

Allgemeine Hepatitis-B-Impfung

Was können wir aus den Erfahrungen Frankreichs lernen?

Marc Girard, MD, Versailles, Frankreich

(Übersetzung von Dr.med. Reinhard Schwarz und Dr.med. Martin Hirte)

Marc Girards vorrangiges Interesse gilt der Therapie- und Arzneimittelsicherheit. Er arbeitet als Gerichtssachverständiger in medizinischen Fragen und erstellte im Auftrag französischer Gerichte Gutachten in Rechtsstreitigkeiten im Zusammenhang mit Hormonen, Hepatitis-B-Impfung (HBI) und Cerivastatin. Er arbeitet auch als unabhängiger Berater für die pharmazeutische Industrie, unter anderem für Impfstoffhersteller und etliche ihrer Konkurrenten.

Dieses Update wurde für die vielen Therapeuten und Ärzte geschrieben, die verständlicherweise durch den zunehmenden Widerspruch zwischen der Empfehlung, die Volksgesundheit durch die Hepatitis-B-Impfung zu schützen, und der Zunahme alarmierender Daten zu den Gefahren dieser Impfung irritiert sind.

Diese Übersicht stützt sich auf die Fall-Kontroll-Studie von Miguel A. Hernan (MD an der Harvard School of Public Health aus Boston/Massachusetts), die einen dreifachen Anstieg des relativen Risikos von multipler Sklerose (MS) nach der Hepatitis-B-Impfung belegt, und wurde unter systematischer Bezugnahme auf weitere publizierte und öffentlich zugängliche Daten erstellt.

Eine Risiko-Nutzen-Einschätzung ist Voraussetzung für jede Therapie. Dennoch geben französische Offizielle zu, dass die Epidemiologie der Hepatitis B in unserem Land nicht bekannt ist. Es lässt sich leicht nachweisen, dass in unserem Land vor Beginn der Impfkampagne keine Risiko-Analyse durchgeführt wurde, trotz der gewaltigen Zunahme der Exposition gegenüber der Impfung (und obwohl wiederholt davor gewarnt wurde, dass dies hohe qualitative und quantitative Risiken mit sich bringt).

Die Arbeit von Hernan et al., deren methodologischer Ansatz jeder Kritik standhält, ist das letzte Stück einer Reihe beeindruckender Belege für die *Häufigkeit, Vielfalt* und *Schwere* der Nebenwirkungen der Hepatitis-B-Impfstoffe. Die Harvard-Studie, die sich auf eine Datenbank aus Großbritannien stützt, bringt jene Experten in Schwierigkeiten, die die Hypothese einer spezifischen Toxizität der Hepatitis-B-Impfstoffe als neues „französisches Paradoxon“ darstellen. Sie bestärkt dagegen jene, die bedauern, dass die Impfforschung erstaunlich weit entfernt von den Erfordernissen einer Evidence Based Medicine ist und macht klar, dass Nutzen und Risiken der Hepatitis-B-Impfung auch in Ländern mit endemischem Auftreten der Erkrankung dringend und unter strengen Kriterien neu untersucht werden müssen.

Als in Frankreich im September 1994 die Impfkampagne gegen Hepatitis B vom Gesundheitsminister persönlich bekannt gemacht wurde, hätte jeder normal denkende Experte auf dem Gebiet der Pharmakologie oder Epidemiologie zumindest drei Fragen zur Sprache bringen müssen: Welcher Nutzen, welche Risiken, welche Kosten?

Es zeigte sich, dass die Hysterie der Prophylaxe, die damals über unser Land kam, keinen Platz ließ für irgendwelche qualifizierten Nachbesserungen, auch nicht in der medizinischen Presse. Nachdem die angeblich unabhängige Zeitschrift „Précrire“ bereits im Jahr 1981 der

Hepatitis-B-Impfung die Auszeichnung „Goldene Pille“ verliehen hatte, war es umso mehr ein Sakrileg, das Verhältnis von Risiko und Nutzen dieser Impfung in Frage zu stellen. Auch die so genannten Experten der WHO unterstützten die Impfung, mit anderen Worten: „*Rien que du beau monde* („Friede, Freude, Eierkuchen)“.

Wie jedoch im Folgenden gezeigt wird, wurden alle Untersuchungen, die eigentlich einer Impfkampagne dieses Ausmaßes vorausgehen müssen, schlicht und einfach unterlassen.

Auch war die Studie von Hernan et al (28), die die Zehntausenden von iatrogenen Opfern allein in unserem Land erklärt, kein Blitz aus heiterem Himmel: sie bestätigte lediglich die ungewöhnlich vielen äußerst alarmierenden Daten, die bis dahin unverständlicher Weise ignoriert worden waren.

Trotz der überzeugenden Konvergenz alarmierender Daten verging über ein Jahr von der ersten Publikation der Ergebnisse der Harvard-Studie (27) bis zu ihrer letztendlichen Veröffentlichung (28). Dies hat nichts gemein mit einer lebendigen wissenschaftlichen Auseinandersetzung, sondern weist auf Kräfte hin, die imstande sind, die Entstehung und Publikation pharmazeutischer Informationen auf höchster Ebene zu beeinflussen. Dies wird auch durch die irritierenden Äußerungen der Hersteller-Anwälte während der Gerichtsverhandlungen in Frankreich belegt, bei denen es um die Nebenwirkungen des Impfstoffes ging: Als die Kläger die vorläufigen Ergebnisse der Harvard-Studie anführten, behaupteten die Anwälte wiederholt, die Studie sei so mangelhaft, „dass niemand je die Endpublikation zu Gesicht bekommen würde“.

Expertenempfehlungen, die mehr mit persönlichen Interessen als mit wissenschaftlicher Evidenz im Einklang stehen, Unterschlagung oder selektive Bewertung verfügbarer Daten, Publication Bias zugunsten der pharmazeutischen Industrie, sogar vor Gericht – man kann ganz eindeutig etliche Lektionen aus den Erfahrungen mit der Hepatitis-B-Impfung in Frankreich lernen.

1. Erkenntnistheoretische Vorgaben: Weiche Daten und Interessenskonflikte

Es ist allgemein anerkannt, dass Daten aus der klinischen Forschung im Gegensatz zu den „harten“ Daten in der Physik, der Chemie und meist auch in der Biologie „weich“ sind (13) - nicht letztlich objektiv und oft nicht eindeutig zu interpretieren. Solange sich nicht Experten um die Interpretation bemüht haben, sind die Ergebnisse aus der klinischen Forschung nicht zu verwerten; man könnte fast sagen, sie sind nicht real.

Ein Beispiel:

Die Tatsache, dass die drei von den französischen Gesundheitsbehörden durchgeführten Fall-Kontroll-Studien zur Beurteilung der neurologischen Risiken der Hepatitis-B-Impfung - von denen übrigens nur zwei veröffentlicht wurden (41;42) – nicht zu statistisch signifikanten Ergebnissen kamen, wurde oft wiedergegeben und interpretiert. Die Tatsache als solche ist kaum anzufechten, aber *wie* muss sie interpretiert werden? Obwohl die relativen Risiken in *jeder* dieser Studien wiederholt *größer als eins* sind (was auf ein echtes Risiko schließen lässt), wird das Fehlen statistischer Signifikanz in der medizinischen Welt und in der Öffentlichkeit von der Mehrheit ganz selbstverständlich mit dem Fehlen neurologischer Risiken gleichgesetzt. Diese Interpretation ist jedoch nicht zutreffend: Die fehlende Signifikanz der Studien war schon von Vorneherein wegen der außergewöhnlich geringen statistischen Power zu erwarten (ca. 35 % Power für den Nachweis einer Verdoppelung des relativen Risikos; 42). Der einzige Schluss, den man aus dem wiederholten Fehlen von

Signifikanz ziehen kann ist der, dass es die französischen Behörden über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren seit dem ersten Signal nicht geschafft haben, auch nur *eine* Untersuchung mit angemessener statistischer Power durchzuführen (f1).

Auf diese Art und Weise produziert die klinische Forschung „weiche“ Daten und eine Nachfrage nach Experten, die als Großmeister der Hermeneutik auftreten. Dies bringt auch mögliche Interessenskonflikte mit sich: Im Arzneimittelbereich, in dem die gegenwärtigen Bestimmungen der pharmazeutischen Industrie ein Monopol in der Entwicklung, Herstellung und Vermarktung garantieren, kann man kaum einen ernsthaften Anspruch auf Kompetenz geltend machen, wenn man nicht gleichzeitig eine enge berufliche Verbindung zu den Herstellern erklärt. Die meisten Experten (wie auch der Autor dieses Artikels) haben *per definitionem* eine ganze Reihe beruflicher und finanzieller Verbindungen zu Unternehmen, die ein großes Interesse an Maßnahmen im Gesundheitsbereich wie Impfungen, Vorsorgeuntersuchungen, Therapieempfehlungen, Arzneimittelzulassungen etc. haben.

Wir kommen zu einem ersten Fazit überragender Signifikanz: Es ist weithin bekannt, dass die Pharmaindustrie einer der weltweit bedeutendsten „hot spots“ in der Korruption von Fachleuten ist; die Arzneimittelforschung braucht andererseits in großem Umfang eben solche Fachleute, um die vorhandenen Daten wissenschaftlich zu interpretieren.

Interessenkonflikte sind indes nicht allein auf finanzielle Fragen begrenzt: Die Pharmaindustrie hat nicht nur die Macht, Fachleute mit Geld oder anderen Gefälligkeiten an sich zu binden, sondern sie kann auch Wissenschaftler ausbilden und fördern, die dann als Berater für Zulassungsbehörden und akademische Einrichtungen tätig sind. In dieser Welt, die vom Grundsatz „*Publiziere oder stirb*“ und von der Darwin'schen Dynamik der Referenzierung durch Kollegen geregelt wird, kann das Gleichgewicht des Systems verständlicherweise leicht durch Interessensgruppen pervertiert werden, die die notwendigen finanziellen Mittel haben, um das Ansehen eines Forschers durch weitgehende Vervielfältigung und selektives Zitieren seiner Studienergebnisse zu steigern. Es ist einfach, Studienergebnisse zu produzieren, die den Interessen eines bestimmten Unternehmens dienen, etwa durch Schreibhilfen vor allem für nicht englischsprachige Wissenschaftler, durch Einladungen zu internationalen Konferenzen oder durch Kontakte zu Gutachtern oder Herausgebern, die die Chancen auf eine Publikation vergrößern. Neben seiner offenkundigen Perversität hat dieser Vorgang des „Expertenkaufs“ den Effekt, dass er die Bedeutung des Geldes in der Beziehung zwischen Experten und Unternehmen verringert und durch eine wesentlich subtilere Verpflichtung ersetzt, deren Geheimhaltung auf Grund der Eitelkeit des Betroffenen garantiert ist. Es ist nicht leicht für einen Wissenschaftler, zuzugeben und zu erklären, dass ein Großteil seiner Bekanntheit auf unzulässige Unterstützung von Seiten der Industrie zurückzuführen ist.

Der Impfbereich ist ein Gebiet, auf dem Arzneimittelhersteller und Regierungsvertreter eine Kooperation mit Experten fragwürdiger Kompetenz kultivieren. Dies ist bereits im Zusammenhang mit dem Thema Thiomersal beschrieben worden, nun spielt sich das gleiche im Bereich der antiviralen Impfungen ab. Die Notwendigkeit einer Massenimpfung einzuschätzen ist de facto weder die Aufgabe von Hepatologen oder Infektologen, denn dafür bedarf es einer besonderen Verknüpfung von Qualifikationen in den Bereichen Statistik, Arzneimittelüberwachung, Pharmakoepidemiologie, Zulassungsverfahren etc. Ich war unlängst eingeladen, an einer Fernsehsendung über die Toxizität der Hepatitis-B-Impfung teilzunehmen. Diskussionsgegner war ein führender Infektologe, der zwar seine völlige Unkenntnis vom Grundbegriff „statistische Power“ eingestehen musste, sich aber nicht scheute, unverblümt hinzuzufügen: „Ich kenne zwar die Zahlen [der postvazinalen neurologischen Risiken] nicht, aber *ich weiß, dass sie statistisch nicht signifikant sind*“

(kursiv vom Verfasser).

Womit ist erst zu rechnen, wenn „Experten“ aufgefordert werden, die epidemiologischen Konsequenzen ihrer Unkenntnis und der sich daraus ergebender Fehler zu ermitteln?

Ein weiteres Beispiel:

Während der so genannten “Internationalen Konsensuskonferenz“ in Paris im September 2003 - wir werden noch darauf zurückkommen – kam man immer weniger an der Tatsache vorbei, dass verglichen mit den nationalen Erhebungen der Arzneimittelüberwachung in Frankreich ab Juni 1994 jene Studien, die sich auf die Meldedaten US-amerikanischer Herkunft stützen, besonders jene von Geier u. Geier (18-20;24), völlig entgegengesetzte Schlussfolgerungen über die Sicherheit der Hepatitis-B-Impfung ergaben. Der französische Studienleiter verteidigte sich höchstpersönlich: „Unsere passive Erhebung begünstigt möglicherweise den Anteil von Meldungen, die auf zufälligem Zusammentreffen beruhen oder auf Krankheiten, deren Diagnosen noch nicht bestätigt sind. Sie reicht daher nicht aus, auf einen kausalen Zusammenhang zu schließen.“

Was nun die Arbeit von Geier u. Geier betrifft, war B. Begaud, ebenfalls verantwortlich für die epidemiologische Überwachung, sogar noch nachdrücklicher: „Die Analyse der Häufigkeitsmeldungen auf Basis von Daten der Arzneimittelüberwachung kann nur zu Hypothesen führen... Wegen des Underreportings und der je nach Impfung und Jahr vermutlich schwankenden Häufigkeit der Meldungen von Nebenwirkungen lässt sich keine halbwegs vernünftige Analyse der jeweiligen Ätiologie erstellen. Da es sich um Spontanberichte handelt, können außerdem keine Confounders berücksichtigt werden. Die Vergleichszahlen erlauben daher in keinem Fall definitive Schlussfolgerungen.“

Diese Ausführungen sind Allgemeinwissen und geben wieder, was jeder Spezialist im Bereich der Arzneimittelüberwachung weiß: Eine Studie, die sich nur auf Spontanberichte stützt, reicht nicht aus, um „einen kausalen Zusammenhang herzustellen“, „eine Analyse der Ätiologie erstellen“, oder letztlich irgendwelche Schlussfolgerungen zu ziehen. Das Problem ist, dass diese so offensichtlich dürftigen Untersuchungen alles sind, was die französische Behörde bis zum Jahr 1997 an Überwachung veranstaltet hatte. In der Zwischenzeit wurden, unter anderem auf Grund haltloser Empfehlungen und hartnäckigen Abstreitens durch die gleiche Behörde, *mehr als 20 Millionen Franzosen* geimpft, darunter eine sehr große Zahl von Säuglingen und Kindern.

Dieser kurze chronologische Rückblick lässt vermuten, dass es einen beispiellosen Skandal gegeben hätte, wenn die oben erwähnten Fall-Kontroll-Studien, die von den französischen Behörden viel zu spät durchgeführt wurden, einen Kausalzusammenhang zwischen beispielsweise Hepatitis-B-Impfung und Multipler Sklerose ergeben hätten. Es hätte sich gezeigt, dass die Gesundheitsbehörden wenige Monate nach einem Nebenwirkungssignal, das stark genug war, eine nationale Untersuchung einzuleiten (Juni 1994) und mehr als ein Jahr nach Aufnahme des Risikos für Multiple Sklerose in die internationalen Beipackzettel (nur nicht in Frankreich) von Engerix B, Millionen von Menschen in bestem Gesundheitszustand zur Impfung drängten, ohne auf der anderen Seite eine *adäquate* epidemiologische Überwachung zu organisieren.

Daraus lässt sich folgern - und das war die Absicht meiner Beweisführung -, dass sich die französische Behörde in ihrer Verantwortlichkeit als Gesundheitsbehörde und Befürworter der „allgemeinen“ Hepatitis-B-Impfung bei der Beurteilung der epidemiologischen Situation in einem akuten Interessenskonflikt befand. Hätten die Behörde den iatrogenen Kausalzusammenhang so spät zugegeben, hätte sie *de facto* eingestanden, dass sie bei der Durchführung der gebotenen Sicherungspflichten versagt hat und annähernd die Hälfte des

französischen Volkes *einem Risiko ausgesetzt* hat. Dieser Konflikt hatte wohl den oben erwähnten Starrsinn der französischen Behörden zur Folge, wiederholt Studien mit unzureichendem Design und Power durchzuführen, in einem echten Circulus vitiosus: Da schon die Vorbedingungen ungeeignet waren, musste auch jede Überprüfung vermieden werden, die eventuell zur Aufdeckung des anfänglichen Versagens beitragen hätte.

Berücksichtigt man die Tatsache, dass vom juristischer Standpunkt aus sowohl die Zulassungsbehörde als auch der Hersteller die Verantwortung für die Postmarketing Surveillance haben, wird klar, dass nicht nur der Hersteller, sondern auch die Zulassungsbehörde bei der Beurteilung mutmaßlicher Arzneimittelnebenwirkungen (36) der Gefahr eines Interessenskonflikts ausgesetzt sind. Diese Erfahrung ist nicht neu (43), doch sie wird durch die gegenwärtigen Vorkommnisse klar bestätigt.

2. Nutzen der Impfung gegen Hepatitis B

Im September 1994, als das Gesundheitsministerium unter der Schirmherrschaft des Ministers die Impfkampagne ankündigte, war die Epidemiologie der Hepatitis B in Frankreich unbekannt. Der folgende Auszug aus dem vom Gesundheitsministerium selbst veröffentlichten *Guide des vaccinations* (1995, Seite 107) ist eindeutig:

„Die epidemiologische Überwachung der Hepatitis B in Frankreich ist weiterhin *insuffizient*.“

„Insuffiziente“ epidemiologische Überwachung heißt im Einzelnen, dass sehr wenig über 1. Häufigkeit und Komplikationen dieser viralen Erkrankung, 2. die Risikogruppen in der Bevölkerung und 3. die Übertragungswege bekannt war.

Fast 10 Jahre später, am 29.1.2001, begründete Gilles Bruckner, Generaldirektor des Institut de Veille Sanitaire (= „Center for Disease Control“ in Frankreich) in einem Interview mit der medizinischen Zeitschrift *Le Quotidien du Médecin* den Bedarf einer Änderung der Meldepflicht infektiöser Erkrankungen mit dem Eingeständnis: „Wenn wir die Inzidenz der Hepatitis B erfassen können, hilft uns das bei der Beantwortung der Fragen, die die Funktionäre der Krankenversicherungen an uns richten.“

Inzwischen wurde die Unkenntnis französischer Behörden über die genaue Epidemiologie der Hepatitis B durch andere offizielle Quellen bestätigt:

- M. Kouchner, damaliger Gesundheitsminister, bedauerte im Juli 1998 in einem Communiqué die „Art und Weise, wie die Impfkampagne außer Kontrolle geraten ist“, und räumte am 1. Oktober bei einer Pressekonferenz ein: „Wir müssen unsere epidemiologischen Anstrengungen verstärken, um uns einen besseren Begriff von der Situation (der Hepatitis B) in Frankreich machen zu können.“
- In einer auf nur zwei der 95 Departments in Frankreich beschränkte Erhebung über die Epidemiologie der Hepatitis B aus dem Jahr 2000 wurde festgestellt: „Dies ist die *erste* epidemiologische Untersuchung der Hepatitis B in Frankreich“ (30; kursiv vom Verfasser). Diese Feststellung, die deutlich das Fehlen früherer Studien (sogar im begrenzten Kontext weniger Departments) belegt, wurde nach Wissen des Autors nie dementiert.
- Der im Februar 2002 von den Behörden veröffentlichte „*Plan National Hépatites Virales C et B*“ bestätigte erneut, dass es in Frankreich kaum epidemiologische Daten zur Hepatitis B gibt.

Auch die Risikosituation unter den Beschäftigten im Gesundheitswesen war nicht besser dokumentiert. Trotz umfangreicher Recherche konnte ich keine Publikation finden, die für Frankreich relevant gewesen wäre oder die das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Hepatitis-B-Impfung für Berufsgruppen einschätzt, die für gefährdet gehalten werden. Erst 2003, zwölf Jahre *nach* der Änderung des Public Health Code, der die Impfung für Gesundheitsberufe

obligatorisch machte, gaben zwei Repräsentanten des *Institut de Veille Sanitaire* zu, dass es „keine zentrale Erfassung von Erkrankungsfällen im Krankenhaussektor“ gab und legten dar, dass die Krankenversicherungen bis 1997 bei der Erfassung von Daten berufsbedingter Hepatitis-Erkrankungen nicht einmal zwischen den verschiedenen Virustypen unterschieden. In Abbildung 7 zeigte die Kurve der Entwicklung berufsbedingter Hepatitiden in den Krankenhäusern im Großraum Paris ab den frühen Achtzigerjahren eine deutliche Abnahme. Dieser Trend wurde sogar *schwächer*, nachdem 1991 die Impfung für Gesundheitsberufe obligatorisch wurde (5).

Dies legt die Vermutung nahe, dass die Impfpflicht zu einer Lockerung der Anwendungen unspezifischer prophylaktischer Maßnahmen führte, welche nach dem Auftreten von AIDS Standard geworden waren (f2).

Alles in allem zeigt sich, dass die Epidemiologie der Hepatitis B bis heute nicht erforscht ist und die französischen Gesundheitsbehörden medizinische Vorsorgemaßnahmen eingeleitet hat, *ohne* die Voraussetzungen, insbesondere der Inzidenz der Krankheit, die bekämpft werden soll, zu kennen. So schockierend das erscheint, dieser völlige Mangel an grundlegenden Voraussetzungen darf nicht der bekannten französischen Eigenart zugeschrieben werden, *foie gras*, *Chateauf-neuf- du Pape*, *folies Bergeres* und *la grandeur de la Nation* gegenüber soliden epidemiologischen Untersuchungen zu bevorzugen:

- Auch in endemischen Ländern stellen die epidemiologischen Daten der WHO eine grobe Überschätzung dar (37);(f3).
- Beim jüngste Cochrane-Preview zur Wirksamkeit der Hepatitis-B-Impfung bei Individuen mit vermutlich erhöhtem Erkrankungsrisiko wie etwa im Gesundheitsbereich fand sich keine Studie mit rekombinanten Impfstoffen, wie sie jetzt seit fast 20 Jahre in Gebrauch sind (29).

3. Risiken der Hepatitis B Impfung: Die Behauptungen der französischen Behörden

Eine Reihe von Dokumenten einschließlich der öffentlichen Kommuniqués der Behörden zeigt ganz klar, dass sich die Argumentation des französischen Gesundheitsministeriums hinsichtlich der Sicherheit der Hepatitis-B-Impfung in den letzten Jahren auf folgende Punkte stützt:

- 1) In einer Normalpopulation gibt es ein „Hintergrundrauschen“ bei der Häufigkeit zentral demyelinisierenden Erkrankungen, und die Zahl der Fälle, die nach Impfungen beobachtet wird, unterscheidet sich nicht von der Zahl der Fälle, die auf Grund dieser „Grundfrequenz“ zu erwarten sind.
- 2) Die verfügbaren Daten sind *insgesamt* beruhigend, und die zuletzt veröffentlichten Studien sprechen die Impfung vom Verdacht der Neurotoxizität frei.
- 3) Falls ein Risiko besteht, dann kann es nur sehr *gering* sein.
- 4) Falls ein Risiko besteht, dann betrifft es wahrscheinlich nur Bevölkerungsgruppen mit einer *besonderen Anfälligkeit*.
- 5) Wie groß auch das Nebenwirkungsrisiko der Impfung auch sein mag, es ist kleiner als ihr Nutzen. Mit anderen Worten: Das *Nutzen/Schadensverhältnis* der Hepatitis-B-Impfung ist unbestreitbar positiv.
- 6) Es lässt sich kein Kausalzusammenhang (zwischen Impfung und Nebenwirkungen) mit irgendeinem Grad von *Sicherheit* feststellen.
- 7) Eine „Internationale Konsensus Konferenz“ vom September 2003 hat die Hepatitis-B-Impfung endgültig von den meisten Risikoverdachtsmomenten freigesprochen.

Es ist sehr einfach, diese Argumente der Reihe nach zu widerlegen.

- In Frankreich gibt es kein Register „zu erwartender Fälle“ von MS. Bei einer genauen Evaluation tatsächlich eingetretener Fälle müsste man das Ausmaß des „Underreportings“ kennen, das per definitionem unbekannt ist und in diesem Zusammenhang gefördert wurde (s. weiter unten). Auch die Behörden streiten nicht mehr ab, dass ein „Underreporting“ in den offiziellen Statistiken *nie* in Betracht gezogen wurde. Das Hauptargument, durch welches die niedergelassenen Ärzte seit Jahren immer wieder fälschlicherweise in Sicherheit gewogen wurden, war vergleichbar mit der Behauptung „ $a < b$ “, wobei weder a noch b bekannt waren... Diejenigen, die die Argumentation des „zu erwarten / zu beobachten“ befürwortet haben, haben kürzlich und mehrmals öffentlich festgestellt, dass die Zahl der bekannt gewordenen Fälle *größer* ist als die Zahl der zu erwarteten Fälle. Dieses Eingeständnis wurde bedauerlicherweise nur in nicht-französischen Publikationen veröffentlicht (16; 41).
- Der „*insgesamt* beruhigende“ Charakter der vorhandenen Daten ist ein Artefakt, das zurückzuführen ist auf
 - die Unfähigkeit - oder auch die Unwilligkeit - der französischen Behörden, methodologisch adäquate (sowohl was das experimentelle als auch das statistische Design anbelangt) Studien durchzuführen, die von der Bedeutung der gesundheitlichen Problematik her erforderlich sind (s. oben)
 - den *Bias des selektiven Zitierens*, der darin besteht, erwünschte Studien zu bevorzugen, und seien sie noch so mangelhaft, und prinzipiell jede Studie, die einen deutlichen Zusammenhang zwischen Impfung und neurologischen Nebenwirkungen zeigt, zu ignorieren oder in Misskredit zu bringen. So wurde zunächst erklärt, die Studie von Zipp et al (44) werde wegen ihrer schweren Mängel, die eine Fälschung wahrscheinlich machten, „abgelehnt“ (Februar 2000). Die gleiche Studie wurde von den Behörden jedoch diskret in alle folgenden Analysen einbezogen. Gleichzeitig ignorierten sie die von ihnen selbst durchgeführte Fall-Kontroll-Studie, die ein statistisch signifikantes Risiko für Schilddrüsenerkrankungen und Lupus belegte. Es gibt viele weitere derartige Beispiele.
 - die Verdrehung verfügbarer („weicher“) Daten durch inadäquate Interpretation (s. oben)
- Die Aussage, das Risiko von MS nach Impfung sei „gering“, ist im Grunde belanglos (32), und dies umso mehr angesichts einer *präventiven* Impfkampagne, die zehn Millionen Menschen von bester Gesundheit betrifft. Bégaud, der auf dem Höhepunkt der Impfkampagne Vize-Präsident der Nationalen Kommission für Arzneimittelüberwachung war, gestand öffentlich ein, dass das MS-Risiko schon „im günstigsten Fall“ von epidemiologischer Bedeutung war (8). Der Mangel an Glaubwürdigkeit der Argumentation ist auch auf einen ganz offensichtlichen Widerspruch zurückzuführen: Wenn es zutrifft, dass die neurologischen Risiken „gering“ waren und dass es hinsichtlich nicht-neurologischer Risiken „kein Arzneimittelüberwachungs-Signal gab, das stark genug gewesen wäre, bei einer Risiko-Nutzen-Analyse berücksichtigt zu werden“ (offizieller Bericht von Dartigues et al.), dann muss man sich wundern, wie die Impfkampagne (nach den Worten derselben Dartigues et al.) „eine der größten Serien von Nebenwirkungen hervorrufen konnte, die von der Arzneimittelüberwachung seit ihrem Beginn 1994 erfasst wurden“. Und dies trotz unleugbarer Versuche von Falschinformation, um Ärzte von der Meldung von Impfnebenwirkungen abzubringen (s. unten)
- Kein dokumentierter Beleg unterstützt die Hypothese, dass die neurologischen Komplikationen der Impfung einer latenten Prädisposition zugeschrieben werden können. Nicht einmal Studien, die von den Impfstoffherstellern selbst gesponsert wurden, sprechen für diese Hypothese (10).

- Wie oben dargelegt haben sich die französischen Behörden auf eine Impfpolitik festgelegt ohne die geringste vorherige Abschätzung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses der Impfung, weder auf individueller noch kollektiver Ebene, weder für die Gesamtpopulation noch für eventuelle Risikogruppen.
- Die Behörden verschleiern die Tatsache, dass sie bei der Beurteilung eines Kausalzusammenhangs auf individueller Ebene eine eigene Methode der Kausalanalyse angewandt haben, die irreversiblen Komplikationen *grundsätzlich* eine „zweifelhafte“ Kausalität zuordnet (f4)(9). Es war daher nicht zu erwarten, dass bei so wenig reversiblen Erkrankungen wie MS irgendein Grad von „Gewissheit“ festgestellt werden kann. Dies umso weniger, als hier ebenso wie in anderen Fällen, die nicht mit Impfungen zu tun haben (11), auf Druck der Hersteller hin das Kriterium „Ungewissheit“ als etwas für *dieses* Problem Spezifisches dargestellt wurde. Dieses Kriterium ist jedoch ein unvermeidbares Problem bei der Beurteilung der Kausalität *jedweder* Nebenwirkung *jedweder* Arznei ist, und auch bei der Beurteilung ihrer Wirksamkeit. In der Tat schließt die Methode zur Einschätzung der Kausalität, die vor fast 20 Jahre von den französischen Behörden eingeführt wurde, prinzipiell „Gewissheit“ aus den Beurteilungskriterien für Kausalität aus (9). Beim „Drug Monitoring“ geht es nie darum, ob ein ursächlicher Zusammenhang „gewiss“ ist, was ja nie der Fall sein kann. Es geht um die Beurteilung, ob er wenigstens so wahrscheinlich ist, dass regulierende Maßnahmen zu ergreifen sind. Bei der Hepatitis-B-Impfung ist die Wahrscheinlichkeit der Kausalität für eine Reihe schwerer Nebenwirkungen *bei Weitem höher* als es die Experten normalerweise für „ausreichend“ halten. Dies werde ich weiter unten am Beispiel Tasmal® noch verdeutlichen.
- Die französische Zulassungsbehörde ANAES (f5) hat einfache und international übliche Prinzipien für eine Konsensuskonferenz festgelegt:
 - das *Gebot der Transparenz*, was unter anderem bedeutet, dass die herangezogenen Fachleute eventuelle Interessenskonflikte offenlegen müssen;
 - Die Bekanntgabe des Programms der Tagung wie üblich *ein Jahr* vor der Konferenz;
 - das *Prinzip der Konfrontation*, das heißt, dass von den geladenen Fachleuten tatsächlich alle Standpunkte vertreten werden.

Die in der Zeitschrift *Liberation* (10. Sept 2003) gut dokumentierten Unregelmäßigkeiten im Vorfeld dieser so genannten“ Internationalen Konsensuskonferenz“ waren so enorm, dass sogar Laien dagegen protestierten. Diese Proteste können nicht als opportunistisch verdächtig werden, da sie bereits *vor* Beginn der Konferenz eingelegt wurden. Schon ein einziges Beispiel dürfte die Sachlage ausreichend illustrieren: Weder aus Frankreich noch aus dem Ausland wurde auch nur ein einziger Experte eingeladen oder gar über diese Konferenz *informiert*, der in der Lage wäre, die Toxizität der Hepatitis-B-Impfung zu dokumentieren. Chen, Ko-Autor einer Studie mit gravierenden Mängeln (12), war eingeladen, um die Studie von Hernan et al. zu kommentieren, *die zu dieser Zeit noch nicht einmal vollständig publiziert worden war*. Allein das Volumen seiner Einwände zum Thema „Kritik an der Methode“ war fünf- bis zehnmal so umfangreich wie das des damals erst vorliegenden Abstracts der Studie (27). Gleichzeitig ignorierte Chen die bereits erwähnten Mängel der Arbeit von Zipp (44) und seiner eigenen Untersuchungen (12).

Die unhaltbaren Widersprüche der französischen Behörden werden durch die Ungereimtheiten der Richtlinien zur Entschädigung bestätigt:

- Während die französische Arzneimittelkommission darauf beharrt, dass kein Kausalzusammenhang belegt ist, bietet das Gesundheitsministerium Angestellten im Gesundheitsbereich, für die die Impfung vorgeschrieben ist, eine Entschädigung an

gemäß einem Artikel des Gesundheitsgesetzes, in dem ausgeführt ist, dass derartige Entschädigungen nur aufgrund einer bewiesenen Kausalität gewährt werden dürfen.

- Der Entscheidungsfindungsprozess für die Gewährung der Entschädigungen ist völlig undurchsichtig. Obwohl ich Fachkompetenz in der Abwicklung dieses Rechtsverfahrens habe, ist mir immer noch unklar, worauf sich Erfolg oder Misserfolg gründen; in Berufungsverfahren zögern die Verwaltungsgerichte heute nicht, der Einzelfallbeurteilung durch offizielle Sachverständige zu widersprechen.
- Das Gesundheitsministerium sieht das Zeitfenster als Schlüsselparameter an - die Nebenwirkung muss innerhalb von zwei Monaten nach der Impfung eingetreten sein -, während die Arzneimittelkommission mit allerdings bedauerlicher Verspätung einräumte, dass es keine wissenschaftliche Evidenz für diesen Zeitrahmen gibt (es ist offensichtlich, dass es viel länger als nur wenige Monate dauern kann, bis eine MS zu *klinischen* Symptome führt).

4) Risiken der Hepatitis-B-Impfung: Verfügbare Evidenz

Mit ihrer rigoros durchgeführten Untersuchung bestätigt die jüngst veröffentlichte Studie von Hernan und coll.(28) umfangreiche qualitative und quantitative Daten (26), die den von den Behörden üblicherweise verlangten Signalbereich für die Anwendung äußerst restriktiver Maßnahmen weit überschreiten. Für die Fachleute der Arzneimittelkommission genügten weltweit drei Fälle - von sehr zweifelhafter Kausalität -, um das Anti-Parkinson-Mittel Tasmar® vom Markt zu nehmen, obwohl es um Menschen ging, die wegen ihrer schweren Erkrankung bereit sind, ein höheres Nebenwirkungsrisiko in Kauf zu nehmen (2).

4.1 Qualitative Daten

4.1.1 Epidemiologie für Laien („Dummies“)

Im Stil dieser bekannten Romanserie kann jeder ein grundlegendes epidemiologisches Experiment durchführen, der eine Vorstellung vom Ausmaß der gesundheitlichen Katastrophe bekommen will, die durch die Einführung der allgemeinen Hepatitis B Impfung verursacht wurde. In Frankreich litten vor zehn bis 15 Jahren höchstwahrscheinlich zwischen 30.000 und 60.000 Menschen an MS. Angenommen wir haben in Frankreich etwa 100.000 Allgemeinärzte (laut *Ordre National des Médecins*) bedeutet das, dass etliche Ärzte – ebenso wie der Autor - *während ihres Berufslebens nie* einen Patienten mit MS erlebt haben. Heutzutage jedoch kennt jeder Arzt *mehrere* Fälle von MS in jeder sozialen Schicht und Berufsgruppe. Ist es nicht höchste Zeit, dass die Kollegen innehalten und über die Bedeutung einer solch massiven epidemiologischen Veränderung nachzudenken beginnen?

Ein weiterer epidemiologischer „Test für Laien“: Von Anfang an haben die französischen Gesundheitsbehörden behauptet, die meisten Fälle von MS nach Impfungen seien einfach nur „Hintergrundrauschen“, das in jeder exponierte Bevölkerungsgruppe, auch der großen Gruppe junger Frauen (Schwestern, Schwesterhelferinnen) zu erwarten ist. Von meinen Klienten erhalte ich jedoch einen periodisch aktualisierten Sicherheitsbericht über ein orales Kontrazeptivum, der eine nicht unbedeutende Stichprobe von 70 Millionen Frauenjahren umfasst. Man kann leicht überprüfen, dass *darin keine einzige Meldung einer MS* enthalten ist. Im Bereich der Arzneimittelüberwachung nennt man etwas, was nur unter ganz bestimmten Bedingungen auftritt, nicht „Hintergrundrauschen“, sondern ein hochverdächtiges Signal.

4.1.2. Häufung von MS-Fällen im Kindesalter

Die Tatsache, dass bis vor kurzem das Vorkommen der MS im Kindesalter ungewöhnlich war, gehört zum Allgemeinwissen und ist durch das vorhandene Datenmaterial gut dokumentiert. Heute muss man nur die Berichte der AFSSAPS durchsehen, um trotz anfänglicher Dementis Meldungen zahlreicher Fälle von MS bei Kindern bis hinunter zum

erstaunlich jungen Alter von *25 Monaten* zu finden. Erst vor kurzem (während der letzten “Konsensuskonferenz“ im November 2004) haben französische Neuropädiater eingeräumt, dass sie in Frankreich eine Kohorte von mehreren *Hundert* pädiatrischer MS-Fälle beobachten.

Da das Auftreten der MS im Kindesalter extrem selten ist, verschafft der *wiederholte* Zusammenhang dieses außergewöhnlichen Vorkommnisses mit der Hepatitis-B-Impfung der Hypothese, dass es sich um eine neurotoxische Wirkung *dieses* Impfstoffes (und *nur* dieses Impfstoffes) handelt, eine enorme Glaubwürdigkeit.

4.1.3 Ein charakteristisches Triptychon

Praktische Erfahrung und die pure Bestandsaufnahme der verfügbaren Daten bestätigen übereinstimmend, dass die Hepatitis-B-Impfung im Vergleich mit anderen Impfungen durch *Häufigkeit, Variabilität* und *Schwere der Komplikationen* auffällt. Ich möchte diesen Punkt hier nicht im Detail darstellen, verweise aber den Leser auf die bei (26) zusammengefasste Literatur und unterstreiche noch einmal, dass eine Studie des AFSSAPS neben anderen toxischen Wirkungen das Risiko von Schilddrüsenerkrankungen und Lupus aufdeckte, auch wenn dies seltsamerweise nicht publiziert wurde.

4.2 Quantitative Daten

4.2.1 Datenbank REACTIONS

Trotz offensichtlicher Grenzen in der Methodik führt die Abfrage der elektronischen Datenbank REACTIONS zu drei interessanten Feststellungen:

- Ein erfahrener Experte wird die Zahl und die Variabilität der Meldungen zur Sicherheit der Hepatitis-B-Impfung als außerordentlich hoch einschätzen.
- Die Überrepräsentation der Hepatitis-B-Impfung ist umso auffällender, als sie schon *vor* 1995 erkennbar war, zu einer Zeit also, als die Exposition gegenüber dieser Impfung (im Gegensatz zu anderen Impfungen wie Polio oder MMR) vertraulich gehandhabt wurde und in den Medien noch keine Rede davon war (Tabelle 1).
- Beachtet man den geographischen Ursprung der Arbeiten, stellt man fest, dass die Überrepräsentation von Komplikationen im Zusammenhang mit der Hepatitis-B-Impfung nicht auf Frankreich beschränkt ist. Trotz der Behauptung vieler Experten ist die Toxizität der Hepatitis-B-Impfung kein „französisches Paradoxon“. Dies wurde schlüssig durch die Studie von Hernan et al. (28), durch die ebenso beeindruckenden Darstellungen von Fisher et al. (14; 15) und die enorme Fleißarbeit von Geier und Geier (17 - 25) bestätigt.

Vaccine	Number of case reports	
	<i>prior to 1995</i>	<i>1983-2004</i>
Hepatitis-B vaccine	42	102
Measles or MMR	20	40

Tetanus or DTP	13	27
Haemophilus influenza type b	4	7
Polio or DTP	3	3

Tab 1. Publierte Fallberichte zu Nebenwirkungen verschiedener Impfungen in der Datenbank von REACTIONS

4.2.2 Die Daten der Hersteller

Meines Wissens nach ist Pasteur-Vaccines der einzige Hersteller von Hepatitis-B-Impfstoffen in Frankreich, der eine Bewertung der Daten der *französischen* Arzneimittelüberwachung publiziert hat; die Arbeit konzentriert sich auf zentral demyelinisierende Krankheiten(39)

Ohne in eine Kritik an der Methodik dieser Artikel zu verfallen (f6) muss ein wesentlicher Punkt, den die Autoren anscheinend übersehen haben, hervorgehoben werden (s. die dortige Tab 1): Zwischen 1993 und 1998 schwankt die jährliche Rate von Meldungen im *Verhältnis zur Zahl der verkauften Dosen* um das 1- bis 200fache (von 0.03 bis 6.11 pro 100.000 Dosen), was im Bereich des zu Erwartenden liegt und den eminent fluktuierenden Charakter von Spontanmeldungen widerspiegelt. Im gleichen Zeitraum jedoch variiert die jährliche Rate zentral demyelinisierender Erkrankungen nur um das ein- bis zweifache (zwischen 0,34 und 0,81 pro 100.000 Dosen). Eine solche *Stabilität* ist hochsignifikant, noch dazu unter der Berücksichtigung, wie schwierig die Diagnose einer solch polymorphen Erkrankung wie der MS zu stellen ist. Umso mehr fällt auf, dass während des gleichen Zeitraums auch die Zahl der verabreichten Impfungen nur um das ein- bis fünffache (zwischen 1,65 bis 8,77 Millionen Dosen) schwankte. Mit anderen Worten, die Zahl der demyelinisierenden Krankheiten *bleibt bemerkenswert im Gleichschritt* mit der Zahl der verkauften Impfdosen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der Arzneimittelüberwachung eine so auffallende Übereinstimmung zwischen der Häufigkeit einer Erkrankung und der Exposition gegenüber dem Arzneimittel (bzw. der Zahl verkaufter Dosen) normalerweise als starkes Argument für einen iatrogenen Ursprung der untersuchten Erkrankung angesehen wird.

4.2.3 Die Daten der Krankenversicherer (CNAM)

Seit Beginn der Impfkampagne zeigen die Statistiken der CNAM (s. Abb. unten) einen doppelten Anstieg schwerer Fälle von MS und einen weit größeren Anstieg „neuromuskulärer Erkrankungen“. Dies ist umso mehr signifikant, als vermehrt „*atypische*“ Formen zentral demyelinisierender Erkrankungen als Impffolge gemeldet werden und Spezialisten sich immer mehr dagegen sträuben, nach einer Impfung die Diagnose einer MS zu stellen. Die Feststellung ist wichtig, dass die Zunahme „neuromuskulärer Erkrankungen“ etwa ein Jahr nach der Zunahme der Fälle von MS auftrat, also kurz nach den ersten Medienberichterstattungen über das MS-Risiko im Zusammenhang mit der Hepatitis-B-Impfung: Nach diesem Zeitpunkt war es wissenschaftlich „unkorrekt“, bei einem Hepatitis-B-geimpften Patienten die formale Diagnose „MS“ zu stellen.

Das Argument aus dem Bericht von Dartigues, dass die allgemeine Zunahme von Interferon-Behandlungen den Anstieg von MS-Erkrankungen nur vortäuscht, ist nicht akzeptabel. Der jüngste Bericht der französischen Arzneimittelkommission (f7) weist darauf hin, dass der

Verkauf von Immunmodulatoren (zu dieser Kategorie zählt das Interferon) in Krankenhäusern „während der Zeit zwischen 1995 und 2000 relativ stabil“ war. Da jede Erstverschreibung von Interferon von einem Krankenhaus aus vorgenommen werden muss, ist eine solche Stabilität nicht mit einem Anstieg der Erstattungskosten durch die französischen Krankenversicherer vereinbar.

4.2.4. Berichte der französischen Arzneimittelüberwachung

Was die zentral demyelinisierenden Pathologien anbelangt, so haben die Direktoren der französischen Arzneimittelüberwachung unlängst eingeräumt (16; 41), dass die Zahl der Meldungen nun über der Zahl der erwarteten Fälle auf der Basis von 4,3 Fälle /100.000 liegt (dies dürfte trotz fehlender MS-Meldepflicht eine *Höchstschätzung* der zu erwartenden Fälle in der Gesamtpopulation darstellen).

Da Underreporting in unserem Land üblich ist und das konstante Bestreiten von Impfrisiken seitens der Verwaltung diese Situation noch weiter verschlechtert hat, ergibt sich aus der steigenden Zahl *gemeldeter* Fälle eine beängstigende Perspektive. Genauer gesagt: hinter den Tausenden von Fällen, die den Gesundheitsbehörden *gemeldet* wurden, verbergen sich viele weitere tausende Fälle von MS, die sich *tatsächlich* nach der Impfung ereignet haben.

Berücksichtigt man, dass der Vorgang der Datenverarbeitung durch die französische Arzneimittelkommission eine unzulässigen Selektion und Elimination zahlreicher Fälle erlaubt, könnte die Zahl weit höher sein. Noch dazu wurde die Tendenz der französischen Ärzte, Arzneimittelnebenwirkungen nicht zu melden, im Fall der Risiken der Hepatitis-B-Impfung von der Regulierungsbehörde durch wiederholte Dementis und generelle Desinformation vorsätzlich verstärkt. (f8)

4.2.5. Die drei französischen Fall- Kontroll-Studien

Es kann nicht genug betont werden, dass die drei Fall-Kontroll-Studien, die von den französischen Gesundheitsbehörden durchgeführt wurden, eine *systematische* Risikozunahme aufgedeckt haben. Sie waren jedoch statistisch nicht signifikant, was wegen der durchgehend zu geringen statistischen Power bereits von vorneherein zu erwarten gewesen war (s. oben)

Ärgerlicherweise waren daher die Ergebnisse der Meta-Analyse, die anfangs von der Arzneimittelkommission in Aussicht gestellt wurde (Kommuniqué vom Februar 2000), nicht schwer vorherzusagen. Umso unverständlicher ist es, dass dieses Vorhaben schließlich unter einem wenig überzeugenden Vorwand aufgegeben wurde. Allmählich beginnt man jedoch zu verstehen, denn der mit der abgebrochenen Metaanalyse beauftragte Experte widersprach später öffentlich den offenbar beschwichtigenden Schlussfolgerungen von Ascherio et al. (56) und stellte fest, die amerikanischen Zahlen seien mit den französischen kompatibel, und diese sprechen „im günstigsten Fall“ für eine „epidemiologisch bedeutenden Zunahme des Risikos“ (8).

4.2.6. Die Studie von Hernan et al. (28)

Schon das bisher nur kurz zitierte Ausmaß an Beweismaterial würde ausreichen, der Hepatitis-B-Impfung ein beunruhigendes neurotoxisches Potential zu attestieren. Die Studie von Hernan et al. liefert dafür die unbestreitbare Bestätigung.

Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen zum gleichen Problem weist schon Finanzierung der Studie auf die Unabhängigkeit der Untersucher hin. Bereits das Abstract, das schon seit mehr als ein Jahr vorlag, ließ erkennen, dass diese Studie die bisher erste ohne offensichtliche Fehler war (f9). Der vollständige Text bestätigt dies: Die Autoren gehören zu den weltweit renommiertesten Epidemiologen, und die von ihnen angewandte Methode erlaubte es ihnen, zahlreiche unverfängliche Studien zu publizieren, einschließlich verschiedener

Forschungsarbeiten, die die Unbedenklichkeit einiger anderer Impfstoffe aufzeigten (BMJ 2004, 328; 364). Die verwendete Datenbank ist die bei weitem am besten validierte in Europa und hat sich auch als die verlässlichste auf dem Gebiet der Arzneimittelnebenwirkungen erwiesen. Das Zeitfenster von drei Jahren ist endlich realistisch, die Plausibilitätsprüfung sowohl der Diagnosen als auch der Impfanamnesen ist glaubwürdig usw. Das relative Risiko für MS nach einer Hepatitis B Impfung liegt demnach mit statistischer Signifikanz bei 3,1 (95 Prozent Konfidenzintervall: 1,5 bis 6,3). Diese Risikozunahme ist charakteristisch für *diesen* Impfstoff; es findet sich nicht nach den Impfungen gegen Tetanus oder Influenza. Somit bestätigt er auch die Schlussfolgerungen aus der Datenbank REACTIONS (siehe 4.2.1).

Basierend auf einer Gesamtzahl von etwa 25 Millionen (f10) geimpfter Personen in Frankreich müsste das „Hintergrundrauschen“ von MS eine Zahl von etwa 12.500 bis 25.000 „zu erwartender“ Fälle ergeben. Nach Angabe der Autoren und im Widerspruch zu den unlogischen Behauptungen der Experten der Arzneimittelkommission *steigt* das Risiko mit Vergrößerung des Zeitrahmens. Der *dreifache Anstieg* des relativen Risikos ist absolut kompatibel mit den Zehntausenden Impfstoff-induzierter MS-Fälle. Und damit war noch gar nicht die Rede von anderen möglichen Nebenwirkungen (26).

Es erscheint eindrucksvoll, wie gut das Ausmaß der resultierenden Gesundheitsprobleme mit den Daten der CNAM übereinstimmt (s. Abb.). Berücksichtigt man, dass die meisten Opfer völlig gesund waren ohne irgendein signifikantes Risiko für eine Hepatitis B-Erkrankung, dann dürfte diese durch ein Arzneimittel induzierte Katastrophe wohl beispiellos in der Geschichte der Pharmazie sein. Es fehlt nur noch der Nachweis, dass sie auf Frankreich beschränkt ist.

5. Schlussfolgerung

Die durch die Hepatitis-B-Impfung verursachte Gesundheitskatastrophe ist ein klares Plädoyer für die Evidence Based Medicine (EBM), aber auch ein trauriges Beispiel dafür, dass dieses Prinzip alles andere als tief in der Alltagspraxis verwurzelt und von den meisten Medizinerinnen nur von rhetorischer Bedeutung ist. Das Vorgehen der Hersteller und Offiziellen – und auch der meisten medizinischen Zeitschriften - stützte sich hingegen auf die Zusammenarbeit mit Experten mit Interessenskonflikten oder problematischer Kompetenz und war eine eindrucksvolle Veranschaulichung der schlimmsten *bêtes noires* (schwarze Schafe) der EBM:

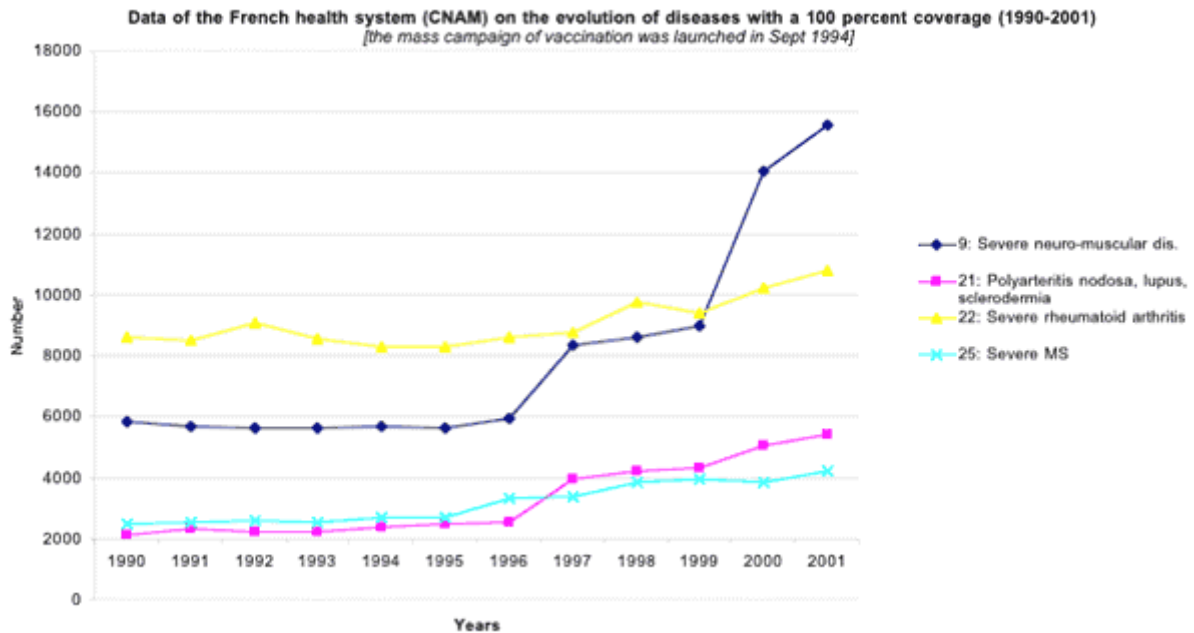
- Unterschlagung von Daten: Wir warten noch immer auf die Publikation der französischen Studien, die Schilddrüseerkrankungen und Lupus als Impfnutzenwirkungen dokumentieren. Unter anderem lässt sich auch belegen, dass die französische Arzneimittelkommission sich weigerte, schwere zentral demyelinisierende Erkrankungen bei Kindern im ersten Lebensjahr zu erfassen.
- Selektive Bewertung von Daten: Es gibt keine vernünftige Erklärung für die unzulässige Verspätung bei der Publikation der Studie von Hernan et al. (28), während Untersuchungen mit denkbar schlechtem Design und Ausführung ohne offenkundige Schwierigkeit publiziert werden konnten (38; 44). Dasselbe gilt für eine Anzahl weiterer Studien, etwa für die von Geier et Geier, die von den französischen Behörden völlig ignoriert wurden, bis man sie erst dann widerwillig zur Kenntnis nahm, nachdem ich in zahlreichen Gutachten, die ich als Gerichtssachverständiger schrieb, darauf Bezug genommen hatte. (Obwohl ich mich Tausende von Stunden mit diesen Themen befasst habe, durfte ich bis heute keinen einzigen Artikel in einer französischen medizinischen Zeitschrift veröffentlichen).
- Kritiklose Übernahme unseriöser Daten: Während meiner fast 25jährigen Tätigkeit in der Arzneimittelüberwachung habe ich nichts erlebt, was der Besessenheit jener Autoren gleichkommt, die über die Toxizität der Hepatitis-B-Impfung publizieren und

dabei wie zwanghaft die Signifikanz ihrer eigenen Ergebnisse verringern und den angeblichen Nutzen der Impfung ohne die geringsten Belege bestätigen. Dies wird auf typische Weise von Pennesi et al. (33) belegt, die im Fall einer kindlichen Glomerulonephritis nach Hepatitisimpfung zunächst eindrucksvolle Kausalitätsbeweise anführen, sich dann jedoch bemüßigt fühlen, mindestens dreimal auf nur einer Seite zu wiederholen, dass die Nebenwirkungen der Hepatitis-B-Impfung sehr selten sind, um damit zu schließen, dass „der Nutzen der HBI *deutlich* die mit dieser Impfung verbundenen Risiken überwiegt“ (kursiv vom Autor), während ihre sieben Literaturhinweise einen völligen Mangel an Kenntnis der einschlägigen Literatur aufzeigen.

Da auch Hernan et al. (28) den „großen Nutzen“ der Hepatitis-B-Impfung hervorheben (allerdings ohne irgendeinen Literaturbeleg), schrieb ich einen Leserbrief, in dem ich erklärte, dass eine dreifache Zunahme einer so häufigen Erkrankung wie der MS mehr als ausreichend sei für eine dringende Neubewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses, sogar in Ländern mit endemischen Auftreten der Hepatitis B, und dass diese neurologische Erkrankung nur ein kleiner Teil des Spektrums der mit dieser Impfung verbundenen Nebenwirkungen ist. Dieser Leserbrief wurde schließlich zurückgewiesen mit der Begründung, er sei „schwierig zu verstehen“ und füge dem „durchdachten und ausgewogenen“ Editorial, das die Originalveröffentlichung kommentierte, nichts Neues hinzu. Einer „ausgewogenen“ Meinung entsprechend stellte das Editorial (31) den unbestreitbaren Nutzen der Hepatitis-B-Impfung fest, nachdem es betont hatte, dass die Studie von Hernan et al. „*im Widerspruch zu vielen anderen Studien steht*“, einschließlich der von Zipp et al. (44), die nach Auffassung der französischen Arzneimittelkommission „abgelehnt“ werden müsste, und der in Frankreich durchgeführten Studien (41; 42), die mit einer 30 - 35 Prozent statistischer Power eine Verdoppelung von Nebenwirkungen ermittelten. Leider fand sich in diesem „durchdachten“ Editorial auch kein Platz für die Überlegung, dass dieser Impfstoff zum großen Teil in armen Ländern entwickelt wurde und daher die Wahrscheinlichkeit eines einigermaßen verlässlichen Langzeit-Follow-Ups von Komplikationen wie der MS äußerst gering war. Und es fand sich überhaupt kein Kommentar zu dem, was ein weiteres der zahlreichen ungewöhnlichen Charakteristika dieses Impfstoffes ist: Trotz eines unglaublichen Konsensus für das Gegenteil ist die Evidenz für seine Wirksamkeit sehr gering; dies wird durch die auffallende Unsicherheit über die Notwendigkeit von Auffrischungsimpfungen (1;4 ;7) und durch direkte Studien zum Problem der Dauer der Immunität demonstriert (34).

Während nun die französischen Behörden daran festhalten, dass jeder Kausalzusammenhang zwischen der Hepatitis-B-Impfung und bedeutsamen Nebenwirkungen ausgeschlossen werden kann, da außerhalb von Frankreich keine ernsthaften Komplikationen gemeldet worden waren, wird an dem oben zitierten Editorial (31) erkennbar, dass man ausländische Daten mit der Begründung abgelehnt hat, in dem Land mit der höchsten Exposition gegenüber Hepatitis-B-Virus sei weder durch die Zulassungsbehörden noch durch „Expertengremien“ ein Kausalzusammenhang festgestellt worden. *Elementary, my dear Watson.*

Es muss für jeden Wissenschaftler und Arzt Anlass für ernsthafte Bedenken sein, dass solch miese Tricks so gut, so leicht und so anhaltend funktionieren.



References

1. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis-B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000 Feb 12;355(9203):561-5.
2. Anon. Tasmair awaits outcome of new study. *Scrip* 2001(2686):22.
3. Anon. Ejecting the FDA from the courtroom. *Lancet* 2004 Aug 21, 2004 Aug 27;364(9435):638.
4. Anon. EU approval for new GSK hepatitis B vaccine. *Scrip* 2005(3028):20.
5. Antona D, Levy-Bruhl D. Epidemiology of hepatitis B in France at the end of the 20th century [French]. *Medecine Et Maladies Infectieuses* 2003 May; 33(Suppl A):34-41.
6. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, Walker AM. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001 Feb 1;344(5):327-32.
7. Banatvala J, Van Damme P, Van Hattum J. Boosters for hepatitis B. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000 Jul 22;356(9226):337-8.
8. Begaud B, Alperovitch A. Vaccinations and multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001 Jun 7; 344(23):1793.
9. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Therapie* 1985 Mar-1985 Apr 30;40(2):111-8.
10. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001 Feb 1;344(5):319-26.
11. de Laat W, Raff WK. Epidemiology on trial. *Lancet* 2002 Nov 16;360(9345):1611-2.
12. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, Shinefield HR, Mullooly JP, Likosky W, Chen RT. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003 Apr;60(4):504-9.
13. Feinstein A. Clinical biostatistics. II. Statistics versus science in the design of experiments. *Clin Pharmacol Ther* 1970;11:282-92.
14. Fisher MA, Eklund SA. Hepatitis B vaccine and liver problems in U.S. children less than 6 years old, 1993 and 1994. *Epidemiology* 1999 May;10(3):337-9.
15. Fisher MA, Eklund SA, James SA, Lin XH. Adverse events associated with hepatitis B vaccine in US children less than six years of age, 1993 and 1994. *Ann Epidemiol* 2001 Jan;11(1):13-21.
16. Fourrier A, Begaud B, Alperovitch A, Verdier-Taillefer MH, Touze E, Decker N, Imbs JL. Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases. *Br J Clin Pharmacol* 2001 May;51(5):489-90.
17. Geier DA, Geier MR. Hepatitis B vaccination and adult associated gastrointestinal reactions: a follow-up analysis. *Hepatogastroenterology* 2002;49(48):1571-5.
18. Geier DA, Geier MR. Hepatitis B vaccination and arthritic adverse reactions: a followup analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(1):119.
19. Geier DA, Geier MR. A one year followup of chronic arthritis following rubella and hepatitis B vaccination based upon analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6):767-71.
20. Geier DA, Geier MR. Chronic adverse reactions associated with hepatitis B vaccination. *Ann Pharmacother* 2002 Dec;36(12):1970-1.
21. Geier MR, Geier DA. Hepatitis B vaccination safety. *Ann Pharmacother* 2002 Mar;36(3):370-4.

22. Geier MR, Geier DA. A case-series of adverse events, positive re-challenge of symptoms, and events in identical twins following hepatitis B vaccination: analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2004 Nov-2004 Dec 31;22(6):749-55.
23. Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. A review of hepatitis B vaccination. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2(2):113-22.
24. Geier M, Geier DA. Arthritic reactions following hepatitis B vaccination: an analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) data from 1990 through 1997. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:789-90.
25. Geier M, Geier D. Immunologic reactions and hepatitis B vaccine. *Ann InternMed* 2001;134:1155.
26. Girard M. Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. *Autoimmun Rev* 2005 Feb;4(2):96-100.
27. Hernan M, Jick S, Olek M, Ascherio A, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2003;12:S59-S60.
28. Hernan M, Jick S, Olek M, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. A prospective study. *Neurology* 2004;63:838-42.
29. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, et al. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Complete Reviews)* 2003(4):Art. No.: CD000100. DOI: 10.1002/14651858.CD000100.
30. Minello A, Ducloux S, Rassiat E, Zeeh S, Milan C, Bernadat C, et al. Epidémiologie de l'hépatite B dans 2 départements voisins. Résultats de 5 années d'enregistrement en Côte d'Or (94-98) et de 3 années dans le Doubs. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:A153.
31. Naismith RT, Cross AH. Does the hepatitis B vaccine cause multiple sclerosis? *Neurology* 2004 Sep 14;63(5):772-3.
32. Nakao MA, Axelrod S. Numbers are better than words. Verbal specifications of frequency have no place in medicine. *Am J Med* 1983 Jun;74(6):1061-5.
33. Pennesi M, Torre G, Del Santo M, Sonzogni A. Glomerulonephritis after recombinant hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Feb;21(2):172-3.
34. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, Parkinson AJ. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004 Jul;23(7):650-5.
35. Piaggio E, Ben Younes A, Desbois S, Gout O, Tourbah A, Lyon-Caen O, Liblau RS. Hepatitis B vaccination and central nervous system demyelination: an immunological approach. *J Autoimmun* 2005 Feb;24(1):33-7.
36. Psaty BM, Furberg CD, Ray WA, Weiss NS. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis. *JAMA* 2004 Dec 1;292(21):2622-31.
37. Puliyl JM. Plea to restore public funding for vaccine development. *Lancet* 2004 Feb 21;363(9409):659.
38. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis [letter]. *Lancet* 2000 Feb 12;355(9203):549-50.
39. Soubeyrand B, Boissard F, Bruel M, Debois H, Delattre D, Gauthier A, Soum S, Thebault C. [Central nervous system demyelinating disease following hepatitis B vaccination with GenHevac B. Review of ten years of spontaneous notifications (1989-1998)]. [French]. *Presse Med* 2000 Apr 15; 29(14):775-80.
40. Steinbrook R. Financial Conflicts of Interest and the Food and Drug Administration's Advisory Committees. *N Engl J Med* 2005 Jul 14;353(2):116-8.
41. Touzé E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case control study. *Neuroepidemiology* 2002;21:180-6.
42. Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Alperovitch A. [The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination]. [French]. *Rev Neurol (Paris)* 2000 Mar;156(3):242-6.
43. Venning GR. Auditing the drug regulator. *Lancet* 1984 May 26;1(8387):1186.
44. Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination [letter]. *Nat Med* 1999 Sep;5(9):964-5.

Fußnoten:

f1) Dieser besorgniserregende Starrsinn der französischen Arzneimittelkommission in Sachen schlechter Methodik ist keine Ausnahme: Während die Regulierungsbehörde sich anhaltend weigerte, offensichtlich notwendige wissenschaftliche Studien durchzuführen (z.B. zur Bestimmung der HLA-Gruppen oder der serologischen Immunantwort bei Patienten, die Impfschäden meldeten), bewilligte das Gesundheitsministerium gemeinsam mit *GlaxoSmithKline* die Mitfinanzierung einer Studie zur Untersuchung der T-Zell-Antwort auf HBsAg bei ... 12 Patienten (35)! Obwohl diese Studie wegen ihres sehr schlechtem Designs zu dem Thema nichts Signifikantes erbrachte, wurde sie von den Anwälten der Hersteller in

laufenden Gerichtsverfahren zu Impfschäden durch die Hepatitis-B-Impfung ausführlich herangezogen...

f2) Eine neuere multizentrische Studie zur Prävalenz des Hepatitis-B-Virus in Hämodialyse-Einheiten in drei Kontinenten bestätigt indirekt das Versagen der allgemeinen Impfung, da in Ländern wie Italien und Frankreich mit umfassendem Impfvorgehen die Prävalenz des Hepatitis-B-Virus höher ist als etwa in Großbritannien (Brudick et al., *Kidney Int* 2003, 63:2222-2229).

f3) Die Kritik von Puliyel an den Zahlen der WHO entsprach im Wesentlichen meiner Auffassung, z.B. wies er nach, dass die Daten Frankreichs einfach aus ausländischen Untersuchungen hochgerechnet worden waren. Französischen „Experten“ stellten fest, dass die Berechnung chronischer Lebererkrankungen ganz einfach aus einer Hochrechnung US-amerikanischen Daten bestand (5); dabei lässt sich leicht vorhersagen, dass in der Heimat des *Beaujolais Nouveau* Ursachen und Häufigkeit von Lebererkrankungen nicht exakt mit denen in den USA übereinstimmen...

f4) Dieser komplette Unsinn resultiert aus dem anhaltenden Starrsinn von Fachleuchten in der Arzneimittelkommission gegenüber der unleugbaren Tatsache, dass in einer solchen klinischen Situation natürlich ein Absetzen des ursächlichen Agens keine Schlüsse zulässt...

f5) Agence Nationale d' Accréditation et d' Evaluation en Santé (nationale Zulassungsbehörde) : *Les conférences de consensus. Bases méthodologiques pour leur réalisation en France*, 1999 (auf der Internetseite der L' ANAES einsehbar).

f6) Die Tatsache, dass dieser Artikel in einer bekannten französischen medizinischen Zeitschrift publiziert wurde, ohne dass bis heute eine kritische Synthese erschien, ist ein weiteres Beispiel für den oben erwähnten Bias, der selektiv alle für diese Impfung günstigen Daten bevorzugt. Wir sind weit von einer Evidence based Medicine entfernt...

f7) Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux Hopiteaux en france 1992 -2002. 5. Auflage, Mai 2004

f8) Reuters Medical News: Report criticizes French hepatitis vaccination campaign. Medscape 20. Nov 2002

f9) Im Gegensatz zu Asherio et al. oder de Stefano et al., bei denen nicht einmal die neurologische Vorgeschichten zwischen Fällen und Fall-Kontrollen gleich verteilt war...

f9) Die Einschätzung variiert unter den verschiedenen Autoren: Im Großen und Ganzen wurden 20 bis 30 Millionen Franzosen der Hepatitis-B-Impfung ausgesetzt.