

Blogbuster oder die Umkehr des Vorsorgeprinzips

„Blogbuster“ ist der englische Ausdruck für Publikumsrenner, Kassenschlager oder Knüller. In der Medizinwirtschaft werden Produkte als Blockbuster bezeichnet, wenn sie in kurzer Zeit herausragende Umsatzergebnisse erzielen. Einige dieser, unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten, sehr erfolgreichen Mode-Drogen mussten allerdings wenig später wieder vom Markt genommen werden. Nachdem sie erhebliche Schäden ausgelöst hatten: Thalidomid (Contergan®), Rofecoxib (Vioxx®), Diethylstilboestrol (DES), Duogynon (Cumorit® , Primodos®, Cerivastatin (Lipobay®) uva.

*Wenn wirklich nichts schiefgehen kann, wird es trotzdem schiefgehen. If anything simply cannot go wrong, it will anyway.
Murphy's Law*

Zulassungsverfahren von Arzneimittel

Damit sich keine Katastrophen ereignen, unterliegen die Zulassungen von Arzneimittel strengen Prüfungsverfahren. Zunächst wird berichtet, eine Substanz könne nach den Ergebnissen von Tierexperimenten möglicherweise in der Anwendung bei Menschen nützlich sein. Das vielversprechende neue Medikament wird dann an einzelnen und schließlich an einer größeren Personengruppe getestet (Phase II Studie), und schließlich an mehreren tausend Menschen (Phase III Studie). Dabei wird geprüft, ob der vermutete Nutzen tatsächlich nachgewiesen werden kann, und ob das neue Produkt in einem engen Beobachtungszeitraum relativ wenig unerwünschte Nebenwirkungen auslöst. Die Zulassungsbehörden sind verpflichtet, die Qualität dieser Studien zu prüfen. Trotzdem kam es aber bereits in diesen Anfangsstadien manchmal zu Unregelmäßigkeiten. Beispiele:

- Oseltamivir (Tamiflu®): Der Herstellerfirma dieses Grippemittels lagen lange vor der Zulassung Daten vor, die für ein ungünstiges Verhältnis

von Nutzen und Risiken sprachen. Diese Daten wurden jedoch nicht veröffentlicht. [\(Mehr\)](#)

- HPV-Impfstoffe: Phase III Studien wurden hier als „placebo-kontrolliert“ dargestellt. Tatsächlich erhielten Prüf- und Kontrollgruppen aber gleichermaßen die Zusatzstoffe, die für die Auslösung von Nebenwirkungen verantwortlich waren. Die Aussage, dass „Nebenwirkungsrisiken bei Prüf- und Placebo-Gruppe gleich seien“, war daher irreführend. [\(Mehr\)](#)
- Pandemrix©-2009: Die Zulassungsstudien dieses Impfstoffes bezogen sich auf relativ wenige Testpersonen. Die Versicherungen der Gesundheitsbehörden, der Impfstoff sei sorgfältig geprüft worden, erwiesen sich im Nachhinein als falsch. Interne Reports der Herstellerfirma hatten aber offenbar frühzeitig auf Sicherheitsmängel hingewiesen. [\(Mehr\)](#)

Phase III Studien werden wirtschaftlichen und organisatorischen Gründen meist in Länder mit schwachen Gesundheitssystemen und weniger strengen ethischen Standards durchgeführt. Ihnen folgt in der Regel nach Prüfung einer Aufsichtsbehörde in Industrieländern eine Zulassung. Theoretisch müsste dann die Anwendung des neuen Medikamentes durch sorgfältige Phase IV- oder Anwendungs-Studien begleitet werden.

Dies wären zwingend erforderlich, wenn das [Vorsorgeprinzip](#) angewendet würde („Im Zweifel nicht Schaden!“). Wenn noch nicht bekannt ist, ob eine neue Substanz bei vielen Menschen über einen langen Zeitraum zu seltenen Erkrankungen führen könnte, wäre nach Anwendung des Vorsorgeprinzips eine Markteinführung unter strenger wissenschaftlicher Begleitung zulässig. Das ist jedoch meist nicht der Fall.

Die Umkehr des Vorsorgeprinzips

Von den Herstellern wird meist argumentiert, dass das durch die sorgfältige Durchführung von Phase III Studien die Unbedenklichkeit ihres Produktes belegt sei. Denn es seien keine Beweise für gravierende Nebenwirkungen

beobachtet worden. Zugleich habe sich die Vermutung bestätigt, dass die neue Substanz von erheblichem Nutzen sein könnte. Ethisch sei es deshalb nicht gerechtfertigt, der Masse der Bevölkerung das neue Mittel vorzuenthalten. Es sei daher ethisch geboten, das Vorsorgeprinzip umzukehren: „Wenn möglich handeln, um zu nutzen!“

Begleitend wird diese Argumentation der Pharmahersteller durch massive Werbekampagnen für das neue Produkt. Damit wird eine starke Nachfrage erzeugt. Und der öffentliche Druck trägt dann dazu bei, dass die Gesundheitsbehörden meist zügig und bereitwillig Empfehlungen für einen Masseneinsatz aussprechen.



Tigermücke (*Aedes albopictus*) Bild: BNI

Beispiel einer vermeidbaren Katastrophe

2017 endete eine Dengue-Impfkampagne in den Philippinen mit einem Reinfall. Um die Zusammenhänge zu verstehen, muss sind ein paar Informationen zur Dengueinfektion nötig

Dengue

Denguefieber ist eine Viruserkrankung. Die Viren gehören (ähnlich wie Gelbfiebertviren) zur Familie „Flavi“. Sie werden in warmen Klimazonen, durch Aedes-Stechmücken übertragen. Etwa 2,5 Milliarden Menschen leben in Regionen, in denen Dengueviren übertragen werden. In Armutszonen mit mangelhafter Müllbeseitigung verbessern sich die Lebensbedingungen der Verbreitung der Stechmücken. Und so steigen auch die Zahlen der Dengue-Infektionen.

Die Erkrankung verläuft bei einer ersten Infektion oft unbemerkt oder fieberhaft mit Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen. Bei einer wiederholten Infektion kann es jedoch zu schweren Verlaufsformen, ggf. auch mit Todesfolge kommen.

Der Grund liegt in der Existenz von vier Virustypen. Erfolgte die Zweitinfektion mit einem anderen Virustyp als die erste, kann die Körperabwehr durch vorhandene unzureichende Antikörper erheblich gestört werden.

Seit 2010 wird intensiv an der Herstellung von Denguefieber-Impfstoffen geforscht. Dabei ist schwierig, dass ein Dengueimpfstoff gegen alle vier Virustypen gleich gut schützen muss. Andernfalls könnte die Impfung das Risiko für einen komplizierten Krankheitsverlauf erhöhen.

Schwere Verlaufsformen sind bei Dengue selten (0,01%). Also muss die Wahrscheinlichkeit für seltene Nebenwirkungen der Impfung mindestens um den Faktor 100 niedriger liegen. Insbesondere darf eine Impfung, die in sehr großer Menge an sehr große Bevölkerungsgruppen verabreicht wird, nicht

- das spätere Auftreten schwerer Verlaufsformen begünstigen
- so nebenwirkungsreich sein wie die verwandte Gelbfieberimpfung, bei der mit einer schweren impfstoffbedingten Erkrankung pro 200.000 Geimpften

zu rechnen ist. (Thomas 2012)

Dengue-Fieber ist in den betroffenen Ländern ein erhebliches Gesundheitsproblem. Seine Ursachen sind aber überwiegend sozial bedingt:

- schlechte Wohnverhältnisse, insbesondere für Kinder
- mangelhafte Müllentsorgung
- Armut, Fehlernährung
- schwieriger Zugang zu Bildung
- Unruhen oder Krieg ...

Um diese grundlegenden Probleme zu lösen, wären erhebliche gesellschaftliche Veränderungen nötig. Und dafür gibt es, wenn in der Politik „wirtschaftliches Wachstum“ prioritär ist, keine Lobby. Alternativ bietet sich dann die Vermarktung eines Impfstoffes an. Denn die damit verbundenen Aktivitäten sind relativ einfach umsetzbar, und zusätzlich winken den Beteiligten hohe Gewinne.

Das Fiasko in den Philippinen

Informationsquelle: Yasmin 2019

2015 wurde in Mexiko der Impfstoff Denguevaxia erstmals zugelassen. Bereits einen Monat später vereinbarte die philippinische Regierung die Lieferung von drei Millionen Ampullen des Impfstoffes, der an Kinder ab zwei Jahren verimpft werden sollte. Das Impfprogramm begann quasi mit der Zulassung im April 2016. Die Beschaffungskosten für den Impfstoff lagen mit 50 Millionen € höher als alle anderen Impfprogramme: Ein echter Blogbuster.

Bereits wenige Tage nach dem Start gab es ein erstes Todesopfer mit einem möglichen Zusammenhang mit der Impfung, der dann als unwahrscheinlich erachtet wurde. In einem ersten Zwischenbericht wurde später beschrieben, dass das Risiko für zwei- bis fünf-jährige geimpfte Kinder, an einer schweren Dengueinfektion zu erkranken, um den Faktor sieben steige. Auch weitere Untersuchungen zeigten, dass Denguevaxia für Kinder, die zuvor noch nie an Dengue erkrankt waren, möglicherweise gefährlich sei. Das Risiko für Kinder, die noch keine Dengue-Infektion erlebt hatten, werde durch die Impfung um ein vielfaches erhöht. D.h. die durch die Impfung erzeugten Antikörper wirkten sich in diesen Kindern negativ auf eine Infektionsbewältigung aus. Allerdings hatte der Hersteller des Impfstoffes (Sanofi) nur in 10-20% vor einer Impfung untersucht, ob die Kinder bereits eine Dengue-Infektion durchgemacht hatten.

Bis November 2017 wurden über 800.000 Kinder in den Philippinen geimpft. 154 von ihnen waren wegen unterschiedlicher Krankheiten verstorben, mindestens neunzehn davon an einer schweren Dengueinfektion.

Sanofi Pasteur empfahl daraufhin, nur noch Kinder über neun Jahre zu impfen, und nur wenn diese schon einmal eine Dengueinfektion durchgemacht hätten. Erst einen Monat später zog die WHO mit der gleichen Empfehlung nach. Im Dezember 2017 wurde das Impfprogramm auf den Philippinen insgesamt gestoppt.

Es wurde errechnet, dass ab 2018 noch etwa 4.000 geimpfte Kinder mit schweren stationären Dengue-Verläufen rechnen müssen. Im Februar 2019 empfahlen der Senat und das Repräsentantenhaus der Philippinen, den ehemaligen Präsidenten Benigno Aquino, die Gesundheitsministerin Janette Garin und weitere Beamte auf der Grundlage des Antikorruptionsgesetzes anzuklagen. Mitangeklagt ist eine Wissenschaftlerin von Sanofi Pasteur, die klinische Studien geleitet hatte. 30 Eltern von verstorbenen Kinder erstatteten Strafanzeige. Und viele Eltern ließen Ihre Kindern nicht mehr gegen Masern impfen, da sie Impfungen generell mißtrauten. In der Folge kam es dann zu Masernepidemien.

Hätte die Katastrophe abgewendet werden können?

Im Prinzip ja, wenn

- die Verantwortlichen in der Regierung erkannt hätten, dass es sich bei Dengue um ein gesellschaftliches Krankheitssymptom handelt. Hohe Erkrankungszahlen sind ein Zeichen für Armut, sozialer Unruhe niedriger Bildung, und vor allem ungenügender Müll- und Abwasserentsorgung. Um ein Problem wie Dengue zurückzudrängen, wären daher gesamtgesellschaftliche Veränderungen erforderlich. Eine Impfkampagne wäre nur eine von vielen möglichen Maßnahmen. Es würde jedoch nicht darauf vertraut werden, dass das Problem komplett allein durch medizinische Maßnahmen gelöst werden könnte.
- man im Gesundheitswesen die Bekämpfung von Dengue als ein Teil der allgemeinen gesundheitlichen Verbesserung der Lebensbedingungen von Kindern und Jugendlichen gesehen hätte. Es wäre dann nicht um eine willkürlich herausgegriffene Einzelmaßnahmen gegangen, sondern um eine abgestimmte Intervention im Rahmen der Senkung aller Gesundheitsrisiken.
- wenn bei den Phase-drei-Studien überprüft worden wäre, ob die geimpften Kinder bereits eine Denkinfektion durchgemacht hätten oder nicht.
- wenn vor der massenhaften Empfehlung alle Kinder in den Philippinen zu impfen sorgfältige kleinere Phase-vier-Studien durchgeführt worden wären, in denen geimpfte und nicht geimpfte Kinder hinsichtlich ihrer allgemeinen Krankheitsrisiken und Sterblichkeitsrisiko über mindestens drei Jahre verfolgt worden wären.
- wenn sich alle Beteiligten an das Vorsorgeprinzip gehalten, und bereits absehbare Gesundheitsrisiken nicht ignoriert, sondern ernst genommen hätten. In diesem Fall wäre man sehr langsam sorgfältig und schrittweise vorgegangen.

„We believe that in the absence of manifest danger, all-out action was a mistake. Beforehand ... and ... after the decision. ... the thing that was needed was a day around the table brainstorming Murphy's Law: ,If anything can go wrong it will!‘

When decisions are based on very limited scientific data, the Ministry should establish key points at which the program should be re-evaluated.“ Amerikanische Regierungskommission nach dem Desaster einer Impfkampagne 1977 (Neustadt 1978)

Mehr

- [Vorsorgeprinzip](#)

Literatur / Link

- Dengue-Fieber: www.gesundes-reisen.eu – 18.09.2018
- Neustadt RE: The Swine Flu affair, University Press of the Pacific. Comment: Jacoby MG: The Swine Flu Affair: Decision-Making on a Slippery Disease, BMJ 2005 Nov 26; 331(7527): 1276.
- Thomas RE et al.: The safety of Yellow Fever Vaccine 17D in children, pregnant women, HIV+-individuals and older persons: systematic review. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2012, 86(2):359-372 ; Thomas RE et al. Active and passive surveillance of yellow fever vaccine 17D or 17DD-associated serious adverse events: systematic review. Vaccine 2011; 29: 4544-55.
- Yasmin S, Mukerjee M: [How the World's First Dengue Vaccination Drive Ended in Disaster. Is a runaway immune reaction making a dengue vaccine dangerous? Scientific American 01.04.2019](#)