

Gutes zeigen, Schlechtes verschweigen

Unliebsame Studienergebnisse zu Antidepressiva wurden jahrelang geheim gehalten. Das zeigt eine aktuelle Analyse.

Von **Daniel Bächtold**

Depressionen sind bei Kindern und Jugendlichen ein wichtiges, wenn auch kaum bekanntes Problem. Rund fünf Prozent aller Jugendlichen leiden darunter – mit teils verheerenden Folgen: Suizid ist bei jungen Menschen in den industrialisierten Ländern die dritthäufigste Todesursache. Die Schweiz ist keine Ausnahme. Medikamente sind oft die einzige Möglichkeit, depressiven Menschen zu helfen. Bei erwachsenen Patienten werden so genannte Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) häufig eingesetzt. Die wohl bekanntesten Vertreter dieser Antidepressiva sind Fluoxetine, besser bekannt unter dem Namen Prozac, und Deroxat. Für Pharmaunternehmen sind sie ein lukratives Geschäft. Im letzten Jahr allein verkaufte der britische Pharmariese Glaxo-SmithKline weltweit Deroxat im Wert von 4,97 Milliarden US-Dollar – auch an Jugendliche. Hier zu Lande dürften einige Hundert von ihnen regelmässig Deroxat und andere SSRIs schlucken, in Grossbritannien 40 000, in den USA 11 Millionen, obwohl bei den unter 18-Jährigen die Wirksamkeit dieser Medikamente kaum belegt ist.

Eine Ende letzter Woche in der renommierten Fachzeitschrift «The Lancet» publizierte Studie legt nun nahe, dass diese Medikamente gerade bei Kindern mit Bedacht einzusetzen sind. Mehr noch: Die Herausgeber der Zeitschrift richten schwere Vorwürfe an die Adresse von Pharmaunternehmen. «Die Geschichte der Erforschung von SSRIs zur Behandlung von Depression bei Kindern besteht aus Konfusion, Manipulation und dem Versagen von Institutionen», heisst es im Editorial. Und weiter: «Die Studie illustriert den Missbrauch des Vertrauens, das Teilnehmer klinischer Studien dem medizinischen und pharmazeutischen Establishment entgegenbringen.» Für das eher nüchterne Blatt sind das erstaunlich scharfe Worte.

Weshalb die Aufregung? Craig Whittington vom University College London

und seine Kollegen knöpften sich die veröffentlichten und unveröffentlichten Studien zum Thema SSRI und Depression bei Kindern vor («The Lancet», Bd. 363, S. 1341). Das Resultat ist ernüchternd.

Nur gerade bei Fluoxetine überwiegen die Vorteile. Für die anderen vier SSRIs inklusive Deroxat gilt das nicht. Der Fall von Deroxat ist besonders pikant: Eine 2001 veröffentlichte Studie zeigte eine positive Wirkung. Doch als Whittington und seine Kollegen die Daten von zwei unveröffentlichten Studien dazunahmen, war der positive Effekt dahin. Alle Daten zusammen zeigen sogar, dass die Einnahme von Deroxat ein leicht erhöhtes Risiko von Suizidgedanken und auch Suizidversuchen mit sich bringt. «Wir sind besorgt, dass zwischen den unveröffentlichten und veröffentlichten Studien dieser Unterschied besteht», sagt Koautor Tim Kendall vom Royal College of Psychiatrists in London.

Es ist nicht das erste Mal, dass SSRIs ins Kreuzfeuer der Kritik geraten. Schon länger wird in Fachkreisen kontrovers diskutiert, ob sie die Gedanken an Selbstmord bei jugendlichen und erwachsenen Patienten verstärken. Bereits letztes Jahr entschied das britische Committee on Safety of Medicine, dass SSRIs mit Ausnahme von Fluoxetine nicht mehr an unter 18-Jährige abgegeben werden sollten. Das schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic schliesst sich dieser Empfehlung an. Fluoxetine ist in der Schweiz für Minderjährige nicht zugelassen.

Patienten und Eltern gut betreuen

Trotzdem finden diese Medikamente breite Anwendung. «Es ist wichtig, dass man sich der möglichen Nebenwirkungen bewusst ist und die Patienten und ihre Eltern gut betreut», erklärt Daniel Marti, Kinderpsychiater am Kinderspital Zürich. Wenn man sich daran halte, würden die Medikamente keine Gefahr darstellen. Und Thomas Schläpfer von der Psychiatrischen Uni-Klinik Bonn erklärt, dass praktisch alle Antidepressiva erst den Antrieb und dann die Stimmung der Patienten verbessern würden. «In dieser Phase kann es zu einer gesteigerten Suizidalität kommen. Es wäre aber falsch, die Medikamente deshalb nicht mehr zu verschreiben.»

Die Untersuchung in «The Lancet» legt



BILD ROBERT GINN/AVENUE IMAGES

Selbst manche Hausärzte verordnen Kindern die Medikamente.

auch den Finger auf eine gängige Praxis in der medizinischen Forschung, die höchst umstritten ist. «Es ist ein grosses Problem, dass Studien, welche die Wirksamkeit eines Medikaments nicht beweisen, schubladiert werden», sagt Marti. «Das erachte ich als eine unethische Vorgehensweise.»

Internes Dokument publik gemacht

Vor gut einem Monat veröffentlichte die kanadische Ärztezeitung ein internes Dokument des Deroxat-Herstellers Glaxo-SmithKline aus dem Jahr 1998 (CMAJ, Bd. 170, S. 783). Darin werden Mitarbeiter angewiesen, wie sie mit Resultaten zweier Deroxat-Studien umzugehen hätten, die nur «ungenügend robust» seien. «Aus kommerziellen Gründen wäre es inakzeptabel darauf hinzuweisen, dass die Wirksamkeit nicht demonstriert wurde», heisst es in dem Schreiben, das «Profil von Deroxat» würde so «unterminiert».

«Ich finde das bedenklich», so Thomas Schläpfer, der auch am Inselspital Bern tätig ist. Studien, die keine oder negative Resultate liefern würden, seien aus wissenschaftlicher Sicht genauso interessant wie solche, die die Wirksamkeit eines Medikaments belegten. «Als Psychiater und Wissenschaftler möchte ich alle verfügbaren Daten einsehen.» Für Fachärzte, die eine grosse klinische Erfahrung mitbringen, ist diese restriktive Praxis seitens der Industrie ärgerlich. Für Allgemeinpraktiker kann sie jedoch fatal sein. Gerade Antidepressiva und andere Psychopharmaka werden oft von Hausärzten verschrieben, die nur ungenügend über Nebenwirkungen informiert sind. Nicht selten beziehen sie ihr Wissen über die Wirkungsweise eines Medikaments von Pharmavertretern. Dass diese ihren potenziellen Kunden aber reinen Wein einschenken, scheint fraglich.

Mittlerweile hat GlaxoSmithKline eine Kehrtwende in Sachen Deroxat bei depressiven Kindern gemacht. Nachdem mehrere nationale Zulassungsbehörden damit begannen, das Medikament genauer unter die Lupe zu nehmen, räumte das Unternehmen ein, dass verminderter Appetit, Zittern, aber auch Stimmungsschwankungen als Nebenwirkungen auftreten können. Selbstschädigende Handlungen, Suizidgedanken und Suizidversuche seien ebenfalls mögliche Nebenwirkungen.

Kleinstes Puzzle

Hannover, D. – Mit einem Laser haben Wissenschaftler das vermutlich kleinste Puzzle der Welt aus Papier geschnitten. Es besteht aus 100 Teilen – auf einem Quadrat von nur fünf mal fünf Millimetern. Jedes Teil ist so gross wie ein Staubkorn. Damit eignet es sich zum Spielen zwar kaum, aber zum Demonstrieren der Fortschritte der Mikrotechnologie. Das Puzzle wurde mit einem so genannten Femtosekundenlaser geschnitten. Er arbeitet mit sehr kurzen Laserpulsen, die das Material beim Schneiden nicht beschädigen. Angewendet werden solche Laser im Maschinenbau oder bei Augenoperationen. (DPA)

Schmelzende Eisberge verändern das Klima

Woods Hole, USA. – Das Verhalten der Meeresströmungen hat einen direkten Einfluss auf das Klima. Dies zeigt eine neue Studie in der Wissenschaftszeitschrift «Nature». Als vor 17 500 Jahren mit den schmelzenden Eisbergen Süsswasser in den Nordatlantik floss, kollabierte dessen Strömung. Mit der Konsequenz: Das Klima wechselte abrupt, die kälteste Periode der letzten 20 000 Jahre begann und dauerte mehr als 2000 Jahre. Ähnliches wiederholte sich rund 5000 Jahre später. Dazwischen erholte sich die nordatlantische Zirkulation wieder, es wurde so schnell wieder warm in Nordeuropa, wie es jeweils kalt geworden war. Diesen Ablauf rekonstruierten die Forscher der Studie mit Hilfe der beiden Isotope Protactinium und Thorium, die sich durch den Zerfall des radioaktiven Urans im Meerwasser bilden. Sie massen deren Konzentration in Bohrkernen aus dem Meeresboden des subtropischen Nordatlantiks. Während Thorium schnell im Sediment eingelagert wird, bleibt Protactinium bedeutend länger im Meerwasser gelöst. Sobald die Meereszirkulation schwächer wurde, stieg wegen der geringeren Wasserbewegung der Anteil an Protactinium im Sediment an. (ml)

«Nature» Bd. 428, S. 834

«Realität ist, dass es diese Zahlen nicht gibt»

Alle drei Jahre eine Auffrischung gegen Zecken-Hirnentzündung wäre bei vielen gar nicht nötig, vermuten Schweizer Hausärzte.

Mit **Albert Kind*** sprach **Martina Frei**



Eine Gruppe Schaffhauser Ärzte hat im Frühjahr 2003 bei Personen, die zur Auffrischung gegen die Zecken-Hirnentzündung (FSME) kamen, zunächst den Antikörperspiegel bestimmt. Alle Personen waren vorgängig korrekt mindestens dreimal gegen die Viruserkrankung geimpft worden, die letzte Impfung lag mindestens drei Jahre zurück, bei manchen auch fünf oder mehr Jahre. Von den 47 Untersuchten hatten 34 einen so hohen Antikörperspiegel (mehr als das fünffache des Grenzwerts), dass eine Auffrischung nicht nötig war. Die Antikörperbestimmung kostet etwa gleich viel wie die Impfung (je rund 40 Franken) und musste vom Patienten bezahlt werden.

Weshalb haben Sie erst die Zahl der Antikörper gegen das FSME-Virus bestimmt, anstatt die Auffrischung zu geben?

Der Hersteller empfiehlt alle drei Jahre eine Auffrischung. Ich habe aber festgestellt, dass der Spiegel der schützenden Antikörper zu diesem Zeitpunkt oft noch so hoch ist, dass eine Impfung eigentlich gar nicht nötig ist. Weil es keine Untersuchungen gab, haben wir die Praxisstudie durchgeführt.

Warum rät der Hersteller trotzdem alle drei Jahre zur Impfung?

Darauf habe ich auch keine schlüssige Antwort bekommen. Es gab einen FSME-Fall mit tödlichem Ausgang bei einem 58-Jährigen. Einen Monat vor der Erkrankung

wurde bei ihm ein knapp nachweisbarer Antikörperspiegel gemessen. Daher rührt die Empfehlung, sich nicht auf die Zahl der Antikörper zu verlassen. Nach meiner Überzeugung macht es aber wenig Sinn, bei hohem Antikörperspiegel eine erneute Auffrischung zu machen. Man darf nicht vergessen, dass die Impfung ja auch nicht völlig ohne Risiko ist.

Nach der FSME-Impfung werden zwei- bis zehnmal so viele Nebenwirkungen gemeldet wie nach anderen Impfungen. War das auch ein Grund für Ihre Studie?

Ja. Wobei: So häufig sind die Nebenwirkungen nicht. Es ist sicher nicht so, dass man wegen des Risikos der Nebenwirkungen gar nicht impfen sollte. Man soll stets unter Abwägung von Nutzen und Risiko impfen.

Gewährleistet ein hoher Antikörperspiegel den Schutz vor der Erkrankung?

Die FSME-Impfung ist grundsätzlich ausserordentlich wirksam. Wir wissen aber nicht, wie hoch der Antikörperspiegel sein muss, um einen Schutz zu gewährleisten. Darüber gibt es keine Zahlen, denn bis jetzt war es nicht üblich, vor einer Impfung erst Antikörpermessungen zu machen. Es könnte zum Beispiel sein, dass die seltenen «Impfversager» bei Personen auftraten, bei denen die Impfung nicht «angegangen» war, also bei so genannten Nonrespondern. Diese können keine Antikörper gegen FSME bilden. Wir finden das erst heraus, wenn wir es systematisch untersuchen. Deshalb machen wir jetzt eine grössere Studie. Wir haben bereits einzelne vermutliche Nonresponder gefunden.

Übernehmen Sie nicht Aufgaben, welche die Impfstoffhersteller machen sollten?

Einige Kollegen haben bei der Studie nicht mitgemacht, weil sie finden, das sei Sache des Herstellers. Aber Realität ist einfach, dass es diese Zahlen nicht gibt. Welche Firma ist interessiert daran, Studien zu machen, bei denen womöglich herauskommt, dass man das Produkt weniger häufig anwenden muss als empfohlen? Da können wir noch lange darauf warten. Die Ärzte haben übrigens auch nicht unbedingt ein Eigeninteresse daran, weil es zu-

nächst einmal Umtriebe gibt, solche Studien neben der Praxisarbeit zu machen. Einfach alle drei Jahre die Impfung, das gibt einen kleinen Ertrag ohne grosse Umtriebe. Umso mehr hat es mich gefreut, dass sich bereits 50 Kollegen bereit erklärt haben, bei der Studie mitzumachen.

Gilt auch für andere Impfungen, dass sie seltener nötig sind als ursprünglich empfohlen?

Ja, bei verschiedenen Impfungen weiss man inzwischen, dass es weniger braucht. Zum Beispiel bei der Hepatitis A, die so genannte Reise-Hepatitis. Anfänglich hatte man empfohlen, nach den drei Grundimpfungen alle zehn Jahre aufzufrischen. Jetzt wissen wir, dass eine Grundimmunisierung mit zwei Impfungen im Abstand von zwölf Monaten genügt für eine vermutlich lebenslange Immunität. Auch bei den Impfungen gegen Wundstarrkrampf und ge-

gen Kinderlähmung vermutet man inzwischen, dass der Schutz länger andauert als ursprünglich angenommen.

Was wollen Sie mit Ihrer nächsten Studie herausfinden?

Wir wollen wissen, wie gut die Antikörperbestimmung zwischen Geimpften und Nichtgeimpften unterscheiden kann. Und wir untersuchen auch Faktoren, die die Messung stören könnten, zum Beispiel eine frühere Gelbfieberimpfung. Das Gelbfiebertvirus ist nahe verwandt mit dem FSME-Virus. Längerfristig schwebt mir die Schaffung eines FSME-Registers vor, in dem man über Jahre Erfahrungen sammeln könnte.

Albert Kind ist Arzt für Allgemeinmedizin FMH und Gelbfieberimpfstelle in Schaffhausen.

