

EDITORIAL

Antivirale Arzneimittel – keine Wunderwaffe, aber ein wichtiger Baustein der Pandemieplanung

Reinhard Kurth, Udo Buchholz, Walter Haas

**Zu dem Artikel
von Tröger und
Bode-Böger auf den
folgenden Seiten**

Deutschland steht mit seinen Vorbereitungen auf eine Influenzapandemie international an guter Position (1). Eine wirksame Vorbereitung kann sich nicht auf einen Aspekt beschränken, sondern besteht aus dem komplexen Zusammenspiel aller verfügbaren Ressourcen. Dies gilt auch für die Vorbereitungen auf eine hohe Zahl behandlungsbedürftiger Patienten.

In dem folgenden Artikel beleuchten Tröger und Bode-Böger im Deutschen Ärzteblatt kritisch die verfügbaren Daten zu Neuraminidaseinhibitoren. Diese neue Substanzklasse antiviraler Arzneimittel war während der letzten Pandemie im Jahre 1968 noch nicht verfügbar. Alle Analysen zur Wirksamkeit beim Menschen können sich daher nur auf die saisonale Influenza beziehen. Eine Hauptlimitation besteht hierbei darin, dass schwere, insbesondere tödliche Verlaufsformen bei der saisonalen Influenza selten auftreten und daher Studien mit großen Teilnehmerzahlen erfordern.

Datenlage: absolute Inzidenz versus epidemiologisches Korrelat der Effektivität

Es gibt durchaus Veröffentlichungen zur Wirksamkeit von Neuraminidase-Hemmern, die belegen, dass hierdurch Komplikationen und Hospitalisierungen infolge von Influenza reduziert werden können. Hierbei zitieren Tröger und Bode-Böger den Artikel von Kaiser et al. (2) und geben die absoluten Inzidenzen in der Verum- sowie der Placebogruppe mit 0,7 Prozent versus 1,7 Prozent korrekt an. Allerdings wäre es interessant, in diesem Zusammenhang das relevante epidemiologische Korrelat der Effektivität einer Therapie mit Oseltamivir zu erfahren. Berechnet wird dieses Korrelat durch den Anteil der Krankenhauseinweisungen, der durch eine Therapie mit Oseltamivir hätte verhindert werden können. Dieser liegt im vorliegenden Beispiel bei 59 Prozent $([1,7 \text{ Prozent} - 0,7 \text{ Prozent}] \div 1,7 \text{ Prozent})$. Wird nur die Subgruppe der Risikopersonen betrachtet, verringert sich die statistische Aussagekraft („Power“), jedoch werden auch dann Krankenhauseinweisungen immer noch um 50 Prozent vermindert. Die Angabe der epidemiologisch wichtigen Effektivität im Gegensatz zu den von Tröger und Bode-Böger angegebenen absoluten Inziden-

zen fehlt unglücklicherweise im gesamten Text, und es entsteht so für den flüchtigen Leser auf den ersten Blick ein unvollständiges Bild.

Ein Arzneimittel, das das Potenzial hat, die Zahl der Krankenhauseinweisungen bei rechtzeitig eingeleiteter Therapie auch bei Risikogruppen um 50 Prozent zu reduzieren, muss in der Pandemievorbereitung eine wichtige Rolle zugesprochen werden, die von keiner anderen Maßnahme ersetzt werden kann.

Das Problem der kleinen Fallzahl trifft auch auf die Behandlung von Patienten mit aviärer Influenza A/H5N1 (sogenannte Vogelgrippe) zu. Die Letalität dieser Erkrankung beträgt über 50 Prozent. Es gibt aber bisher keine verlässlichen Daten zu einer frühen Therapie der Erkrankung mit Neuraminidasehemmern innerhalb der ersten 48 Stunden. Aus diesem Grund können hierfür nur Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien herangezogen werden. Laborversuche an mit hochpathogenen A/H5N1-Influenzaviren infizierten Mäusen haben jedoch gezeigt, dass alle infizierten Mäuse nach einer potenziell tödlichen Infektionsdosis durch die Gabe von Neuraminidase-Hemmern innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Infektion vor dem Verenden geschützt werden konnten (3, 4).

Resistenzen gegenüber Neuraminidase-Hemmern sind selten

Nach bisherigen Beobachtungen sind Resistenzen gegenüber den Neuraminidasehemmern wesentlich seltener als bei Amantadin. In Studien mit Oseltamivir wurden bei bis zu vier Prozent der Studienteilnehmer resistente Viren identifiziert (5, 6).

Un erwähnt ist im Artikel von Tröger und Bode-Böger die Veröffentlichung des Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Networks (NISN), das mehr als 2 000 Influenza-Virusisolate aus WHO-Kollaborationslaboren aus den ersten drei Jahren nach Einführung der Neuraminidase-Hemmer (1999 bis 2002) untersuchte (7). Weniger als 0,5 Prozent wurden dabei als resistent eingestuft.

Die Neuraminidase-Hemmer wurden erstmals im Jahr 1999 beziehungsweise 2002 auch unter Beteiligung des deutschen Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) europaweit zugelass-

Robert Koch-Institut,
Bundesinstitut für
Arzneimittel und
Medizinprodukte
Prof. Dr. med.
Dr. h.c. Kurth)

Fachgebiet
Respiratorisch
übertragbare
Erkrankungen des
Robert Koch-Instituts
(PD Dr. med. Haas,
Dr. med. Buchholz)

sen. Die bei zwei Veröffentlichungen beobachtete höhere Resistenzhäufigkeit von 16 Prozent (5) und 18 Prozent (8) trat bei Kleinkindern auf, wobei von den Autoren die möglicherweise zu niedrige Dosierung pro kg Körpergewicht sowie die Sensitivität der eingesetzten molekulargenetischen Nachweismethode diskutiert wurden (5).

Zur Vermeidung der Resistenzentstehung ist es daher von besonderer Bedeutung, dass diese (verschreibungspflichtigen) Arzneimittel nur nach ärztlichem Rat und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden. Die Beachtung der jeweiligen Fachinformation zu dem Arzneimittel mit den darin enthaltenen Angaben zum Anwendungsgebiet, zur Dosierung und zur Anwendungsdauer ist dabei besonders wichtig. Aus diesem Grund hat sich das Robert Koch-Institut gegen eine Eigenbevorratung von antiviralen Arzneimitteln von Privatpersonen ausgesprochen. Dennoch zeigte eine Befragung einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Bevölkerung in der Influenzasaison 2005/06, dass 22 (1,7 Prozent) von 1 305 Studienteilnehmern eine Selbstbevorratung bejahten (Buchholz, Epidemiologisches Bulletin, im Druck).

Verbesserung der stationären Versorgungslage durch Prophylaxe

Der Einsatz der verfügbaren antiviralen Arzneimittel stellt keine Wunderwaffe dar. Die Verfügbarkeit antiviraler Arzneimittel schließt jedoch als wichtiger Baustein die sonst entstehende Lücke einer wirksamen kausalen Therapie und der Möglichkeit einer medikamentösen Prophylaxe. Durch die Verringerung von antibiotikapflichtigen Komplikationen kann sie wesentlich die Belastung der stationären Versorgungskapazität reduzieren. Sie kann dabei weder durch andere Maßnahmen der Vorbereitung im medizinischen Sektor, wie zum Beispiel Impfstoffe, ersetzt werden noch diese ersetzen.

Wichtige Aufgaben der Pandemieplanung für die Zukunft bestehen in der kontinuierlichen Anpassung der Planung an die ständig wachsenden wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Vorbereitung auf die Folgen im nichtmedizinischen Sektor.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 6. 12. 2006, Fassung angenommen: 8. 12. 2006

LITERATUR

1. Mounier-Jack S, Coker R: How prepared is Europe for pandemic influenza? Analysis of national plans. *The Lancet* 2006; 367: 1405–11.
2. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F: Impact of Oseltamivir Treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalisations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667–71.
3. Govorkova E, Leneva I, Goloubeva O, Bush K, Webster R: Comparison of efficacies of RWJ-270201, Zanamivir and Oseltamivir against H5N1, H9N2 and other avian Influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45: 2723–32.
4. Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Goloubeva OG, Webster RG: The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res*. 2000; 48(2): 101–15.
5. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R: Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55 (Suppl 1): i5–21.
6. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, Dutkowski R, Ward P, Carr J: Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189(3): 440–49.
7. Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C, Hampson AW, Hay A, Klimov A, Tashiro M, Webster RG, Aymard M, Hayden FG, Zambon M: Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(7): 2395–402.
8. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y et al.: Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759–65.

Antivirals are not a magic solution, but an important tool in planning for pandemics
Dtsch Arztebl 2006; 103(51–52): A 3484–5.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reinhard Kurth
Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee, 53175 Bonn



English version of this article is available online:
www.aerzteblatt.de/english

REFERIERT

Curry schärft das Gedächtnis

Kurkuma, ein Pflanzenextrakt, der in Curry-Gewürzmischungen zu finden ist, soll das Gehirn in Schwung halten und dem Morbus Alzheimer vorbeugen, meint ein Wissenschaftlerteam um Tze – Pin Ng aus Singapur. Die Autoren überprüften die Angaben über den Curry-Verzehr von insgesamt 1 010 Asiaten im Alter von 60 bis 93 Jahren und führten mit ihnen einen Test zur kognitiven Leistungsfähigkeit („mini mental state test“) durch.

Wer gelegentlich (einmal oder mehrmals in sechs Monaten) oder häufig (mehr als einmal pro Monat) Curry verspeiste, schnitt beim Test besser ab als Curryverächter.

Die Studie der Autoren beruhe auf der Annahme, dass bestimmte antioxidative Eigenschaften von Kurkuma Ablagerungen im Gehirn hemmen, wie sie beim Morbus Alzheimer typisch sind. Allerdings müssen kontrollierte klinische Studien zeigen, ob die Devise, öfter mal ein Currygericht, tatsächlich vor Demenz schützt.

W

Ng T-P, Chiam P-C, Lee T et al.: Curry consumption and cognitive function in the elderly. *A J Epidemiol* 2006; doi:10.1093/aje/kwj267, E-Mail: pcmngtp@nus.edu.sg