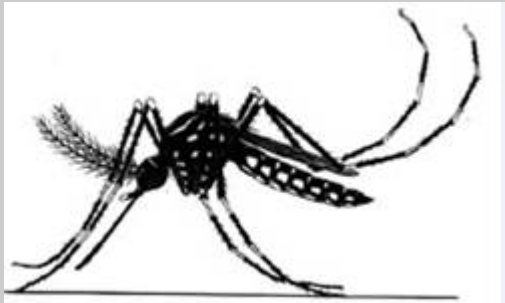


Dengue-Impfung

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



Tigermücke (Aedes albopictus) Bild: BNI

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)

Was hat Sanofi aus dem Fiasko gelernt?

Die Vermarktungsstrategie musste geändert werden.

Das war zwar ärgerlich, aber immer noch lukrativ. Der Impfstoff konnte nämlich jetzt immer noch Kunden mit Dengue-Risiken angeboten werden, und die reich genug sind, vorher einen Antikörpertest durchführen zu lassen. Zum Beispiel Menschen, die im Süden der USA leben, oder die aus Europa oder Nord-Amerika als Touristen oder beruflich in subtropische Regionen reisen. Folglich beantragte Sanofi die Zulassung in den USA und erhielt sie auch. (Stat 2019) Fernreisende können jetzt also getestet werden, und, falls bei ihnen Dengue-Antikörper gefunden werden, die Impfung erhalten, um sie vor einem schweren Zeiten Verlauf einer Dengueinfektion zu schützen. Eine Postmarketingstudie zu Nutzen und Risiken kann sich die Firma sparen (da die Zulassung ja bereits vorliegt). Das hat ein „Geschmäcke“:

- Es wurde nicht untersucht, wie der Impfstoff spezifisch, und wie er nicht-spezifisch bei der Zielgruppe der Reisenden wirken wird.
- Es zeigt den Zynismus der Zulassungsverfahren bei Medizinprodukten: Nach Tierversuchen, und Test mit wenigen Mensch (Phase I-III), kommen als Phase-IV die Massenversuche an irgendwelchen „sozial-schwachen-farbigen“ Bevölkerungsgruppen und dann kann ggf. die Marketing-Strategie angepasst werden.

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.

- NPR 03.05.2019: Rush To Produce, Sell Vaccine Put Kids In Philippines At Risk
<https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2019/05/03/719037789/botched-vaccine-launch-has-deadly-repercussions?t=1588057357511&t=1588060127327>
- 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.
- STAT 1.05.2019: FDA approves the first vaccine for dengue fever, but with major restrictions,
<https://www.statnews.com/2019/05/01/fda-dengue-vaccine-restrictions/>
- 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