

Jahrgang 20

Nummer 11/1998

Montelukast (K. Spanaus)	41
Wie Zafirlukast eignet sich Montelukast zur Anfallsprophylaxe bei chronischem Asthma. Es muss nur einmal täglich genommen werden und kann auch Kindern von 6 Jahren an verabreicht werden. Seine antiasthmatische Wirksamkeit ist aber signifikant geringer als diejenige von inhalativ verabreichten Kortikosteroiden.	
Studienresultate fehlgedeutet, unterdrückt, verheimlicht? (E. Gysling)	43

Synopsis

Montelukast

K. Spanaus

Montelukast (Singulair®), der zweite in der Schweiz verfügbare Leukotrien-Rezeptorantagonist, wird zur Anfallsprophylaxe bei chronischem Asthma bronchiale empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Montelukast gehört zur gleichen Arzneimittelgruppe wie Zafirlukast (Accolate®), das vor kurzem in pharma-kritik besprochen wurde.¹ Wie dieses hat es strukturelle Ähnlichkeiten mit Leukotrienen. Einzelne Leukotriene (LTC₄, LTD₄, LTE₄) spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Asthma bronchiale. Montelukast bindet sich mit einer etwa doppelt so hohen Affinität wie der natürliche Ligand selektiv und kompetitiv an die im menschlichen Bronchialsystem vorhandenen LTD₄-Rezeptoren.² So blockiert es die proinflammatorische Aktivität der Leukotriene und die Leukotrien-induzierte Bronchokonstriktion.

In verschiedenen Studien verminderte Montelukast die durch Inhalation von LTD₄ induzierte Bronchokonstriktion und hemmte die asthmatische Früh- und Spätreaktion auf Allergeninhalation bei Asthmakranken.²

Pharmakokinetik

Die Resorption von Montelukast im Magen-Darm-Trakt erfolgt rasch und wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme kaum beeinflusst. Etwa 2 bis 3 Stunden nach oraler Einnahme werden maximale Plasmaspiegel erreicht.² Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit beträgt 60 bis 70%, die Plasmahalbwertszeit 4 Stunden.³ Die Biotransformation von Montelukast führt zur Bildung mehrerer Metaboliten, von denen einzelne ebenfalls Affinität zum LTD₄-Rezeptor zeigen, aber im Plasma nur in geringer Konzentration nachweisbar sind. Gemäss Untersuchungen in vitro sind die Zyto-

chrome CYP3A4 und CYP2C9 am Abbau der Substanz beteiligt.⁴

Die Ausscheidung erfolgt fast vollständig über die Galle.

Bei Kindern führt eine 5-mg-Dosis zu ähnlichen Plasmaspiegeln wie 10 mg bei Erwachsenen.

Bei älteren Menschen und bei Personen mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz ist die Plasmahalbwertszeit verlängert. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor.

Klinische Studien

Die antiasthmatische Wirksamkeit von Montelukast ist in mehreren klinischen Studien dokumentiert worden. Diese Studien wurden in der Regel bei Asthmakranken durchgeführt, deren FEV₁-Werte initial zwischen 50 und 85% des Sollwertes lagen. Akute Beschwerden konnten jeweils ergänzend durch die Inhalation von β_2 -Agonisten behandelt werden. Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurden unter anderem Messgrößen der Lungenfunktion (wie die Sekundenkapazität FEV₁), die Zahl der notwendigen Betamimetika-Inhalationen und die subjektive Einschätzung durch Patienten und Ärzte erfasst.

Ein kurzfristiger Vergleich mit *Placebo* erfolgte in einer doppelblinden *Dosisfindungsstudie*: 281 Asthmakranke erhielten 3 Wochen lang täglich 2, 10 oder 50 mg Montelukast bzw. *Placebo*. Die beiden höheren Dosen erwiesen sich als ähnlich aktiv: im Vergleich mit *Placebo* verbesserten beide die FEV₁-Werte, die Anfallshäufigkeit, den Betamimetika-Bedarf und die Asthmasymptome während des Tages in einem ähnlichen Ausmass.⁵

Die Montelukast-Tagesdosis von 10 mg zeigte auch in einer *längeren*, 3 Monate dauernden Doppelblindstudie bei 681 Erwachsenen mit chronischem Asthma eine signifikante Überlegenheit gegenüber *Placebo*. Am Vormittag durchgeführte Spirometriemessungen ergaben unter Montelukast eine Zunahme des FEV₁ um 13% (*Placebo*: knapp 5%). Aktiv Behandelte hatten weniger Beschwerden tagsüber und nachts und benötigten weniger Betamimetika. Unter Montelukast wurden nur an 9% aller Tage Asthmaexazerbationen beobachtet, unter *Placebo* an 15% aller Tage. 70% aller Behandelten beurteilten gesamthaft ihren Zustand unter Montelukast als gebessert, unter *Placebo* waren es nur 60%.⁶

Auch bei *Kindern* wurde die Wirkung von Montelukast (eine

5-mg-Kautablette täglich) gegen *Placebo* geprüft. 336 Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren, die an chronischem Asthma litten, wurden in einer Doppelblindstudie während acht Wochen behandelt. Unter Montelukast konnte in diesem Zeitraum die Sekundenkapazität im Vergleich zum Ausgangswert um durchschnittlich 8,2% gesteigert werden, unter *Placebo* nur um 3,6%. Im Vergleich zu den Resultaten in der *Placebo*gruppe waren jedoch die meisten anderen Montelukast-bedingten Verbesserungen nicht signifikant. Asthmasymptome am Tag, nächtliches Aufwachen und Schulabsenzen waren in beiden Gruppen ähnlich häufig. Auch die Indikation zur Verabreichung oraler Kortikosteroide ergab sich unter Montelukast nicht signifikant seltener als unter *Placebo*.⁷

In einer grossen multizentrischen Doppelblindstudie wurde Montelukast (10 mg/Tag) mit *Beclometason als Aerosol* (z.B. Becotide®, 2mal täglich 2 Stösse zu 100 µg) und *Placebo* verglichen: 895 Personen mit chronischem Asthma wurden während 12 Wochen behandelt. In diesem Zeitraum nahmen die FEV₁-Werte mit *Beclometason* durchschnittlich um 13,1%, mit Montelukast signifikant weniger um 7,4% und mit *Placebo* nur um 0,7% zu. Beide aktiven Therapien beeinflussten auch die Asthmasymptome während des Tages, das nächtliche Erwachen, die Zahl der Asthmaexazerbationen und die Lebensqualität signifikant günstiger als *Placebo*; immer war aber *Beclometason* wirksamer als Montelukast. Immerhin setzte die Wirkung von Montelukast früher ein, praktisch vom ersten Behandlungstag an.⁸

Dass inhalativ verabreichte Kortikosteroide die Lungenfunktion und die Asthmasymptome stärker verbessern als Montelukast, konnte auch in offenen Fortsetzungen verschiedener kontrollierter Studien beobachtet werden.^{9,10}

Speziell bei Personen mit *anstrengungsinduziertem Asthma* wurden die folgenden Doppelblindstudien durchgeführt: 110 Erwachsene mit *leichtem Asthma*, die aber mit einer mindestens 20%igen Abnahme der Sekundenkapazität auf Anstrengung reagierten, erhielten Montelukast (10 mg/Tag) oder *Placebo*. Während unter *Placebo* kaum eine Änderung erreicht wurde, war unter Montelukast die Bronchokonstriktion nach Anstrengung durchschnittlich nur noch etwa halb so stark ausgeprägt. Allerdings gab es sehr grosse individuelle Unterschiede: Während bei 23% der Patienten unter aktiver Behandlung die Sekundenkapazität nur noch um höchstens 10% abfiel, war bei 25% ein FEV₁-Abfall um mehr als 30% zu verzeichnen.¹¹

Ähnliche Resultate fanden sich in einer kleinen Crossoverstudie bei *Kindern* mit anstrengungsinduzierten Bronchospasmen.¹²

Einige weitere Studien sind bisher erst in Abstract-Form veröffentlicht worden:

In einer 12wöchigen Doppelblindstudie wurde untersucht, ob sich die *Dosis inhalierter Kortikosteroide* durch Montelukast reduzieren liesse. Bei insgesamt 226 Patienten konnte unter 10 mg Montelukast die Steroiddosis durchschnittlich um 47%, unter *Placebo* dagegen nur um 33% gesenkt werden.¹³

80 Personen, die an chronischem Asthma mit *Acetylsalicylsäure-Intoleranz* litten und grösstenteils auch mit Kortikosteroiden (inhalativ oder oral) behandelt wurden, erhielten während vier Wochen Montelukast oder *Placebo*. Mit Montelukast wurde eine signifikante Verbesserung der Sekundenkapazität, des Betamimetika-Bedarfs und der Asthmasymptome erreicht.¹⁴

Montelukast (10 mg/Tag) wurde auch mit Salmeterol (*Serevent*®, 2mal täglich 50 µg) verglichen: Montelukast reduzierte eine durch Anstrengung ausgelöste Bronchokonstriktion um etwa 60%, Salmeterol initial um rund 40%, nach acht Wochen aber nur noch um 17%.¹⁵

Unerwünschte Wirkungen

In den bisherigen Studien wurden die folgenden Symptome und Beschwerden unter Montelukast häufiger als unter *Placebo* und bei mehr als 1% der Behandelten beobachtet: Kopfschmerzen, respiratorische Infekte, Bauchbeschwerden (Dyspepsie, Bauchschmerzen, bei Kindern auch Durchfall), Müdigkeit, Fieber, Schwindel, Exanthem, Anstieg der Transaminasen. Die Unterschiede zur Inzidenz unter *Placebo* waren jedoch so gering, dass Montelukast nicht als Ursache der genannten Probleme vermutet werden kann.

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern unterschied sich nicht nennenswert von dem bei Erwachsenen.

In seltenen Fällen kann unter Montelukast ein *eosinophiles Syndrom* manifest werden, teilweise – im Sinne eines Churg-Strauss-Syndroms – von Vakulitis begleitet. Diese Komplikation wurde bisher meistens, *aber nicht immer*, im Zusammenhang mit einer Dosisreduktion oraler Kortikosteroide beobachtet. Obwohl ein kausaler Zusammenhang zwischen Montelukast und diesem Syndrom nicht nachgewiesen ist, wird empfohlen, auf neu auftretende Eosinophilie, vakulitische Exantheme, eine Verschlechterung der Lungenfunktion sowie auf Herzkomplikationen und Neuropathien zu achten.¹⁶

Interaktionen

Montelukast wird zwar von Zytochromen metabolisiert, beeinflusst diese aber nach bisherigem Wissen nicht hemmend oder induzierend. Enzyminduktoren wie Phenobarbital können zu einem beschleunigten Abbau und entsprechend reduzierten Plasmaspiegeln von Montelukast führen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Montelukast (*Singulair*®) ist als Filmtabletten zu 10 mg und als Kautabletten zu 5 mg erhältlich. Das Präparat ist in der Schweiz kassenzulässig. Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren sollten täglich 10 mg, Kinder zwischen 6 und 14 Jahren 5 mg vor dem Zubettgehen einnehmen. Das Medikament kann dabei zu einer bestehenden Therapie mit Betamimetika und Kortikosteroiden hinzugefügt werden. Eine allfällige Reduktion der Kortikosteroiddosis unter Montelukast sollte sehr langsam erfolgen. Zur Therapie eines *akuten Asthmaanfalles* ist Montelukast nicht geeignet. In den USA wird auch ausdrücklich festgehalten, dass Montelukast nicht als Monotherapie bei anstrengungsinduziertem Asthma eingesetzt werden soll. Da keine entsprechenden Untersuchungen vorliegen, sollte Montelukast nicht an Kinder unter 6 Jahren, schwangere oder stillende Frauen verabreicht werden.

Eine 10-mg-Tablette kostet gleichviel wie eine 5-mg-Kautablette, nämlich CHF 2.83 bis 3.30. Bei Verwendung der grösseren Packung ergeben sich monatliche Kosten von 85 Franken. Zum Vergleich: eine Behandlung mit dem *Beclometason-Aerosol* (*Becotide*®, 400 µg/Tag) kostet 54 Franken monatlich.

Kommentar

Montelukast ist – wie Zafirlukast – bei leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale prophylaktisch wirksam. Unter Montelukast steigen die mittleren Werte der Sekundenkapazität an, der Betamimetika-Bedarf und die Asthmasymptome können abnehmen. Im Vergleich mit Zafirlukast hat Montelukast ein paar Vorteile: es muss nur einmal täglich eingenommen werden, verursacht wahrscheinlich kaum Interaktionen und ist auch zur Behandlung von Kindern zugelassen.

Im ganzen ist jedoch die Wirksamkeit der bisher verfügbaren Leukotrien-Rezeptorantagonisten recht bescheiden. Sie sind offensichtlich weniger wirksam als das (billigere) inhalativ verabreichte Beclometason. Dies trifft insbesondere auch bei Kindern mit Asthma zu. Für einzelne Personen mag es einen Vorteil darstellen, dass Montelukast und Zafirlukast als Tabletten eingenommen werden können. Dabei fällt auf, dass bisher noch kein Vergleich mit Theophyllin durchgeführt worden ist. Theophyllin ist zwar keineswegs frei von Nebenwirkungen; seine Eigenschaften sind aber sehr gut bekannt und seine antiasthmatische Wirksamkeit höchstwahrscheinlich derjenigen von Montelukast überlegen. Solange wir nicht über mehr Langzeiterfahrungen mit Leukotrien-Rezeptorantagonisten verfügen und nicht mehr über allfällige Zusammenhänge mit einer eosinophilen Vaskulitis wissen, stellen inhalativ verabreichte Kortikosteroide oder Theophyllin die bessere Wahl dar.

Literatur

- 1 Spanaus K. *pharma-kritik* 1998; 20: 1-3
- 2 Markham A, Faulds D. *Drugs* 1998; 56: 251-6
- 3 Zhao JJ et al. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18: 769-77
- 4 Chiba M et al. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1022-31
- 5 Noonan MJ et al. *Eur Respir J* 1998; 11: 1232-9
- 6 Reiss TF et al. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1213-20
- 7 Knorr B et al. *JAMA* 1998; 279: 1181-6
- 8 Malmstrom K et al. *Ann Intern Med* 1999; 130: 487-95
- 9 Reiss TF et al. *Eur Respir J* 1997; 10: 437s (Abstract)
- 10 Knorr B et al. *Eur Respir J* 1997; 10: 219s (Abstract)
- 11 Leff JA et al. *N Engl J Med* 1998; 339: 147-52
- 12 Kemp JP et al. *J Pediatr* 1998; 133: 424-8
- 13 Leff JA et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A976 (Abstract)
- 14 Kuna P et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A975 (Abstract)
- 15 Turpin JA et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (Part 2): A456 (Abstract)
- 16 <http://www.fda.gov/medwatch/safety/1998/singul.htm>

ceterum censeo

Studienresultate fehlgedeutet, unterdrückt, verheimlicht?

Im Zeitalter der «Evidence Based Medicine» neigen wir gerne dazu anzunehmen, dass die Methodologie klinischer Studien so zuverlässig und fehlerfrei sei, dass uns die entsprechenden Publikationen die Wahrheit, die ganze Wahrheit und nichts als die Wahrheit vermitteln. Diese Annahme ist zu optimistisch oder zu naiv und es ist nützlich, sich von Zeit zu Zeit vor Augen zu halten, was alles schief gehen kann.

Alle grösseren und längerdauernden klinischen Studien werden von einer Forschergruppe begleitet, die von Zeit zu Zeit die Zwischenresultate evaluiert («data-monitoring committee»). Aufgabe dieser Gruppe ist es, Wirksamkeit und Verträglichkeit der untersuchten Verfahren zu prüfen und eventuell eine Studie vorzeitig abzubrechen, sofern sich bei einer Zwischenevaluation Hinweise auf eine herausragende Wirksamkeit oder gefährliche Nebenwirkungen ergeben. Klinische Studien werden grundsätzlich so angelegt, dass eine genügend grosse Zahl von Personen daran teilnehmen sollte, um eine bestimmte Arbeitshypothese (z.B. eine Abnahme der Mortalität um 5%) zuverlässig nachweisen oder ablehnen zu können.

Es ist keineswegs selten, dass zum vorzeitigen Abbruch einer Studie geraten wird. So wurde zum Beispiel die MERIT-HF-Studie (Metoprolol bei Herzinsuffizienz) gestoppt, als es sich zeigte, dass mit Metoprolol eine signifikante Senkung der kardialen Mortalität erreicht wurde.¹

Prima vista ist es sehr einleuchtend, dass eine frühe Beendigung einer Studie dazu dient, weniger Personen mit einem weniger wirksamen oder weniger gut verträglichen Verfahren zu behandeln. Tatsächlich handelt es sich jedoch um einen sehr heiklen Entscheid. Es kann sehr leicht passieren, dass z.B. nach einer gewissen Studiendauer eine Behandlung als signifikant überlegen erscheint, dieser Vorteil aber in ähnlich angelegten anderen Studien nicht bestätigt werden kann. Fehldeutungen sind natürlich auch im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen nicht ausgeschlossen.

Die beiden grossen Studien, die mit *Selegilin* (Jumexal®) bei Parkinsonkranken durchgeführt wurden, stellen ein mahndendes Beispiel für diese Problematik dar:

In einer ersten Multizenterstudie wurde die Wirkung von Selegilin mit derjenigen von Tocopherol (Vitamin E) und von Placebo verglichen. In diese Studie (die sogenannte Datatop-Studie) wurden Parkinsonkranke in einem frühen Stadium aufgenommen, die bis zum Studienbeginn noch nicht behandelt worden waren. Als primärer Endpunkt wurde der Zeitpunkt festgelegt, zu dem neben der Studienmedikation auch ein Levodopa-Präparat (z.B. Madopar®) notwendig wurde. Es ergab sich, dass nach durchschnittlich 12 Monaten Behandlung von 399 Kranken unter Selegilin 97 diesen Endpunkt erreichten, von 401 ohne Selegilin Behandelten dagegen 176 mit Levodopa behandelt werden mussten. Daraus wurde abgeleitet, dass Selegilin das Fortschreiten einer (frühen) Parkinsonkrankheit signifikant verzögere.² Der entsprechende Arm der Studie wurde deshalb vorzeitig beendet.

Eine zwischen 1985 und 1990 begonnene, ebenfalls bei Personen mit wenig fortgeschrittener Parkinsonkrankheit durchgeführte Multizenterstudie ergab dagegen ein völlig anderes Resultat: Verglichen wurde hier eine Levodopa-Behandlung ohne Selegilin mit einer Levodopa-Behandlung mit Selegilin. Die untersuchten Endpunkte waren Invaliditätsgrad, Häufigkeit und Schweregrad von unerwünschten Wirkungen und die Gesamtmortalität. Bis zum Ende des Jahres 1993 lag die Mortalität der auch mit Selegilin Behandelten um 60% höher als in der Gruppe, die nur mit Levodopa-Präparaten behandelt wurde. Im September 1995 kam es deshalb zum Entscheid, diesen Studienarm vorzeitig zu beenden.³ Eine spätere Analyse zeigte allerdings, dass der Mortalitätsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarten nicht mehr signifikant war, wenn sämtliche Resultate (bis September 1995) berücksichtigt wurden.⁴ (Einzelheiten zu dieser Studie sind in einer *pharma-kritik*-Nummer des letzten Jahres nachzulesen.⁵)

Wie in einem lehrreichen Editorial in der Zeitschrift *Lancet* ausgeführt, ist es nicht ungewöhnlich, dass Daten, die nach dem frühen Abbruch einer Studie noch hinzukommen, die Ergebnisse im Sinne einer «Regression in Richtung Wahrheit» korrigieren.⁶

Aus diesen beiden Studien, die beide – aus unterschiedlichen Gründen – vorzeitig gestoppt wurden, können wir jetzt in der Bilanz bezüglich Wirksamkeit von Selegilin kaum etwas ableiten. Was wir aber festhalten können, ist die Tatsache, dass auch die besten «data-monitoring committees» keineswegs vor Fehlentscheidungen gefeit sind.

Eine Forscherin am Hospital for Sick Children in Toronto befasst sich seit Jahren mit dem Problem der Eisenüberladung bei Kindern, die an einer transfusionsbedürftigen *Thalassämie* leiden. Um das überschüssige (transfusionsbedingte) Eisen zu entfernen, muss ein

Chelatbildner verabreicht werden. Deferoxamin (Desferal®) ist ein solcher Chelatbildner, der wirksam und gut verträglich ist, aber parenteral (z.B. subkutan mittels einer Infusionspumpe) verabreicht werden muss. Eine oral verabreichbare Alternative wäre willkommen. Deshalb wurde am erwähnten Kinderspital seit 1989 ein Medikament zur oralen Gabe – *Deferipron* – untersucht. Erste Resultate fielen vielversprechend aus. Später zeigte es sich aber, dass unter Deferipron die Eisenkonzentration in der Leber bei vielen Kindern bis in den Bereich anstieg, der mit erhöhter kardialer Morbidität und Mortalität verbunden ist.⁷ Zudem zeigten weitere Untersuchungen, dass Deferipron die Entwicklung einer Leberfibrose begünstigen könnte.⁸

Die Hersteller von Deferipron, welche die Studien unterstützt hatten, waren mit diesen Resultaten keineswegs einverstanden. Nach ihnen lassen sich die vorliegenden Daten wesentlich positiver interpretieren. Sie übten deshalb auf Olivieri, die für die Studien verantwortliche Ärztin, massiven Druck aus. Wie so oft waren die Studien unter der Bedingung eines Mitspracherechts der Herstellerfirma gesponsert worden. Olivieri fühlte sich jedoch verpflichtet, ihre Ergebnisse zu veröffentlichen, da Deferipron bereits ausserhalb von eigentlichen Studien verwendet wurde. Die Herstellerfirma unternahm dagegen verschiedene Schachzüge und liess zum Beispiel eine Umdeutung der klinischen Resultate durch andere, firmentreuere Forscher publizieren.

Aus nicht restlos transparenten Gründen – am wahrscheinlichsten aber aus finanziellen Überlegungen – wurde die Forscherin von ihrer Spitaldirektion und der University of Toronto nicht aktiv in ihren Bemühungen um eine Offenlegung im Interesse der Patienten unterstützt. Dies führte schliesslich dazu, dass es zu einem offenen Konflikt zwischen Olivieri und der Spital- und Universitätsverwaltung kam. Mehr und mehr vergiftete sich das Klima im Hospital for Sick Children. Im Herbst 1998 nahm sich die nationale Presse des Themas an und berichtete ausführlich über den Versuch, die engagierte Ärztin mundtot zu machen.⁹ Zu Anfang des Jahres 1999 wurde die Forscherin aber als Direktorin des Hämoglobinopathie-Programms abgesetzt.

Der Skandal war perfekt. Erst der Einsatz einer grossen Gruppe von erstrangigen kanadischen Forschern unter Mithilfe zweier Wissenschaftler aus Grossbritannien und den USA brachte den Durchbruch. Ende Februar 1999 gelang es, zwischen Olivieri und der Verwaltung zu vermitteln. Olivieri wird zwar ihr Büro in ein anderes Spital verlegen, bleibt aber mit dem Kinderspital verbunden und ist auch weiterhin mit der Leitung des Forschungsprogramms betraut.¹⁰ Insbesondere haben sich aber Spitalverwaltung und Universität dazu verpflichtet, den kritischen Standpunkt der Forscherin auch gegenüber der Pharmafirma zu verteidigen.

Das Beispiel aus Toronto steht nicht allein. Leserinnen und Leser von *infomed-screen* erinnern sich zweifellos an den Skandal der verheimlichten Resultate einer Studie mit Thyroxin-Generika.¹¹

Dabei geht es immer um dasselbe Problem: eine pharmazeutische Firma versucht, für sie ungünstige Resultate «vertraulich» zu halten und wenn möglich durch eine Art von Gegenexpertise umzudeuten. Wenn sie sich zudem auf eine im Studienprotokoll festgehaltene Bedingung berufen kann, wonach sie über eine allfällige Veröffentlichung mitentscheiden kann, so hat sie rechtliche Mittel in der Hand, ein Forschungsergebnis zu verheimlichen. Die Moral dieser Geschichte ist sehr einfach: derartige Studienbedingungen sind *unethisch* und dürften niemals mehr akzeptiert werden. Klinische Forscherinnen und Forscher müssen unbedingt die Freiheit haben,

auch einmal ein Resultat zu veröffentlichen, das der Sponsorfirma keinen Nutzen bringt.

Die vorliegenden Beispiele zeigen einmal mehr, dass mein altes Anliegen, nämlich eine möglichst hohe *Transparenz* in bezug auf Studien und Resultate, für Behandelnde und Behandelte von vitaler Bedeutung ist. Selbstverständlich anerkenne ich das Recht der forschenden Industrie, Daten bis zur Einführung eines neuen Arzneimittels vertraulich zu halten. Wenn aber eine Substanz zur Behandlung zugelassen ist, so «gehört» sie nicht mehr ausschliesslich der Herstellerfirma. Es ist dann unerlässlich, dass auch Studienresultate, die nirgends publiziert wurden, einsehbar sind. Dass eine Studie begonnen und später abgebrochen wird, kann auf bestimmte Eigenschaften eines Arzneimittels schliessen lassen. Solche Studien dürfen nicht einfach in einer Schublade verschwinden.

Der Weg zu vermehrter Transparenz ist zweifellos noch lang. Immerhin wurden neuerdings einige Schritte gemacht, seit ein Teil der für die Zulassung notwendigen Unterlagen im Internet publiziert werden. Sowohl die amerikanische als auch die europäische Arzneimittelbehörde veröffentlichen heute Dokumente, die bis vor kurzem nur gerade einem kleinen Kreis von Behördemitgliedern und der Industrie zugänglich wären. Eine ganze Anzahl der «Drug Approval Reviews» der FDA aus dem Jahr 1998 findet sich im «Freedom of Information Reading Room» und vermittelt so Zugang zu Daten über nicht-publizierte Studien und unerwünschte Wirkungen.¹² Ähnliches gilt für die entsprechenden Dokumente, die von der zentralen europäischen Behörde publiziert werden (European Public Assessment Reports).¹³ Noch gibt es zahlreiche Lücken, aber der Fortschritt ist doch anerkennenswert.

Etzel Gysling

- 1 Krumholz HM. *Lancet* 1999; 353: 2
- 2 The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 1364-71
- 3 Lees AJ. *Br Med J* 1995; 311: 1602-7
- 4 Ben-Shlomo Y et al. *Br Med J* 1998; 316: 1191-6
- 5 *pharma-kritik* 1997; 19: 58
- 6 Pocok S, White I. *Lancet* 1999; 353: 943-4
- 7 Olivieri NF, Brittenham GM. *Blood* 1997; 89: 739
- 8 Olivieri NF et al. *N Engl J Med* 1998; 339: 617-23
- 9 O'Hara J. *Maclean's* 1998; 111 (Heft 46): 64-9
- 10 Nathan DG, Weatherall DJ. *Lancet* 1999; 353: 771-2
- 11 Dong BJ et al. *JAMA* 1997; 277: 1205-13
- 12 <http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm>
- 13 <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar.htm>

Diese Nummer wurde am 7. April 1999 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsassistentz: Thomas Koch, Katharina Spanaus, Thomas Weissenbach
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-),
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 1999 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.