# Publication Bias und Reboxetin*

*René Bridler*[a], *Christian Bernath*[b]

a Ärztlicher Direktor Sanatorium Kilchberg

b Präsident der Zürcher Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie ZGPP

In der Ausgabe vom 20. Oktober 2010 widmete die Neue Zürcher Zeitung in ihrer Rubrik Forschung und Technik dem Medikament Reboxetin einen Artikel unter dem Titel «Wirkungslose Medikamente – Wenn Pharmafirmen nur selektiv informieren». Reboxetin wird seit 10 Jahren unter dem Namen Edronax® von der Firma Pfizer AG in der Schweiz vertrieben. Es handelt sich um ein von der Swissmedic geprüftes Antidepressivum, das zur Behandlung von Depressionen verschiedenen Schweregrades zugelassen ist und dessen Vergütung im Rahmen der Obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) gewährleistet wird. Was war geschehen?

Kurze Zeit vor dem erwähnten NZZ-Artikel hatte das British Medical Journal (BMJ) einen systematischen Review mit einer Metaanalyse zu Reboxetin publiziert [1]. Das Autorenkollektiv kam aufgrund eigener Berechnungen zum Schluss, dass Reboxetin ein insgesamt unwirksames und potenziell schädliches Antidepressivum sei. Ausschlaggebend für diese negative Einschätzung waren der fehlende Wirksamkeitsnachweis und die unerwünschten Effekte von Reboxetin gegenüber Plazebo in einem grossen, aggregierten Datenpool sowie seine Unterlegenheit bezüglich Wirksamkeit im Vergleich mit aktiven, tendenziell jedoch unterdosierten Kontrollsubstanzen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI).

Die Schlussfolgerungen der Autoren stehen in einem offensichtlichen Widerspruch zu den positiven Zulassungsentscheiden der Regulierungsbehörden zahlreicher EU-Staaten und der Schweiz. Der Grund für die diskrepante Einschätzung liegt im Umgang mit Daten, die im Rahmen von klinischen Studien zwar erhoben, aber nie oder nur selektiv publiziert wurden (sog. Publication Bias = selektive Veröffentlichung). Die Autoren des BMJ-Artikels untersuchten die Daten von insgesamt 4098 Studienpatienten, wovon 74% zuvor unpubliziert geblieben waren. Fügten sie die unveröffentlichten Daten den publizierten hinzu, verschwand die vermeintlich vorhandene überlegene Wirksamkeit von Reboxetin gegenüber Plazebo und mutierte im Vergleich mit aktiven Kontrollsubstanzen eine scheinbare Parität zu einer geringeren Wirksamkeit. Einen analogen Effekt förderte der Datenzusammenzug auch bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zutage: Reboxetin führte zu mehr unerwünschten Wirkungen als Plazebo (nur publizierte Studien: gleiche UAW-Rate) und auch zu einer höheren UAW-bedingten Therapieabbruchrate als die Kontrollsubstanz Fluoxetin (ein SSRI, s. oben).

Als problematisch beschreiben die Autoren des BMJ-Artikels die Zusammenarbeit mit der Herstellerfirma [1]. Diese habe dem an der Untersuchung massgeblich beteiligten Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) anfänglich die vollständige Liste aller unpublizierten Studien nicht ausgehändigt, obwohl die verfügbare Sekundärliteratur zum damaligen Zeitpunkt bereits auf bedeutsame unveröffentlichte Studien hingedeutet habe. In Anbetracht der Unzugänglichkeit von fast zwei Dritteln aller Daten zu insgesamt rund 4600 Patienten

## Biais de publication et Réboxétine*

**La publication sélective de résultats d'étude – qui consiste à ne présenter que les résultats positifs – débouche sur une distorsion systématique de la bibliographie médicale et des directives thérapeutiques. Ces biais de publication peuvent également avoir des répercussions sur les autorisations de médicament ordonnées par les organes de contrôle officiels. C'est ainsi que, dans des cas extrêmes, arrivent dans le commerce des produits thérapeutiques dont l'efficacité au niveau de la population ne dépasse pas ou pratiquement pas le statut de placébo. Les auteurs décrivent brièvement le problème en se fondant sur l'exemple d'un antidépresseur controversé, la Réboxétine, avant de formuler des recommandations à l'attention des différents acteurs sur leurs moyens d'agir.**

**«Fügten sie die unveröffentlichten Daten den publizierten hinzu, verschwand die vermeintlich vorhandene überlegene Wirksamkeit von Reboxetin gegenüber Plazebo»**

* Der Beitrag wird als offener Brief an folgende Adressaten versendet: Pfizer AG, BAG, Swissmedic, Stiftung für Konsumentenschutz, Schweizerische Patientenorganisation, Pro Mente Sana, Santésuisse, SGPP, SMHC sowie Schweizer Printmedien.

Korrespondenz:
Dr. med. René Bridler
FMH Psychiatrie
und Psychotherapie
Ärztlicher Direktor
Sanatorium Kilchberg AG
Privatklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Alte Landstrasse 70
CH-8802 Kilchberg
Tel. 044 716 42 65
Fax 044 716 43 43

r.bridler@sanatorium-kilchberg.ch

Medikamente können helfen, Depressionen zu lindern. Die Wirkung von Reboxetin wurde aufgrund einer Metaanalyse von Autoren des British Medical Journal jetzt aber bestritten.

kam das IQWiG in einem vorläufigen Report zum Schluss, dass eine aussagekräftige Beurteilung von Reboxetin nicht möglich sei. Erst nach der Veröffentlichung dieses vorläufigen Berichtes habe sich die Firma dazu entschlossen, die meisten der noch fehlenden Angaben zur Verfügung zu stellen.

Die skizzierten Umstände fügen der pharmazeutischen Industrie einen Imageschaden zu. Sie schaden in diesem Fall aber auch ganz direkt den Patientinnen und Patienten sowie der Fachrichtung der Psychiatrie, deren Empfehlung und Verschreibung von Psychopharmaka zur Behandlung von seelischen Erkrankungen bei der Bevölkerung mitunter auf Skepsis stösst. Sie schwächen zudem das Vertrauen in die Kontrollorgane, die darüber zu wachen haben, dass in der Schweiz nur prinzipiell wirksame Substanzen mit einem – im Verhältnis zur Wirksamkeit – vertretbaren UAW-Profil für den Handel zugelassen und OKP-pflichtig werden, was für Reboxetin mittlerweile in Frage gestellt sein dürfte. Die klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzte werden durch das Krankenversicherungsgesetz verpflichtet, ihre Therapien an den Merkmalen der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit (WZW-Kriterien) zu orientieren. Dabei müssen sie darauf vertrauen können, dass ein von der Swissmedic zugelassenes, OKP-pflichtiges Arzneimittel auf der Ebene der Bevölkerung das Kriterium der Wirksamkeit erfüllt. Mit anderen Worten: eine bereits auf Populationsebene ineffektive Substanz wird in der alltäglichen Praxis auch durch den sorgfältigsten Einsatz nicht wirksamer (als Plazebo). Auf Fragen von abwägenden, selbstbestimmten Patientinnen und Patienten möchte man auch in Zukunft mit Überzeugung auf die hohe Qualität von behördlichen Zulassungsentscheiden verweisen können.

Derzeit ist noch nicht absehbar, ob und ggf. welche Konsequenzen sich aus dem BMJ-Artikel für unser Land ergeben. Die selektive Veröffentlichung von Studiendaten durch das Weglassen negativer Resultate führt zu einer systematischen Verzerrung der medizinischen Literatur und der internationalen Behandlungsrichtlinien, was sich letztlich zuungunsten der Patientinnen und Patienten auswirkt. Dabei handelt es sich um ein Problem in der gesamten Medizin [2], von dem die Psychiatrie in einem erheblichen Mass mitbetroffen ist [3, 4]. In Anlehnung an international erhobene Forderungen [2] lassen sich auch an die Adresse der Akteure in unserem Land Verbesserungsvorschläge machen:

- *Pharmaindustrie:* freiwilliges Schaffen von Transparenz durch Offenlegung aller (auch negativer) Studienresultate, solange kein entsprechendes Gesetz dazu verpflichtet;
- *Behörden, Politik*: Engagement zugunsten der Errichtung eines verpflichtenden internationalen, öffentlich zugänglichen Studienregisters;
- *Swissmedic:* obligatorisches Verlangen aller bisherigen Resultate (publizierte und unpublizierte) sowie einer Liste der beabsichtigten, noch laufenden und bereits abgeschlossenen Studien anlässlich des Gesuchs um die Neuzulassung eines Medikamentes;
- *Swissmedic:* periodische Reevaluation bereits zugelassener Medikamente sowie immer bei Zulassungsverweigerung durch die Registrierungsbehörde in anderen, der Schweiz vergleichbaren Ländern, wie zum Beispiel EU-Staaten, USA oder Kanada.

Es ist plausibel anzunehmen, dass die Umsetzung der skizzierten Massnahmen zu einer qualitativen Verbesserung bei der ärztlichen Behandlung mit Arzneimitteln führen wird.

**Literatur**


1 Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Harter M, Kromp M, Kaiser T et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. BMJ. 2010;341:c4737.

2 Abaid LN, Grimes DA, Schulz KF. Reducing publication bias through trial registration. Obstetrics & Gynecology. 2007;109(6):1434–7.

3 Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med. 2008;358:252–60.

4 Mathew SJ, Charney DS. Publication bias and the efficacy of antidepressants. Am J Psy. 2009;166(2): 140–5.