3/2021 ein zweiter Beitrag über Impfstoffe zur Prävention der „coronavirus disease 2019“ (COVID-19; <https://link.springer.com/article/10.1007/s00108-020-00937-3> [1]; <https://link.springer.com/article/10.1007/s00108-021-00985-3> [2]) publiziert wurde, werden wir im Folgenden den sich im Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) befindlichen Impfstoff Gam-COVID-Vac, besser bekannt als „Sputnik V“, vorstellen. Bei Sputnik V handelt es sich um einen Vektorimpfstoff, der anders als die anderen bereits vorgestellten Vektorimpfstoffe zwei unterschiedliche nichtreplikationsfähige Adenoviren (rAd) als Vektoren verwendet: rAd26 bei der ersten und rAd5 bei der zweiten Impfstoffgabe im Abstand von 21 Tagen.

Ziel der im Folgenden diskutierten Studie war es, die Wirksamkeit der Sputnik-V-Impfung hinsichtlich der Vermeidung einer COVID-19-Infektion zu verifizieren.

M. Augustin¹ · M. Hallek¹ · S. Nitschmann²¹ Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR), Köln, Deutschland² Lippetal, Deutschland

Impfstoffentwicklung zur Prävention von COVID-19 – Teil 3

Zusammenfassung der Studie**S. Nitschmann**

Lippetal, Deutschland

Studiendesign

Laufende doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Multicenterimpfstudie an 25 Zentren in Moskau, Russland, mit einem heterologen rekombinanten adenovirusbasierten Vektorimpfstoff, der für ein Severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)-Spike-Protein in voller Länge codiert, mit einer durchschnittlichen Nachuntersuchungszeit von 48 Tagen nach der ersten Impfung

Einschlusskriterien

- Über 18-jährige nichtschwängere Probanden mit negativem Anti-SARS-CoV-2-Immunglobulin-M- und -Immunglobulin-G-Antikörper-Nachweis sowie negativem SARS-CoV-2-Polymerase-Kettenreaktions(PCR)-Test

Ausschlusskriterien

- Impfreaktion in der Anamnese
- Akute Infektion oder respiratorische Erkrankung sowie Kontakt mit COVID-19-positiver Person 2 Wochen vor Studienbeginn
- Positiver Human-immunodeficiency-virus(HIV)-, Hepatitis-B/-C- bzw. Syphilistest

- Alkohol-/Drogennachweis im Urin
- Impfung, Steroid- oder Immunglobulintherapie binnen 30 Tagen vor Studienbeginn
- Immunsuppression binnen 3 Monaten vor Studienbeginn sowie diverse chronische Erkrankungen (unter anderem koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Tuberkulose)

Endpunkte**Primär**

- Patienten mit positivem COVID-19-PCR-Nachweis mehr als 21 Tage nach der ersten Dosis

Sekundär

- Schweregrad der COVID-19-Infektion
- Antikörpernachweis gegen SARS-CoV-2-Glykoprotein S und -N-Protein
- Titeranstieg der SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörper

Take home message

Zusammengefasst stellt der hier vorgestellte Impfstoffkandidat Gam-COVID-Vac (besser bekannt als Sputnik V) einen sicheren und effektiven Impfstoff zur Prävention von COVID-19 dar. Die hier vorliegenden, vielversprechenden Zwischenergebnisse sollten zügigst durch finale Endergebnisse bestätigt werden, um einen weiteren wichtigen Schritt in der Pandemiebekämpfung zu gehen.

Tab. 1 Endpunktanalyse

	Fälle	Verumgruppe	Placebogruppe	Impfeffektivität (95 %-KI)	p-Wert
<i>COVID-19 mehr als 21 Tage nach Dosis 1</i>					
Gesamt	78	0,1 % (16/14.964)	1,3 % (62/4902)	91,6 % (85,6–95,2)	<0,0001
18–30 Jahre	5	0,1 % (1/1596)	0,8 % (4/521)	91,9 % (51,2–99,3)	0,0146
31–40 Jahre	17	0,1 % (4/3848)	1,0 % (13/1259)	90,0 % (71,1–96,5)	<0,0001
41–50 Jahre	19	0,1 % (4/4399)	1,0 % (15/1443)	91,3 % (73,7–96,9)	<0,0001
51–60 Jahre	27	0,1 % (5/3510)	1,9 % (22/1146)	91,6 % (81,1–97,0)	<0,0001
>60 Jahre	10	0,1 % (2/1611)	1,5 % (8/533)	91,8 % (67,1–98,3)	0,0004
Frauen	32	0,2 % (9/5821)	1,2 % (23/1887)	87,5 % (73,4–94,2)	<0,0001
Männer	46	0,1 % (7/9143)	1,3 % (39/3015)	94,2 % (87,2–97,4)	<0,0001
Moderater bis schwerer Verlauf	20	0,0 % (0/14.964)	0,4 % (20/4902)	100 % (94,4–100,0)	<0,0001
<i>COVID-19 nach Dosis 1</i>					
Gesamt	175	0,5 % (79/16.427)	1,8 % (96/5435)	73,1 % (63,7–80,1)	<0,0001
Mehr als 14 Tage nach Dosis 1	109	0,2 % (30/14.999)	1,6 % (79/4950)	87,6 % (81,1–91,8)	<0,0001
<i>COVID-19 nach Dosis 2 (mehr als 28 Tage nach Dosis 1)</i>					
Gesamt	60	0,1 % (13/14.094)	1,0 % (47/4601)	91,1 % (83,8–95,1)	<0,0001

95 %-KI 95%-Konfidenzintervall, COVID-19 „coronavirus disease 2019“

- Veränderungen der antigenspezifischen Zellimmunität
- Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen

Methodik

Die 21.977 Probanden wurden in 5 Alterskategorien differenziert und 3:1 auf Verum bzw. Placebo stratifiziert randomisiert. Bei Studienbeginn wurden die Probanden einer körperlichen Untersuchung unterzogen und Begleiterkrankungen sowie ein erhöhtes SARS-CoV-2-Infektionsrisiko erfasst. Die Impfungen wurden mit je 0,5 ml i.m. (10¹¹ Viruspartikel/Impfdosis) durchgeführt, zunächst mit rAd26-S und 21 Tage später mit rAd5-S.

Follow-up-Untersuchungen waren nach 28, 42 und 180 Tagen vorgesehen. Ein PCR-Test wurde zusammen mit einer körperlichen Untersuchung am Tag der zweiten Impfung vorgenommen. Bei positivem PCR-Test und Zeichen einer respiratorischen Erkrankung wurde die zweite Impfung nicht gegeben und die Probanden einer klinischen Behandlung zugeführt. Ohne Zeichen einer respiratorischen Erkrankung wurde auch bei positivem PCR-Test die zweite Impfung verabreicht und die Probanden als asymptomatisch klassifiziert und nicht als COVID-19-Patienten betrachtet. Weitere PCR-Tests wurden

nur durchgeführt, wenn die Probanden COVID-19-Symptome aufwiesen. Eine immunologische Analyse wurde bei der Follow-up-Untersuchung an Tag 42 durchgeführt.

Ergebnisse

Es werden die Daten einer geplanten Interimsanalyse (78 COVID-19-positive Patienten nach der zweiten Impfung) der noch laufenden Studie vorgestellt. Von den 21.977 Probanden erhielten 16.501 zumindest eine Verum- und 5476 Probanden zumindest eine Placeboimpfung. 14.964 bzw. 4902 Probanden haben bereits die zweite Impfdosis erhalten und gehen in die Endpunktanalyse ein.

Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 45,3 Jahre, knapp 11 % waren älter als 60 Jahre. Etwas über 61 % der Probanden waren Männer. Der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug 26,75 kg/m². Über 70 % der Probanden wiesen ein normales Infektionsrisiko auf, nur 0,4 % ein hohes.

Primärer Endpunkt

In der Verumgruppe wurden mehr als 21 Tage nach der ersten Impfung 16 COVID-19-Fälle erfasst, in der Placebogruppe 62 (0,1 % vs. 1,3 %; [Tab. 1](#)). Dies entspricht einer Impfeffektivität von 91,6 %. In allen Subgruppen (Alter

und Geschlecht) betrug die Impfeffektivität >87 %, bei den über 60-Jährigen 91,8 %. Mittelschwere bis schwere Verläufe ($n = 20$) mehr als 21 Tage nach der ersten Impfung traten nur bei Placeboprobanden auf ([Tab. 1](#)).

Sekundäre Endpunkte

In der Verumgruppe wurde 42 Tage nach der Impfung bei 98 % Receptor-binding-domain(RBD)-spezifisches Immunglobulin G und eine Serumkonversionsrate von 98,25 % mit einem Durchschnittstiter von 8996 nachgewiesen, verglichen mit 15 % (Durchschnittstiter 30,55) bzw. 14,91 % in der Placebogruppe (bei geringer Probandenzahl für die immunologischen Untersuchungen von $n = 342$ bzw. $n = 114$). Bei den 18- bis 30-Jährigen war die Immunantwort signifikant besser als bei allen anderen Altersgruppen, zwischen denen keine Unterschiede bestanden; ebenso wie keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Bei 100 Probanden wurden neutralisierende Antikörper an Tag 42 nach der ersten Impfung bestimmt: durchschnittlich 44,5 mit einem Serokonversionslevel von 95,83 % in der Verum- und 1,6 bzw. 7,14 % in der Placebogruppe. Hier konnten keine Alters- oder Geschlechtsunterschiede gezeigt werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Erkältungssymptome, lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Kopfschmer-

zen sowie Abgeschlagenheit, und dies zumeist von leichter Ausprägung. Insgesamt wurden bei 68 der 16.427 und 23 der 5435 Probanden schwere Nebenwirkungen angegeben (0,3 % vs. 0,4 %).

Kommentar

Dr. M. Augustin, Prof. Dr. M. Hallek

Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR), Köln, Deutschland

Mit aktuell 82 Impfstoffkandidaten in der klinischen und 182 in der präklinischen Prüfung [3] könnten die in der Europäischen Union bereits zugelassenen Impfstoffe zur Prävention von COVID-19 (BNT162b2 von BioNTech/Pfizer, mRNA-1273 von Moderna, AZD1222 von AstraZeneca/University of Oxford und Ad26.COV2.S von Johnson & Johnson) bald Verstärkung bekommen (Stand 24.05.2021). Aktuell prüft die EMA unter anderem die Zulassung des umstrittenen russischen Vektorimpfstoffkandidaten Gam-COVID-Vac vom russischen Gamaleya Research Institute – besser bekannt als Sputnik V [4].

Die Kontroverse um den Impfstoffkandidaten entstand am 11. August 2020, als für Sputnik V nur in Russland eine Notfallzulassung erteilt wurde, ohne dass die Daten der wichtigen Phase-III-Zulassungsstudie vorlagen. Im Dezember konnte anhand der offenen, nichtrandomisierten Phase-I/II-Studie Sputnik V als sicher und zufriedenstellend immunogen bewertet werden [4]. Mittlerweile liegen Zwischenergebnisse der in diesem Beitrag vorgestellten methodisch korrekten, 3:1-randomisierten, placebo-kontrollierten und doppelblinden Phase-III-Studie zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität einer zweizeitigen Verabreichung von jeweils 0,5 ml Sputnik V vs. Placebo (Intervall 21 Tage) vor. Um die bei zweizeitigen Impfreimen schnell auftretende Vektorimmunität auf einem Minimum zu halten, wurde hier auf zwei verschiedene humane, adenovirale Vektoren gesetzt: zu Zeitpunkt 1 rAd26 und zu Zeitpunkt 2 rAd5 [4]. So konnte an insgesamt 19.866 Probanden (14.964 Verum- sowie 4902 Kontrollprobanden) eine Sputnik-V-Impfeffektivität von 91,6 % nachgewiesen werden. Während vermehrt Männer (61,2 %) sowie

fast ausschließlich kaukasische Studienprobanden (98,5 %) eingeschlossen wurden, wurde auf eine ausgeglichene Altersverteilung geachtet. So wurde in 5 Altersgruppen stratifiziert (Tab. 1) und insgesamt konnte in allen Altersgruppen bei Männern und Frauen eine Impfeffektivität von über 87 % erreicht werden. Außerdem konnten in allen Alters- und Geschlechtsgruppen bereits 14 Tage nach der zweiten Impfung bei 98 % der Probanden spezifische Immunglobuline G gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein nachgewiesen werden. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse („adverse events“ [AE]) waren Schmerzen an der Einstichstelle, grippeähnliche Symptome sowie Kopfschmerzen. Diese konnten in 94,0 % der Fälle als Grad-1-AE eingestuft werden (5,66 % Grad 2 bzw. 0,38 % Grad 3). Schwere unerwünschte Ereignisse kamen in 0,3 % der Verum- und 0,4 % der Placebogruppe vor, sodass der Impfstoffkandidat Sputnik V insgesamt als sicher bewertet werden konnte.

Die Diskussion über Risiken und Nebenwirkungen von Vektorimpfstoffen erreicht aktuell bei ihrem bekanntesten Vertreter – AZD1222 von AstraZeneca/University of Oxford – große mediale Aufmerksamkeit. Hier ist es in Deutschland bei insgesamt 4,8 Mio. verabreichten Impfdosen nach der ersten Impfung in 63 Fällen (0,000021 %; Stand 29.04.2021) zu Sinusvenenthrombosen mit simultaner Thrombozytopenie gekommen, insbesondere bei jüngeren Frauen [5]. Der zugrunde liegende Mechanismus dieser vakzininduzierten immunogenen thrombotischen Thrombozytopenie (VITT; [6]) ist dem Mechanismus der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) sehr ähnlich: Antikörper gegen Plättchenfaktor 4 (PF4) bilden Immunkomplexe, die sowohl Thrombozyten als auch die plasmatische Gerinnungskaskade mit Zeichen massiver Verbrauchskoagulopathie aktivieren (Thrombozytopenie, D-Dimer-Anstieg, Fibrinogenabfall). Das Auftreten einer VITT ist eine sehr seltene Nebenwirkung, die mit den Adenovirusvektoren in Verbindung stehen und somit auch bei Sputnik V auftreten könnte. Auch die letzte aktualisierte Empfehlung der

EMA nach der Sitzung des Sicherheitsausschusses am 07.04.2021 bestätigt die Auffassung, dass der Nutzen die Risiken von AZD1222 übersteigt. Insbesondere starke Kopfschmerzen, Petechien, Schwellung der Extremitäten, Kurzatmigkeit sowie Brustschmerzen ab dem dritten Tag nach Impfung sollten dennoch abgeklärt werden (kleines Blutbild, Gerinnungsdiagnostik, gegebenenfalls Magnetresonanztomographie des Schädels). Aktuell hat die EMA (26.05.2021) das Auftreten des Thrombose-Thrombozytopenie-Syndroms binnen 3 Wochen nach der Erstimpfung als Kontraindikation für eine Zweitimpfung mit AZD1222 aufgeführt. Aufgrund der fortlaufenden Nebenwirkungsüberwachungen können jederzeit aktualisierte Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) herausgegeben werden.

Zusammengefasst stellt Sputnik V einen sicheren und effektiven Impfstoff zur Prävention von COVID-19 dar. Die vorliegenden vielversprechenden Zwischenergebnisse sollten zügig durch finale Endergebnisse bestätigt werden, um einen weiteren wichtigen Schritt in der Pandemiebekämpfung zu gehen. Es ist zu erwarten, dass das Zulassungsverfahren der EMA aufgrund der anfänglich umstrittenen Debatte um die Qualität der Vakzine und das voreilige Vorgehen der russischen Behörden mehr Zeit brauchen wird. Ob dies im Hinblick auf die vorliegenden vielversprechenden Daten in der aktuellen Pandemie zu vertreten ist, sollte kritisch hinterfragt werden.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Augustin

Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
max.augustin@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Augustin, M. Hallek und S. Nitschmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Augustin M, Hallek M, Nitschmann S (2021) Impfstoffentwicklung zur Prävention von COVID-19. Internist 62(1):106–110
2. Augustin M, Hallek M, Nitschmann S (2021) Impfstoffentwicklung zur Prävention von COVID-19 – Teil 2. Internist 62(3):337–340
3. Blueprint RD (2021) Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines—16-MAR-2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (p. 3). Zugegriffen: 3. Mai 2021
4. Logunov DY et al (2020) Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet 396(10255):887–897
5. PEI (2021) Information für Ärztinnen und Ärzte – COVID-19-Impfstoff AstraZeneca. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/210319-aerzte-sicherheit-astrazeneca.pdf?__blob=publicationFile&v=2. Zugegriffen: 23. März 2021
6. Scully M et al (2021) Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385>



Nachhaltigkeit bei Springer Nature

Unser Sustainable Business Report 2020 zeigt, welche Fortschritte wir in den Bereichen Umwelt, Soziales und Unternehmensführung über die letzten Jahre erzielen konnten und berücksichtigt dabei auch externe Einflüsse wie die außergewöhnliche Situation im Jahr 2020 durch die COVID-19-Pandemie. Als Unternehmen, das nachhaltig und verantwortungsvoll denkt und handeln wollen wir einen positiven Beitrag leisten. Verantwortung ist einer unserer Grundwerte und wir sind bestrebt, als nachhaltiges und ethisches Unternehmen zu handeln, das sich verpflichtet, die Auswirkungen seiner Tätigkeit auf die Umwelt zu berücksichtigen. Wir sind überzeugt, dass die von uns veröffentlichten Inhalte wichtige Gespräche und Diskussionen ermöglichen, die sich positiv auf Gesellschaft und Umwelt auswirken und wollen dieses Potential weiter ausbauen.

Im März 2020 haben wir uns dazu verpflichtet, **klimaneutral** zu werden. Bereits Ende 2020 haben wir dieses Ziel erreicht und sind – im Hinblick auf unsere Büroräumlichkeiten, Fahrzeugflotte und Geschäftsreisen – klimaneutral. Möglich wurde dies durch die erheblich gesteigerte Nutzung von Ökostrom und CO₂-Ausgleichszahlungen. Als Verlag, der aktuellste Forschungsergebnisse zum Klimawandel veröffentlicht, wollen wir außerdem die Aufmerksamkeit für dieses Thema stärken – extern, aber auch intern bei rund 10.000 Beschäftigten, die weltweit bei Springer Nature arbeiten.

Durch den Einsatz neuer **Technologien** wurden 2020 mehr als drei Milliarden Artikel und Buchkapitel über unsere Plattformen heruntergeladen und damit 50% mehr als 2019. Für uns ist Technologie der Schlüssel, um Wissen schneller, nachhaltiger und kostengünstiger für noch mehr Menschen in aller Welt verfügbar zu machen.



Mit dem QR-Code zur Kurzzusammenfassung des Nachhaltigkeitsreport.

Unsere Veröffentlichung im Jahr 2020:

- 3.000+ Zeitschriften
- 372.000+ Forschungsartikel
- 13.000+ Neue Bücher
- 100 Neue Lehrbuchreihen, die von mehr als 30 Millionen Studierenden genutzt werden