



29.07.2020

Kontrollierte Infektion für die Wissenschaft – möglicher Einsatz und Ethik von Challenge-Studien

Anlass

Viele Impfstoffe zur Eindämmung von COVID-19 werden derzeit erforscht, sie müssen noch ihre Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis stellen. Normalerweise wird diese mittels mehrstufiger klinischer Studien wissenschaftlich untersucht, bevor sie zugelassen werden können. Doch es ist sehr aufwendig, die vielen Impfstoffkandidaten in den teils sehr großen Studien zu testen [1]. Zudem sinkt das Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion in vielen Ländern aufgrund von rückläufigen oder niedrigen Fallzahlen, was es schwieriger macht, in entsprechenden Studien Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Impfstoffgruppe zu messen. Deshalb werden einige Impfstoffstudien in Ländern durchgeführt, in denen es derzeit hohe Fallzahlen gibt, wie in Südafrika und Brasilien.

Eine andere Option zur Überprüfung der Wirksamkeit von Impfstoffen sind sogenannte Challenge-Studien, bei denen Personen kontrolliert mit Krankheitserregern infiziert werden, anstatt zu warten, bis das bei einigen auf natürlichem Wege passiert. Kürzlich haben dutzende Experten, darunter Nobelpreisträger, solche Challenge-Studien als Alternative in der Impfstoff-Forschung bei COVID-19 gefordert [12].

Dieses Fact Sheet soll einen Überblick über Einsatzmöglichkeiten, internationale Bestrebungen sowie ethische und rechtliche Aspekte zum Thema bieten.

Übersicht

Erfahrungen mit Challenge-Studien	2
Anreize für und Aufklärung von Versuchspersonen	2
Einsatzmöglichkeiten von Challenge-Studien bei COVID-19	2
Internationale Einschätzungen und Bestrebungen zum Einsatz von Challenge-Studien bei COVID-19	3
Ethische und rechtliche Grundlagen	4
Literaturstellen, die zitiert wurden	5



Erfahrungen mit Challenge-Studien

- ▶ werden bereits seit einigen hundert Jahren durchgeführt – etwa zu Pocken [2] Malaria [3] oder Dengue-Fieber [4]
- ▶ Viele frühere Versuche widersprechen derzeitigen ethischen Standards, insbesondere Untersuchungen aus der Zeit des Nationalsozialismus und der Nachkriegszeit; beruhten nicht auf Freiwilligkeit oder wurden an benachteiligten Personengruppen, wie Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen, durchgeführt wurden; Überblick siehe [5].
- ▶ Erhebung und Dokumentation solcher Studien sind bisher wenig standardisiert, daher ist es schwer zu schätzen, wie häufig überhaupt eingesetzt; eine Schätzung geht von 3500 Freiwilligen seit 1950er Jahren aus, die an Studien nach guten wissenschaftlichen Standards teilgenommen haben [5].
- ▶ Ethikkommissionen genehmigen heute Challenge-Studien, wenn aktuelle ethische Standards beachtet werden.
- ▶ 2017 veröffentlichten Tübinger Forscher beispielsweise Ergebnisse zu einem Malaria-Impfstoff, der mithilfe einer Challenge-Studie untersucht wurde: Probanden erhielten in der Studie erst verschiedene Dosen eines potenziellen Impfstoffs und ein Medikament zur Malaria-Prophylaxe und anschließend zur Überprüfung des Schutzes den lebensfähigen, nicht abgeschwächten Malaria-Erreger [6].

Anreize für und Aufklärung von Versuchspersonen

- ▶ Teilnahme an einer Challenge-Studie kann mit erheblichen Risiken verbunden sein; klar ist, dass Probanden umfassend aufgeklärt werden müssen – ohne dies ist eine Einwilligung in Teilnahme unwirksam (siehe Kapitel „Ethische und rechtliche Grundlagen“).
- ▶ Da Teilnahme auch für Personen, bei denen es nicht zu Gesundheitsschäden kommt deutliche Belastungen geben kann – etwa durch nötige Isolierung und über Monate oder vielleicht sogar Jahre nachfolgende Untersuchungen – werden Aufwandsentschädigungen von vielen Experten als sinnvoll angesehen; sollten jedoch nicht zu hoch ausfallen [7].
- ▶ Neben Aufwandsentschädigungen gibt es auch andere mögliche Vorteile für Probanden: eine mögliche Immunität durch kontrollierte Infektion oder die Impfung – doch derartige mögliche Vorteile überwiegen das individuelle Risiko durch mögliche Erkrankungen, Folgeschäden und den möglichen Tod wohl nicht [7].

Einsatzmöglichkeiten von Challenge-Studien bei COVID-19

- ▶ Challenge-Studien mit SARS-CoV-2 werden insbesondere zum Erproben von Impfstoff-Kandidaten diskutiert, weil sie:
 - schnell Daten zur Wirksamkeit von Impfstoff-Kandidaten liefern können
 - helfen sollen, langwierige klinische Studien zu vermeiden, bei denen die natürliche Ansteckungsrate von geimpften Personen mit jenen verglichen wird, die ein Placebo bekommen haben [7].
- ▶ Darüber hinaus können sie helfen bei der Erforschung von
 - Infektionsdynamik
 - Entstehung und Entwicklung der Krankheit
 - Risiken von Infektionen durch Impfstoffe sowie schützenden Umstände [7]
 - Beginn und Dauer der Infektiosität unter kontrollierten Bedingungen



- Risiko für Ansteckungen im Umfeld und unter bestimmten Bedingungen [7] [8].
- ▶ Einschränkungen:
 - Da Challenge-Studien bei COVID-19 voraussichtlich an speziellen Populationen – jung, keine Vorerkrankungen – durchgeführt werden, sind ihre Ergebnisse nur begrenzt übertragbar [7].
 - Wegen geringer Probandenzahl lassen sich schlecht Informationen zu seltenen Nebenwirkungen gewinnen; dies könnte auch das Vertrauen in Impfstoffe verringern [9].
 - Es nimmt Zeit in Anspruch, Protokolle und Ressourcen aufzubauen, die Studien könnten erst für jetzt in der Präklinik befindliche Impfstoffe nützlich sein [10].

Internationale Einschätzungen und Bestrebungen zum Einsatz von Challenge-Studien bei COVID-19

▶ Entwurf aus dem Kreis der Weltgesundheitsorganisation [11]

- Mitte Juni Entwurf einer Beratergruppe der WHO zu Durchführbarkeit, möglichem Nutzen und Limitationen von Challenge-Studien speziell zur Erforschung von Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 vorgestellt – inklusive eines Vorschlags für ein Studienprotokoll
- Insbesondere die ersten Stadien von Challenge-Studien sollten in Hochsicherheits-Isolationsbereichen unter Quarantänebestimmungen durchgeführt werden; Probanden könnten die Teilnahme an der Studie beenden, in den vorgeschriebenen Zeiträumen aber nicht die Isolation beziehungsweise Quarantäne beenden.
- Beratergruppe weist darauf hin, dass die Ergebnisse sich nicht unbedingt von jungen, gesunden Probandenpopulationen auf ältere, multimorbide Menschen übertragen lassen.
- Hälfte der WHO-Beratergruppe ist der Ansicht, dass auf wirksame Therapien für COVID-19 gewartet werden sollte, bevor Challenge-Studien gestartet werden können; andere Hälfte ist schon jetzt dafür sie durchzuführen

▶ Positionen in den USA

- ▶ Thema erfährt derzeit vermehrt öffentliche Aufmerksamkeit:
 - Die US-amerikanische Initiative „1 Day Sooner“ veröffentlichte Mitte Juli einen offenen Brief mit über Unterschriften von Nobelpreisträgern, Prominenten und Freiwilligen an Nationale Gesundheitsbehörde (NIH), mit dem Aufruf, Challenge-Trials vorzubereiten [12].
 - Es sollen sich bereits über 32.000 Personen aus 140 Ländern gemeldet haben, die möglicherweise bei einer Challenge-Studie als Proband teilnehmen wollen: <https://1daysooner.org/>.
 - Die Organisation veröffentliche ein wissenschaftliches Manuskript mit Diskussionen zu möglichen Einsatzoptionen und Limitationen; sie schlagen einen sofortigen Aufbau der Ressourcen für Challenge-Studien vor, da eben dies lange brauche, damit aktuell präklinisch untersuchte Impfstoffe auf diese Weise erforscht werden können [10].
- ▶ Stimmen aus der Wissenschaft und Klinik
 - Schon Ende März sprachen sich Wissenschaftler für menschliche Challenge-Studien an jüngeren, gesunden Probanden aus – inklusive eines Placebo-Arms beim Impfstoff-Test, bei dem die meisten Probanden dieses Arms infiziert würden [13].
 - Ein Kinderarzt von der University of Pennsylvania und ein Bioethiker von der New York University schlugen Mitte Mai vor, Challenge-Studien durchzuführen – zunächst bei Probanden, die schon eine Infektion mit SARS-CoV-2 überstanden haben [14].
 - Zwei Bioethiker sprachen sich Ende Juni für Challenge-Studien zu COVID-19 aus und gaben einen Überblick zum Thema [15].



- Mitglieder der Arbeitsgruppe zu Medikamenten und Impfstoffen des nationalen Gesundheitsinstituts NIH (ACTIV) argumentieren Anfang Juli, dass die Entwicklung robuster, kontrollierter menschlicher Infektionsmodelle ein bis zwei Jahre dauern könne – inklusive der Entwicklung eines Vorrats möglicherweise abgeschwächter Formen von SARS-CoV-2. Vor der Durchführung einer Impfstoff-Studie müsse eine Dosierungs-Strategie entwickelt werden, die eine vorhersagbare Infizierung mit minimaler Krankheitsschwere verursacht. Herkömmliche große, randomisierte und kontrollierte Studien in natürlicher Umgebung könnten allerdings schneller und effektiver sein. Eine Option sei die Entwicklung von Challenge-Studien parallel zu herkömmlichen Studien, falls erstere ethisch vertretbar sind – wichtig sei allerdings, dass ein rettendes Arzneimittel verfügbar sein sollte [8] [16].

▶ **Politik**

- Immunologe und Regierungsberater Anthony Fauci erklärte Mitte Juni, dass Challenge-Studien „auf dem Tisch“ seien und Vorüberlegungen liefen – er hoffe aber, dass diese nicht durchgeführt werden müssten [17].
- Die US-Regierung „plant nicht, menschliche Challenge-Studien für COVID-19 zu unterstützen“, erklärten die National Institutes of Health laut New York Times Anfang Juli – da es genug Fälle gibt und da die Entwicklung eines Infektionsmodell länger dauert und ethische Bedenken überwiegen [9].

- ▶ **Industrie:** Der Chefwissenschaftler des Pharmaherstellers Johnson & Johnson sagte laut New York Times Anfang Juli, für die Firma käme eine Challenge-Studie nur in Frage, wenn ein wirksames Medikament zur Verfügung steht. Größere, traditionelle Phase-3-Studien würden außerdem mehr Informationen über die Sicherheit von Impfstoffen bereitstellen [9].

▶ **Positionen in Deutschland**

- ▶ Nach Einschätzung von Joerg Hasford, Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen, von Anfang Mai sind Challenge-Studien bei COVID-19 in Deutschland praktisch eher nicht vorstellbar, solange keine wirksame Behandlung existiert [18].
- ▶ Laut am 8. Juli 2020 vom „Spiegel“ online veröffentlichter Aussage von Peter Kremsner, Direktor des Instituts für Tropenmedizin, Reisemedizin, Humanparasitologie an der Universität Tübingen, sollen „demnächst“ Challenge-Studien zu COVID-19 anlaufen – beispielsweise mit gesunden Erwachsenen unter 25 Jahren, bei denen keine Risikofaktoren vorliegen [19].
- ▶ Gegenüber der „BILD“ erklärte Kremsner am 19. Juli 2020, dass bei gut untersuchten jungen Menschen ohne jegliche Risikofaktoren schwere Verläufe oder Todesfälle ausgeschlossen seien – das Risiko sei „sehr gut einzugrenzen“. Möglicherweise bereits in wenigen Wochen sollten Studien in den USA starten, in Deutschland sei eine Challenge-Studie auch denkbar [20].

Ethische und rechtliche Grundlagen

▶ **Gesetzeslage in Deutschland**

- ▶ Grundlage ist das Arzneimittelgesetz (AMG)
- ▶ Allgemein gilt für klinische Studien (AMG §§ 40, 42):
 - Risiken und Nutzen müssen sorgfältig abgewogen werden
 - Probanden müssen ausreichend informiert werden und freiwillig einwilligen
 - Studie muss vorab von einer Ethikkommission genehmigt werden.
- ▶ Studien an Impfstoffen müssen in Deutschland durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) geprüft werden (AMG § 77).



- ▶ Es muss eine Versicherung zur Verfügung stehen, die im Falle von Körperverletzungen oder Todesfällen Leistungen gewährt, wenn kein anderer für Schäden haftet; bei Todesfällen oder dauernder Erwerbsunfähigkeit müssen mindestens 500.000 Euro zur Verfügung stehen.

▶ **Standesrecht von Ärzten**

- ▶ kann als berufsethische Grundlage für Challenge-Studien herangezogen werden
- ▶ Laut Musterberufsordnung ist es Aufgabe der Ärzte, „das Leben zu erhalten, die Gesundheit zu schützen und wiederherzustellen, Leiden zu lindern, Sterbenden Beistand zu leisten und an der Erhaltung der natürlichen Lebensgrundlagen im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Gesundheit der Menschen mitzuwirken“; außerdem: „Ärztinnen und Ärzte üben ihren Beruf nach ihrem Gewissen, den Geboten der ärztlichen Ethik und der Menschlichkeit aus“ [21].
- ▶ Die teils als Gelöbnis von Ärzten verwendete „Deklaration von Genf“ des Weltärztebundes beinhaltet: „Die Gesundheit und das Wohlergehen meiner Patientin oder meines Patienten werden mein oberstes Anliegen sein“ [22].
- ▶ Die vom Weltärztebund entwickelte „Deklaration von Helsinki“ ist ein internationaler ethischer Standard, der von vielen wissenschaftlichen Fachmagazinen für Publikation von Studienergebnissen herangezogen wird und auf den die teils nationalen Gesetze oder Berufsordnungen von Ärzten verweisen [23].
 - „Es ist die Pflicht des Arztes, die Gesundheit, das Wohlergehen und die Rechte der Patienten zu fördern und zu erhalten, auch jener, die an der medizinischen Forschung beteiligt sind“, heißt es dort; Risiken und Nutzen müssen abgewogen werden; das Ziel des medizinischen Fortschritts darf „niemals Vorrang vor den Rechten und Interessen der einzelnen Versuchspersonen haben“.
 - „Eine angemessene Entschädigung und Behandlung für Versuchspersonen, die aufgrund ihrer Teilnahme an der Forschung geschädigt wurden, muss gewährleistet sein“, heißt es in der Deklaration außerdem.

Literaturstellen, die zitiert wurden

- [1] European Medicines Agency (09.07.2020): [International regulators align positions on phase 3 COVID-19 vaccine trials](#).
- [2] Bamberg B et al. (2016): [Ethical Criteria for Human Challenge Studies in Infectious Diseases](#). Public Health Ethics; 9 (1): 92-103. DOI: 10.1093/phe/phv026.
- [3] Matuschewski K et al. (2019): [Controlled Human Malaria Infection \(CHMI\) Studies: Over 100 Years of Experience with Parasite Injections](#). In Arie F et al., Malaria Control and Elimination; 91-101. DOI: 10.1007/978-1-4939-9550-9_7.
- [4] Kirkpatrick BD et al (2016): [The live attenuated dengue vaccine TV003 elicits complete protection against dengue in a human challenge model](#). Science Translational Medicine; 8 (330): 330ra36. DOI: 10.1126/scitransmed.aaf1517.
- [5] Metzger WG et al. (2019): [Experimental infections in humans—historical and ethical reflections](#). Tropical Medicine & International Health; 24 (12): 1384-1390. DOI: 10.1111/tmi.13320.
- [6] Mordmüller B et al. (2017): [Sterile protection against human malaria by chemoattenuated PfSPZ vaccine](#). Nature; 542, 445-449. DOI: 10.1038/nature21060.
- [7] Shah AK et al. (2020): [Ethics of controlled human infection to address COVID-19](#). Science; 368 (6493): 832-834. DOI: 10.1126/science.abc1076.
- [8] Deming ME et al. (2020): [Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines — The Role for Controlled Human Infection Models](#). DOI: 10.1056/NEJMp2020076.
- [9] Grady D (01.07.2020): [Researchers Debate Infecting People on Purpose to Test Coronavirus Vaccines](#). New York Times.



- [10] Nguyen LC et al. (2020): [Evaluating use cases for human challenge trials in accelerating SARS-CoV-2 vaccine development](#). *Clinical Infectious Diseases*; ciaa935. DOI: 10.1093/cid/ciaa935.
- [11] World Health Organization (15.06.2020): [Feasibility, potential value and limitations of establishing a closely monitored challenge model of experimental COVID-19 infection and illness in healthy young adult volunteers](#).
- [12] 1Day Sooner (15.07.2020): [1Day Sooner Open Letter Press Release](#).
- [13] Eyal N et al. (2020): [Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure](#). *The Journal of Infectious Diseases*; 221 (11): 1752-1756. DOI: 10.1093/infdis/jiaa152.
- [14] Plotkin SA et al. (2020): [Extraordinary diseases require extraordinary solutions](#). *Vaccine*; 38 (24): 3987-3988. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.04.039.
- [15] Ferguson K et al. (29.06.2020): [Accepting the Challenge: Covid Vaccine Challenge Trials Can Be Ethically Justified](#). The Hastings Center.
- [16] National Institute of Health (01.07.2020): [NIH ACTIV vaccine working group weighs role of human challenge studies for SARS-CoV-2 vaccine development](#). News Release.
- [17] Oweremohle S (15.06.2020): [White House pressure for a vaccine raises risk the U.S. will approve one that doesn't work](#). Politico.
- [18] Wagner H (08.05.2020): [Challenge-Studien: Gezielte Corona-Infektion für die Forschung? Apotheken Umschau](#).
- [19] Köppe J (08.07.2020): [Der Mann, der den Corona-Impfstoff testet](#). Spiegel.
- [20] o.A. (19.07.2020): [Dieser Arzt will Probanden mit Corona anstecken](#). BILD.
- [21] Bundesärztekammer: [\(Muster-\)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte](#).
- [22] Weltärztebund: [Deklaration von Genf](#).
- [23] Weltärztebund: [WMA Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen](#).



fact sheet

Ansprechpartnerin in der Redaktion

Marleen Halbach

Redakteurin für Medizin und Lebenswissenschaften

Telefon +49 221 8888 25-0

E-Mail redaktion@sciencemediacenter.de

Autor

Hinnerk Feldwisch-Drentrup

Freier Mitarbeiter

Disclaimer

Dieses Fact Sheet wird herausgegeben vom Science Media Center Germany. Es bietet Hintergrundinformationen zu wissenschaftlichen Themen, die in den Schlagzeilen deutschsprachiger Medien sind, und soll Journalisten als Recherchehilfe dienen.

SMC-Fact Sheets verstehen sich nicht als letztes Wort zu einem Thema, sondern als eine Zusammenfassung des aktuell verfügbaren Wissens und als ein Hinweis auf Quellen und weiterführende Informationen.

Sie haben Fragen zu diesem Fact Sheet (z. B. nach Primärquellen für einzelne Informationen) oder wünschen Informationen zu anderen Angeboten des Science Media Center Germany? Dann schicken Sie uns gerne eine E-Mail an redaktion@sciencemediacenter.de oder rufen Sie uns an unter +49 221 8888 25-0.

Impressum

Die Science Media Center Germany gGmbH (SMC) liefert Journalisten schnellen Zugang zu Stellungnahmen und Bewertungen von Experten aus der Wissenschaft – vor allem dann, wenn neuartige, ambivalente oder umstrittene Erkenntnisse aus der Wissenschaft Schlagzeilen machen oder wissenschaftliches Wissen helfen kann, aktuelle Ereignisse einzuordnen. Die Gründung geht auf eine Initiative der Wissenschafts-Pressekonferenz e.V. zurück und wurde möglich durch eine Förderzusage der Klaus Tschira Stiftung gGmbH.

Nähere Informationen: www.sciencemediacenter.de

Diensteanbieter im Sinne RStV/TMG

Science Media Center Germany gGmbH

Schloss-Wolfsbrunnenweg 33

69118 Heidelberg

Amtsgericht Mannheim

HRB 335493

Redaktionssitz

Science Media Center Germany gGmbH

Rosenstr. 42–44

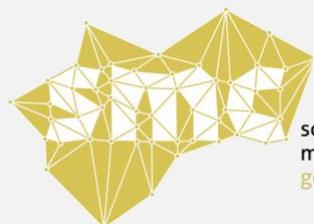
50678 Köln

Vertretungsberechtigte Geschäftsführer

Beate Spiegel, Volker Stollorz

Verantwortlich für das redaktionelle Angebot (Webmaster) im Sinne des §55 Abs.2 RStV

Volker Stollorz



science
media center
germany