(14) Die Magie der Statistik in Aktion: Tamiflu â?? â??der grÃ¶Ã?te Raub der Geschichteâ?? â?? ziemlich unbrauchbar

Description

Ich hatte in meinem letzten Beitrag zur Methodenlehre den Zusammenhang zwischen EffektgrÃ¶Ã?e, StichprobengrÃ¶Ã?e und Signifikanz durchdekliniert. Wer sich das Wichtigste gemerkt hat weiÃ?: Auch jeder noch so kleine Effekt kann signifikant gemacht werden, wenn er vorhanden ist, vorausgesetzt man hat die entsprechenden Mittel. Was sich alle Leser immer wieder fragen sollten: Ist der Effekt sein Geld wert? Ist die GrÃ¶Ã?e des Effekts fÃ¼r praktische Zwecke groÃ? genug? DarÃ¼ber hinaus stellt sich bei kleinen Effekten natÃ¼rlich immer die Frage: Sind denn auch wirklich alle Studien bekannt und berÃ¼cksichtigt? Denn klarerweise macht bei kleinen Effekten, wenn man sie nun in Meta-Analysen oder Reviews zusammenfasst, das Fehlen einiger negativen oder weniger stark positiver Studien gleich einen groÃ?en Unterschied aus.

Wie dies alles zu Buche schlÃ¤gt kann man an einem aktuellen Beispiel besichtigen: dem Cochrane- Review Ã¼ber die Wirksamkeit von Neuraminidase-Hemmern zur Behandlung von Grippe und zur Vorbeugung gegen Grippe-Komplikationen, der von Jefferson und Kollegen soeben in neuer Version vorgelegt wurde [1]. Wir erinnern uns:

Im Jahr 2009 bricht eine neue Welle der Schweine-Grippe aus, die vom Virus A/H1N1 verursacht wird. Ich kann mich noch gut erinnern und war damals in England. Die Zeitungen berichteten fast hysterisch.

Es lohnt sich, heute, aus fÃ¼nfjÃ¤hriger Distanz, den Originalton noch einmal Revue passieren zu lassen.

Man liest, dass hÃ¶chstwahrscheinlich eine Pandemie ausbrechen werde. In anderen Publikationen warnt die WHO hoch-offiziÃ¶s vor einer Pandemie â?? und bekniet Regierungen, ausreichend Tamiflu einzulagern. Dieses Medikament wird in der Frage-Antwort-Publikation der englischen Tageszeitung â??The Independentâ??, die ich damals regelmÃ¤Ã?ig verfolgte, der Impfung sogar vorgezogen. Denn die sei schwierig, nicht rechtzeitig fÃ¼r alle einfÃ¼hrbar. Daher sei die logische Alternative: Tamiflu. Dieser Neuraminidasehemmer der Firma Roche, genauso wie das Konkurrenzprodukt Relenza der Firma GlaxoSmithKline (GSK), hemme angeblich die Weiterverbreitung der Viruspartikel, heiÃ?t es da. Dadurch kÃ¶nne es nicht zur Ansteckung kommen, auÃ?erdem kÃ¶nne man es gleich auch prophylaktisch geben. Wird es eine Pandemie geben? Ja, hÃ¶chstwahrscheinlich. Aber, alles kein Problem: wir haben ja Tamiflu und Relenza eingelagert. Zwar leider nicht genug, aber immerhin. Damit kriegen wir die schlimmsten Probleme in den Griff. Wunderbar, denkt man. Oder soll man nicht doch lieber einfach Vitamin C nehmen? Ist doch billiger, oder? Die kluge Antwort aus dem Off: â??*Alternative health practitioners of homeopathy, herbal remedies and nutritional medicine are recommending measures to protect against the flu. They are about as useful as a water pistol against a forest fire.* â?? Klar. Nur die Pharmakologie, â??evidence basedâ??, mit bekannten, im Experiment erhÃ¤rteten Wirkprinzipien kann hier helfen.

Mit der SchÃ¼tzenhilfe derartiger Publicity ausgerÃ¼stet, unter dem Druck der WHO und der Ã?ffentlichkeit, machten sich unsere Regierungen daran, geschÃ¤tzte 7.6 Milliarden CHF in die Vorratshaltung von Tamiflu zu investieren. Wieviel Geld bei GSK fÃ¼r Relenza Ã¼ber die Theke gegangen sind ist meines Wissens nicht bekannt. Um die Sache fÃ¼r die ungeduldigen Leser abzukÃ¼rzen: Das Geld war zum Fenster hinaus

Â© Prof. Harald Walach

geschmissen. Erstens wurde aus der A H1/N1 Grippe keine Epidemie, jedenfalls keine, die schlimmer gewesen wÃ¤re als andere Grippe-Wellen. Zweitens wirkt Tamiflu nur sehr begrenzt gegen Grippe, wenn man sie einmal hat und praktisch gar nicht zur Vorbeugung. Und drittens dÃ¼rfte die Wirkung nicht Ã¼ber den behaupteten Mechanismus laufen.

Das wird durch den Review von Jefferson und Kollegen klargestellt [1]. Peter GÃ¸tzsche, der Leiter des nordischen Cochrane Centers in Kopenhagen, sagt in diesem Zusammenhang sogar: â??*Roche has committed what looks to me like the biggest theft in history, but no one has yet dragged the company to court*â?? [2, p. 28].

Starke Worte. Ich bin zwar nicht der Meinung, dass GÃ¸tzsche Recht hat; vermutlich war der grÃ¶Ã?te Raub der neueren Geschichte die Enteignung der KlÃ¶ster in England durch Heinrich VIII., oder vielleicht der Raub der GoldschÃ¤tze der indigenen VÃ¶lker Amerikas, aber lassen wir diese DetailgeplÃ¤nkel. Tatsache ist: in einem Spiegelgefecht scheinen uns Roche und GSK an der Nase herumgefÃ¼hrt zu haben, indem sie zunÃ¤chst nur diejenigen Studien publizierten, die die These von der Wirksamkeit untermauerten. Schon die erste Analyse der Autorengruppe aus dem Jahr 2009 meldete Zweifel an [3]. Die Effekte waren signifikant. Symptomreduktion um etwa einen Tag bei experimentell im Labor induzierten Infektionen. Das war zwar nicht viel, aber immerhin. Schon damals war sichtbar, dass die Behauptung, man kÃ¶nne mit Neuraminidasehemmern Grippe ganz verhindern, falsch war. Dann tauchte plÃ¶tzlich das Argument in der Debatte auf: man kÃ¶nne aber Komplikationen, Krankenhausaufenthalte, LungenentzÃ¼ndungen und dergleichen verhindern. Das ist ja auch schon was (obwohl man mit 7 oder so Milliarden Franken ganze Armeen mit LungenentzÃ¼ndung im Krankenhaus behandeln kÃ¶nnte).

Aber nun zerrinnt der ganze Goldanstrich in der Hand der Cochrane-Reviewer zu billigem Abklatsch. Der neue Review hat nun alle greifbaren Studien eingeschlossen, auch diejenigen, die Roche lange zurÃ¼ckgehalten hat und die lange Zeit nicht publiziert waren, auch solche die Ã¼ber die ZulassungsbehÃ¶rden nicht erhÃ¤ltlich waren. Das ist Peter Doshi und einigen Leuten der Autorengruppe zu danken, die unermÃ¼dlich Ã¼ber das British Medical Journal und die Ã?ffentlichkeit Druck ausgeÃ¼bt haben, so dass Roche am SchluÃ? alle Dokumente zur VerfÃ¼gung stellte. Die Autoren des Reviews mussten sich dann, wie sie selber sagen, durch Tausende und Abertausende Seiten schlecht aufgearbeiteter Berichte wÃ¼hlen. Im sprÃ¶den Text der offiziellen Cochrane-Publikation geht es unter, aber wer Ohren hat zu hÃ¶ren, der hÃ¶rt sehr genau: Die Berichte waren teilweise schlecht, die Studien waren voller Fehler, Protokolle waren nachtrÃ¤glich verÃ¤ndert, Zielkriterien wÃ¤hrend laufender Studien verÃ¤ndert, Auswertungen angepasst worden, Ergebnisvariablen umdefiniert worden. Das ganze PandÃ¤monium methodischer Fehler begegnet einem auf den ersten 20 Seiten der Beschreibung der eingeschlossenen Studien.

Das ging soweit, dass sogar eine ganze Reihe der freigegebenen Studien gar nicht verwendbar waren, weil die Datenauswertung zu fragmentarisch war. Und am Ende zeigt sich ein geradezu peinliches, wenn nicht tragisches Ergebnis: Zwar haben, Ã¼ber alle Studien gesehen, Neuraminidasehemmer, Tamiflu und Relenza, einen statistisch signifikanten Effekt. Aber was heiÃ?t das konkret? Das Ergebnis kommt zustande durch die Zusammenfassung von Daten aus 46 Studien, davon 20 mit Oseltamivir (Tamiflu; 9623 Patienten) und 26 mit Zanamivir (Relenza; 14.628 Patienten). Die VerkÃ¼rzung der Zeit mit Symptomen betrug demnach 16,8 Stunden. Also: statt 7 Tagen ist man nur 6,3 Tage krank. Bei Zanavir war es so Ã¤hnlich: Hier wurde die Zeit mit Symptomen um 0,6 Tage verkÃ¼rzt, machte eine Reduktion der mittleren Symptomdauer von 6,6 auf 6 Tage. Krankenauseinweisungen und Prophylaxe, mit denen so geworben wurde? Kein Effekt. Komplikationen? Keine Effekte. LungenentzÃ¼ndung? Nur insofern, als man selbstberichtete Symptome auswertete, nicht, wenn man radiologisch, also hart untersuchte LungenentzÃ¼ndung wertete. Dabei war der Effekt klein: 100 Patienten muss man behandeln, um eine LungenentzÃ¼ndung zu verhÃ¼ten. Nur Zanavir reduziert das Risiko einer Bronchitis. 56 Menschen mÃ¼ssen behandelt werden, bis einer diesen Vorteil erleben kann. Oseltamivir zeigt diesen Vorteil

Â© Prof. Harald Walach

nicht, und keine der beiden PrÃ¤parate verbessert die Gefahr an Otitis media oder Sinusitis zu erkranken, weder bei Kindern noch bei Erwachsenen.

Andersherum die Nebenwirkungen: Tamiflu erhÃ¶ht die Gefahr von Ã?belkeit (einer von 28 Behandelten erlebt das) und von Erbrechen (einer von 22 Behandelten). Prophylaxe-Effekte sind vorhanden aber klein. Die Autoren folgern:
â??*Oseltamivir and zanamivir have small, non-specific effects on reducing the time to alleviation of influenza symptoms in adults, but not in asthmatic children. Using either drug as prophylaxis reduces the risk of developing symptomatic influenza. Treatment trials with oseltamivir or zanamivir do not settle the question of whether the complications of influenza (such as pneumonia) are reduced, because of a lack of diagnostic definitions. The use of oseltamivir increases the risk of adverse effects, such as nausea, vomiting, psychiatric effects and renal events in adults and vomiting in children. The lower bioavailability may explain the lower toxicity of zanamivir compared to oseltamivir. The balance between benefits and harms should be considered when making decisions about use of both NIs for either the prophylaxis or treatment of influenza. The influenza virus-specific mechanism of action proposed by the producers does not fit the clinical evidence.*â?? [1, p.3]

Auf gut deutsch: Es funktioniert zwar so lala, aber auf jeden Fall nicht so, wie man aufgrund der Theorie denkt â?? und schon gar nicht so stark, wie behauptet. Und wichtige Fragen, etwa ob LungenentzÃ¼ndung als Komplikation verhindert werden kann, sind immer noch offen. Angesichts der Gefahr, etwa auch der mÃ¶glichen Probleme psychiatrischer Erkrankungen oder Nierenerkrankungen, und der geringen EffektgrÃ¶Ã?en, sollte man sich gut Ã¼berlegen, ob Ã¶ffentliche Geldgeber diese Substanzen finanzieren sollten. Wie war das gleich noch mit Vitamin C und den Empfehlungen der komplementÃ¤rmedizinischen Praktiker? Wasserpistolen gegen WaldbrÃ¤nde? Das scheint ja auf Tamiflu und Co. in der Tat zuzutreffen und die Autoren des Reviews denken denn auch laut darÃ¼ber nach, ob nicht alte EntzÃ¼ndungshemmer wie das gute alte Aspirin nicht am Ende besser wÃ¤ren.

Die hier analysierten Studien sind Ã¼brigens nur ein Teil der vorhandenen. Weil bei vielen Studien die Daten nicht ausreichend detailliert berichtet wurden, konnten sie gar nicht ausgewertet werden. Insgesamt lagen 121 Studien zu Oseltamivir vor, von denen 83 von Roche zur VerfÃ¼gung gestellt wurden, so dass die 20 Oseltamivir-Studien nur einen Bruchteil der Daten darstellen. Wieviel all das wohl gekostet hat? DarÃ¼ber geben die Berichte keine Auskunft. Wenn wir pro Studie im Durchschnitt 2 Millionen Euro rechnen, was vermutlich zu billig ist, dann landen wir nur fÃ¼r Tamiflu bei mehr als 240 Millionen Euro, schÃ¤tzungsweise mehr. Aber immer noch weit unter den mehr als 7 Milliarden Franken, die Roche mit Tamiflu eingenommen hat.

Was lernen wir aus diesem Debakel, denn anders kann man es nicht bezeichnen?

1. EffektgrÃ¶Ã?en sind mit die wichtigsten GrÃ¶Ã?en, die man sich anschauen muss, nicht die Signifikanz.
2. Wenn es um Arzneimittelstudien und andere Produkte geht, bei denen Geld oder andere Interessen im Spiel sind, kann man davon ausgehen, dass wichtige Informationen von Interessengruppen zurÃ¼ckgehalten werden. Es lohnt sich, skeptisch zu sein und konservativ bis zum Beweis des Gegenteils.
(2a: Ich habe es mir angewÃ¶hnt, vor allem dann, wenn in den Mainstream-Medien mit groÃ?em Hallo und viel Hype die neue LÃ¶sung, oder die AnkÃ¼ndigung eines neuen Problems bejubelt oder verkÃ¼ndet wird, zunÃ¤chst mal probatorisch vom Gegenteil auszugehen, bis ich mich durch Daten von der Richtigkeit der Behauptung Ã¼berzeugen konnte.)
3. Jeder Effekt muss in Relation zu den Kosten gesehen werden. Zu den Kosten gehÃ¶ren nicht nur die monetÃ¤ren, sondern auch Nebenwirkungen und andere Probleme. Man beachte, dass im hier vorliegenden Beispiel die EffektgrÃ¶Ã?en der Nebenwirkungen wesentlich grÃ¶Ã?er sind als die EffektgrÃ¶Ã?en der Vorteile.
4. Mit ausreichend viel Geld kann man jeden Effekt â??wissenschaftlichâ?? belegen. Diese wissenschaftliche

Â© Prof. Harald Walach

Prostitution wird erst aufhÃ¶ren, wenn wir von der Signifikanz weg und auf die EffektgrÃ¶Ã?en schauen.

Wissenschaftlich scheinen wir mit diesem Beispiel an die Grenze des bestehenden Systems der Zulassungsforschung zu stoÃ?en. Die Autoren des Reviews sagen immer wieder, dass das derzeit gÃ¼ltige System der wissenschaftlichen Bewertung unbrauchbar ist. Es erlaubt es, dass man nur diejenigen Daten publiziert, die einem in den Kram passen und den Rest versteckt. Auch Studienregister, die es ja mittlerweile gibt, helfen da nur begrenzt. Denn die Daten sind Eigentum der Firma, die sie erzeugt hat. Und der ethische Standard, der einen Wissenschaftler zur Publikation seiner Daten verpflichtet, ist nicht einklagbar. Allenfalls Ã¶ffentlicher Druck, wie hier, kann dazu fÃ¼hren, dass eine Firma unpublizierte Daten herausgibt. Erst wenn es ein selbstverstÃ¤ndlicher Standard werden wÃ¼rde, dass alle Daten Ã¶ffentlich, Ã¼ber Plattformen, zur VerfÃ¼gung gestellt werden, wÃ¼rden sich Firmen oder Einzelne, die dies nicht tun, unglaubwÃ¼rdig machen. Aber wer kÃ¶nnte HÃ¼ter und Pfleger der Daten sein? Wer wÃ¼rde die Plattformen finanzieren? Wer den Standard einklagen? Wenn man ausfÃ¼hrlich Ã¼ber alle mÃ¶glichen LÃ¶sungen nachdenkt, dann kommt man, scheint mir, rasch immer wieder an das Paradox, dass man ethisch-moralisches Verhalten nicht durch Regeln erzwingen kann.

Literatur

1. Jefferson, T., Jones, M. A., Doshi, P., Del Mar, C. B., Hama, R., Thompson, M. J., et al. (2014). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews, CD008965(April).
2. GÃ¸tzsche, P. C. (2013). Deadly Medicines and Organised Crime: How Big Pharma Has Corrupted Health Care. London: Radcliff.
3. Jefferson, T., Jones, M., Doshi, P., & Del Mar, C. (2009). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. British Medical Journal, 339, b5106.

Date Created
27.05.2014

Â© Prof. Harald Walach