



# OSELTAMIVIR (TAMIFLU®) – EIN „MAGIC BULLET“ ZWISCHEN MYTHOS UND EVIDENZ

Auf Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) haben zahlreiche Staaten, darunter auch Österreich, große Mengen an Oseltamivir geordert. Damit soll im Fall einer Vogelgrippe-Pandemie die Zeit bis zur Verfügbarkeit eines Impfstoffes überbrückt werden. Spätestens nach einem kürzlich veröffentlichten Cochrane-Report zur antiviralen Therapie für Influenza in gesunden Erwachsenen bestehen berechtigte Zweifel, dass Oseltamivir die in das Medikament gesteckten Erwartungen erfüllen kann.<sup>1</sup>

Im September 1999 wurde der Neuraminidasehemmer Oseltamivir (Tamiflu®) erstmals in der Schweiz und mit Juni 2002 auch in Österreich zugelassen. Das Medikament wurde im Herbst 2005 zum Fokus der nationalen und internationalen Medienberichterstattung und Hoffnungsträger für Politiker, Gesundheitsbehörden und die Bevölkerung angesichts einer drohenden Vogelgrippe-Pandemie durch das Influenza A/H5N1 Virus. Direkte Folge dieser Entwicklungen war eine Umsatzsteigerung von Tamiflu® im Jahr 2005 um 370 % im Vergleich zum Vorjahreszeitraum.<sup>2</sup> Eine rezeptpflichtige Packung Tamiflu® (10 Stk à 75 mg) kostet dzt. in der österreichischen Apotheke für Privatkäufer ca. 44 Euro (Haltbarkeit 5 Jahre).

Auf Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), internationaler und nationaler ExpertInnen wurden von Bund und Ländern, Gesundheitseinrichtungen, Firmen und Privathaushalten große Mengen des Medikaments eingelagert und von der öffentlichen Hand in Großaufträgen vorbestellt.

Laut österreichischem Pandemieplan soll durch eine frühzeitige Gabe von Oseltamivir die Zeit bis zur Verfügbarkeit eines Impfstoffes gegen die „Vogelgrippe“ überbrückt werden. Ein breiter Einsatz von Oseltamivir über die Gesamtdauer der Grippewelle wird in Form einer saisonalen Prophylaxe für Schlüsselpersonen, besonders gefährdete Personengruppen und als Postexpositionsprophylaxe (das sind Maßnahmen, die nach Kontakt mit einem Krankheitserreger bzw. mit einer erkrankten Person durchgeführt werden, um den Ausbruch der Erkrankung bzw. das Ausbreiten einer Infektion zu verhindern) für Kontaktpersonen empfohlen.<sup>3</sup> Manche Experten äußerten sich in der Öffentlichkeit zuversichtlich, dass im Falle einer Vogelgrippe-Pandemie durch diese Maßnahmen die Hospitalisierungsrate um 60 % und die Anzahl der Todesfälle um 90 % reduziert werden wird.<sup>4, 5</sup>

Die Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Behandlung, Postexpositionsprophylaxe und Vorbeugung der saisonalen Grippe wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Studien untersucht. Eine Suche des Autors in der Medline-Datenbank (Keyword: Oseltamivir, 1999–2005) identifizierte 17 Studien & einen systematischen Review. Hinzu kommt die erwähnte Aktualisierung des Cochrane-Reviews auf Basis der Cochrane-Reviews von 1999 und 2004. Am 19. Jänner 2006 erschien dazu ein online-Report im Lancet.<sup>6</sup>

Auffallend war, dass ein Großteil der Studien von der Herstellerfirma finanziert wurde und in keiner der Studien eine „Number Needed to Treat“ (NNT) und/oder „Number Needed to Harm“ (NNH) angegeben wird. Das überrascht deshalb, da die Angabe dieser Zahlen zum internationalen Standard gehört, um die interne und externe Validität, Präzision und Signifikanz einer Studie beurteilen zu können.

## Behandlung und Postexpositionsprophylaxe

1. Es gibt gute Evidenz, dass Oseltamivir 2mal täglich 75 mg die Krankheitsdauer bei gesunden Erwachsenen und Kindern um 1–1,5 Tage verkürzt.<sup>7</sup> Bei Personen ohne dokumentierte Influenzainfektion sind die Unterschiede geringer. Für Hochrisikopersonen (ältere Menschen, Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegs- und/oder kardialen Erkrankungen) ist dieser Effekt nicht gesichert.

2. Bei 452 Kindern<sup>8</sup> (1–12a) mit einer verifizierten Influenzaverkürzte 2 x 2 mg/kg Oseltamivir täglich die Krankheitsdauer von 137 h auf 101 h [95 % CI; 89–118]. Um eine Mittelohrentzündung im Vergleich zur Kontrollgruppe zu verhindern, mussten 11 Kinder behandelt werden (NNT = 11). Pneumoniefälle gab es insgesamt nur drei, davon zwei in der Oseltamivirgruppe (1,4 % versus 0,2 %). Die NNH für Erbrechen war 17.

3. Für gesunde Jugendliche und Erwachsene ergab eine methodisch nicht einwandfreie gepoolte Analyse von zehn plazebo-kontrollierten Studien<sup>9</sup> eine NNT von 97 [95 % CI; 52–726] für die Verhinderung einer Krankenhauseinweisung. Die NNT zur Verhinderung einer bakteriellen Bronchitis war 28. Gestorben ist keiner der eingeschlossenen 2413 Patienten mit bestätigter Influenza. Die NNT für die Notwendigkeit einer Antibiotikagabe bei Erwachsenen mit verifizierter Influenzainfektion war 33.<sup>10</sup>

4. Eine Studie<sup>11</sup> zur Postexpositionsprophylaxe in 227 Haushalten ergab eine absolute Risikoreduktion von 7,4 % [95 % CI; 4,0–10,8] (NNT = 14). Die frühzeitige siebentägige Einnahme von Oseltamivir (75 mg/Tag) nach engem Kontakt senkte die Zahl von Influenza-erkrankungen signifikant von 7,4 % auf 0,8 % (NNT = 15).<sup>12</sup> Diese Wirkung von Oseltamivir bei rechtzeitiger Behandlung wird auf die verringerte Virusausscheidung über die Nase erklärt. Ob diese Wirkung unter Realbedingungen (höhere Viruslast im Falle einer Pandemie, Höhepunkt innerhalb von 24 Stunden) erzielt werden kann, bleibt offen.

### Prophylaxe

In 1559 ungeimpften Erwachsenen konnte während sechs Wochen in der Grippezeit die Häufigkeit einer Influenzainfektion mit Oseltamivir (2 x 75 mg täglich) versus Placebo um 3 % reduziert werden (NNT = 29).<sup>13</sup> Allerdings hatten nur 2 % der Studienteilnehmer (n = 38) eine verifizierte Influenza. Die NNT von Oseltamivir (75 mg) um einen „Grippefall“ bei 548 BewohnerInnen von Altersheimen in der Grippezeit 1998/1999 zu verhindern war 25. 80 % der Behandelten wurden geimpft und das Ergebnis beruht auf nur 13 verifizierten „Grippefällen“. Die NNT zur Verhinderung von sekundären Komplikationen war 45.<sup>14</sup>

### Sterblichkeit

Derzeit gibt es keine Daten aus randomisierten Studien zum Einfluss von Oseltamivir auf die Sterblichkeit. Unklar bleibt worauf sich die Aussage bezieht, dass die Sterblichkeitsrate bei Grippe durch die Einnahme von Oseltamivir um über 90 % gesenkt wird. Es gibt eine noch unveröffentlichte retrospektive Kohortenstudie aus den USA, die Versicherungsdaten von 176.001 PatientInnen aller Altersgruppen mit „Influenza“ im Zeitraum November 1999 bis März 2004 analysierte.<sup>15</sup> Von den Autoren wurden alle Folgeerkrankungen (Lungenentzündung, Herzinfarkt), aber auch der Tod, als influenzabedingt eingestuft.

Die Studie wurde von der Firma Roche bis dato nicht zugänglich gemacht, trotzdem sind auf Basis des Abstracts einige Berechnungen möglich:

39.202 der Versicherten wurden mit Tamiflu behandelt. In dieser Gruppe starb 1 Person im Beobachtungszeitraum von 4 Wochen, oder 0,003 %. Diese Zahl entspricht dem absoluten Risiko an „In-

fluenza“ zu sterben wenn man mit Tamiflu behandelt wird. 136.799 an Influenza Erkrankte wurden nicht mit Tamiflu behandelt. In dieser Gruppe starben 56 Personen im Beobachtungszeitraum von 4 Wochen, oder 0,041 %. Aufgrund dieser Zahlen reduziert sich das Risiko der Einzelperson zu versterben bei Behandlung mit Tamiflu um 90 %. Die absolute Risikoreduktion in der Bevölkerung beträgt 0,038 %. Das heißt in Worten, gemäß der Studie reduziert sich pro 100.000 Influenza-Erkrankten bei der Behandlung mit Tamiflu die Zahl der Toten um 38. Die NNT errechnet sich aus  $1 / 0,00038 = 2632$ . Das heißt es müssen 2632 an Influenza erkrankte Personen mit Tamiflu behandelt werden, um 1 Toten im Beobachtungszeitraum von 4 Wochen zu verhindern.

Was wäre passiert, wenn in der Tamiflu-Gruppe nicht einmal diese eine Person verstorben wäre? Antwort: dann wäre sowohl für die Einzelperson als auch auf der Bevölkerungsebene die Wirkung von Tamiflu 100 %. Was wäre passiert, wären von den 39.202 Personen 5 Personen verstorben (z.B. zu Hause und damit nicht erfasst)? Antwort: Dann reduziert sich das Risiko der Einzelperson zu versterben bei Behandlung mit Tamiflu um 67 %, die absolute Risikoreduktion in der Bevölkerung beträgt 0,028 % und die NNT ist 3.571.

Für die externe und interne Validität dieser Studie gibt es viele weitere offene Fragen, so zum Beispiel:

Sind diese 176.001 Patienten mit der „Normalbevölkerung“ vergleichbar? – Wie wurde „Influenza“ diagnostiziert? Klinisch? Welcher Test? Einheitlich? Standards? – Waren die beiden Gruppen vergleichbar bezüglich Alter, Geschlecht, ökonomischer Status, Bildung, und vor allem Begleiterkrankungen? – Nachdem alle Folgeerkrankungen (Lungenentzündung, Herzinfarkt) aber auch der Tod als influenzabedingt eingestuft wurden, wäre es interessant zu wissen, wie diese erhoben wurden? Dies wäre v.a. in Bezug auf die Verstorbenen interessant, da die Zahlen so klein sind, dass schon kleine Änderungen große Wirkung haben (siehe oben) – was ist mit den Personen, die NICHT im Krankenhaus verstorben sind? – WARUM gibt Roche immer nur für auf die Einzelperson bezogene relative Risiken bekannt und nicht absolute Risiken, bzw. NNTs?

### Nebenwirkungen

Unter Oseltamivir kommt es häufig zu Übelkeit (10–20 % der Behandelten), Erbrechen (5–10 %), Bauchschmerzen (5–10 %) und Kopfschmerzen (20 %).

### Zusammenfassung

- :: Alle Studien zu Oseltamivir basieren auf den zirkulierenden Influenzavirenstämmen der vergangenen Jahre. Es gibt gute Evidenz, dass Oseltamivir bei Influenza-A-Viren-Infektionen die Krankheitsdauer signifikant verkürzt.
- :: Da fast alle Studien mit gesunden Erwachsenen durchgeführt wurden, lässt sich nicht abschätzen, ob Oseltamivir einen wirk-

lichen Nutzen in der Prophylaxe von Influenzaerkrankungen und bei der Behandlung von an Influenza erkrankten Risikopersonen hat.

- :: Die Wirkung in der Prophylaxe und Postexpositionsprophylaxe bei gesunden Erwachsenen wird v.a. mit der Wirkung von Oseltamivir auf die Virusausscheidung erklärt. Allerdings wurde, laut Cochrane-Report, nur in fünf Studien, auf der Basis von insgesamt 1661 Patienten, die nasale Viruslast angegeben. Teilweise sind die Informationen in den Studien unzureichend für eine sinnvolle Interpretation.
- :: Derzeit gibt es keine Daten aus randomisierten Studien zum Einfluss von Oseltamivir auf die Sterblichkeit. Eine kritische Beurteilung der internen und externen Validität der zur Argumentation verwendeten retrospektiven Kohortenstudie ist noch ausständig.
- :: Auch bei strenger Indikationsstellung sind 30–70 % der Behandelten nicht an Influenza erkrankt und haben somit keinen Nutzen, aber das Risiko von Nebenwirkungen.<sup>16, 17</sup> Da Oseltamivir bei grippe-ähnlichen Erkrankungen keinerlei Wirkung hat, ist die Routineanwendung während der saisonalen Grippe nicht zu empfehlen.

## Glossar

Die **Number Needed to Treat (NNT)** entspricht der Anzahl von Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern, das mit der Kontrollbehandlung, meist ein Placebo, eingetreten wäre.

Die **Number Needed to Harm (NNH)** dient dazu, die ungünstigen Auswirkungen einer Behandlung zu beschreiben. Sie gibt die Anzahl an Patienten an, bei deren Behandlung mit einem zusätzlichen Fall unerwünschter Ereignisse (Nebenwirkung, Komplikation) gerechnet werden muss.

Das **relative Risiko (RR)** bezeichnet das individuelle Risiko und errechnet sich aus dem Verhältnis der Ereignisraten (Event rates) zwischen zwei Vergleichsgruppen.

Die **absolute Risikoreduktion (ARR)** bezeichnet das bevölkerungsbezogene Risiko und errechnet sich aus der Differenz der Ereignisraten (Event rates) zwischen zwei Vergleichsgruppen

Das **95 %-Konfidenzintervall [95 % CI]** ist derjenige Bereich, in dem der „wahre“ Messwert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt.

Die **Cochrane Library** ist die wichtigste Datenbank für Evidenzbasierte Medizin (EBM).

Ob und in welchem Ausmaß Oseltamivir gegen ein bislang unbekanntes Pandemievirus wirksam ist, bleibt eben so offen wie die Frage nach möglichen Resistenzbildungen.<sup>18, 19</sup>

Von den Autoren des Cochrane-Review wird der routinemäßige Einsatz von Oseltamivir in der saisonalen Grippe nicht empfohlen. Für die Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Vogelgrippe liegt nach Angabe der Autoren bisher keine Evidenz vor.

**Eine kürzere Fassung dieses Artikels ist im HTA-Newsletter Nr. 43 (Jänner 2006) des Instituts für Technikfolgenabschätzung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften erschienen.**

## Literatur

- <sup>1</sup> Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367. Published online. 19.01.2006. <http://www.thelancet.com/journals/eop>
- <sup>2</sup> F. Hoffmann – La Roche AG. Mitteilung an die Medien. Roche 2005: Umsatz und operativer Gewinn auf Rekordhöhe. Basel, 01. 02. 2006. [www.roche.com/mrar05d.pdf](http://www.roche.com/mrar05d.pdf) aufgesucht am 02. 02. 2006
- <sup>3</sup> Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Influenza Pandemieplan. Strategie für Österreich. Manual. 1. Auflage. 2005. [www.bmgf.gv.at/cms/site/detail.htm?thema=CH0019&doc=CMS1126084167391](http://www.bmgf.gv.at/cms/site/detail.htm?thema=CH0019&doc=CMS1126084167391) aufgesucht am 02. 02. 2006
- <sup>4</sup> APA-OTS Originaltext-Service GmbH. Expertenmeinung : Zweifel an Tamiflu grundlos. OTS0106 5 CI 0419 MMC0001. 23.12.2005.
- <sup>5</sup> F. Hoffmann – La Roche AG. Factsheet Tamiflu. 15.12.2005. [www.roche.com/med\\_mbfstamiflu.pdf](http://www.roche.com/med_mbfstamiflu.pdf) aufgesucht am 02. 02. 2006
- <sup>6</sup> Cochrane Collaboration. News & Events. Aktuelles update zur antiviralen Therapie der Influenza. Published online. 19.01.2006. [http://news.cochrane.org/view/item/review\\_one.jsp?\]=526](http://news.cochrane.org/view/item/review_one.jsp?]=526) aufgesucht am 02. 02. 2006
- <sup>7</sup> Treanor JJ et al. Efficacy and Safety of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating Acute Influenza: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000; 283(8): 1016-1024.
- <sup>8</sup> Whitley RJ et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in Children. *The Pediatric Infectious Diseases Journal* 2001; 20(2):127-133.
- <sup>9</sup> Kaiser L et al. Impact of Oseltamivir treatment on Influenza related lower respiratory tract complications and hospitalisations. *Archiv Internal Medicine* 2003; 163: 1667-1672.
- <sup>10</sup> Nicholson KG et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1845-1850.
- <sup>11</sup> Hayden et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of Oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *The Journal of Infectious Diseases* 2004; 189: 440-448.
- <sup>12</sup> Welliver R. Effectiveness of Oseltamivir in Preventing Influenza in Household Contacts: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 748-754.
- <sup>13</sup> Hayden FG et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341: 1336-1343.
- <sup>14</sup> Peters PH et al. Long Term Use of Oseltamivir for the Prophylaxis of Influenza in a Vaccinated Frail Older Population. *JAGS* 2001; 49: 1025-1031.
- <sup>15</sup> Nordstrom BL, Zhu S, Smith JR. Reduction of influenza complications following oseltamivir use [abstract]. *Ingenix i3 Magnifi Epidemiology, Auburndale, MA and Hoffman-La Roche Ltd., Basel, Switzerland. ESWI 2005. Abstract 937.*
- <sup>16</sup> Ritzmann P. Oseltamivir. *Pharma-Kritik* 2000; 22: 6. [www.infomed.org/pharma-kritik/pk06a-00.html](http://www.infomed.org/pharma-kritik/pk06a-00.html) aufgesucht am 02. 02. 2006
- <sup>17</sup> Welchen Nutzen haben Neuramidasehemmer bei einer Grippe-Pandemie. *Arznei-Telegramm*. 2005; 36: 62. [www.arznei-telegramm.de/zeit/0507\\_a.php3](http://www.arznei-telegramm.de/zeit/0507_a.php3) aufgesucht am 02. 02. 2006
- <sup>18</sup> De Jong MD et al. Oseltamivir Resistance during Treatment of Influenza A (H5N1) Infection. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353(25): 2667-2672.
- <sup>19</sup> Kiso M et al. Resistant in influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-765.

Dr. med. Martin Sprenger MPH  
 Universitätslehrgang Public Health  
 Medizinische Universität Graz  
 A-8010 Graz, Universitätsplatz 4/3  
 Tel: +43 / (0)316 / 380-7772  
 martin.sprenger@meduni-graz.at  
<http://public-health.meduni-graz.at>