

Wenn ich hundertmal eine Münze werfe, Ihnen aber die Hälfte der Ergebnisse vorhalte, kann ich Ihnen vormachen, meine Münze lande immer mit dem Kopf nach oben. Das würde aber nicht heissen, dass ich eine Münze mit zwei Köpfen habe, sondern dass ich ein Halodri bin und Sie ein Dummkopf, weil Sie es mir durchgehen lassen. Mit diesem Beispiel veranschaulicht Ben Goldacre ein grundlegendes Problem in der Wissenschaft - unerwünschte Daten kommen oft nicht zutage oder werden gar verschwiegen. Dem englischen Psychiater und Medizin-Journalisten geht es jedoch nicht um Münzen, sondern um Medikamente, unnötiges Leiden und vermeidbare Todesfälle.

Wer ein neues Medikament auf den Markt bringen will, muss zuerst die Sicherheit und Effizienz des Wirkstoffs belegen. Dazu werden klinische Studien an gesunden Probanden oder Patienten durchgeführt. Rund die Hälfte aller klinischen Studien verschwindet indes in der Schublade und wird nie publiziert. Es überrascht nicht, dass vorzugsweise jene Studien «vergessen» gehen, die ein negatives Ergebnis lieferten, also die erhoffte Wirkung eines Medikaments nicht bestätigen konnten. Das Problem: Ähnlich wie beim Münzwurf entsteht durch eine solche einseitige Auswahl ein verzerrtes Bild der Wirksamkeit und der Risiken eines Medikaments.

Auch in der Schweiz wird dieser Taschenspielertrick angewandt. Das hat eine Auswertung der klinischen Studien gezeigt, die zwischen 1988 und 1998 am Inselspital Bern durchgeführt wurden. Nur 233 der 451 vom Ethikkomitee bewilligten Studien wurden bis 2006 publiziert. In seinem kürzlich auf Deutsch erschienenen Buch «Die Pharmalüge» weist Goldacre nach, dass solche Praktiken unnötigerweise zu Schäden führen - sowohl bei den Versuchspersonen in den Studien als auch später bei Patienten in der medizinischen Behandlung.

Problem lange bekannt

An sich ist das Problem schon lange bekannt. Nur sind bisher sämtliche Versuche gescheitert, es zu beheben. Dabei wäre die Lösung einfach: Die Resultate aller klinischer Versuche müssten spätestens ein Jahr nach Abschluss der Studie in einer Fachzeitschrift publiziert werden. Damit dabei nicht betrogen werden kann, müssten alle Studien von vorneherein in einer öffentlichen Datenbank registriert werden.

Entsprechende Richtlinien hat zum Beispiel das internationale Komitee der Herausgeber medizinischer Fachzeitschriften (ICMJE) erlassen. Das ICMJE empfiehlt seinen Mitgliedern, sie sollten nur jene Studien zur Publikation annehmen, die zuvor in einem öffentlichen Register eingetragen wurden. Bisher blieb diese Regelung allerdings ohne grosse Wirkung, wie das ICMJE auf Anfrage einräumt: «Wir glauben nicht, dass die Praxis der selektiven Publikation behoben wurde.»

Wohin das führt, zeigt die Geschichte des Grippemedikaments Oseltamivir (besser bekannt unter dem Handelsnamen Tamiflu) der Schweizer Firma Roche. Patienten mit

Grippemittel Tamiflu



Die Wirksamkeit des von Roche entwickelten Medikaments gegen Influenza-Viren wird von verschiedenen Wissenschaftlern bestritten. Kritiker des Basler Konzerns fordern seit Jahren eine vollständige Offenlegung aller Studienresultate.

Grippe leiden dank Tamiflu rund 17 Stunden weniger an den Symptomen der Infektionskrankheit. Das bestreitet kaum jemand. Deshalb legten viele Länder grosse Vorräte an Tamiflu an, als man sich 2005 vor der Vogelgrippe und 2009 vor der Schweinegrippe fürchtete. Sie vertrauten darauf, dass - wie von Roche behauptet - beim Einsatz dieses Medikaments auch schwere Komplikationen wie Lungenentzündungen und Todesfälle um 67 Prozent reduziert würden.

Als sich die Schweinegrippe dann wirklich anbahnte, erteilten die britische und die australische Regierung den Wissenschaftlern der Cochrane Collaboration den Auftrag, die Wirksamkeit von Tamiflu neu zu bewerten. Die Cochrane Collaboration ist ein international anerkannter Zusammenschluss von Forschern, die sämtliche Wirksamkeitsstudien zu einzelnen Medikamenten systematisch analysieren. Weil sich eine frühere positive Bewertung hauptsächlich auf zehn klinische Studien stützte, von denen acht nie publiziert worden waren, verlangten die Cochrane-Wissenschaftler 2009 von Roche die restlichen Studiendaten.

Unvollständige Daten

Trotz diversen Versprechungen lieferte Roche den Forschern keine oder nur unvollständige Daten zu den klinischen Studien. Die Cochrane-Leute haben die Aufzeichnungen des jahrelangen Hin und Hers öffentlich gemacht. Doch noch immer hat Roche die Daten nicht vollständig freigegeben. Inzwischen ist die Cochrane Collaboration zum Schluss gekommen: Die zugänglichen Belege unterstützen die früheren Behauptungen zur Wirksamkeit von Tamiflu nicht.

Tamiflu ist nur eines von vielen Beispielen. Andere Fälle betreffen das Diabetesmedikament Rosiglitazon (Avandia) von GSK, den Epilepsiewirkstoff Gabapentin (Neurontin) von Pfizer oder das Rheumaschmerzmittel Rofecoxib (Vioxx) von Merck. Vioxx wurde inzwischen ganz und Avandia teilweise vom Markt genommen. Die von der Industrie finanzierten Studien, welche die überwiegende Mehrheit aller klinischen Studien ausmachen, werden häufiger nur selektiv publiziert.

Bemerkenswerterweise hat sich der Medizinische Direktor von GSK Schweiz, Peter Kleist, nach dem Erscheinen der englischen Erstausgabe der «Pharma-Lüge» («Bad Pharma», 2012) in der Schweizerischen Ärztezeitung für vollständige Transparenz ausgesprochen: «Die Industrie täte gut daran, sich von eklatantem Fehlverhalten in ihren eigenen Reihen zu distanzieren, anstatt es stillschweigend zu tolerieren.» GSK hat als bisher einzige Pharmafirma die Alltrials-Initiative unterschrieben, die Goldacre zusammen mit verschiedenen wissenschaftlichen Organisationen Anfang Jahr lanciert hat und die sich für eine Offenlegung aller Studiendaten einsetzt.

Daniel O'Day, der Leiter von Roche Pharma, erklärt, dass auch seine Firma transparenter werde: «Wir verpflichten uns, sowohl die positiven als auch die negativen Studienergebnisse zu veröffentlichen.» Roche sei in der Umstellung begriffen, man habe die internen Richtlinien angepasst und veröffentlichte heute bereits 90 Prozent aller Resultate auf clinicaltrials.gov - einer Website der US-Arzneimittelbehörde FDA. «Wir werden die

detaillierten Studienresultate jedem liefern, der sie verlangt», verspricht O'Day. Das gelte unabhängig von den Behörden «auf der ganzen Welt». Man sei dabei, den Cochrane-Wissenschaftlern die Resultate der 74 Tamiflu-Studien zu übergeben. Ein Drittel sei bereits geliefert, der Rest werde folgen. Ob GSK und Roche ihren Versprechen Taten folgen lassen, wird sich weisen. Dass die Pharmafirmen AbbVie und InterMune es Anfang Jahr geschafft haben, von einem Gericht die Herausgabe von Studiendaten durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) verbieten zu lassen, setzt allerdings ein schlechtes Zeichen.

Doch auch die Zulassungsbehörden, welche die Industrie überwachen und für Trans-

parenz sorgen sollten, lassen sich nicht gerne in die Karten schauen. In der Schweiz beurteilt die Arzneimittelbehörde Swissmedic, ob der Nutzen eines Medikamentes grösser ist als seine Risiken. Bei Swissmedic ist man der Meinung, dass sich die Ärzte auf ihre Evaluation verlassen können und dass daher keine Einsichtnahme durch andere Wissenschaftler nötig ist. Allerdings erhalten behördliche Fachstellen von der Industrie nicht immer alle relevanten Daten. Wie Ben Goldacre belegt, haben im Falle von Tamiflu die europäische, die amerikanische und die japanische Arzneimittelagentur unterschiedliche Informationen von Roche erhalten - streng gemäss den Anforderungen in den jeweiligen Ländern.



Die Tricks der Pharma-Fo

Klinische Studien sollen die Wirksamkeit neuer Medikamente beweisen. Gelingt dies nicht, verschwinden sie häufig in der Schublade und kommen nie ans Tageslicht. Diese Praxis gefährdet Patienten, doch die Behörden sind oft machtlos. Jetzt gelobt die Pharmaindustrie Besserung. **Von Florian Fisch**

Swissmedic spielt den Ball der Politik zu. Die Daten seien Eigentum der Firmen, erklärt die Behörde in einer Stellungnahme. «Es bestehen keine rechtlichen Instrumente, um für die Datenbekanntgabe generell Druck zu machen.» Nur wenn Swissmedic Informationen als sicherheitsrelevant einstuft, kann sie Firmen zur Preisgabe von Daten zwingen. Auf genauere Fragen zu den Zulassungsbedingungen antwortet man bei Swissmedic ausweichend mit dem Hinweis auf internationale Standards. «Sämtliche klinische Studien, die für das genannte Gesuch vorliegen, müssen eingereicht werden.»

Immerhin: Die rechtlichen Grundlagen sind inzwischen leicht verschärft worden. Ab 2014 müssen in der Schweiz durchgeführte

“

Die Wissenschaftler lassen sich von der Industrie Verträge diktieren, die die Veröffentlichung von negativen Daten behindern.

Studien vor Beginn in einem öffentlichen, den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entsprechenden Register eingetragen werden. Was mit der Mehrzahl der Studien passiert, die im Ausland durchgeführt werden und dort möglicherweise nicht registriert sind, beantwortete Swissmedic nicht. Das Gesetz sieht in diesen Fällen keine speziellen Anforderungen vor. Für die in der Schweiz durchgeführten Studien gibt es trotz öffentlichem Register auch ab 2014 keinen Zwang zur Publikation. Das Hauptproblem – dass Studien mit unerwünschten Resultaten unter dem Deckel bleiben – ist damit also nicht gelöst.

Wenigstens werden durch die öffentlichen Register die kantonalen Ethikkommissionen

gestärkt. Sie sind dafür verantwortlich, dass die Teilnehmer an klinischen Versuchen keinen Schaden erleiden und dass sie über die Abläufe korrekt informiert werden. Wenn aber die Resultate einer Studie nicht publiziert werden, wird damit das Vertrauen der Probanden missbraucht. Bis jetzt haben die Ethikkommissionen wenig Mittel, dagegen etwas zu unternehmen. Sie erhalten kaum Unterstützung von den kantonalen Gesundheitsdirektionen, den Spitälern und einem Teil der dort arbeitenden Forscher, wie Niklaus Tüller, Präsident der kantonalen Ethikkommission Bern, erklärt.

Im Kern stellt die Nichtpublikation von Daten eine Verletzung der wissenschaftlichen Integrität dar. Das sieht auch Peter Meier-Abt, Präsident der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften: «Die Wissenschaftler müssen das Problem lösen», sagt der emeritierte Professor für Innere Medizin. Nur haben sie das bis jetzt nicht getan. Vielmehr lassen sie sich von der Industrie mitunter Verträge diktieren, die ihnen verbieten, bestimmte Daten zu veröffentlichen. Hinzu kommt der Konkurrenzkampf, der auch die Welt der Forschung beherrscht. «Die Gesellschaft erwartet von der Wissenschaft möglichst positive Resultate», sagt Meier-Abt. Das kann den einen oder anderen Forscher dazu verleiten, Resultate unter den Tisch zu kehren, die seine Erwartungen nicht erfüllen.

Zu kleine Studien sind unethisch

Eine klinische Studie nicht zu publizieren, ist eigentlich nur dann legitim, wenn die Qualität nicht stimmt. Erik von Elm, Co-Direktor von Cochrane Schweiz am Universitätsspital Lausanne, ist deshalb der Ansicht, dass die Vorbereitung von klinischen Studien dringend verbessert werden müsste. «Auch schlecht geplante oder für statistisch abgesicherte Aussagen zu kleine Studien sind unethisch», erklärt der Sozialmediziner. Man dürfe aber nicht von den Ethikkommissionen erwarten, dass sie jedes Studienprotokoll detailliert überprüfen. Dazu fehle es nur schon an Personal.

Dafür kann die öffentliche Vorregistrierung klinischer Studien neben der Transparenz auch die Qualität fördern. Bei der Anmeldung ihrer Arbeit müssen sich die Forscher nämlich von Anfang an festlegen, welches Ergebnis als Beleg einer erfolgreichen Behandlung gelten soll. Das verhindert, dass sie im Nachhinein in den erhobenen Daten nach gewünschten Ergebnissen suchen. Von Elm schlägt deshalb vor, dass die anerkannten Fachzeitschriften neben den Resultaten klinischer Untersuchungen auch deren Studienpläne publizieren. Der Druck würde sich dann verschieben – weg von positiven Resultaten hin zu qualitativ hochstehenden Studienplänen.

Doch das ist Zukunftsmusik. Vordringlich ist, dass sämtliche klinische Studien irgendwo zugänglich gemacht werden. Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) überarbeitet derzeit ihre Regeln für die Offenlegung von Studienresultaten. Experten aus der universitären Forschung, der Pharmaindustrie und der Zulassungsbehörden tauschen sich darüber in Arbeitsgruppen aus. Laut von Elm fehlen Vertreter der Schweizer Behörden. Hierzulande wartet man lieber ab.

Mehr Transparenz

«Eine Chance für die Industrie»

Peter Kleist vom Pharmakonzern GSK über die Schwierigkeiten, alle Daten aus klinischen Studien offenzulegen

GlaxoSmithKline (GSK) hat als bisher einzige Pharmafirma die AllTrials-Initiative unterschrieben, die sich für eine Offenlegung aller Studiendaten, auch der negativen, einsetzt. Ist das nicht riskant?

Es ist nicht auszuschliessen, dass bei den Datenanalysen etwas übersehen wurde oder uns Fehler unterlaufen sind. Da GSK sich vollständiger Transparenz verpflichtet fühlt, muss sie ein solches, wenn auch kleines Risiko in Kauf nehmen. In Bezug auf Blockbuster wäre dies sozusagen die Nagelprobe für die Haltung der Firma – wenn Transparenz dem Geschäft richtig weh tut.

Werden andere Pharmafirmen nachziehen?

Andere Unternehmen werden gut begründen müssen, wenn sie nicht nachziehen. Die Firma Roche hat im Februar dieses Jahres zugesichert, Experten den Zugang zu anonymisierten Studiendaten zu ermöglichen. Ich bin mir sicher, dass weitere Firmen ähnliche Schritte unternehmen werden.

Folgen andere Firmen Ihrem Beispiel nicht, könnte der Schuss nach hinten losgehen. Dann kämpfen Sie als einzige «nicht-gedopte» Firma gegen Doping Sünder.

Wer vorangeht, läuft Gefahr, sich eine blutige Nase zu holen – aber das ist ein Schaden auf Zeit. Mittelfristig führt an vollständiger Datentransparenz kein Weg vorbei. Derzeit wird zum Beispiel in der Europäischen Union die gesetz-

Peter Kleist



Der Arzt Peter Kleist ist Medizinischer Direktor von GlaxoSmithKline (Schweiz).

liche Grundlage dafür geschaffen, dass alle bei der europäischen Arzneimittelagentur eingereichten Studienberichte in einer zentralen Datenbank publiziert werden müssen. Die pharmazeutische Industrie hat jedoch heute die Chance, zu beweisen, dass sie proaktiv für ethische Werte eintritt – und nicht immer nur auf Druck von aussen reagiert.

Ob die Offenlegung überhaupt etwas bringt, ist noch unklar. Jüngst forderten unabhängige Experten GSK auf, ihre Daten zum antiviralen Medikament Rlenza nachzuliefern. Das geschah auch. Doch offenbar waren die Daten unbrauchbar.

Die Experten der Cochrane Collaboration waren in der Tat mit der Aufbereitung der Daten durch GSK nicht ganz zufrieden. Meines Wissens wurden aber Daten aller durchgeführten Studien verfügbar gemacht; die Kritik richtete sich gegen die Form, die eine Re-Analyse erschwerte. Ich hoffe, dass diese Probleme der Rubrik «Kinderkrankheiten» eines neuen Systems zuzuordnen sind. Das Beispiel zeigt, dass die Firma zu Recht daran gemessen wird, ob sie ihre Zusagen auch einhält.

Man redet immer nur von Industrie-gesponserten Studien. Wie steht es eigentlich um die staatlich gesponserten Studien?

Das Problem, dass viele Studien nicht oder nur unvollständig veröffentlicht werden, ist nicht auf die Industrie beschränkt. Untersuchungen belegen, dass die Qualität der Berichterstattung von Industrie-gesponserten Studien generell sogar besser ist als diejenige von solchen aus dem akademischen Bereich. Massnahmen zur Beseitigung der Missstände dürfen daher nicht auf die Industrie beschränkt bleiben. Ein konkreter Schritt zu mehr Transparenz wird mit dem 2014 in der Schweiz in Kraft tretenden Humanforschungsgesetz gemacht: Dieses verpflichtet alle Forschenden zur Registrierung einer Studie in einem öffentlichen Studienregister, egal, ob Industrie-gesponsert oder rein akademisch.

Interview: Theres Lüthi



In China starben dieses Jahr bereits über vierzig Menschen an der Vogelgrippe H7N9. Der neue Stamm wird vermutlich auch von Mensch zu Mensch übertragen. (Peking, 3. April 2013)

rscher