

10 Forderungen an die Durchführung von Zulassungsstudien



verfasst von Hans Tolzin 2014

Wir fordern genauere Mindestanforderungen an Zulassungsstudien!

(ENTWURF!) Aus unserer Sicht erfüllt die derzeitige Zulassungspraxis nicht die Kriterien für einen evidenzbasierten Einsatz von Impfstoffen. Dennoch gibt es in Fachkreisen bisher keine echte Diskussion über Mindestanforderungen. DAGIA hat sich als unabhängige Institution deshalb zum Ziel gesetzt, eine entsprechende Fachdiskussion anzuregen. Wenn Sie Arzt sind und diese 10 Forderungen für sinnvoll halten, können Sie dies durch die Eintragung in eine Unterstützerliste dokumentieren. Unser Ziel ist, diesen Forderungen durch eine möglichst große Anzahl von Unterstützern ein gesundheitspolitisches Gewicht zu verleihen.

Definition der Erwartungen

Eine individuelle Garantie für Wirksamkeit und Sicherheit wird weder von den Herstellern noch von den zuständigen Gesundheitsbehörden gegeben. Versprochen wird jedoch ein statistischer gesundheitlicher Vorteil einer definierten Gruppe von Geimpften gegenüber Ungeimpften, vor der Beurteilung eines Impfstoffs steht die Definition der an ihn gerichteten Erwartungen. Diese Erwartungen müssen natürlich aus der Sicht desjenigen definiert werden, der einen Vorteil aus der Impfung ziehen soll und das Risiko etwaiger Nebenwirkung trägt, also des Impflings bzw. seiner Eltern/Sorgeberechtigten.

Notwendigkeit

Die Notwendigkeit ergibt sich zum einen aus dem realistischen Ansteckungs- und Erkrankungsrisiko, das durch die Impfung gesenkt werden soll, zum anderen aus fehlenden Alternativen der Behandlung und Vorsorge.

Signifikanter gesundheitlicher Vorteil

Geimpfte müssen gegenüber Ungeimpften unter dem Strich einen signifikanten gesundheitlichen Vorteil vorweisen können. Deshalb sind sowohl die Symptome, gegen die geimpft wird, zu berücksichtigen, als auch alle anderen gesundheitlichen Parameter, die auf etwaige Nebenwirkungen hindeuten.

Kalkulierbarkeit des Impfrisikos

Um eine Risiko-Nutzen-Abwägung zu ermöglichen, muss neben dem Erkrankungsrisiko und dem klinischen Wirkungsgrad des Impfstoffs auch die statistische Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen bekannt sein.

Unsere konkreten Forderungen an eine Zulassungsstudie sind:

1. Randomisierte placebokontrollierte und mehrfach verblindete Vergleichsstudien

Will man den gesundheitlichen Vorteil bewerten, den Geimpfte gegenüber Ungeimpften haben, muss man natürlich Geimpfte mit Ungeimpften in einer ergebnisoffenen Studie miteinander vergleichen und dabei möglichst alle Faktoren, die das Ergebnis verzerren könnten, ausschließen. Randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudien gelten als Standard der evidenzbasierten Medizin. Künftig dürfte dies jedoch die Dreifach-Verblindung sein, um zusätzlich auch Ergebnisverzerrung im Rahmen der Studienauswertung zu verhindern.

2. Zwingender Eintrag in ein öffentliches Studienregister

Nicht zuletzt der Skandal um die vom Hersteller zurückgehaltenen Studiendaten zum Grippemedikament TAMIFLU zeigt, dass eine Studie nur dann Bestandteil des Zulassungsverfahrens werden darf, wenn sie rechtzeitig vor ihrem Beginn in ein öffentliches Studienregister eingetragen wurde. Durch die Unterschlagung wichtiger Studien und Studienergebnisse kann die Darstellung der Faktenlage stark beeinflusst werden.

3. Verwendung eines echten Placebos

Ein Placebo ist ein Scheinmedikament, das weder Wirkungen noch Nebenwirkungen entfaltet, z. B. eine physiologische Kochsalzlösung. Scheinplacebos, die Bestandteile des Impfstoffs enthalten, erfüllen dieses Kriterium nicht, die auf diese Weise gewonnenen Studienergebnisse sind allenfalls akademischer Natur. Der Vergleich mit anderen Impfstoffen statt mit einem echten Placebo ist genauso wenig aussagefähig. Dass diese Forderung nicht selbstverständlich ist, zeigt z. B. die europäische Zulassung der HPV-Impfstoffe GARDASIL und CERVARIX oder die Rotavirus-Impfstoffe ROTARIX und ROTATEQ (alle seit 2006 zugelassen).

4. Ausreichende Studiengröße und -laufzeit

Das Ziel einer signifikanten Aussage über einen gesundheitlichen Vorteil der geimpften Gruppe macht Mindestgrößen bei den Probandengruppen* und eine Mindestlaufzeit der Studie notwendig. Nur so können auch seltenerer schwerwiegenderer Nebenwirkungen erfasst werden, was wichtig ist, um die Risiken eines Impfstoffs kalkulieren und gegen die Risiken einer Erkrankung abwägen zu können. Je seltener eine impfpräventable* Krankheit in der Bevölkerung auftritt, desto größer muss die Studie sein, um vergleichbare Erkrankungsraten erfassen zu können. Die Laufzeit muss angesichts neuerer Erkenntnisse bezüglich den Langzeitwirkungen von Aluminium-Adjuvantien mindestens ein Jahr betragen, besser jedoch drei Jahre.

5. Transparenz bei Studiendesign und Daten

Das Design einer Studie entscheidet maßgeblich über ihre Aussagekraft. Design und (anonymisierte) Daten müssen öffentlich zugänglich sein. Änderungen des Designs während der laufenden Studie sind

genauestens zu dokumentieren. Das Gleiche gilt z. B. für die Methodik bei der Zusammenstellung der Probandengruppen, für den Verbleib von Studienabbrechern und aus der Studie ausgeschlossene Probanden, insbesondere wenn es sich um Todesfälle handelt.

6. Uneingeschränkte Erfassung von klinischen Endpunkten

Während der gesamten Laufzeit der Studie sind sämtliche gesundheitlich relevanten Ereignisse zu erfassen, nicht nur ausgewählte Symptome oder reine Messwerte wie z. B. der Antikörpertiter.

7. Nachweislich unabhängiger Vertrauensmann

Erfahrungsgemäß neigen Studienärzte dazu, mögliche Nebenwirkungen gegenüber dem Probanden abzuwiegen. Deshalb muss dem Probanden ein nachweislich unabhängiger Vertrauensmann zur Seite gestellt werden, an den er sich jederzeit wenden kann.

8. Herstellerunabhängigkeit

Herstellerfinanzierte Studien sind nachweislich tendenziös. Dafür gibt es eine ganz einfache Erklärung: Fällt die Studie ungünstig für den Impfstoff aus, sinkt die Wahrscheinlichkeit von Folgeaufträgen für die beauftragten Institute und ihre Mitarbeiter. Es muss deshalb gewährleistet sein, dass Planung und Durchführung der Zulassungsstudien in der Hand finanziell unabhängiger Institutionen liegen.

9. Realistische Abbildung der Epidemiologie in der Bevölkerung

Spätestens die Zulassungsstudien der Rotavirus-Impfstoffe haben gezeigt, dass die im Rahmen einer Studie erfassten Erkrankungen aufgrund der gewählten Diagnosemethodik nicht unbedingt die tatsächliche Epidemiologie in der Bevölkerung wiedergeben. Darum muss zur Gegenkontrolle eine dritte Versuchsgruppe weder Wirkstoff noch Placebo erhalten. Die Erfassungsstrategie sollte sowohl retrospektive* als auch prospektive* Elemente enthalten.

10. Langzeitbeobachtung der Probanden

Auch nach der Zulassung eines Impfstoffs müssen die langfristigen Auswirkungen auf die Gesundheit der Probanden im Rahmen einer Langzeitstudie erfasst werden.