

Brauchen wir die Grippemittel Tamiflu und Relenza?

Am 30.04.2014 hat die Fraktion Bündnis 90/Die Grünen im Bundestag kritische Fragen an die Bundesregierung gerichtet: **Tamiflu (Roche) und Relenza (GlaxoSmithKline)** seien die derzeit meistverkauften Grippemittel, jedoch sei die **Wirksamkeit** der beiden Medikamente laut neuer veröffentlichter Studien **zweifelhaft**.¹ **Vor diesem Hintergrund seien der weitere Einsatz der Mittel und auch die Bevorratung deutlich zu hinterfragen**.¹

In dieser „Kleinen Anfrage“ spiegeln sich auch die Zweifel in der Bevölkerung an der Wirksamkeit der derzeit verfügbaren antiviralen Medikamente gegen Influenzavirusinfektionen wider, nachdem im April 2014 von einer Gruppe unabhängiger internationaler Wissenschaftler und Ärzte (*Cochrane Collaboration*) ein Übersichtsartikel zum Thema „Neuraminidasehemmer (NAH) zur Prophylaxe und Therapie der echten Grippe (Influenza) bei gesunden Erwachsenen und Kindern“² publiziert wurde. Die Anfrage drückt die verständliche Besorgnis darüber aus, dass öffentliche Gelder für nicht oder nur unzureichend wirksame Medikamente ausgegeben werden. Die Zweifel an der Wirksamkeit von NAH sowie am Sinn der Bevorratung von Tamiflu für einen Grippeausbruch wurden in den letzten Wochen zudem durch Beiträge in der Tagespresse verstärkt, in denen die Grippe (Influenza) teilweise als harmlose Krankheit und die Grippemittel Tamiflu und Relenza als Placebos bezeichnet wurden.

Nachfolgend sollen die medizinische Bedeutung der Influenza sowie die derzeitigen Vorbeugungs- und Behandlungsmöglichkeiten dargestellt, die Ziele und Ergebnisse der *Cochrane Collaboration* für NAH zusammengefasst, und dazu Stellung genommen werden.

Die medizinische Bedeutung der Influenza und derzeitige Prophylaxe- und Therapieoptionen

Bei der **Influenza** handelt es sich um eine akute, saisonal auftretende Viruserkrankung mit Beteiligung der unteren Atemwege, die lebensbedrohlich verlaufen kann. Schwere, zum Teil tödliche Verläufe mit Lungenentzündungen werden vor allem bei Kleinkindern, älteren Menschen, Schwangeren sowie immungeschwächten Patienten beobachtet.³ Im Durchschnitt sterben pro Jahr in Deutschland 5.000 - 8.000⁴ und weltweit 250.000 - 500.000 Menschen an Influenzaerkrankungen oder deren Folgen während der jährlich wiederkehrenden Influenzawelle.³ Prinzipiell variiert die Anzahl der Influenzaerkrankungen von Saison zu Saison. Das Auftreten eines neuen Influenzavirus kann zur weltweiten Ausbreitung der Influenza (Pandemie) mit stark erhöhten Fallzahlen führen.

In Deutschland wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Influenza-Vorbeugung die jährliche Impfung für alle Personen ab 60 Jahre, für Schwangere ab dem 2.

Schwangerschaftsdrittel, für Personen mit bestimmten Grundleiden (s. STIKO-Empfehlung) sowie für Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen empfohlen.⁴ Außerdem sollten Personen mit erhöhter Infektionsgefährdung sowie jeder, der als mögliche Infektionsquelle für von ihm betreute Risikopersonen fungieren könnte (z.B. medizinisches Personal), geimpft werden. Zur Vermeidung problematischer Doppelinfektionen mit verschiedenen Virusstämmen sollten Personen mit direktem Kontakt zu Geflügel oder Wildvögeln ebenso geimpft werden. Aufgrund unzureichender Impfraten in Deutschland besteht jedoch selbst in Risikogruppen ein relativ schlechter Impfschutz.⁵ Die verschreibungspflichtigen NAH Tamiflu (Oseltamivir) und Relenza (Zanamivir) ergänzen die therapeutischen Möglichkeiten zur Vermeidung schwerer Influenzaerkrankungen und können in besonderen Situationen zur Influenzavorbeugung und -therapie eingesetzt werden. Tamiflu wurde darüber hinaus im Rahmen der Pandemieplanung als „Notfallmedikament“ eingestuft und von vielen Regierungen weltweit in großen Mengen bevorratet.⁶

Ziele und Ergebnisse der *Cochrane Collaboration* für NAH

Die *Cochrane Collaboration* setzt sich das Ziel, systematische Übersichten zur Bewertung der Wirksamkeit von Therapien zu erstellen, diese regelmäßig zu aktualisieren und zu veröffentlichen. Dabei soll durch stringente Studienauswahl und Anwendung adäquater statistischer Methoden eine Verzerrung der Ergebnisse, wie sie bei der zusammenfassenden Nachauswertung von Studien (= Metaanalysen) auftreten kann, ausgeschlossen werden. Letztendlich sollen aktuelle Informationen zur Wirksamkeit von Medikamenten unter Nutzung der besten verfügbaren Evidenz allgemein zugänglich gemacht werden, um Ärzten Entscheidungen zu erleichtern und um Patienten aufzuklären.

Im Jahr **1999** erfolgte die erste Auswertung der Daten und eine Einschätzung der Effektivität von Oseltamivir und Zanamivir bei Erwachsenen ohne Grunderkrankung durch die *Cochrane Collaboration*.⁷ Sie basierte auf den bis dahin in biomedizinischen Zeitschriften publizierten Daten randomisierter Plazebo-kontrollierter Studien, sowie auf unveröffentlichten Studiendaten, die von den pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellt wurden. Folgende Parameter wurden dabei ausgewertet:

- Schutz vor Erkrankung,
- Einfluss auf die Dauer und Schwere der Erkrankung,
- Dauer bis zur Gesundung,
- Nebenwirkungen,
- Dauer der Virusausscheidung im Nasensekret (Virustiter).

Zum Einfluss auf die Schwere der Erkrankung sowie auf die Virusausscheidung war basierend auf den vorhandenen Daten keine Aussage möglich. Bezüglich der anderen Parameter fiel die Bewertung der Wirksamkeit beider NAH insgesamt positiv aus. Demnach verhinderte eine vorbeugende Gabe vor einer experimentellen Infektion in 60% und bei natürlicher Infektion in 74 % der Fälle eine Influenzaerkrankung. Die Behandlung bereits Erkrankter konnte die Krankheitsdauer um ca. einen Tag verkürzen. Übelkeit (Oseltamivir) und Beschwerden des Magen-Darm-Trakts (Oseltamivir und Zanamivir) waren die häufigsten Nebenwirkungen.

In die nachfolgenden Analysen durch die *Cochrane Collaboration* wurden **bis 2010**^{8,9} einerseits weitere Studien u.a. mit weiteren Zielparametern in die Auswertungen einbezogen (z.B. zum Einfluss der NAH-Dosierung). Andererseits erfolgte, bedingt durch strengere Auswahlkriterien, ein Ausschluss von Studien, die zuvor mit ausgewertet wurden (z.B. wenn Originaldaten von veröffentlichten klinischen Studien nicht oder nur inkomplett zugänglich gemacht wurden). Letzteres betraf beispielsweise Studien, in denen der Einfluss von NAH auf Komplikationen (u.a. Bronchitis, Mittelohr-, Nasennebenhöhlen- und Lungenentzündungen) untersucht wurde.¹⁰ Bei der Auswertung der danach noch verfügbaren Studiendaten erwies sich der Einfluss der NAH auf das Auftreten der Komplikationen als nicht statistisch signifikant. Kritisiert wurde das unvollständige Melden von Daten durch die pharmazeutischen Unternehmen zum Thema zentralnervöser Nebenwirkungen.⁸

Außerdem wurde kritisch darauf hingewiesen, dass randomisierte klinische Studien hinsichtlich der Wirkung von NAH auf die Virusausbreitung bei pandemischer Influenza gänzlich fehlten.

Im Jahr **2012** wurde die Datenbasis erneut stark verändert.¹¹ In diese Metaanalyse wurden nunmehr nur noch randomisierte Plazebo-kontrollierte Studien eingeschlossen, die den Zulassungsbehörden für ihre Bewertung vorlagen. Die Auswertung dieser Daten durch die *Cochrane Collaboration* bestätigte nun eine statistisch signifikante Verkürzung der Symptombdauer um 21 Stunden nach Oseltamivirbehandlung.¹¹ Es folgte der Hinweis, dass aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten ein Einfluss von NAH auf die Virusausbreitung oder Influenza-bedingte Komplikationen nicht bewertet werden konnte. Gleichzeitig wurde das Vorgehen von Zulassungsbehörden und Herstellern von Oseltamivir und Zanamivir kritisiert und eine vollständige Offenlegung aller Daten aus klinischen Studien gefordert.

Nachdem **2013**, wie von der *Cochrane Collaboration* gefordert, Daten aus 74 von Roche gesponserten Studien zu Tamiflu offengelegt wurden, folgte **2014** eine weitere Auswertung der NAH-Wirkung.² Diese basierte nun auf den jetzt komplett vorliegenden Herstellerdaten.

Andere Plazebo-kontrollierte randomisierte klinische Studien, die nicht von den NAH-Herstellern finanziert wurden, existieren nicht.² Alle Beobachtungsstudien, und somit eine große Menge an Anwenderdaten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Als Zielparameter zur Einschätzung der Oseltamivir- und Zanamivirwirkung wurden die Verkürzung der Symptomatik, der Schweregrad der Influenzaerkrankung, Komplikationen, Krankenhauseinweisung und Nebenwirkungen eingeschlossen.

Auch unter diesen neuen Bedingungen der Daten-Zusammenstellung und Auswertung von 20 Studien zu Oseltamivir wurde nach Behandlung eine signifikant verkürzte Krankheitsdauer bei Kindern (Ausnahme: asthmatische Kinder) und Erwachsenen um ca. einen Tag (16,7 Stunden bei Erwachsenen, 29 Stunden bei Kindern) festgestellt. Die Analyse von 26 Studien zu Zanamivir ergab bei Erwachsenen, nicht jedoch bei Kindern, eine verkürzte Symptombdauer nach Behandlung um 14,4 Stunden. Die Auswertung der Daten zur Oseltamivirbehandlung ergaben keinen signifikanten Effekt auf die Rate der Krankenhauseinweisungen. Für Zanamivir standen vergleichbare Daten nicht zur Verfügung. Inkomplette Berichte in Bezug auf Lungenentzündung, Bronchitis, Mittelohr- und Nasennebenhöhlenentzündung bzw. kleine Fallzahlen oder unklare Definitionen einer Lungenentzündung erschwerten laut *Cochrane Collaboration* die Beurteilung des Effekts von NAH auf Influenzainfektionen. Insgesamt wurde der therapeutische Nutzen von Oseltamivir und Zanamivir bei Erwachsenen und bei Kindern ohne Asthma als gering und unspezifisch eingeschätzt.

Bei vorbeugender Gabe konnte jedoch mit beiden Medikamenten ein signifikanter Schutz vor einer Influenzainfektion festgestellt werden.

Als Nebenwirkungen von NAH wurden Übelkeit, Erbrechen und psychiatrische Symptome (nur Oseltamivir) genannt.

Die Autoren des Cochrane Übersichtsartikels fordern dazu auf, aufgrund ihrer Ergebnisse die Empfehlungen zu einer Therapie mit NAH zu überarbeiten.

Stellungnahme(n) zur aktuellen Datenlage

Die Schlussfolgerungen der *Cochrane Collaboration* wurden in den letzten Wochen in internationalen Fachzeitschriften wie z.B. *Nature* und *British Medical Journal*, von den Pharmaunternehmen Roche und GlaxoSmithKline sowie in den USA von den *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) kommentiert. Die Cochrane Collaboration zieht für die Bewertung nur Plazebo-kontrollierte randomisierte Studien und somit Daten von ansonsten gesunden Probanden heran. Im Gegensatz dazu beziehen die CDC in ihrer aktuellen Stellungnahme¹² auch die Ergebnisse von Metaanalysen nichtrandomisierter

klinischer Beobachtungsstudien ein, in denen Daten von Patienten mit Begleiterkrankungen enthalten sind. Insbesondere die kürzlich publizierte Arbeit von Muthuri et al.¹³, in der Daten von mehr als 29.000 hospitalisierten Patienten aus 38 Ländern ausgewertet wurden, findet hier Beachtung. Sie zeigt, dass eine frühzeitige Oseltamivirbehandlung die schweren Folgeerkrankungen sowie die Sterblichkeit bei der Infektion mit weltweit zirkulierenden pandemischen A(H1N1)pdm09-Inflenzaviren signifikant senkte. Die CDC bleiben bei ihrer Empfehlung zum Einsatz von NAH in Ergänzung zur Impfung. Sie empfehlen weiterhin den schnellstmöglichen Beginn der NAH-Behandlung, bei schwerkranken Influenzapatienten und solchen, die ein erhöhtes Risiko für Komplikationen tragen (Kleinkinder; Menschen, die älter als 65 Jahre sind, Schwangere und Personen mit chronischen Grunderkrankungen).

Dieser Stellungnahme der CDC schließen sich die Gesellschaft für Virologie (GfV), die Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und die Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) an.

- Die GfV, DVV und PEG befürworten den gezielten Einsatz von NAH zur Vorbeugung der Influenza bei Ausbruchsgeschehen, da alle Studien inklusive der letzten Publikation der Cochrane Collaboration deren Wirksamkeit belegen.
- Die Indikation zur Behandlung von Patienten mit unkomplizierten Influenzavirusinfektionen ohne Grunderkrankungen und/oder ohne Risikofaktoren mit NAH kann auf Basis der derzeit verfügbaren Studiendaten nicht generell, sondern allenfalls individuell durch den behandelnden Arzt gestellt werden.
- Die Behandlung mit NAH von Influenza-Patienten mit Grunderkrankungen und/oder Risikofaktoren ist indiziert, da in Beobachtungsstudien, die nicht von der Cochrane Collaboration erfasst wurden, ein positiver Effekt auf die Verhinderung von Komplikationen in diesen Gruppen gezeigt wurde. Auch sollten mangels fehlender Alternativen alle Patienten behandelt werden, die bereits einen schweren klinischen Verlauf (z.B. Pneumonie, ARDS) aufweisen. Diese Behandlung ist am wirksamsten, wenn sie möglichst frühzeitig einsetzt, ihr Beginn erscheint aber aufgrund der Datenlage auch noch nach mehr als zwei Tagen eine Wirksamkeit zu zeigen.

Auf den Einsatz von Oseltamivir und Zanamivir kann erst verzichtet werden, wenn neue, wirkungsvollere Medikamente zur Verfügung stehen. Die Erfahrung aus der Therapie von HCV- und HIV-Infektionen zeigt, dass mit Hilfe einer entsprechenden Förderung der antiviralen Grundlagenforschung und der Initiative der Pharmaindustrie die Entwicklung einer Vielzahl wirkungsvoller und nebenwirkungsarmer Medikamente erreicht werden kann.

Bei künftigen klinischen Studien mit neuen Wirkstoffen gegen Inflenzaviren wären eine strengere Studienplanung, eine detailliertere Datenerhebung und genauere klinische Definitionen sehr wünschenswert. Die grundsätzliche ethische Problematik Plazebo-kontrollierter Studien insbesondere bei einer schweren Influenza bleibt zu bedenken.¹⁴ So

stellt sich die Frage, ob eine Placebogabe überhaupt zu rechtfertigen ist, wenn Folgeerkrankungen verhindert werden können und die Sterblichkeit gesenkt werden kann.

Die Diskussion um die Wirksamkeit von NAH zeigt aber auch die Bedeutung der kompletten Offenlegung aller erhobenen klinischen Daten vor der Zulassung eines Medikaments gegenüber den Zulassungsbehörden und der Öffentlichkeit.¹⁵ Dem trägt eine neue EU-Vorgabe Rechnung: Voraussichtlich ab 2016 sind alle Daten zu veröffentlichen, die in klinischen Studien mit neuen Medikamenten erhoben wurden.¹⁶

In der Beantwortung der „Kleinen Anfrage“ der Fraktion Bündnis 90/Die Grünen am 15.05.2014 stellte auch die Bundesregierung klar, dass sie derzeit keinen Anlass sieht, die Vorsorge mit Hilfe verfügbarer antiviraler Medikamente infrage zu stellen.¹⁷ In der Antwort wird darauf verwiesen, dass die Zulassungsbehörden die in Deutschland genutzten antiviralen Grippemedikamente nach wie vor mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis bewerten. Die Bundesregierung weist zudem darauf hin, dass die Vorbereitung auf eine mögliche Influenzapandemie ein kontinuierlicher Prozess und die Aktualisierung des nationalen Pandemieplans Teil des Prozesses sei. Der nationale Pandemieplan wird derzeit gemeinsam vom Bund und den Ländern überarbeitet.

Diese Stellungnahme wurde von der gemeinsamen Kommission für Antivirale Therapie der GfV, DVV und PEG erarbeitet.

1. Kritische Fragen zu Grippemitteln. 2014. at <http://dip.bundestag.de/btd/18/012/1801227.pdf>
2. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. 2014. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 10;4:CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4. Review.
3. Influenza (Seasonal) Fact sheet N°2112014. at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
4. Buda S, Köpke K, Prahm K, et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Robert Koch-Institut, Berlin 2013 at <http://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>
5. Saisonale Influenzaimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten. 2013. at http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html#f3431066
6. Influenzapandemieplan. 2007. at <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Influenzapandemieplan.html>
7. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. 1999 Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001265. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2010;(2):CD001265.



8. Jefferson T, Jones DJ, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in Healthy adults (Review). 2006 Cochrane Database Syst Rev. 2006 Juli 19;(3):CD001265. Review.
9. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;8:339:b5106.
10. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Archives of internal medicine 2003;163:1667-72
11. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. 2012 Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub3. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD008965.
12. CDC recommendations for influenza antiviral medications remain unchanged. 2014. at http://www.cdc.gov/media/haveyouheard/stories/influenza_antiviral2.html[12.04.2014 17:19:28]
13. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. The lancet Respiratory medicine 2014;2:395-404
14. Aoki FY, Hayden FG. The beneficial effects of neuraminidase inhibitor drug therapy on severe patient outcomes during the 2009-2010 influenza A virus subtype H1N1 pandemic. The Journal of infectious diseases 2013;207:547-9
15. Editorial. Research transparency: a moral obligation. The Lancet infectious diseases 2014;14:441
16. Union TcotE. Proposal for a regulation of the European Parliament and of the council on clinical trials on medical products for humann use, and repealing derective 2001/20/EC. Brussels2013:9 at <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=REPORT&reference=A7-2013-0208&language=EN> on 10.06.2014
17. Regierung steht zu Grippevorsorge. 2014. at <http://dip.bundestag.de/btd/18/013/1801384.pdf>