



21.12.2021

Zugelassene Impfstoffe in der EU und Totimpfstoffe gegen COVID-19

Anlass

So schnell wie nie zuvor wurden während der Coronapandemie Impfstoffe entwickelt, um der Verbreitung von SARS-CoV-2 entgegenzuwirken. Die enorm schnelle Entwicklung war auch deshalb möglich, da modernste Forschungsansätze der mRNA- und Vektorimpfstoffforschung verfolgt wurden, die sich relativ schnell konstruieren und im größeren Maßstab produzieren lassen.

Bei einigen Menschen stoßen die schnelle Entwicklung und die neuen Technologien auf große Vorbehalte und Ängste, weshalb wiederholt die Zulassung von traditionellen Impfstoffen wie Totimpfstoffen gefordert wurde. Seit gestern ist in der Europäischen Union neben zwei mRNA-Impfstoffen und zwei Vektorimpfstoffen auch ein Protein-basierter Impfstoff zugelassen, der häufig auch in die Kategorie der Totimpfstoffe eingeordnet wird.

Doch was genau ist ein Totimpfstoff und worin unterscheiden sich die verschiedenen Impfstofftypen? Dieses Fact Sheet gibt eine kurze Übersicht zu den in der Forschung befindlichen und in der EU zugelassenen COVID-19-Impfstoffen und geht der Frage nach, was genau einen Totimpfstoff definiert.

Übersicht

▶ Anlass	1
▶ Übersicht	1
▶ Impfstoffe gegen COVID-19	2
▶ COVID-19-Impfstoffe in der EU	2
▶ Totimpfstoff – was ist das?	4
▶ Literaturstellen, die zitiert wurden	7
▶ Weitere Recherchequellen	8



Impfstoffe gegen COVID-19

Am 14. Dezember 2021 registrierte die WHO 331 Impfstoffansätze gegen SARS-CoV-2, die von unterschiedlichen Forschungseinrichtungen und Unternehmen entwickelt werden [1]:

- ▶ 194 Impfstoffe in der präklinischen Entwicklung
- ▶ 137 Impfstoffe in der klinischen Entwicklung

Dabei werden verschiedene Konzepte verfolgt:

- ▶ RNA-Impfstoffe
- ▶ DNA-Impfstoffe
- ▶ Vektorimpfstoffe (replizierend und nicht-replizierend)
- ▶ inaktivierte Impfstoffe
- ▶ Peptid- und Proteinimpfstoffe
- ▶ virusartige Partikel-Impfstoffe
- ▶ abgeschwächtes Lebendvirus, Lebendimpfstoffe
- ▶ einzelne weitere Ansätze

Eine Beschreibung der einzelnen Impfstoffansätze finden Sie im Fact Sheet „Wie berechtigt sind Hoffnungen auf RNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2?“

COVID-19-Impfstoffe in der EU

▶ Zulassung von Impfstoffen durch die EMA

COVID-19-Impfstoffe, die in Deutschland verimpft werden, wurden zuvor von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) geprüft und empfohlen.

Ablauf der Zulassung von COVID-19-Impfstoffen [2]:

- ▶ Impfstoffhersteller reicht bei der EMA Antrag auf Zulassung ein, der für gewöhnlich alle Ergebnisse der vorher durchgeführten Tests und Untersuchungen zu dem Impfstoff beinhaltet.
- ▶ Evaluierung des Antrags erfolgt durch wissenschaftliche Ausschüsse der EMA (Ausschuss für Humanarzneimittel, CHMP und Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz, PRAC) sowie die EMA pandemic Task Force (COVID-ETF).
- ▶ Einschätzung der Ausschüsse geht an die Europäische Kommission, die dann über die Zulassung entscheidet.

Für COVID-19-Impfstoffe (und Arzneimittel) werden sogenannte Rolling Reviews ermöglicht [3]:

- ▶ Anstatt alle Daten gesammelt bei der EMA zur Überprüfung einzureichen, werden nacheinander immer wieder Daten eingereicht, während die klinischen Studien zur Impfstoffentwicklung noch laufen.
- ▶ Dadurch kann die Zulassung beschleunigt werden.
- ▶ Die Anforderungen an die Qualität des Impfstoffes bleiben davon aber unberührt.



Für Notfälle wie die COVID-19-Pandemie kann die EMA außerdem sogenannte bedingte Zulassungen (conditional marketing authorisation) erteilen [4]:

- ▶ Dafür müssen genügend Daten vorliegen, um die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Impfstoffe zu gewährleisten.
- ▶ Zusätzliche Daten dürfen dann – anders als bei einer normalen Zulassung – auch noch nach der Zulassung eingereicht werden.
- ▶ Zudem verkürzt die EU-Kommission administrative Schritte, um die Entscheidung zur Empfehlung der EMA zu beschleunigen.
- ▶ Die bedingte Zulassung unterscheidet sich in wichtigen Punkten von einer Notfallzulassung, wie sie in anderen Ländern vorgenommen wird.
- ▶ Bedingte Zulassungen gelten für ein Jahr und können dann verlängert werden.
- ▶ Die bedingten Zulassungen der vier in Deutschland verimpften Impfstoffe werden im Fall von Comirnaty, Spikevax und Vaxzevria verlängert.
- ▶ Für das COVID-19 vaccine Janssen wird der Antrag auf Verlängerung zurzeit von der EMA geprüft (Stand: 14.12.2021) [5].

▶ In der EU zugelassene Impfstoffe

Bisher hat die EMA fünf Impfstoffe gegen COVID-19 zugelassen – zwei mRNA-Impfstoffe, zwei Vektor-Impfstoffe und am 20. Dezember 2021 einen Proteinimpfstoff [6]:

- ▶ Comirnaty (Inhaber der Marktzulassung: Biontech Manufacturing GmbH), mRNA-Impfstoff
- ▶ Spikevax (Inhaber der Marktzulassung: Moderna Biotech Spain S.L.), mRNA-Impfstoff
- ▶ Vaxzevria (Inhaber der Marktzulassung: Astrazeneca AB), Vektor-Impfstoff
- ▶ COVID-19 vaccine Janssen (Inhaber der Marktzulassung: Janssen-Cilag International NV), Vektor-Impfstoff
- ▶ Nuvaxovid (NVX-CoV2373; Inhaber der Marktzulassung: Novavax), Protein-Impfstoff

▶ Impfstoffe in der Warteschlange

Impfstoffe im Rolling Review bei der EMA [7]:

- ▶ COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated (Handelsname: Coronavac) (Entwickler: Sinovac Life Sciences Co., Ltd, Start des Rolling Review: 04.05.2021), inaktivierter Virusimpfstoff
- ▶ Sputnik V, Gam-COVID-Vac (Entwickler: Russia's Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology, Start des Rolling Review: 04.03.2021), Vektorimpfstoff
- ▶ Vidprevtyn (Entwickler: Sanofi Pasteur, Start des Rolling Review: 20.07.2021), Peptidimpfstoff
- ▶ VLA2001 (Entwickler: Valneva, Start des Rolling Review: 02.12.21) – inaktivierter Virusimpfstoff



Totimpfstoff – was ist das?

- ▶ Anfang des 20. Jahrhunderts wurden die ersten inaktivierten (Ganzvirus-)Impfstoffe – auch Totimpfstoffe genannt – für Menschen gegen Typhus, Pest und Cholera entwickelt, nachdem zuvor nur Lebendimpfstoffe und abgeschwächte Lebendimpfstoffe verimpft wurden [8].
 - Dabei werden die Erreger in Zelllinien, Geweben, Eiern oder Ähnlichem kultiviert, abgetötet beziehungsweise inaktiviert und danach meist aufgereinigt und konzentriert.
 - Die Inaktivierung wird mit chemischen und/oder physikalischen Methoden durchgeführt, etwa mit Formaldehyd oder β -Propiolacton [8].
- ▶ Auch Proteinimpfstoffe werden oft Totimpfstoffe genannt.
 - Bei rekombinanten Proteinimpfstoffen – dazu gehört auch der Impfstoff Nuvaxovid (Novavax) – werden nur noch einzelne Bestandteile des Erregers verwendet.
 - Dabei werden die relevanten Proteine in gentechnisch veränderten Organismen wie *Escherichia coli*, Hefen oder Insektenzellen hergestellt [9].
- ▶ Nach der Impfung mit einem Totimpfstoff – ob nun einem inaktivierten Impfstoff oder etwa Proteinimpfstoff – nehmen antigenpräsentierende Zellen des Immunsystems, sogenannte Makrophagen, entweder den ganzen (abgetöteten) Erreger oder einzelne, relevante Bestandteile (wie das Spike-Protein) auf und präsentieren Erreger-Peptide auf ihrer Oberfläche den T-Zellen [10].
- ▶ Anders als abgeschwächte Lebendimpfstoffe brauchen Totimpfstoffe für eine ausreichende Immunantwort oft sogenannte Adjuvanzien [11].
 - Adjuvanzien verstärken unter anderem die antigen-spezifische Immunantwort, sie können sowohl den Antikörpertiter erhöhen als auch die Antikörper mit einer höheren Affinität gegen das gewünschte Antigen erzeugen und eine breitere Immunantwort hervorrufen.
 - Adjuvanzien können Aluminiumsalze (Alum) sein, aber auch etwa Öl-in-Wasser-Emulsionen [12].
- ▶ Im Englischen wird auch zwischen „live“ und „non-live vaccines“ unterschieden – zu „non-live“ zählen dann sowohl inaktivierte Ganzvirus-Impfstoffe als auch etwa rekombinante Proteinimpfstoffe [11].
- ▶ Wie der Begriff „Totimpfstoff“ definiert wird, hängt also auch davon ab, ob man dazu nur klassisch abgetötete beziehungsweise inaktivierte Impfstoffe zählt oder synthetisierte Impfstoffe, die genau so funktionieren wie inaktivierte Impfstoffe – oder aber alle Impfstoffe, die eben keine Lebendimpfstoffe sind.
- ▶ Offizielle Definitionen:
 - BMBF [13]: „Totimpfstoffe enthalten abgetötete, also nicht mehr vermehrungsfähige Krankheitserreger. Hierzu zählt man auch solche Impfstoffe, die nur Bestandteile oder einzelne Moleküle dieser Erreger enthalten. Je nach Art der Herstellung und dem Grad der Aufreinigung spricht man von Ganzvirus-, Spalt- oder Untereinheiten- (Subunit-) Impfstoffen. Beispiele sind Impfstoffe gegen Hepatitis A (Ganzvirus-) und Influenza (Spalt- und Subunit-Impfstoffe).“
 - RKI [14]: „Solche Totimpfstoffe sind inaktiviert; sie enthalten abgetötete Erreger oder Erreger-Bestandteile, die sich weder vermehren noch eine Erkrankung auslösen können.“



- ▶ Die mRNA-Impfstoffe und Vektorimpfstoffe sind laut Robert Koch-Institut (RKI) mit Totimpfstoffen gleichzusetzen, da keiner der Impfstoffe vermehrungsfähige Viren enthält [14].

▶ **Fazit:**

- ▶ Der Begriff Totimpfstoff ist nicht ganz stringent definiert.
- ▶ Klassische Totimpfstoffe sind durch chemische oder physikalische Methoden inaktivierte Erreger – synthetisierte Erregerbestandteile wirken aber ähnlich und haben vergleichbare Eigenschaften. Möglicherweise wäre hier eine neue und klare Definition sinnvoll.
- ▶ Wichtig: Die Abgrenzung zu (abgeschwächten) Lebendimpfstoffen sollte erhalten bleiben, da diese das Potenzial haben, sich in immungeschwächten Personen unkontrolliert zu verbreiten und bei ihnen deswegen Lebendimpfstoffe kontraindiziert sein können [11] [15].
- ▶ Der Fokus könnte also darauf liegen, ob die Erregerbestandteile im Impfstoff noch vermehrungsfähig sind und bei Immundefizienz eine Erkrankung auslösen könnten.
- ▶ Da auch mRNA- und Vektorimpfstoffe nicht vermehrungsfähig sind oder eine Erkrankung auslösen können, könnten sie bei einer Abgrenzung nach Vermehrungsfähigkeit der Gruppe der Totimpfstoffen zugeordnet werden.

▶ **Was ist über „Totimpfstoffe“ aus anderen Ländern bekannt?**

- ▶ WHO führt in einem „Emergency Use Listing“ neben den auch in Deutschland zugelassenen Impfstoffen außerdem einige weitere Impfstoffe [16].
 - Die Impfstoffe werden dabei nach Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität bewertet.
 - Das Listing ist allerdings keine Zulassung, sondern soll Mitgliedstaaten und Entwickler unterstützen.
 - Die Liste führt unter anderem auch drei inaktivierte Ganzvirus-Impfstoffe [17]:
 - BBIBP-CorV (Sinopharm) (inaktivierter Ganzvirus-Impfstoff)
 - CoronaVac (Sinovac) (inaktivierter Ganzvirus-Impfstoff)
 - BBV152 COVAXIN Impfstoff (Bharat Biotech) (inaktivierter Ganzvirus-Impfstoff)
- ▶ BBIBP-CorV (Sinopharm) und CoronaVac (Sinovac) machen fast die Hälfte der weltweit verimpften Impfdosen aus. Die Impfstoffe wurden in China entwickelt und dort auch am meisten verimpft [18].
- ▶ BBIBP-CorV (Sinopharm) [19]
 - In 77 Ländern zugelassen [20].
 - Eine noch nicht begutachtete Preprint-Publikation zeigt, dass von 13 Personen, die mit BBIBP-CorV geimpft worden waren, nur drei neutralisierende Aktivität gegen die SARS-CoV-2 Variante Omikron entwickelten [21].
- ▶ CoronaVac (Sinovac)
 - In 48 Ländern zugelassen [22].
 - In einer Phase-III-Studie in der Türkei erhielten 10 029 Teilnehmenden zwei Dosen CoronaVac oder Placebo. Die Wirksamkeit betrug 83,5 Prozent (Konfidenzintervall 65,4 bis 92,1) gegen symptomatische COVID-19-Erkrankung [19].



- In einem Vergleich der Immunogenität der Impfstoffe Comirnaty (Biontech) und CoronaVac (Sinovac) mit 93 Teilnehmenden hatten die Teilnehmenden, die mit Comirnaty geimpft wurden, höhere durchschnittliche Antikörpertiter als die Teilnehmenden, die mit CoronaVac geimpft wurden [23].

▶ **BBV152 COVAXIN Impfstoff (Bharat Biotech)**

- In 12 Ländern zugelassen [24].
- In einer Phase-III-Studie in Indien erhielten 24 419 Teilnehmende zwei Dosen von BBV152 oder einem Placebo. Die Wirksamkeit von BBV152 betrug 77,8 Prozent (Konfidenzintervall: 65,2 bis 86,4) gegen symptomatische COVID-19-Erkrankung. Die Studie enthält Daten bis zum 17. Mai 2021 – die Wirksamkeit gegen die zurzeit zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten Delta und Omikron ist also unklar [25] [26].

▶ **Warum sind in der EU noch keine „Totimpfstoffe“ zugelassen?**

Von den auf dem WHO „Emergency Use Listing“ geführten Impfstoffen hat bisher nur CoronaVac (Sinovac) eine Zulassung bei der EMA beantragt. Seit 04. Mai 2021 befindet sich der Impfstoff im Rolling Review [7].

Mögliche Gründe:

- ▶ Die Herstellung eines Totimpfstoffs dauert länger [11].
- ▶ Finanzierung [27]
 - Einige Entwickler haben die frühe Investitionswelle von Regierung und Industrie verpasst.
- ▶ Rückschläge bei der Entwicklung
 - Beispiel Novavax [28]: Nach einem vielversprechenden Start gab es eine Reihe an Rückschlägen (geringe Wirksamkeit, keine Erfahrung mit großen Produktionen und weitere).

▶ **Lassen sich in Deutschland mehr Menschen impfen, wenn ein Totimpfstoff zugelassen wird?**

Das Projekt COSMO (COVID-19 Snapshot Monitoring) empfiehlt, sich nicht darauf zu verlassen, dass Ungeimpfte sich mit einem in Zukunft zugelassenen Totimpfstoff impfen lassen werden [29]:

- ▶ Bereitschaft, sich mit einem Totimpfstoff impfen zu lassen, hing in der Befragung auch von dem Zeitpunkt des Impftermins ab – wurde ein früherer Impftermin angegeben, war die Bereitschaft geringer.
- ▶ Großer Einfluss von potenziellen Nebenwirkungen auf Bereitschaft, sich impfen zu lassen.



Literaturstellen, die zitiert wurden

- [1] WHO 2021: [COVID-19 vaccine tracker and landscape](#). Stand: 14.12.2021.
- [2] Europäische Arzneimittelbehörde (2021): [COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring](#).
- [3] PEI (2020): [Wie genau läuft ein Rolling-Review-Verfahren von COVID-19-Impfstoffen ab?](#)
- [4] Europäische Kommission (2020): [Bedingte Marktzulassung für COVID-19-Impfstoffe in der EU](#).
- [5] Europäische Arzneimittelbehörde (2021): [COVID-19 vaccines: authorised](#).
- [6] Europäische Arzneimittelbehörde (20.12.2021): [EMA recommends Nuvaxovid for authorisation in the EU](#). Pressemitteilung der Behörde.
- [7] Europäische Arzneimittelbehörde (2021): [COVID-19 vaccines: under evaluation](#).
- [8] Sanders B et al. (2015): [Inactivated Viral Vaccines](#). Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-45024-6_2.
- [9] Pollet J et al. (2021): [Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics](#). Advanced Drug Delivery Reviews. DOI: 10.1016/j.addr.2021.01.001.
- [10] Nature News (2020): [The race for coronavirus vaccines: a graphical guide](#). Nature. DOI: 10.1038/d41586-020-01221-y.
- [11] Pollard A et al. (2020): [A guide to vaccinology: from basic principles to new developments](#). Nature Reviews Immunology. DOI: 10.1038/s41577-020-00479-7.
- [12] Wagner et al. (2019): [Zusammensetzung und Wirkmechanismen von Adjuvanzen in zugelassenen viralen Impfstoffen](#). Bundesgesundheitsblatt. DOI: 10.1007/s00103-019-02921-1.
- [13] Bundesministerium für Bildung und Forschung (2021): [Das sollten Sie über Impfstoffe wissen](#).
- [14] Robert-Koch-Institut (2021): [Impfstofftypen](#).
- [15] Niehues et al. (2017): [Impfen mit Immundefizienz](#). Bundesgesundheitsblatt. DOI: 10.1007/s00103-017-2555-4.
- [16] WHO (2021): [Emergency Use Listing Procedure for vaccines](#).
- [17] WHO (2021): [Coronavirus disease \(COVID-19\): Vaccines](#).
- [18] Smriti Mallapaty (14.10.2021): [China's COVID vaccines have been crucial — now immunity is waning](#). Nature News. DOI: 10.1038/d41586-021-02796-w.
- [19] World Health Organization (2021): [Evidence Assessment: Sinovac/CoronaVac COVID-19 vaccine](#). Prepared by the SAGE Working Group on COVID-19 vaccines.
- [20] COVID-19 vaccine tracker: [Sinopharm \(Beijing\): BBIBP-CorV \(Vero Cells\)](#).
- [21] Cameroni E et al. (2021): [Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift](#). DOI: 10.1101/2021.12.12.472269.
- [22] COVID-19 vaccine tracker: [Sinovac: CoronaVac](#).



[23] Lim WW et al. (2021): [Comparative immunogenicity of mRNA and inactivated vaccines against COVID-19](#). The Lancet Microbe. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00177-4.

[24] COVID-19 vaccine tracker: [Bharat Biotech: Covaxin](#).

[25] Ella R et al. (2021): [Efficacy, safety, and lot-to-lot immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine \(BBV152\): interim results of a randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial](#). The Lancet. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02000-6.

[26] World Health Organization (2021): [Background document on the Bharat Biotech BBV152 COVAXIN® \(COVID-19\) vaccine](#).

[27] Pollet J (2021): [Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics](#). Advanced Drug Delivery Reviews. DOI: 10.1016/j.addr.2021.01.001.

[28] Tinari S et al. (2021): [Covid-19: Whatever happened to the Novavax vaccine?](#) BMJ. DOI: 10.1136/bmj.n2965.

[29] COSMO (2021): [Zusammenfassung und Empfehlungen Wellen 56 und 57](#).

Weitere Recherchequellen

Science Media Center (2020): [Wie berechtigt sind Hoffnungen auf RNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2?](#) Fact Sheet. Stand: 27.04.2020.



fact sheet

Ansprechpartnerinnen in der Redaktion

Wiebke Pfohl

Volontärin im Bereich Medizin und Lebenswissenschaften sowie Umwelt und Klima

Annegret Burkert

Redakteurin für Medizin und Lebenswissenschaften

Telefon +49 221 8888 25-0

E-Mail redaktion@sciencemediacenter.de

Disclaimer

Dieses Fact Sheet wird herausgegeben vom Science Media Center Germany. Es bietet Hintergrundinformationen zu wissenschaftlichen Themen, die in den Schlagzeilen deutschsprachiger Medien sind, und soll Journalisten als Recherchehilfe dienen.

SMC-Fact Sheets verstehen sich nicht als letztes Wort zu einem Thema, sondern als eine Zusammenfassung des aktuell verfügbaren Wissens und als ein Hinweis auf Quellen und weiterführende Informationen.

Dieses Fact Sheet wurde von entsprechenden Fachleuten aus der Wissenschaft auf Korrektheit geprüft.

Sie haben Fragen zu diesem Fact Sheet (z. B. nach Primärquellen für einzelne Informationen) oder wünschen Informationen zu anderen Angeboten des Science Media Center Germany? Dann schicken Sie uns gerne eine E-Mail an redaktion@sciencemediacenter.de oder rufen Sie uns an unter +49 221 8888 25-0.

Impressum

Die Science Media Center Germany gGmbH (SMC) liefert Medienschaffenden schnellen Zugang zu Stellungnahmen und Bewertungen von Experten aus der Wissenschaft – vor allem dann, wenn neuartige, ambivalente oder umstrittene Erkenntnisse aus der Wissenschaft Schlagzeilen machen oder wissenschaftliches Wissen helfen kann, aktuelle Ereignisse einzuordnen. Die Gründung geht auf eine Initiative der Wissenschafts-Pressekonferenz e.V. zurück und wurde möglich durch eine Förderzusage der Klaus Tschira Stiftung gGmbH.

Nähere Informationen: www.sciencemediacenter.de

Diensteanbieter im Sinne MStV/TMG

Science Media Center Germany gGmbH
Schloss-Wolfsbrunnenweg 33
69118 Heidelberg
Amtsgericht Mannheim
HRB 335493

Redaktionssitz

Science Media Center Germany gGmbH
Rosenstr. 42-44
50678 Köln

Vertretungsberechtigter Geschäftsführer

Volker Stollorz

Verantwortlich für das redaktionelle Angebot (Webmaster) im Sinne des § 18 Abs.2 MStV

Volker Stollorz



science
media center
germany