

Impfung (allgemein)

Inhalt

- Nicht-spezifische Effekte des Impfens
- Impfpflicht
- Impfmüdigkeit oder -wachheit?
- Adjuvantien, die kleinen Geheimnisse des Impfens
- Bin ich ein Impfmuffel?

letzte Aktualisierung: 28.05.2019



Bild: Jäger 2019

Nicht-spezifische Effekte des Impfens

Deutsche Hebammen Zeitschrift 71(5)68-74:

Zusammenfassung

Alle medizinische Interventionen und Behandlungen wirken spezifisch und zugleich nicht-spezifisch.

Auch Impfungen lösen nicht nur die beabsichtigten spezifischen Wirkungen aus. Sondern ebenso schwache, diffuse, nicht-spezifische Folgeerscheinungen. Ihre spezifische Wirkungen entstehen aus punkt-genauen (oder besser rezeptor-genauen) Treffern. Nicht-spezifische Effekte ergeben sich aus Wechselwirkungen mit vielen anderen Einflussfaktoren. Entweder betreffen sie nur ein Teilsystem oder auch den ganzen Organismus.

Je nach Abmischung aller Wirkungsarten überwiegt bei Medikamenten der Nutzen gegenüber den Risiken. Bei Impfstoffen spielt dabei nicht nur die Zusammensetzung des Produktes eine Rolle, sondern auch der geeignete Impfzeitpunkt, z.B. bei unreifem oder reifem Immunsystem des Kindes.

Die spezifischen Impfwirkungen und die ggf. kurzfristig auftretenden Nebenwirkungen werden in Studien mit gesunden Testpersonen beobachtet. Nicht spezifische Wirkungen bei geimpften und nicht-geimpften Personen erfordern

Langzeitbeobachtungen, die z.B. bei Kindern die Entwicklung, die Krankheitshäufigkeit und -schwere und die Sterblichkeit vergleichend beobachten. Solche Untersuchungen wurden in Afrika durchgeführt und mehrfach veröffentlicht. Sie bilden die Grundlage eines Übersichtsartikels in der Deutschen Hebammenzeitschrift.

Vollständiger Artikel

Unspezifische Impfwirkungen

wurden erstmals im Rahmen afrikanischer Langzeitstudien beobachtet. Bei Lebendimpfungen (Masern-Mumps-Röteln/MMR und Tuberkulose beziehungsweise Bacillus Calmette-Guérin/BCG) zeigte sich in verschiedenen Studien ein konsistenter und deutlicher Trend einer positiven Auswirkung auf die Lebenserwartung, der nicht durch den erwarteten spezifischen Impfeffekt erklärt werden konnte. Bei den Totimpfstoffen (Diphtherie-Tetanus-Polio-Impfung/DTP) dagegen fiel dieser Effekt deutlich negativ aus (Yung 2016; Higgins 2016; Kandasamy 2016; Aaby 2016; Benn 2018).

Nach

der Einführung flächendeckender DTP-Impfungen in Guinea-Bissau 1981 wurde dort die Gelegenheit beim Schopf gegriffen, ein »natürliches Experiment« zu beobachten. Die Gruppe regelhaft geimpfter Kinder wurde verglichen mit Kindern, die aus unterschiedlichen Gründen nicht an den geplanten Impfterminen teilnahmen. Die Kinder, die nicht geimpft wurden, wiesen vor dem geplanten Impfzeitpunkt ein geringeres Gewicht auf als Kinder, die anschließend an dem Programm teilnahmen. Trotz ihres offensichtlich schlechteren Gesundheitszustandes und obwohl sie gegen drei Infektionskrankheiten (DTP) nicht geschützt wurden, lag die Mortalitätsrate bei den Nichtgeimpften deutlich

niedriger. Dieser Effekt war bei Mädchen besonders ausgeprägt (Mogensen 2017; Aaby 2018).

Trainingseffekt?

Zur

Erklärung des beobachteten Phänomens werden günstige Trainingseffekte diskutiert, die bei Lebendimpfungen auftreten können. Und nachteilige Auswirkungen bei frühzeitig verabreichten Totimpfstoffen durch Störungen der

Funktion des noch unreifen, frühkindlichen Immunsystems. Die Interaktion zwischen dem Zentralnervensystem (ZNS) und dem Immunsystem wird erst seit wenigen Jahren erforscht. Es zeigt sich dabei immer deutlicher, dass ZNS, Immunsystem, Darm und Mikrobiom in einem unüberschaubar komplexen, eigendynamischen und stör anfälligen System verwoben sind (Kipnis 2016).

Jede

Intervention in ein System kann – in unterschiedlicher Abmischung und Stärke –

mit spezifischen Effekten verbunden sein und zugleich mit Wirkungen, die Zellen

außerhalb des Zielorgans oder auch den ganzen Organismus einbeziehen.

Bei

Kopfschmerzen beispielsweise hilft eine Tablette mit Acetylsalicylsäure (ASS).

Die spezifische Wirkung besteht dann unter anderem in der Hemmung der Prostaglandin-Synthese, was einen schmerzlindernden, fiebersenkenden oder entzündungshemmenden Effekt mit sich bringt. Eine in anderen Zusammenhängen günstige spezifische Wirkung von ASS betrifft das Gerinnungssystem. Je nachdem,

welchen Fokus die ASS-Einnahme hat, wäre das die Wirkung und das andere

eine –
möglicherweise sogar beabsichtigte – Nebenwirkung. Unerwünscht wäre die
Reizung
der Magenschleimhaut durch ASS. Haben PatientInnen mehrmals erfahren, wie
ASS
Kopfschmerzen lindern kann, wurde ihr Hirnstoffwechsel so konditioniert,
dass
auch die Einnahme einer identisch aussehenden Tablette helfen würde, selbst
wenn sie keinen Wirkstoff enthielte (Benedetti 2013, 2014, 2016, 2018). Ein
täuschender Systemeffekt (Placebo) kann durch andere nicht spezifisch
wirkende
chemische Substanzen – Kaffee zur Stimulierung und Nikotin zur Beruhigung
der
Körperzellen – verstärkt werden.

Impfungen
werden – außer in Studien wie in Guinea-Buissau – nur hinsichtlich ihrer
spezifischen Auswirkungen auf bestimmte Infektionen untersucht, nicht aber
hinsichtlich der Gesamtmorbidität und -mortalität. Daher war bisher
unbekannt,
welche un-spezifischen – positiven oder negativen – Wirkungen von ihnen
ausgehen.

Spezifische
Impfwirkungen

Impfungen
präsentieren dem Immunsystem abgeschwächte oder tote Infektionserreger oder
Erregerbestandteile, sogenannte Antigene. Das komplexe eigendynamische
Immunsystem antwortet auf die vermeintliche Infektion und stellt
spezifische
Antikörper her, die genau zu den Antigenen passen. Idealerweise lernt das
Immunsystem durch die Impfung und baut einen starken Schutz gegen eine
künftige
Infektion auf. Oder es sorgt, falls es dennoch zu einer Infektion kommen

sollte, für einen milderen Krankheitsverlauf.

Der

spezifische Effekt einer Impfung wird beschrieben als Zahl der Personen, die geimpft werden müssen, damit ein infektionsbedingter Krankheitsfall verhindert

wird (sogenannte number needed to treat/to vaccinate: $NNV = 1/\text{Inzidenz}$).

Eine

NNV von 50 würde bedeuten, dass 50 PatientInnen geimpft werden müssen, damit

ein Schadensereignis vermieden werden kann. Einfacher zu bestimmen, aber weniger aussagekräftig, sind Messungen von Surrogat-Markern der Wirksamkeit,

beispielsweise die Antikörper-Produktion bei gesunden Testpersonen, oder ein

selteneres Auftreten von Krankheitsvorstufen. Die so gewonnenen Ergebnisse bewerten den Schutzeffekt zu hoch. Denn ernste Krankheitsfolgen betreffen meist

ältere oder immunsystem-beeinträchtigte Personen. Und deren Immunantwort auf

eine Impfung fällt schwächer aus. Auch die Rückschlüsse von Tierversuchsergebnissen auf Impferfolge bei Menschen sind häufig unzuverlässig

(Cohen 2018).

Unspezifische
Impfwirkungen

Neben

den Antigenen, die die nützliche Immunreaktion auslösen sollen, können Impfstoffe in unterschiedlicher Menge weitere Substanzen wie Lösungsmittel, Inaktivierungs-Stoffe (unter anderem Formaldehyd), Verunreinigungen der Herstellung (unter anderem Spuren von Metallen oder Hühnereiweiß), Konservierungsmittel, Antibiotika, Stabilisatoren und Zusatzstoffe

(Adjuvantien) enthalten. Alle genannten Bestandteile können gewünschte, unerwünschte und andere indirekte Wirkungen und Nebenwirkungen auslösen, die sich auf den ganzen Organismus beziehen.

Vier

Typen: Allergische Reaktionen

Jede

Stimulation des Immunsystems kann auch allergische Reaktionen auslösen, die in vier Typen eingeteilt werden:

Beim Typ I handelt es sich um eine

Hypersensibilitäts-Reaktion, die durch IgE-Antikörper ausgelöst wird. Sie setzt

sofort ein. Unmittelbar oder innerhalb von 20 Minuten erweitern sich die Blutgefäße (Angioödem), es verengen sich die Atemwege bis zum Vollbild eines

anaphylaktischen Schocks.

Bei Typ II, der zytotoxischen Hypersensibilitäts-Reaktion,

lagern sich IgG-Antikörper an Zellen an, die dann von eigenen Immunzellen als

feindlich erkannt werden. Im Ergebnis kommt es bei Impfungen sehr selten zu Inflammation, Gewebsdefekt und Auflösung von Zellen (Beispiel: hämolytische Anämien).

Der Typ III, eine Antigen-Antikörper-Komplex-medierte

Überempfindlichkeit, kommt häufiger vor als andere Typen. Dabei handelt es sich

um eine Überempfindlichkeitsreaktion als Folge von Immunkomplexen, die aus dem injizierten Antigen und bereits vorhandenen spezifischen Antikörpern gebildet werden. Bei dieser sogenannten Arthus-Reaktion wird die Immunkaskade aktiviert, unter anderem das sogenannte Komplementsystem, dessen Proteine sich auch auf die Durchlässigkeit der Gefäße auswirken. Das Reaktionsmaximum liegt bei 4 bis 10 Stunden. Oft bildet sich ein hämorrhagisches Ödem, das sich nach 48 Stunden zurückgebildet.

Der Typ IV wird durch Zellen vermittelt, tritt erst nach einer Latenzperiode von 48 bis 72 Stunden auf und verursacht zelluläre Gewebeschäden. Er kann auftreten, wenn das injizierte Eiweiß Ähnlichkeiten mit körpereigenen Proteinen aufweist und es zu Wechselwirkungen mit anderen genetischen, epigenetischen oder krankheitsbedingten Faktoren kommt. So triggerte der Influenza-Impfstoff Pandemrix™ 2009 bei etwa jedem 10.000. geimpften Menschen eine Autoimmunerkrankung, bei der Hypocretin-Rezeptoren tragende Zellen im Schlaf- beziehungsweise Wach-Zentrum des Gehirns abstarben, was dann zum Krankheitsbild der Narkolepsie führte (Liblau 2018; Saranen 2018).

Adjuvantien
als Risiko

Adjuvantien können Metallmoleküle (meist Aluminium), Liposome (Fett-Protein-Nucleinsäure-Gemische), andere Moleküle oder Nanopartikel sein, an deren Oberflächen Antigenpartikel absorbiert werden (Wen 2016; Lee 2016;

Schmidt 2016). Andere gentechnologisch hergestellte Adjuvantien passen punktgenau zu spezifischen Rezeptoren immunologischer Zielzellen, unter anderem zu einer Gruppe von Rezeptoren (Toll like Receptor – TLR), die immunologische Kaskaden auslösen. Diese unspezifischen Alarmierungen des Immunsystems verbessern die spezifische Reaktion auf das präsentierte Antigen (Reed 2013; Leroux-Roels 2010; Bradford 2015; Lei 2019; Hayad 2019).

Ein

Lebendimpfstoff wird vom Immunsystem meist sehr gut als eine potenzielle Bedrohung erkannt. Die Reaktion ist bei einem Totimpfstoff weniger ausgeprägt und ein gentechnologisch hergestellter Mini-Anteil eines Virus würde vom Immunsystem allein nicht mehr wahrgenommen werden. Deshalb werden modernen Impfstoffen die Adjuvantien hinzugefügt: Sie sparen Antigene ein, und die Immunantwort gestaltet sich effektiver. Funktionell wirken Adjuvantien direkt oder indirekt auf Zelltypen, die anderen Zellen des Immunsystems eingefangene Antigene präsentieren (unter anderem Sternzellen oder dendritische Zellen). Dort werden Adjuvantien als molekulare Muster wahrgenommen, die üblicherweise entweder mit einer Invasion von Krankheitserregern oder einer Schädigung körpereigener Zellen einhergehen (PAMP – erregers-assozierte molekulare Muster; DAMP – schadens-assozierte molekulare Muster). PAMP-artige Adjuvantien wirken direkt auf das System »Toll-like-Rezeptor«, den Alarmkopf des Immunsystems, und beeinflussen damit die antigenpräsentierenden Zellen direkt. Sie beeinflussen Stärke, Potenz, Geschwindigkeit, Dauer, Verzerrung, Breite und Umfang der adaptiven Immunität.

Adjuvantien

vom Typ DAMP fördern eine lokale Entzündung: Infiltration von Immunzellen, Präsentation von Antigenen und die Reifung von Effektorzellen. Diese Klasse von Hilfsstoffen umfasst Metallsalze, Öl-Emulsionen, Nanopartikel oder Kolloide mit komplexen, vielgestaltigen Strukturen. Die Innovation adjuvanter Technologien entwickelt sich rasant durch das schnell wachsende Wissen in der Immunologie, Systembiologie und der Materialwissenschaften.

Die Anforderungen an Qualität, Standardisierung und Sicherheit sind bei den industriell betriebenen Adjuvantien-Entwicklungen nicht einfach. Denn die Unternehmen publizieren nur das, von dem sie glauben, dass es die Öffentlichkeit wissen dürfe, ohne dass KonkurrentInnen daraus einen Vorteil ziehen könnten (Restoring invisible & abandoned Trials/RIAT: <https://restoringtrials.org/riat-studies>).

Etwa 5 bis 10 % der Menschen leiden an Autoimmunkrankheiten. Die Zahl der Betroffenen steigt. Die Gabe von Adjuvantien, die ein vielleicht ohnehin übererregtes Immunsystem »wachrütteln« sollen, erhöht zwangsläufig auch das Risiko für Fehlreaktionen des Immunsystems. Diese werden dann oft nicht erkannt, weil sie nur selten massiv und meist zeitverzögert auftreten, oft im Rahmen komplexer, eigendynamischer Wechselwirkungen mit unüberschaubar vielen anderen Faktoren (Frattarelli 2005; De Luca 2019).

Nutzen
der Schutzvermutung

Das

Impfverhalten hängt nicht nur von objektiven Kriterien wie dem individuellen

Risiko und der vermuteten Schutzwirkung ab, sondern vom Glauben an die Sache,

der durch viele unterschiedliche Umwelteinflüsse beeinflusst wird (Coelho 2009). Die Vermutung eines Schutzes ergibt sich aus dem Erleben einer ärztlichen Handlung mit einem einprägsamen, schmerzhaften Ritual, das sich unabhängig vom Vorhandensein eines Inhaltsstoffes – im Idealfall beruhigend –

auf den gesamten Menschen auswirkt (Benedetti 2018). Dieser Effekt wurde belegt

bei Wirkungen von Einstichen außerhalb definierter Akupunkturpunkte – also ohne

spezifischen Akupunktoreffekt (Gerac-Studien 2007). Die durch das einprägsame

Ritual ausgelöste Aktivierung des Belohnungssystems des Gehirns verbessert die

Qualität der Immunabwehr in der Peripherie (Frost 2016). Typische Systemeffekte

folgen der bewussten Anteilnahme, Fürsorge, Mitgefühl, Engagement, Kompetenz,

Kommunikation, Empathie, Liebe, Qualität von Beziehung (Chadwick 2015, Loxterkamp 2015). Im Gegensatz dazu täuscht die Verwendung von Placebos und Pseudoplacebos die PatientInnen. Der gleiche unspezifische Effekt ist aber

auch

durch wirksame »offene« – nicht-täuschende – Anwendung möglich (Carvalho 2016).

Die

Pharmaindustrie selbst wirbt mit psychologischen, unspezifischen Effekten, wenn

eine spezifische Influenza-Impfung als »Grippe«-Impfung dargestellt wird, oder

ein Cholera-Impfstoff deshalb nütze, weil er indirekt gegen andere Durchfallerreger wirke, oder eine Impfung gegen eine extrem seltene Erkrankung

in Asien (JBE) sinnvoll sei für Reisende, die »maximale Sicherheit wünschten«.

Die
Entscheidung treffen

Aktiv

geimpft werden gesunde Personen. Das Vorsorgeprinzip »Zuerst nicht schaden!«

ist deshalb beim Impfen von besonderer Bedeutung. Die Wahrscheinlichkeit des

Nutzens muss deutlich höher sein als das Risiko eines Impfschadens. Das ist bei

der Verhinderung der Röteln-Embryopathie durch eine MMR-Impfung eindeutig der

Fall. Bei anderen Impfentscheidungen wird das Vorsorgeprinzip umgekehrt, da es

ethisch nicht vertretbar sei, auf eine vermutlich nützliche Intervention zu verzichten, solange keine ernstesten Nebenwirkungen zweifelsfrei nachgewiesen wurden (Cohen 2017).

Umfassend

aufklären – informiert entscheiden

Für

eine rationale Nutzen-Risikoabwägung bei Impfungen muss die Gefahr der Entstehung einer folgeschweren Infektionserkrankung höher eingeschätzt werden

als das Risiko kurzfristiger allergischer Reaktionen oder seltener Autoimmunstörungen, die sich langsam entwickeln. PatientInnen müssen über diese

Vor- und Nachteile umfassend aufgeklärt werden (ohne Placebo-Täuschungen).

Sie

müssen auch erfahren, in welchen Bereichen WissenschaftlerInnen zu unterschiedlichen Auffassungen kommen.

Wenn

eine Infektion aufgrund erfolgreicher Impfpraxis nicht mehr vorkommt, müssen

die geringen Risiken, die mit einer Impfung verbunden sind, größer bewertet sein als das Risiko zu erkranken. In Deutschland gilt das für die Diphtherie

und in Brasilien für das Gelbfieber in einigen Regionen (Codec 2007). In solchen Fällen müssen die Betroffenen besonders deutlich über das Risiko eines

unerwünschten Impfstoffereignisses, das Risiko eines Ausbruchs und die Wahrscheinlichkeit der Schutzwirkung für die Bevölkerung aufgeklärt werden.

Langzeit-Beobachtungsstudien

notwendig

Die

unspezifischen Wirkungen des Impfens wurden bisher deshalb übersehen, weil durch Impfstoffstudien spezifische Effekte gemessen werden sollen. Die unspezifischen Auswirkungen galten deshalb bisher als Hintergrundrauschen, das

die Messungen stört und daher durch das Studiendesign herausgefiltert werden

sollte. Die beiden Zulassungsstudien der Schweinegrippeimpfung 2009 beispielsweise beruhten auf 721 beziehungsweise auf 2.768 Erwachsenen.

Geimpft

wurden anschließend über 61 Millionen Personen, Kinder eingeschlossen (Halabi

2017). Unerwünschte Ereignisse, die nach solchen Vermarktungen auftreten, müssen dann unsystematisch als spontane Meldungen gezählt werden.

Es

wird daher gefordert, die Vermarktung neuer Impfstoffe mit sorgfältigen Langzeit-Beobachtungsstudien zu begleiten, und es wäre sinnvoll, dass im Falle

von Schäden die Firmen haften und nicht der Staat (Mastroianni 2007).

Vor

dem Hintergrund, dass DTP-Impfungen mit nachteiligen unspezifischen Auswirkungen auf die Gesundheit der Geimpften verbunden sein können, müssen unspezifische Folgen des Impfens systematisch erforscht werden. So könnte beispielsweise geprüft werden, ob die Impfung möglicherweise in einer zu frühen

Phase der Reifung des Immunsystems erfolgte, und ob der Effekt bei späterem Impfen nicht mehr messbar wäre.

Das

gleiche gilt für Impfungen, die in der Schwangerschaft angeboten werden, wie

die Influenza-Impfung (Jäger 2018). In verschiedenen Tiermodellen wurde nachgewiesen, dass eine Aktivierung des Immunsystems bei Schwangeren, insbesondere ohne eindeutig auslösendes Pathogen, zu neuropsychiatrischen Krankheitsbildern bei den Neugeborenen führen kann. Die Aktivierung des Immunsystems wirkt entweder direkt auf genetische Strukturen oder indirekt über

epigenetische Einflüsse. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt bei mütterlichen Autoimmunerkrankungen, Allergien, Asthma, akutem Stress und der

Konfrontation mit erhöhten Schadstoffkonzentrationen in der Luft. All diese Einflussfaktoren erhöhen die Risiken für Autoimmunstörungen und neuropsychiatrische Störungen. Immunstimulationen sollten deshalb während der

Schwangerschaft vermieden werden (Estes 2017).

Nach

Markteinführung neuer Impfungen sind also systematische Langzeitbeobachtungen

nötig. Da auch Schwangere geimpft werden, müssten solche Studien nach der Geburt beginnen und mindestens zwölf Monate andauern (Nolte 2018). Die üblichen

Studien-Verfahren sind dazu nicht geeignet, da sie spezifische Effekte beobachten wollen, und daher unspezifische Effekte als Störfaktoren aussondern.

Studiendesigns müssten so angepasst werden, dass alle gesundheitlichen

Einflüsse auf eine zu untersuchende Zielgruppe erfasst werden (Relton 2010; Pate 2016).

Literatur

- Aaby
P et al.: Evidence of Increase in Mortality After the Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine to Children Aged 6-35 Months in Guinea-Bissau: A Time for Reflection? *Front in Pub Health* 2018. 6:79ff. www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2018.00079/full
- Benedetti
F et al.: How do placebos work? *Eur J Psychotraumatol* 2018. 9(Suppl 3): 1533370.
- Benedetti
F.: Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev* 2013. 93(3):1207-46
- Benedetti
F.: Placebo Effects: From the Neurobiological Paradigm to Translational Implications. *Neuron* 2014, 84(3):p623–637, 5
- Benedetti
F: Placebo and the New Physiology of the Doctor-Patient Relationship. *Phys Rev* 2013, 93(3):1207-46
- Benedetti
F: Teaching neurons to respond to placebos *J Physiol*. 2016 ; 594(19): 5647–5660 – Video-Vortrag 2016
- Benn
CS. Non-specific effects of vaccination in Denmark. *Ugeskr Laeger* 2018. 180(44)
- Bradford
et al.: Polyionic vaccine adjuvants: another look at aluminum salts and polyelectrolytes *Clin Exp Vaccine Res* 2015. 4: 23–45
- Carvalho
C et al.: Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a

- randomized
controlled trial. *Pain*: December 2016. 157(12): 2766–2772
- Chadwick
R: Compassion: hard to define, impossible to mandate. *BMJ* 2015.
351:h33991
 - Codec
CT et al.: Vaccinating in disease-free regions: a vaccine model with
application to yellow fever. *J R Soc Interface* 2007. 4(17): 1119–1125
 - Coelho
F et al.: Dynamic Modeling of Vaccinating Behavior as a Function of
Individual
Beliefs, *PLoS Computational Biology* 2009
 - Cohen
D: Oxford vaccine study highlights pick and mix approach to preclinical
research. *BMJ* 2018. (Clinical research ed.). 360, j5845.
www.bmj.com/content/bmj/suppl/2018/01/09/bmj.j5845.DC1/cohd151217.wv1.pdf
 - Cohen
J: Zika rewrites maternal immunization ethics. *Science* 2017.
357(6348):241-2
 - De
Bree et al.: Non-specific effects of vaccines: Current evidence and
potential
implications. In: *Seminars in immunology* 2018. 39, S. 35–43
 - De
Luca F et al.: The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.*
2019. 195(1):74-85
 - Estes
ML et al.: Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric
disorders. *Science* 2017. 353(6301):772-7.
<http://science.sciencemag.org/content/353/6301/772.long>
 - Frattarelli
D: Adverse drug reactions and avalanches: Life at the edge of chaos. *J
Clin Pharmacol* 2005. 45:866-871
 - Frost
E et al.: The brain's reward circuitry regulates immunity. *Nature
Medicine* 2016. 22(8):835-6
 - Halabi
S et al.: Legal Complexities of Global Vaccine Compensation Systems.

JAMA

2017. 317(18):1912

- Hayat
G et al.: Nanovaccine: A novel approach in immunization. Journal of cellular physiology 2019. 11.01.2019, doi 10.1102 / jcp.28120
- Higgins
J et al.: Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. BMJ 2016. 355, i5170.
www.bmj.com/content/355/bmj.i5170
- Jäger H: Grippeimpfung in der Schwangerschaft. DHZ 2013. 9:42–46
- Jäger H: Schwangere gegen »Grippe« impfen? DHZ 2019. 71(1):48–52
- Kandasamy
R et al.: Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. BMJ 2016. 355, i5225.
www.bmj.com/content/355/bmj.i5225
- Kipnis
J: Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system. Science 2016. 353(6301) 766-71
- Lee
M: Current status of synthetic hemozoin adjuvant: A preliminary safety evaluation. Vaccine 2016. 34 2055–2061
- Lei
Y et al.: Application of built-in adjuvants for epitope-based vaccines. Peer J 2019. 6: e6185.
- Leroux-Roels
G: Unmet needs in modern vaccinology adjuvants to improve the immune response 2010. Vaccine 2010. 28S:C25-C36
- Liblau
RS (): Put to sleep by immune cells. Nature 2018. 562(7725):46-48
- Loxterham
D: relationships – the water that doctors breathe, BMJ 2015, 351:h4185
- Mastroianni

A et al : Legal Complexities of Global Vaccine Compensation Systems, JAMA 2017, 317(18):1911-1912

- Mogensen
SW et al.: The Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis and Oral Polio Vaccine Among Young Infants in an Urban African Community: A Natural Experiment. *Ebio* 2017. 17:192-198
- Nolte SH: Impfen im Spannungsfeld zwischen Zielerkrankungen und den spezifischen Auswirkungen auf die allgemeine Gesundheit. *Päd Praxis* 2018. 90:1-7
- Peng
H: Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. *Hum Vaccin Immunother* 2015. 11(2): 477–488
- Reed
SG: Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nature Medici* 2013. 19(2) 1597-1608
- Relton
C et al.: Rethinking pragmatic randomised controlled trials: introducing the »cohort multiple randomised controlled trial“ design. *BMJ* 2010. 340:963-967
- Restoring
invisible & abandoned Trials (RIAT): Untersuchte Studien:
<https://restoringtrials.org/riat-studies>
- Sarkanen
T et al.: Narcolepsy Associated with Pandemrix Vaccine. *Current Neurology and Neuroscience Reports. Curr Neurol Neurosci Rep* 2018. 18: 43
- Schmidt
ST et al.: Liposome-Based Adjuvants for Subunit Vaccines: Formulation Strategies for Subunit Antigens and Immunostimulators. *Pharmaceutics* 2016. 8, 7
- Schulte-Uebbing C: Aluminium als endokriner Disruptor und mögliche (Teil-)Ursache des hormonabhängigen Mamma Ca. *Gyn* 2017. 1
- Shah
R et al.: The impact of size on particulate vaccine adjuvant. *Nanomedicine*

2014. 9(17): 2671–2681

- Shaw
C et al.: Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? *Immunotherapy* 2014. 6 (10) 1055–1071
- Shaw
C: Aluminum as a CNS and Immune System Toxin Across the Life Span. *Adv Exp Med Biol* 2018. 1091:53–83
- Watad
A et al.: The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol* 2018. 37(2):483–493
- Wen
Y et al.: Alum: an old dog with new tricks. *Emerging Microbes and Infections* 2016. 5, e25
- Yung
CF: Non-specific effects of childhood vaccines. *BMJ* 2016. (Clinical research ed.) 355, i5434. www.bmj.com/content/355/bmj.i5434

Impfpflicht

EBM-Netzwerk zur Impfpflicht (02.05.2019)

“Das EBM-Netzwerk fordert differenzierte Bewertung von Impfungen und evidenzbasierte Entscheidungshilfen: ... Es gibt Impfungen, deren Nutzen unbestritten ist, die Kinderlähmung- und Pockenimpfungen zählen dazu. Daneben gibt es Impfungen mit unklarem Nutzen. Etwa gegen seltene Erreger von Hirnhautentzündung (Meningokokken). Auch wurden – u. a. durch die WHO – sehr umstrittene Impfungen, wie gegen die Schweinegrippe, empfohlen.

Die Impfpläne sind im Ländervergleich sehr unterschiedlich. So wird beispielsweise in der Schweiz die Windpocken-Impfung nur für 11-15-Jährige empfohlen. Für viele Impfempfehlungen bleiben offene Fragen, die erst durch langfristige Beobachtungen und gute Studien geklärt werden können. Unerwünschte Nebenwirkungen von Impfungen sollten ebenfalls differenziert analysiert und bestehende Unsicherheiten offengelegt werden. Bei spezifischen Impfverfahren sind im Gegensatz zu anderen Eingriffen an gesunden Menschen, wie etwa den Früherkennungsmaßnahmen, auch die Auswirkungen auf das Erkrankungsrisiko anderer Menschen zu berücksichtigen. Gemeinschaftsschutz ist daher ein relevanter Faktor bei der Bewertung von Impfstoffen.

Das Patientenrechtegesetz sichert den Bürgern Aufklärung und informiertes Entscheiden zu. Eine ausnahmslose Impfpflicht steht den legitimierten Ansprüchen der Bevölkerung auf informierte Entscheidungen entgegen.

Das EbM-Netzwerk fordert daher die Bereitstellung von Entscheidungshilfen, die als Grundlage für informierte Entscheidungen eingesetzt werden können. Wir empfehlen differenziert zu jeder einzelnen Impfung aufzuklären. Dies schließt die Offenlegung von Unsicherheiten und ungeklärten Fragen mit ein. Eine ehrliche Aufklärung der Ärzteschaft und der Bevölkerung könnte langfristig das Vertrauen in das Medizinsystem stärken und die Impfbereitschaft für sinnvolle Impfungen erhöhen.

Maßnahmen zu einer Verbesserung der Impfraten sind derzeit bei Weitem nicht ausgeschöpft. Von Zwangsmaßnahmen sollte in einem aufgeklärten demokratischen System Abstand genommen werden.“

Link:

- www.ebm-netzwerk.de/pdf/stellungnahmen/stn-impfen-20190502.pdf

Impfmüdigkeit oder -wachheit?

Im Deutschen Ärzteblatt erklärten eine Professorin für Gesundheits-Kommunikation, ein Kabarettist und eine Redakteurin, wie „Impf-Müdigkeit“ bekämpft werden kann. (DÄB 15.03.2019) Was könnten sie mit diesem Kunstwort meinen? Das Auftreten von Müdigkeit nach Impfungen? Oder eher das Verhalten der „20 % der Bevölkerung, die Impfungen unentschlossen gegenüberstehen oder unsicher sind“. Aber sind solche Widerspenstigen wirklich müde oder nicht manchmal auch hellwach?

Warum schreiben die Autor*innen pauschal von „Impfungen“? So als gäbe es bei diesen Medizinprodukten keine Unterschiede wie bei Arzneimitteln oder chirurgischen Eingriffen.

Zum Beispiel scheinen sich Lebend- und Totimpfstoffe, je nach Lebensalter ihrer Verabreichung, nicht-spezifisch unterschiedlich auszuwirken: In mehreren Studien eines Forschungsprojektes in Afrika zeigten sich über einen Zeitraum von drei Jahrzehnten positive Auswirkungen auf die Lebenserwartung, die nicht allein durch den erwarteten (spezifischen) Impfeffekt erklärt werden konnten. Bei Totimpfstoffen waren die Auswirkungen dagegen deutlich negativ, insbesondere bei Mädchen (Higgins 2016; Kandasamy 2016; Aaby 2018; Benn 2018).

Wäre es nicht an der Zeit über solche Zusammenhänge nachzudenken? Zum Beispiel über die Zusammensetzung bestimmter Impfstoffe und über geeignete Impfzeitpunkte:

Vortrag Christine Stabell Benn, Tedx Aarhus 06.10.2018: How vaccines train the immune system in ways no one expected
[https://tedxaarhus.com/2018-event/#iLightbox\[64ccdb7b9a811f4fd8f\]](https://tedxaarhus.com/2018-event/#iLightbox[64ccdb7b9a811f4fd8f])
/0

Konsument*innen sollen nicht denken. Sie sollen tun.

Deshalb ist es den Autor*innen des DÄB-Artikels so wichtig auf jede mögliche Frage eine handlungswirksame Antwort zu finden. Damit das gelingt, schreiben die Autor*innen, müsse man einen guten Einstieg finden, Empathie und Glaubwürdigkeit vermitteln, Bedenken adressieren, Krankheitsrisiken verdeutlichen, die Impf-Schutzwirkung betonen und starke persönliche Empfehlungen auszusprechen. Zu Personen, die sich trotzdem nicht entscheiden könnten, solle der Kontakt offen gehalten werden. Man solle über die Mythen der Nachteile des Impfens aufklären und nicht einfach widersprechen, und die unterschiedlichen wissenschaftsfernen Miss-Interpretationen, Fake-News und Konspirationstheorien der Impf-Gegner souverän entlarven.

Die Wortwahl dieses DÄB-Artikels strahlt Glaubenskraft und Sendungsbewusstsein aus. Beides wird symbolisiert durch den Button „Ich bin geimpft!“, der an jedem Kittel getragen werden könnte. Zusätzlich wird eine Impfpflicht gefordert. Das würde den künftigen Aufklärungsaufwand sicher drastisch kürzen.

Menschen, die kritisch nachfragen oder für sich selbst entscheiden wollen, müssen den Autor*innen entweder als dumm oder uniformiert erscheinen, oder sie gelten als gefährliche Gegner oder verblendete Anhänger von Verschwörungstheorien.

Fragen machen das Wesen der Wissenschaft aus

Dem Marketing und den Religionen sind die wahren Antworten wichtiger. Wird in der Wissenschaft das Fragen geringgeschätzt und die Antworten überhöht, verarmt der intellektuelle Diskurs. Übrig bleibt dann eine akademisch-korrekte Orthodoxie, die gegen „die Heiden“ zu Felde zieht. Wer in einem

solchen Klima dann noch wagt, außerhalb des Mainstreams zu denken, riskiert es, ausgegrenzt zu werden.

Evidence- oder Eminenz-basiert?

Der Untertitel des Ärztblatt-Artikels verspricht Gesundheitsinformationen, die auf nachprüfbarer Evidenz beruhen. Dazu zählen, z.B. nach dem Discern-Instrument:

- „Ausgeglichene und unvoreingenommene Darstellung von Informationen“
- „Auflistung zusätzliche Informationsquellen“
- „Verweis auf Unsicherheitsfaktoren“
- „Verdeutlichung gleichermaßen von Vorteilen und Risiken“
- „Aufzeigen von mehr als einer Behandlungsoption“

1. Alternativ hätten sich die Autor*innen an den „Entscheidungshilfen für Patienten“ orientieren können, die auch im DÄB veröffentlicht worden waren (Lenz 2016) oder an anderen Initiativen wie Choosing wisely oder dem EbM-Netzwerk.
2. Leider waren Hinweise darauf nicht auffindbar.
3. Literatur

- Aaby, P et al. (2018): Evidence of Increase in Mortality After the

Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine to Children Aged 6-35 Months in Guinea-Bissau: A Time for Reflection? 2018, Front in Pub Health 6:79ff

- Aaby, P et al. (2016): Is diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) associated with increased female mortality? A meta-analysis testing the hypotheses of sex-differential non-specific effects of DTP vaccine. 2016, Trans Royal Soc Trop Med Hyg 110 (10):570–581
- Benn CS (2018): Non-specific effects of vaccination in Denmark. Ugeskr Laeger. 180(44)
- Betsch C et al. (2019): Dtsch Ärztebl; 116(11)B427-B33
- Coulter A (1998): Evidence based patient information BMJ, 317:225
- Higgins, J. et.al. (2016): Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review BMJ (Clinical research ed.) 355, i5170.
- Kandasamy, R. et.al. (2016): Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. BMJ (Clinical research ed.) 355, i5225.
- Leitlinienprojekt evidenzbasierte Gesundheitsinformationen: www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/leitlinie/1-leitlinienprojekt
- Lenz M et al (2012): Entscheidungshilfen für Patienten. Dtsch Ärztebl; 109(22-23): 401-8
www.aerzteblatt.de/archiv/126472/Entscheidungshilfen-fuer-Patienten

Adjuvantien, die „kleinen Geheimnisse“ des Impfens

Adjuvants have proven to be key components in Vaccines ... (Reed 2013) To encourage success in adjuvant development, unnecessary complexity must be avoided! Keep it simple stupid! O'Hagan, Novartis, 2009

Impfstoffen werden oft, und zunehmend häufig, Zusätze beigegeben: so genannte Adjuvantien. Dabei handelt es sich um spezifisch wirkende

Substanzen,

- nicht-spezifische Immunreaktionen auslösen,
- eine angepasste Immunantwort auf ein Impfstoffantigen verstärken,
- Immunantworten modulieren,
- den Transport und die Präsentation des Antigens erleichtern.

Immunfunktion

Bei Neugeborenen ist die Immunfunktion unreif, und kann nicht zwischen harmlosen Belastungen und gefährlichen Bedrohungen unterscheiden. Im Zusammenspiel einer engen mütterlichen Bindung und dem Aufbau einer gesunden Besiedlung mit physiologischen Bakterien entwickeln sich beruhigende Funktionen und Reflexe, die überschießende Reaktionen der Körperorgane und des Immunsystems dämpfen. (de Luca 2019) Gesundheit kann deshalb als ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Besänftigung und kontrollierter Aktivierung der Immunfunktion beschrieben werden.

In der Schwangerschaft, in den ersten Lebensmonaten, bei konsumierenden Krankheiten und im hohen Lebensalter reagiert das Immunsystem wenig effizient. Dann besteht eine erhöhte Empfänglichkeit für Infektionen. Eine starke Stimulierung der Immunfunktion durch eine Infektion, aber ebenso durch Allergien, Umweltgifte, Stress oder Autoimmunreaktionen kann zu diffusen Störungen und einer Vielzahl von Symptomen führen. (Sharif 2018)

Bei einer Übererregbarkeit der Immunfunktion wird die ausgewogene Balance

zwischen dämpfend-regulierenden weißen Blutzellen und angreifenden Zellen verschoben. Und das erweist sich dann für den Krankheitsverlauf meist als ungünstig.

Impfstoffe

Impfungen präsentieren dem Immunsystem abgeschwächte oder tote Infektionserregern oder Erreger-Bestandteile (so genannte **Anti-Genen**). Das komplex-eigendynamische Immunsystem antwortet auf die vermeintliche Infektion, und stellt spezifische Antikörper her, die genau zu den Antigenen passen. Idealerweise lernt das Immun-System durch die Impfung und baut einen starken Schutz gegen eine künftige Infektion auf, oder es sorgt falls es dennoch zu einer Infektion kommen sollte, für einen mildereren Krankheitsverlauf.

Neben den Anti-Genen, die die nützliche Immunreaktion auslösen sollen, können Impfstoffe in unterschiedlicher Menge weitere Substanzen enthalten: u.a. Lösungsmittel, Inaktivierungs-Stoffe (u.a. Formaldehyd, Thiocyanat), Antibiotika (u.a. Amphotericin B, Neomycin, Streptomycin, u.a.), Verunreinigungen der Herstellung (u.a. Spuren von Metallen, Hühnereiweiß), Konservierungsmittel (z.B. Thiomersal) und Stabilisatoren (u.a. Humanalbumin, Gelatine).

Adjuvantien

Adjuvantien können Metallmoleküle sein (meist Aluminium), oder Liposomen (Fett-Protein-Nucleinsäure-Gemische), oder andere Moleküle oder Nanopartikel, an deren Oberflächen Antigen-Partikel absorbiert werden. (Wen 2016, Lee 2016, Schmidt 2016) Andere gentechnologisch hergestellte Adjuvantien passen punktgenau zu spezifischen Rezeptoren immunologischer Zielzellen (u.a. Toll like Receptor), die eine immunologische Kaskade

auslösen können. Diese nicht-spezifischen Alarmierungen des Immunsystems verbessern die spezifische Reaktion auf das präsentierte Antigen (Reed 2013, Leroux-Roels 2010, Bradford 2015, Lei 2019, Hayad 2019).

Ein Lebend-Impfstoff wird vom Immunsystem meist sehr gut als eine potentielle Bedrohung erkannt. Die Reaktion ist bei einem Totimpfstoff weniger ausgeprägt, und ein gen-technologisch hergestellter Mini-Anteil eines Virus würde vom Immunsystem allein nicht mehr erkannt werden. Deshalb werden modernen Impfstoffen Adjuvantien beigegeben: Sie sparen Antigen ein, und die Immunantwort gestaltet sich effektiver. Funktionell wirken Adjuvantien direkt oder indirekt auf Zellen, die anderen Zellen des Immunsystems eingefangene Antigene präsentieren (Beispiel: dendritische Zellen). Dort werden Adjuvantien als molekulare Muster wahrgenommen, die üblicherweise entweder mit einer Invasion von Krankheitserregern oder einer Schädigung körpereigener Zellen einhergehen (engl. PAMP (erreger-assoziierte molekulare Muster) und DAMP (schad-assoziierte molekulare Muster)). PAMP-artige Adjuvantien wirken auf (Toll like)-Rezeptoren und beeinflussen damit die antigenpräsentierenden Zellen direkt. Sie beeinflussen Stärke, Potenz, Geschwindigkeit, Dauer, Verzerrung, Breite und Umfang der adaptiven Immunität.

Adjuvantien vom Typ DAMP fördern eine lokale Entzündung: Infiltration von Immunzellen, Präsentation von Antigenen und die Reifung von Effektorzellen. Diese Klasse von Hilfsstoffen umfasst Metallsalze, Ölemulsionen, Nanopartikel oder Kolloide mit komplexen, vielgestaltigen Strukturen. Die Innovation adjuvanter Technologien entwickelt sich rasant, durch das schnell wachsende Wissen in der Immunologie, Systembiologie und der Materialwissenschaften.

Die Anforderungen an Qualität, Standardisierung und Sicherheit sind bei den industriell betriebenen Adjuvantien-Entwicklungen nicht einfach. Denn die Unternehmen publizieren nur das, von dem sie glauben, dass es die Öffentlichkeit wissen dürfe, ohne dass Konkurrenten daraus einen Vorteil ziehen könnten.

Risiko einer nicht-spezifischen Immun-Stimulation

Die Risiken medizinischer Produkte werden meist nur mit dem Auftreten kurzfristiger Nebenwirkungen beschrieben. Diese sind bei korrekt angewendeten und sorgfältig hergestellten Impfungen meist unbedeutend. Damit aber die Impfung „angeht“, ist es nötig, dem Immunsystem eine gefährliche Situation vorzugaukeln. Die so ausgelösten Überreaktionen des Immunsystems können mit (meist) harmlosen, vorübergehenden Störwirkungen verbunden sein.

Die unterschiedlichen Bestandteile von Impfungen können auch ein lokal begrenztes oder (selten) auch generelles Fehlverhalten des Immunsystems auslösen (allergische Reaktion). Bei Typ I (Antikörper IgE) setzen sie innerhalb von 20 Minuten ein. Typ II ist eine Hypersensibilitäts-Reaktion, bei der sich IgG-Anti-Körper an Zellen anlagern, die dann feindlich erkannt und zerstört werden (lokale Entzündung, Gewebsdefekt). Typ III ist eine Überempfindlichkeit auf Antigen-Antikörper-Komplexe, bei der nach vier bis zehn Stunden die die Entzündungs-Kaskade (Komplement) aktiviert wird (Blutung, Schwellung). Typ IV wird durch Zellen vermittelt. Er tritt frühestens nach zwei bis drei Tagen auf, wenn injiziertes Eiweiß (Protein) Ähnlichkeiten mit körpereigenen Proteinen aufweist, und es zu Wechselwirkungen mit anderen genetischen, epigenetischen oder krankheitsbedingten Faktoren kommt. Die Folge sind zelluläre Gewebeschäden. (Beispiel Narkolepsie)

Etwa 5-10% der Menschen leiden an Autoimmunkrankheiten. Die Zahl der Betroffenen steigt. Die Gabe von Adjuvantien, die ein vielleicht ohnehin über-erregtes Immunsystem „wachrütteln“ sollen, erhöht zwangsläufig auch das Risiko für das Auftreten von Fehlreaktionen des Immunsystems. Diese werden dann oft nicht erkannt, weil sie nur selten massiv und meist zeitverzögert auftreten, und meist im Rahmen komplexer, eigendynamischer Wechselwirkungen mit unüberschaubar vielen anderen Faktoren. (Frattarelli 2005)

Noch unübersichtlicher wird es, wenn sich die Wirkungen zweier Adjuvantien (bei zwei gleichzeitig verabreichten Impfungen) aufschaukeln, oder wenn zeitgleich andere, die Immun-funktion beeinträchtigende, Medikamente verabreicht wurden.

Auf die Durchführung systematischer (teurer) Langzeit-Studien wird bei der Markteinführung einer neuen Impfung meist verzichtet. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen können deshalb (falls es sie gibt) nur durch unsystematische Meldungen von ernstesten Zwischenfällen erkannt werden. Epidemiologen versuchen dann möglichst viele Daten der bisherigen Anwendung des Produktes zu sichten, was sich im Nachhinein als sehr mühsam und lückenhaft erweist. Wegen des großen methodischen Aufwandes und der Schwierigkeit, komplexe Zusammenhänge zu erklären, sind solche Analysen meist nur einem kleinen Fachpublikum zugänglich. (Beispiel HPV-Impfung)

Prinzipiell ist jede nicht-spezifische Anregung von Immun-System-Wirkungen (durch Infektionen, Arzneimittel, Stress, Schadstoffe u.a.) mit schwer kalkulierbaren Risiken verbunden. Häufig kehrt das angeregte System anschließend in seinen Normalzustand zurück. Selten aber, mit einer mathematisch kalkulierbaren Wahrscheinlichkeit, ereignet sich ein seltener Zwischenfall mit heftigen Auswirkungen.

Autoimmunerkrankungen durch Adjuvantien?

Häufig verwendete Adjuvantien in Impfstoffen bestehen aus Aluminium-Verbindungen. Aluminium ist das häufigste Metall der Erdkruste. Es ist meist fest gebunden und gelangte vor der industriellen Revolution kaum in die Stoffwechselbeziehungen lebender Ökosysteme. Die allgemeine Belastung tierischer und menschlicher Stoffwechsel mit Aluminium nimmt zu, u.a. durch Kosmetika, Medikamente und Nahrungsmittel. Auch stillende Frauen übertragen inzwischen Aluminium-Moleküle. Eine Studie des zuständigen Bundesministeriums kam daher 2014 zu folgender Schlussfolgerung:

„Fachleute empfehlen bei sämtlichen verbrauchsrelevanten Anwendungsbereichen von Aluminium (Lebensmitteln, Kosmetika, Lebensmittelkontaktmaterialien und rezeptfreien Antazida) die vorsorgliche Reduktion der Exposition.“ BASGK-Studie 2014: „Aluminium-Toxikologie und gesundheitliche Aspekte körpernaher Anwendungen“

Besonders problematisch ist, dass Aluminium dosisabhängig Nervenzellen schädigen kann. (Ehgartner 2013, Brenner 2013, Shaw 2014, 2018)

In Impfstoffen hält das Paul Ehrlich Institut (PEI) die Anwendung von Aluminium für gerechtfertigt und gefahrlos. Da aber zahlreiche Menschen durch die Ernährung ggf. große Mengen dieses giftigen Metalls einlagern, bestehen Zweifel, dass der Einsatz der geringen Mengen von Aluminium in Impfstoffen ungefährlich sei, weil damit ein Schwellenwert zu Krankheitserscheinungen überschritten werden könne. (Exley 2011, Tomljenovic 2012).

Nicht-spezifische Anregung des Immunsystems

Eine Stimulation des Immunsystems durch rezeptorgenau-wirkende Adjuvantien könnte (bei genetischer Disposition, bei zusätzlichen Risikofaktoren oder bei bestimmten Krankheiten) Fehlfunktionen des Immunsystems begünstigen (Guimarães 2015, Kanduc 2016, Watad 2018). Möglich wäre das bei Muskel- und Faszien-Entzündungen (Fibromyalgie), Schmerzen, Gelenkrheuma-ähnliche Störungen, schwere Entgleisungen des Immunsystems (Nervenerkrankungen, Lupus) und dem Chronischen Erschöpfungssyndrom (CFS) (Sharif 2018).

„Antriebslose Müdigkeit“ ist an sich eine natürliche Reaktion des Körpers, wenn er (fälschlich) glaubt, mit einer Infektion klar kommen zu müssen. Und das Auftreten unklarer Krankheitserscheinungen geht meist auf viele Ursachen-Kombinationen und Wechselwirkungen zurück. Eine einzige auslösende

Ursache gibt es nur selten oder nie.

Adjuvantien sind Medikamente ohne Zulassungsstudien

Üblicherweise werden vor einer Zulassung hoch-gereinigte pharmakologische Substanzen an Versuchspersonen getestet. Eine Gruppe von Personen erhält dann das Arzneimittel mit dem Wirkstoff, der untersucht werden soll, und die andere nur scheinbar das gleiche Medikament, aber ohne Inhaltsstoffe. Diese „placebo-kontrollierten“ Studien sind dann ethisch vertretbar, wenn die Versuchspersonen sich davon eine Verbesserung ihrer Therapien erhoffen.

Bei der Medikamenten-Klasse der Adjuvantien wäre die Durchführung solcher Studien aus ethischen Gründen schwierig. Denn bei pharmakologischen Studien erwarten die Testpersonen eine theoretische Chance, dass die zu testende Substanz für sie eine positive Gesundheitsauswirkung haben könnte. Und falls dies eindeutig der Fall wäre, dass die Studie abgebrochen werde, und sie auch als Patient*in in der Placebo-Gruppe nunmehr das richtige Medikament erhalten würden.

Ein Adjuvanz, das nur einen Alarm des Immunsystems auslöst, würde aber nur sichere Nachteile bringen. Gegenüber einer Kontrolle, die „Nichts“ enthielte, böte das Adjuvanz „an sich“ keinen Vorteil, sondern nur das Risiko einer entgleisten Immunreaktion.

Der Nutzen des Zusatzstoffes wird in Impfstoff-Zulassungsstudien also nur in Kombination mit dem Antigen, das verimpft werden soll, beurteilt. Adjuvantien sind daher die einzige Substanzklasse spezifisch-wirkender Medikamente, zu denen keine „placebo-kontrollierten“ Studien vorliegen.

Der Einfachheit halber werden sie manchmal auch in Zulassungsstudien den Placebo-Kontrollen beigemischt. Allerdings enthält dieser Placebo, dann nicht „Nichts“, sondern „Etwas“, das meist für die Nebenwirkungen verantwortlich ist. (Villa 2005, 2006) Bei solchen nur scheinbar placebo-kontrollierten Studien wundert es nicht, dass die Impfstoffdosen nicht mehr Nebenwirkungen verursachen, als die Kontrollinjektionen. (Jørgensen 2018)

Die Pharma-Industrie hält deshalb nicht nur aus praktischen Erwägungen an dem veralteten (und täuschenden) Begriff Placebo-Begriff fest. Vielmehr forscht sie, wie ihre „Placebos“ für Zulassungsstudien immer weiter perfektioniert werden können (placebo-competence.eu), und betont zugleich ausschließlich die Vorteile der Adjuvantien-Anwendung (GSK-Information: www.youtube.com/watch?v=jx_J_VldcNk)

Nicht-spezifische Wirkungen, wie sie von Adjuvantien ausgelöst werden, können nur systematisch in Langzeit-Studien beobachtet werden. (Aaby 2018) Diese werden (außerhalb einer Projekt_Regionen in Afrika) meist nicht durchgeführt, weil es bei der Vermarktung eines neuen Impfstoffes darum geht, möglichst hohe Durchimpfungsraten zu erzielen, und so die Bestimmung einer vergleichbaren Kontrollgruppe Nicht-gimpfter meist fehlt. Selbst als sich 2009 bei der europaweiten Vermarktung des Pandemrix®-Impfstoffes die Möglichkeit dazu anbot (weil in Polen nicht impfte) wurde eine Postmarketing-Studie unterlassen.

Solange aber in die Zukunft weisende (prospektive) Untersuchungen bzgl. der nicht-spezifischen Wirkungen der Adjuvantien fehlen, sind Diskussionen zu Nutzen und Risiken ideologisch und emotional überlagert.

Die einen glauben an die Schadensfreiheit bei der Anwendung von Adjuvantien, und die anderen halten sie für die Ursache vieler, diffus-unklarer Erkrankungen. Die einen behaupten die (unerwünschten) nicht-spezifischen Wirkungen können vernachlässigt werden, obwohl Adjuvantien deshalb beigemischt werden, um (nicht-spezifisch) zu wirken. Während die

andern Adjuvantien als Ursache allen Übels verdächtigen, und vernachlässigen, das vieles an Immuntgleisungen beteiligt sein kann: Rauchen, Stress, Feinstaub, Schadstoffe, Drogen, Medikamente uva.

Weder die eine, noch die andere Ansicht ist absolut falsch oder richtig. Denn Störungen der neurologischen und immunologischen Entwicklungen entstehen aus eigen-dynamischen, hochkomplexen Wechselwirkungen zahlloser Einzelfaktoren und Beziehungen. Risiken der Adjuvantien ergeben sich nur selten aus einer direkten Ursache-Wirkung- Beziehung zwischen der Gabe der Substanz und einem neuen Krankheitsbild.

Ohne Adjuvantien gäbe es keine moderne Impfstoffentwicklung.

Für eine rationale Nutzen-Risikoabwägung bei Impfungen muss die Gefahr der Entstehung einer folgenschweren Infektionserkrankung höher eingeschätzt werden, als das Risiko kurzfristig allergischer Reaktionen oder seltener Autoimmunstörungen, die sich langsam entwickeln.

Patienten müssen über diese Vor- und Nachteile umfassend aufgeklärt werden (ohne Placebo-Täuschungen). Und sie müssen auch erfahren, in welchen Bereichen Wissenschaftler aus guten Gründen zu unterschiedlichen Auffassungen kommen.

Die nicht spezifischen Folgen der Impfung müssen systematisch erforscht werden. Nach Markteinführung neuer Impfungen sind systematischen Langzeitbeobachtungen nötig. Vor dem Hintergrund, dass auch Schwangere geimpft werden, sollten solche Studien nach der Geburt beginnen und mindestens zwölf Monate andauern (Nolte 2018). Die üblichen Studien-Verfahren sind dazu nicht geeignet, da sie spezifische Effekte beobachten wollen, und daher nicht-spezifische Effekte als Störfaktoren aussondern. Studiendesigns müssten also so angepasst werden, dass alle gesundheitlichen

Einflüsse auf eine zu untersuchende Zielgruppe erfasst werden (Relton 2010)

Videos

Neue Impfstoffe erfordern neue Adjuvantien

- US Dep of Health and Human Services : Adjuvants (16.02.2018):
www.youtube.com/watch?v=2jii9lsZPaA
- Animated explanation : www.youtube.com/watch?v=f9gMSBsk7qc

Adjuvantien und Autoimmunreaktionen

- Prof. Yehuda Shoenfeld (TelAviv Uni): 2016
- Prof. Chris Exley : 2017
- Prof. Chris Shaw : 2015
- Prof. Peter Gøtzsche : 2018

Literatur

- Aaby, P et al (2018): Evidence of Increase in Mortality After the Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine to Children Aged 6-35 Months in Guinea-Bissau: A Time for Reflection? *Frontiers in public health* 6, S. 79
- Aaby, P (2016): Is diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) associated with increased female mortality? A meta-analysis testing the hypotheses of sex-differential non-specific effects of DTP vaccine. In: *Transactions*

of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 110 (10), S. 570–581.

- Batista-Duharte A et al. (2014): Systemic immunotoxicity reactions induced by adjuvanted vaccines, *Int Immunopharmacology* 20:170-180
- Bradford et al (2015) : Polyionic vaccine adjuvants: another look at aluminum salts and polyelectrolytes *Clin Exp Vaccine Res* 2015;4:23-45
- De Luca F et al (2019): The microbiome in autoimmune diseases *Clin Exp Immunol.* 2019;195(1):74-85
- Ehgartner B. (2012): Morbus Alzheimer: Nach Jahren Auftrieb für die Aluminiumhypothese, *Dtsch Arztebl* 2013; 110(6): A-222 / B-208 / C-208. Ehgartner B.: *Dirty Little Secrets*, Ernstthaler, 2012
- Exley C (2011): Aluminium-based adjuvants should not be used as placebos in clinical trials, *Vaccine* 29 (2011) 9289
- Frattarelli D (2005): Adverse drug reactions and avalanches: Life at the edge of chaos. *J Clin Pharmacol* 45:866-871
- Guimarães L et al (2015): Vaccines, adjuvants and autoimmunity *Pharmacological Research* 100 (2015) 190–209
- Hayat G et al (2019): Nanovaccine: A novel approach in immunization *Journal of cellular physiology*, 11.01.2019, doi 10.1102 / jcp.28120
- Jørgensen L et al (Cochrane Nordic) (2018): *BMJ Evidence-Based Medicine* 2018: The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. <https://ebm.bmj.com/content/ebmed/early/2018/07/27/bmjebm-2018-111012.full.pdf> und Jørgensen L Gøtzsche P, and Jefferson T: Response to the Cochrane Editors. *BMJ EBM* 23.09.2018
- Kanduc D (2016): From HBV to HPV: Designing vaccines for extensive and intensive vaccination campaigns worldwide. *Autoimmunity Reviews* 15 (2016) 1054–1061
- Lee M: 2016 Current status of synthetic hemozoin adjuvant: A preliminary safety evaluation. *Vaccine* 34 (2016) 2055–2061
- Lei Y et al (2019): Application of built-in adjuvants for epitope-based vaccines. *PeerJ.* 2019; 6: e6185.
- Leroux-Roels G (2010): Unmet needs in modern vaccinology adjuvants to improve the immune response, *Vaccine* 2010, 28S:C25-C36
- Nolte S.H. (2018): Impfen im Spannungsfeld zwischen Zielerkrnakugen und den spezifischen Auswirkungen auf die allgemeine Gesundheit. 2018, *Päd Praxis* 90:1-7

- Reed SG (2013): Key roles of adjuvants in modern vaccines, *Nature Medicine* 2013, 19(2) 1597-1608
- Relton C (2010): Rethinking pragmatic randomised controlled trials: introducing the “cohort multiple randomised controlled trial” design *BMJ* 2010; *BMJ* 2010; 340:963-967
- Schmidt S.T. et al (2016): Liposome-Based Adjuvants for Subunit Vaccines: Formulation Strategies for Subunit Antigens and Immunostimulators. *Pharmaceutics* 2016, 8, 7
- Sharif K et al (2018): On chronic fatigue syndrome and nosological categories *Clinical Rheumatology*. 2018 May;37(5):1161-1170
- Sharif K et al (2018): The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association. *Autoimmun Rev.* 2018 17(10):967-983
- Shaw C et al (2014): Aluminum-Induced Entropy in Biological Systems: Implications for Neurological Disease <https://www.hindawi.com/journals/jt/2014/491316/> – Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? *Immunotherapy* 2014, 6(10): 1055-1071
- Shaw CA (2018): Aluminum as a CNS and Immune System Toxin Across the Life Span. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1091:53-83
- Tomljenovic L et al. (2011): Aluminium Vaccine Adjuvants: Are they Safe? *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18, 2630-2637
- Villa LL et al. (2005): Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial, *Lancet Oncol* 2005 6(5):271-278 : *„Three preparations of a quadrivalent HPV types“ with „225 µg aluminium adjuvant and 395 µg aluminium adjuvant.“ „The study had two placebo groups with adjuvant doses of 225 µg or 450 µg for appropriate safety comparisons.“ 2006: High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up, *Br J Cancer*. Dec 4, 2006; 95(11): 1459–1466: *„The quadrivalent vaccine consisted of a mixture of four recombinant HPV type-specific proteins ... formulated with 225µg of aluminiumadjuvant ... The placebo contained the same adjuvantand was visually indistinguishable from vaccine ...“* – *Folgestudien zum gleichen 4-fach HPV Impfstoff: FUTURE II Study Group: Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions, NEJM* 2007, 356:1915-1927*
- Watad A (2018): The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld’s syndrome: descriptive analysis of 300

patients from the international ASIA syndrome registry. *Clinical rheumatology* 2018 37(2): 483-493

- Wen Y et al: Alum (2016): an old dog with new tricks. *Emerging Microbes and Infections* 2016, 5, e25

Bin ich ein Impfmuffel?

Strafe für Impf-Muffel geplant! Bild 20.05.2017

Berliner Ärztekammer reichen die Pläne gegen Impf-Muffel nicht.

RBB 26.05.2017

„Diese Doku (Eingeimpft – Sieveking) macht Forscher rasend“ Die Welt 13.09.2018

WHO erklärt Impfgegner zur globalen Bedrohung. Die Welt 20.01.2019

Menschen, die Impfungen kritisieren, und so das Vertrauen anderer untergraben, sollen laut Weltgesundheits-Organisation (WHO) eine ähnlich gefährliche globale Bedrohung darstellen wie Umweltverschmutzung, Ebola, oder die zunehmende Resistenz von Keimen gegen Antibiotika. Ist das so?

Sind „Impfgegner*innen“ eine globale Bedrohung?

Auch jemand wie ich, der sich gar nicht als „Impf-Gegner“ sieht, aber Leitlinien manchmal kritisch hinterfragt?

Ich habe viele Gründe, Impfungen positiv gegenüber zu stehen: Mein (damals nicht geimpfter, sechzehnjähriger) Bruder starb 1960 an Kinderlähmung. Ich wurde als Kind gegen alles geimpft was damals möglich war, u.a. auch gegen Pocken und Tuberkulose. Zwanzig Jahre später führte das afrikanische

Krankenhaus, in dem ich operierte, regelmäßig Impfkampagnen durch uva. gegen die Masern, die mit einer hohen Sterblichkeitsrate verbunden waren. Wieder ein Jahrzehnt danach wurde meine Tochter geboren und gegen alle wesentlichen Kinderkrankheiten geimpft, inkl. der heute in Deutschland nicht mehr üblichen BCG-Impfung. Auch die folgenden Kinder wurden voll geimpft, u.a. auch gegen seltene Erkrankungen wie Tollwut, da unsere Familie wieder nach Afrika zog. Auch heute impfe ich gelegentlich selbst, wenn es nötig ist: z.B. ein Neugeborenes, dessen Mutter das Hepatitis B Virus in sich trägt.

Bin ich (*trotz meiner persönlichen Geschichte*) Teil einer Verschwörung?

Immerhin denke ich.

Manchmal sogar kritisch gegenüber dem, was universitäre Religionen als ihre Wahrheit verkünden. Deshalb kann ich, nach einem langen Berufsleben, neugierig nachfragen:

- nach den bevölkerungs-bezogenen Auswirkungen der Windpocken-Impfempfehlung oder der Polio-Ausrottung
- der Sicherheit der HPV-Impfung
- der Placebologie u.a. bei Reise-Impfungen
- dem unbekanntem Nichtwissen Impfungen in der Schwangerschaft
- dem Fehlerlernen, z.B. nach Pandemrix® und Narkolepsie
- den Marktinteressen

den nicht-spezifisch wirkenden Adjuvantien

den historischen Zusammenhängen von Keimtheorie , Impfen und Mikrobiom)

Als praktisch tätiger Arzt, ohne immunologische Spezialkenntnisse, kann ich nicht beurteilen, wer bei Experten-Disputen, die in renommierten Publikationsorganen ausgetragen werden, „wirklich“ richtig liegt, oder „völlig“ falsch denkt. Folglich bleibe ich glaubens-schwach, aber interessiert. Mir erscheint die Welt nicht schwarz-weiß, sondern komplex, veränderlich und bunt. Und ich bin mir sicher unendlich vieles (oder besser: fast alles) nicht zu wissen.

Wissenschaftler*innen sind Fragen wichtiger als Antworten.

*„Wissenschaftler streben aus Liebe zum Unbekannten nach Ignoranz“
(Firestein 2013)*

Rationales Zweifeln und kritisches Abwägen widersprüchlicher Fakten und Beziehungen öffnen neue Perspektiven. Und manchmal stürzen nach wissenschaftlicher Kritik alte Denkbauwerke ein.

Bei Impf-Diskursen prallen Ideologien aufeinander.

Die einen glauben an die Wahrheit einer Leitlinie, und die anderen nicht. Wenn fundamentale Gegensätze mit einander kämpfen, taugen Fragen nur als Stichwortgeber, um Antworten zu formulieren, die Irr-Gläubigen erläutern, wie es richtig ist (Beispiel: RKI 22.04.2016 , GWUP 2018). Sachliche Diskussion in einem vergifteten Klima zu gestalten, erweist sich aber als schwierig (Beispiel: Review zu HPV-Impfung (2018) , Widerspruch , Antwort der Autoren , erneuter Widerspruch , Rechtfertigung der Editoren)

Wer kann, ohne epidemiologische Spezialausbildung, solchen Dialogen noch folgen? Das Wesentliche für ein Einverständnis der Betroffenen wäre aber „Abwägen und Verstehen“, und nicht blindes „Vertrauen und Glauben“. Es ist schwierig, sachlich abgewogene Information einfach darzustellen (<https://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/links/literatur/publikationen/00000369>), Daher fällt es den Ideolog*innen unterschiedlicher Richtungen viel leichter, sich gegenseitig zu diffamieren. (GWUP 02.01.2019)

„Ich schlage vor, dass wir die Mitte des 20. Jahrhunderts die Epoche der entmündigenden Expertenherrschaft nennen ... Sie (die Experten) können aus eigener Rechtsvollkommenheit Bedürfnisse erzeugen, die zu befriedigen sie allein berechtigt sind.“ Ivan Illich 1974

Die Masse medizinischer Publikationen (auch zu Impfungen) besteht aus interessen- und markt-gesteuertem „Mumpitz“ oder Wissenschaftsschrott. Nötig wäre zur Bewertung des Nutzens und der Risiken von Impfungen viel Personal und Finanzmittel für Institutionen, die unabhängig von Marketing-Interessen handeln können. Die sind jedoch hoffnungslos unterbesetzt, unterfinanziert und stecken in einer moralischen Krise. Das Herausfischen von Perlen klaren Wissens aus einem Meer an Fake, Nebel und Marketing-News, kann deshalb manchmal sehr mühsam sein.

Die Wahrheit anderer medizinischer Disziplinen klingt leiser

Medizinisch-handwerkliche Interventionen haben weniger mit Glauben oder Nicht-Glauben zu tun. Manchmal werden sie in Anspruch genommen, wenn es unverzichtbar zu sein scheint, Leben zu retten. Manchmal auch nicht, wenn man ein konservatives Vorgehen für günstiger hält. Denn es ist unstrittig, dass Chirurgie, wenn sie als gefährlicher Kommerz betrieben wird, Schaden anrichten kann. Deshalb muss Missbrauch verhindert werden. In der Chirurgie ist es folglich juristisch vorgeschrieben, Vor- und Nachteile eines Eingriffs abzuwägen, und die Aufklärung der Patienten schriftlich (!) zu dokumentieren. Andernfalls gelten chirurgische Eingriffe als

Körperverletzung (§2.2 des Grundgesetz), und werden durch das Strafgesetzbuch verfolgt (StGB § 223 und § 224).

Bei Impfungen, die bei Gesunden durchgeführt werden, sind schriftliche Einverständniserklärungen nicht vorgeschrieben. Trotzdem muss bei ihnen das Vorsorgeprinzip („Zuerst nicht schaden“) noch sorgfältiger beachtet werden als bei chirurgischen Maßnahmen, die einen bedrohlichen Notzustand beseitigen sollen.

Impfungen liegen oft nicht nur im individuellen, sondern auch im gesellschaftlichen Interesse (STIKO). Diphtherie z.B. kommt in Deutschland nicht mehr vor. Das individuelle Risiko, diese Erkrankung zu erleiden, besteht (hier) nicht mehr. Also muss das Risiko des Eingriffs der Impfung, wie klein es auch immer sein mag, statistisch höher liegen als die Senkung des Krankheitsrisikos. Eine individuelle Risikoabwägung, wie in der Chirurgie, spräche also gegen den Eingriff – im Interesse der Bevölkerung muss jedoch geimpft werden.

Dieser nicht einfach zu verstehende Zusammenhang müsste Patient*innen in einer rationalen Impf-Aufklärung vermittelt werden. Die Betroffenen sollten sich (wie bei chirurgischen Eingriffen auch) eine eigene Meinung bilden und selbstbestimmte Entscheidungen treffen können.

Deshalb wäre es (gerade für Gesundheitsbehörden wie WHO oder RKI) wichtig Patient*innen darin zu bestärken, skeptisch-rückhaltlos-zweifelnd zu fragen, wenn ihnen im Gesundheitsmarkt medizinische Interventionen angeboten werden. Statt Fragende als „Impf-Muffel“, „Verwirrte“ oder „Gegner“ zu titulieren, müsste man sie stattdessen ernst nehmen.

Zweifel sind oft berechtigt

Denn Medizin beruht nur zum Teil auf wissenschaftlichem Denken. Sie ist zugleich Kunst, Schamanismus, Religion, Lehrmeinung, Glaube, Interesse, Illusion, Beziehung, Dienstleistung. Und natürlich auch ein lukratives Geschäft (Unschuld 2011).

Literatur

- Unschuld P: „Ware Gesundheit“, Beck 2011