

Stellungnahme des zuständigen Fachreferats im Bundesministerium für Gesundheit

In Deutschland gibt es keine allgemeine Impfpflicht und es ist seitens des BMG auch keine Einführung einer allgemeinen Impfpflicht geplant. Allerdings gab und gibt es im politischen Raum Forderungen nach einer Impfpflicht.

Die Homepage der DAGIA (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für unabhängige Impfaufklärung) wird von Herrn Hans U. P. Tolzin als verantwortlichen Redakteur betrieben. Herr Tolzin ist im BMG und im PEI seit vielen Jahren als Impfkritiker und Petent bekannt. Er leugnet die Existenz von Viren und hält Impfungen für unwirksam oder gefährlich. Er vertritt die Meinung, dass Polio, Masern und Ebola (bzw. die Krankheitssymptome) nicht durch Viren verursacht werden, sondern beispielsweise durch Industriezucker und Pestizide oder durch die Behandlung mit pharmazeutischen Therapeutika (Anlage). In einem jüngst erschienenen Buch behauptet Tolzin, die Ursache für die Mikrozephalien Neugeborener nach einer Zika-Virus Infektion der Mutter während der Schwangerschaft sei eine Diphtherie-Tetanus-Pertussis-(DTP)-Impfung.

Der Forderungskatalog der DAGIA beschreibt zehn Mindestanforderungen an evidenzbasierte Zulassungsstudien, deren Design und die Veröffentlichung in Studienregistern. Dieser Forderungskatalog wurde vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Rahmen seiner fachlichen Zuständigkeit geprüft. Nach den Erfahrungen von PEI der letzten Jahre ist diese Gruppe von Impfkritikern nicht mit wissenschaftlichen Argumenten zu überzeugen.

Die Forderungen der DAGIA im Einzelnen, soweit fachlich bewertbar:

Die **Forderungen 1, 3 und 9** betreffen den Wirksamkeitsnachweis eines Impfstoffs. Es werden gefordert:

- *Randomisierter, placebokontrollierter und mehrfach verblindeter Vergleich zwischen Geimpften und Ungeimpften (bzw. Placebo-Geimpften) - Solche Studien werden in der Regel nicht durchgeführt, denn es ist angeblich unethisch, Probanden bewusst einen Wirkstoff vorzuenthalten. Bei einem noch ungetesteten Impfstoff kann man jedoch nicht von einer Wirksamkeit ausgehen!*
- *Keine Schein-Placebos!*
- *Völlig ungeimpfte Kontrollgruppe*

Die klinische Entwicklung von Impfstoffen in Deutschland und Europa folgt wissenschaftlichen Standards, die national und international in Regularien festgelegt sind (GCP-Verordnung, Richtlinie 2001/20/EU, EMA „Guideline on clinical evaluation of new vaccines“;

EMA/CHMP/VWP/164653/2005, WHO „Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations“; TRS 924 Annex 1). Wissenschaftlich aussagekräftige, randomisierte, kontrollierte und verblindete klinische Prüfungen sind eine wesentliche Grundlage für die Zulassung von neuen Impfstoffen und Ergebnisse und Daten aus solchen Studien daher stets Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Bei diesen Prüfungen wird immer eine Vergleichsgruppe mitgeführt. Durch das Mitführen einer Vergleichsgruppe wird der Effekt eines Impfstoffes auf die Zielgröße (z.B. Antikörpertiter zum Nachweis der Immunogenität, Inzidenz neuer Erkrankungen) gemessen. Bei Fehlen einer Vergleichsgruppe ist nicht eindeutig belegbar, ob ein möglicher Effekt durch den Impfstoff auf die gewählten Zielgrößen, die in eine Prüfung eingeschlossene Prüfungsteilnehmerpopulation oder andere Einflussgrößen zurückzuführen ist. Die Vergleichsgruppe erhält entweder einen bereits zugelassenen Impfstoff oder ein Placebo. Die Art der Placebos reicht von reinen Salzlösungen bis hin zu einer Formulierung der im Kandidatimpfstoff enthaltenen Hilfsstoffe und Adjuvanzen jedoch ohne den Wirkstoff. Die Wahl des Vergleichspräparates hängt von der Fragestellung der klinischen Prüfung bzw. dem zu prüfenden Impfstoff ab.

Wie in dem Forderungskatalog der DAGIA zu Forderung 1 ausgeführt, wurde für die Zulassungsstudien verschiedener Impfstoffe eine Vergleichsgruppe mit Placebo behandelt. Entgegen der Darstellung ist es üblich, in der klinischen Entwicklung eine Placebogruppe mitzuführen, wenn noch kein Impfstoff gegen eine spezifische Infektionserkrankung existiert. Einzig bei Kindern wird der Einsatz eines Placebos als unethisch betrachtet, da diese durch Teilnahme an einer Studie keinen unmittelbaren Nutzen haben würden, jedoch schon allein durch die Injektion des Placebos mit Nebenwirkungen, und sei es nur in Form von Lokalreaktionen, zu rechnen ist. Bei Kindern wird deshalb üblicherweise ein für die zu untersuchende Altersgruppe zugelassener Impfstoff mit einem bekannten Nebenwirkungsprofil als Kontrolle mitgeführt.

Forderungen 2, 5 und 8 betreffen Transparenz und Überprüfbarkeit von Studien:

- *Zwingende Eintragung in ein öffentliches Studienregister*
- *Transparenz des Studiendesigns*
- *Finanzielle und organisatorische Unabhängigkeit vom Hersteller*

Alle klinischen Prüfungen, die in Europa durchgeführt werden, müssen seit 2004 in der europäischen Datenbank EudraCT erfasst und alle Studien außer Phase I-Studien mit Erwachsenen mittels des Registers klinischer Prüfungen auch veröffentlicht werden. Das Register klinischer Prüfungen ist auch für Patienten und Ärzte zugänglich und recherchierbar. Daneben wurde die Pflicht zur Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen mit Artikel 7 des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) eingeführt. Der neu geschaffene § 42b AMG trat am 1. Januar 2011 in Kraft und sieht vor, dass pharmazeutische Unternehmer und Sponsoren den zuständigen Bundesoberbehörden Berichte über die –ggf. auch negativen– Ergebnisse

confirmatorischer klinischer Prüfungen oder über klinische Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln in Deutschland zum Zweck der Veröffentlichung in einer Datenbank zur Verfügung stellen. Diese Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen einschließlich des Studiendesigns erfolgt in PharmNet.Bund. Auch hier besteht die Möglichkeit der Recherche.

Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass Impfstoffzulassungen in der EU harmonisiert sind. Durch die zuständigen Behörden findet eine Überwachung statt; die Beteiligung von entsprechenden Ethik-Kommissionen ist verpflichtend. Dies stellt eine ordnungsgemäße Durchführung der Studien sicher.

Forderungen 4 und 10 zielen auf das Studiendesign betreffend ausreichender Aussagekraft:

- *Ausreichende Größe und Laufzeit*
- *Nachmarktstudien*

Die Größe einer klinischen Prüfung hängt von vielen Faktoren ab: Der Fragestellung (z.B. dem erwarteten Behandlungseffekt wie etwa der Vermeidung einer Infektion oder der Vermeidung des Auftretens einer schweren Erkrankung), dem untersuchten klinischen oder immunologischen Endpunkt, der statistischen Sicherheit, mit der man eine Aussage treffen möchte, sowie der Berechnung aus epidemiologischen Daten (d.h. die zu erwartende Infektionsrate oder Häufigkeit der Erkrankung). Im Allgemeinen werden bei der Entwicklung von Impfstoffen im Rahmen klinischer Prüfungen die Daten von 5.000 bis 25.000 Geimpften erhoben. Die Durchführung von klinischen Prüfungen mit noch weit größeren Probandenzahlen stößt an die Grenzen des Machbaren.

Klinische Prüfungen von Impfstoffen, die den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit erbringen sollen, dauern je nach dem zu untersuchenden Endpunkt unterschiedlich lange. Zur Beurteilung der Unbedenklichkeit müssen zum Zeitpunkt der Zulassung jedoch mindestens Daten über eine Dauer von 6 Monate nach Abschluss der Impfserie vorgelegt werden. Zum Nachweis der Wirksamkeit und Antikörperpersistenz werden klinische Prüfungen durchgeführt, die bis zu 10 Jahre und mehr andauern können. Hier werden den Zulassungsbehörden regelmäßig Zwischenberichte eingereicht, um ggf. über die Notwendigkeit von Auffrischimpfungen entscheiden zu können. Langzeitdaten werden demgemäß z.T. erst nach erfolgter Zulassung nachgereicht.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Impfstoffen muss auch nach der Zulassung weiterhin kontinuierlich evaluiert werden. So haben die Hersteller die Verpflichtung, regelmäßig über alle ihnen gemeldeten auftretenden Nebenwirkungen zu berichten. Diese Berichte enthalten aber auch Angaben zum Auftreten von Impfdurchbrüchen, die auf eine unzureichende Wirksamkeit hinweisen könnten. Für neue und neuartige Impfstoffe können zudem im Rahmen der Zulassung, aber auch nach der Zulassung weitere Studien eingefordert werden, um weitere Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit nach breiter Anwendung zu erhalten oder gezielt spezifische

Nebenwirkungen weiter zu untersuchen. Diese sogenannten Post-Marketing-Studien können als Auflage an die Zulassung gebunden sein oder im Risikomanagementplan festgelegt werden. Damit sind die Hersteller verpflichtet, diese Post-Marketing-Studien durchzuführen. Dies kann jedoch auch außerhalb Deutschlands oder Europas erfolgen. Bezüglich der Aussage in Punkt 10 des Forderungskatalogs, das PEI habe keinen Überblick über verfügbare ‚Nachmarkt‘-Studien, weist das PEI darauf hin, dass diese Aussage insofern irreführend ist, als sie lediglich einen Satz aus einer umfangreichen Antwort des PEI an Herrn Hans U.P. Tolzin wiedergibt.

Für alle Impfstoffe, die nach 2005 im zentralisierten Verfahren europäisch zugelassen wurden und für die eine Post-Marketing-Studie durchgeführt wurde, hat das PEI über die EMA einen Zugriff auf die entsprechenden Daten. Für alle Impfstoffe, die national zugelassen wurden und für die nach 2004 eine Post-Marketing-Studie in Deutschland durchgeführt wurde, hat das PEI alle Daten vorliegen.

Für die Zeiten davor oder für Studien im nicht-europäischen Ausland galt oder gilt eine andere Gesetzeslage; eine vollständige Information der deutschen oder europäischen Behörden war oder ist hier nicht erforderlich.

Die **Forderungen 6 und 7** äußern Besorgnis hinsichtlich der Probandensicherheit:

- *Erfassung aller (!) verfügbarer Gesundheitsparameter*
- *Unabhängiger Ansprechpartner für Probanden*

Dies sind verpflichtende Bestandteile des Designs einer klinischen Studie. Jede klinische Prüfung muss vor ihrem Beginn durch eine Bundesoberbehörde, bei Impfstoffstudien durch das PEI, genehmigt werden. Bei der Genehmigung werden u.a. das Studiendesign inklusive die Endpunkte bewertet. Klinische Prüfungen deren Design den Anschein erweckt, dass Ergebnisse beeinflussbar sein könnten, würden in dieser Form nicht genehmigt werden.

Studienärzte unterliegen wie alle Ärzte dem Ärztekodex und der ethischen Verpflichtung, stets ein unabhängiges berufliches Urteil abzugeben und die höchsten Anforderungen an ihr berufliches Verhalten zu stellen. Der Arzt soll bei der medizinischen Versorgung im besten Interesse des Patienten handeln und im Umgang mit Patienten und Kollegen Ehrlichkeit walten lassen. Darüber hinaus sind bei der klinischen Prüfung auftretende Komplikationen von den Prüfärzten zu bewerten, zu dokumentieren und den zuständigen Behörden bzw. über Datenbanken zu melden. Entsprechende Vorgaben dazu sind gesetzlich geregelt.