

Enrique H. Prat

Ethischer Fallbericht der Pharmaindustrie: Tamiflu

Ethical Case Report: Drug Companies on behalf of Tamiflu

1. Ein Arzneimittelhersteller auf dem Prüfstand

Die Cochrane-Collaboration¹ ist eine gemeinnützige Organisation, die medizinisches Wissen regelmäßig durch wissenschaftlich hochwertige und sehr angesehene Reviews prüft und vermittelt. Diese Reviews gelten als „goldener Standard“ für eine evidenzbasierte Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen. Das Arzneimittel Tamiflu (Wirkstoff: Oseltamivir) wurde 1998, 2005, 2009 und 2012 von Cochrane geprüft. Im Review von 2012 wurden schließlich starke Zweifel an der Wirksamkeit des Präparates angemeldet. So schrieb Tom Jefferson, Experte der Cochrane Collaboration und Mitautor der Cochrane-Reviews zu Tamiflu im Sommerheft der österreichischen Zeitschrift „Soziale Sicherheit“: „Abgesehen von Diskrepanzen bei der Angabe von Nebenwirkungen und einigen wichtigen Aspekten zum Studiendesign, die jedoch in keins-ter Weise detailliert wurden, sind wir der Meinung, dass das Arzneimittel (Tamiflu) nicht die Wirkung hat, die der Hersteller angibt.“² Ein harter, aber noch nicht der einzige Vorwurf, den Kritiker an die Adresse von Roche richten.

Die Tamiflu-Story scheint noch lange nicht zu Ende. Zum jetzigen Zeitpunkt (Stand August 2013) lässt sich noch nicht sagen, ob wir es hier mit einem Fehltritt der Pharmaindustrie, konkret des Herstellerkonzerns Roche, zu tun haben, oder ob es sich um eine so nicht intendierte Fehleinschätzung inklusiver einer unglücklichen Abfolge von unkontrollierbaren Ereignissen handelt, oder ob wir drittens bloß vor einer desaströsen Kommunikationsstrategie stehen. Auf jeden Fall hat sich Roche, der Hersteller von Tamiflu, ab jenem

Zeitpunkt, wo schwerwiegende Zweifel an der Wirksamkeit des Präparates seitens des Cochrane-Reviews geäußert wurden, mit der faktischen Weigerung, die geforderten Daten offenzulegen, ethisch, wahrscheinlich auch ökonomisch und politisch bedenklich verhalten. Die Tatsache, dass die Weltgesundheitsorganisation WHO durch Empfehlungen für Tamiflu zumindest indirekt das Verhalten von Roche deckt, ist moralisch gesehen kein mildernder Umstand.

2. Die ethisch relevanten Fakten im Fall Tamiflu

2.1. Was ist Tamiflu

Tamiflu, der Handelsname der Substanz Oseltamivir, ist ein Neuraminidase-Hemmer, d. h. er blockiert einen Eiweißstoff, der für die Verbreitung der Grippeviren sorgt, wodurch ihre Ausbreitung verhindert werden soll. Im September 1999 wurde Oseltamivir als Wirkstoff gegen Grippe erstmals in der Schweiz, im Jahr 2000 in den USA und in Japan, anschließend 2002 in der Europäischen Union zugelassen.

Einen gigantischen Höhenflug startete Tamiflu dank der Bedrohung durch eine Vogelgrippe³-Pandemie im Jahre 2005 und der auf Grund dessen an alle Staaten gegebenen Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), wonach sie dieses Medikament in großen Mengen auf Lager legen sollten. Laut WHO sollte Tamiflu die Ausbreitung der Erreger verlangsamen und schwere Komplikationen wie Lungenentzündungen vermeiden. Im Jahr 2006 steigerte Roche die Verkäufe von Tamiflu gegenüber dem Vorjahr um 68 % auf

2,6 Mrd. Schweizer Franken.⁴ Im Jahr 2009, auf dem Höhepunkt der „Schweinegrippe“ soll der Pharmakonzern Roche 3,1 Milliarden Umsätze mit Tamiflu gemacht haben.⁵

2.2. Die Wirkungsweise von Tamiflu laut Aussagen des Herstellers

Laut Beipackzettel dient Tamiflu zur Behandlung oder Vorbeugung der Virusgrippe (Influenza). Der Wirkstoff verhindere, dass sich das Influenzavirus im Körper ausbreitet, und trägt so dazu bei, dass die Symptome der Influenzavirus-Infektion gemildert werden oder diesen vorgebeugt wird. Oseltamivir sei angeblich auch wirksam bei der Behandlung der sogenannten „Neuen“ Grippe oder „Schweinegrippe“, die durch Viren vom H1N1-Typ verursacht werde; auf die Gefahren von Resistenzentwicklungen wird in der Fachliteratur hingewiesen, sodass die Anwendung von Oseltamivir in der Regel nur auf Fälle ärztlich festgestellter Influenza-Erkrankungen beschränkt werden solle.⁶

Hinsichtlich der Vorbeugung wird weiters im Beipackzettel behauptet: „Tamiflu 45 mg Hartkapseln können nach einem Kontakt mit einer infizierten Person, wie z. B. einem Angehörigen, auch zur Vorbeugung der Influenza angewendet werden. Die Einnahme sollte so früh wie möglich, innerhalb von zwei Tagen nach Kontakt beginnen“.⁷

Als häufige Nebenwirkung (bei bis 10% der Behandelten) werden angeführt: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magen- bzw. Bauchschmerzen und Kopfschmerzen.

2.3. Zu den Beziehungen zwischen der Fa. Roche und der Cochrane-Group

Im Jahre 2009 forderten die Mitglieder der Cochrane Acute Respiratory Infections Group von der Herstellerfirma die Herausgabe der Originaldaten von acht unveröffentlichten Tamiflu-Versuchen, die in einem von Roche finanzierten Review in extrem gekürzter Form enthalten waren.⁸ Roche versprach die Daten zur Verfügung zu stellen, was bis heute nicht geschehen ist.⁹ Die leider wenig auf-

schlussreiche Korrespondenz zwischen Roche und der Cochrane-Group hat das renommierte British Journal of Medicine auf seine Homepage gestellt.¹⁰

Für den Review 2012 konnte die Cochrane Group auf die in den Archiven der Europäischen Arzneimittelagentur vorliegenden Daten, die für die Zulassung vorgelegt werden mussten, zurückgreifen. Kurz zuvor hatte der Europäische Ombudsman entschieden,¹¹ dass Studiendaten für Arzneimittel, die mit dem Zulassungsantrag vorgelegt werden müssen, zugänglich zu machen sind. In den Archiven lagen unvollständige Berichte über 16 Tamiflu-Versuche. Die Hälfte davon wurde in der 2012-Version des Cochrane Reviews veröffentlicht.¹²

2.4. Die Ergebnisse der Cochrane-Review 2012

Im Review erschienen nur Daten aus 15 Studien zu Oseltamivir. 42 weitere Studien konnten nicht berücksichtigt werden, weil die Daten nicht zur Verfügung standen. Abgesehen von Diskrepanzen bei der Angabe von Nebenwirkungen und einigen wichtigen Aspekten zum Studiendesign heben die Autoren¹³ unter anderem hervor, dass

- a) die Substanz die Fortdauer der Grippe Symptome im Durchschnitt nur um 21 Stunden verkürze,
- b) sie keinen Einfluss habe auf die Häufigkeit, mit der Erkrankte in ein Krankenhaus aufgenommen werden,
- c) kein wissenschaftlich abgesicherter Beleg gefunden werden konnte, wonach durch Tamiflu Komplikationen im Zusammenhang mit einer Grippe verhindert oder die Ansteckungsgefahr gesenkt würde,
- d) psychische und neurologische Störungen, die in Studien auftraten, nicht veröffentlicht und im Beipackzettel auch nicht erwähnt wurden.

Daraus zogen die Forscher den Schluss, dass Oseltamivir weniger wirksam ist und schwerere Nebenwirkungen hat als vom Hersteller behauptet.

Diese Schlussfolgerung wird jedoch von den Autoren selbst dadurch relativiert, dass sie nicht ausschließen können, dass es möglicherweise an-

dere, von Roche zurückgehaltene Studien geben könnte, die ihrem Urteil widersprechen oder es zumindest fragwürdig machen.

2.5. Die MUGAS-Gruppe

Neben der Cochrane-Group beschäftigt sich derzeit eine zweite Gruppe mit Oseltamivir: die Multiparty Group for Advice on Science (MUGAS). Roche arbeitet mit MUGAS zusammen. Im Juni 2013 fand in Brüssel ein von Roche gesponserter Workshop von MUGAS statt, an dem alle Experten, die die klinischen Studien über Tamiflu geführt hatten, teilnahmen.¹⁴ Ein Vertreter des British Journal of Medicine nahm auf eigene Kosten daran teil. Ein Vertreter von Roche gab im Rahmen der Veranstaltung zu, dass frühere Aussagen über die Nebenwirkungen des Produkts nicht stringent wissenschaftlich abgesichert waren. MUGAS will nun die Daten und Ergebnisse der bis jetzt geheim gehaltenen Studien überprüfen und diskutieren. Ob sie dann der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden, ist immer noch offen.

3. Ethischer Kommentar

Die pharmazeutische Industrie hat seit eh und je eine zwiespältige Beziehung zur Ethik. Auf der einen Seite betonen ihre Vertreter immer wieder, dass sie Ethik sehr ernst nehmen. Auf der anderen Seite lassen laufende Medienberichte über ethisches Versagen und Missbräuche dieses Industriezweiges nicht nach.

Über die vergangenen Jahrzehnte hinweg betrachtet ist die Pharmaindustrie nach wie vor der am besten verdienende Industriezweig. Sie ist aber auch sehr forschungsintensiv, d. h. sie muss in der Regel rund 10 Jahre lang in die verschiedenen Projekte investieren, bevor sie die Rendite von einigen wenigen davon sehen kann. Dies führt zu beträchtlichen Interessenskonflikten zwischen Stakeholders und Shareholders, d. h. zwischen dem Wohl der Patienten und den Ansprüchen des Kapitals. Beidem gerecht zu werden, verlangt einen sehr hohen ethischen Anspruch.

In Fall „Tamiflu“ sind zwei ständige Problemfelder¹⁵ der Pharmaindustrie ganz offensichtlich betroffen: die wissenschaftliche Qualität der klinischen Studien, aber besonders die Transparenz. Die Autoren der Cochrane Group haben sowohl Bedenken bzgl. des Designs der Studien angemeldet, als auch die Zurückhaltung bei den Studiendaten bzw. die Verweigerung der Offenlegung als schwer nachvollziehbar bezeichnet.

Dennoch muss ein ethischer Kommentator sehr vorsichtig und besonnen sein. Der seriöse Kommentator ist nicht dazu berufen, leichtfertig Personen oder Unternehmen moralisch zu verurteilen. Die obige Faktendarstellung gibt weder über die Absichten noch über die Motivationen der Verantwortlichen des Herstellers Aufschluss. Gerade die Absicht und die Motivation sind entscheidend für die ethische Beurteilung von Handlungen. Daher bemüht sich der Ethiker, von der Annahme der bestmöglichen Absicht und Motivation auszugehen.

Wie bereits erwähnt, verdankt Roche den steilen Anstieg der Umsätze mit Tamiflu zwei Ereignissen, die die Firma kaum beeinflussen konnte: der Vogelgrippe 2005 und der Schweinegrippe 2009. Die Warnung vor einer Pandemie hat sowohl 2005 als auch 2009 jeweils eine Panikhysterie ausgelöst. Die Staaten der Welt mussten agieren und zeigen, dass sie dagegen etwas tun können. Sie haben jene Produkte am Markt gehortet, die die WHO empfohlen hat, an erste Stelle auch Tamiflu. Es war eine politisch motivierte Maßnahme der Regierungen für die Volksgesundheit, aber auch gegen den von den Medien unterstützten Hysterieausbruch. Kann man dies Roche zum Vorwurf machen? Hat Roche hier die Politiker oder die Öffentlichkeit irreführt? Dafür gibt es nicht das geringste Indiz.

Eine weitere ethisch relevante Frage ist, wie die Angaben von Roche bezüglich der Wirkungsweise und der Nebenwirkungen des Medikaments zu beurteilen sind. Zunächst muss festgehalten werden, dass die Cochrane-Reviews eine Wirkung des Arzneimittels nicht in Frage stellen. Eine Verkürzung

der Krankheit um ca. einen Tag (21 Stunden, vgl. 2.4.a) ist wenig für den einzelnen Patienten, aber sehr viel für eine Volkswirtschaft. Die Nebenwirkungen, auch wenn sie nicht ganz vollständig angegeben worden waren, sind nicht so gravierend. Man könnte annehmen, dass Roche von den Ereignissen überrollt wurde, die Firma sah, dass die Staaten an einer Hortung politisch interessiert waren und dass in der Folge die Umsätze ohne ihre Beeinflussung hinaufkletterten. Die Datenlage dürfte damals nicht eindeutig genug gewesen sein, sodass Roche seine eigenen Angaben hätte korrigieren müssen. Vor allem der Zeitpunkt für eine Korrektur dürfte aus politischen Gründen als nicht ganz opportun betrachtet worden sein. So hat Roche schließlich nichts unternommen. Zugegeben, nur Spekulationen, aber doch ganz plausible.

Letztlich ist das Verhalten von Roche ab 2009 gegenüber der Cochrane-Group auch ethisch sehr relevant. Die erwähnte Korrespondenz zeigt, dass Roche in den vier Jahren, nachdem das Risiko der Schweinegrippe vorbei war (2009), nicht bereit war, die Daten offen zu legen, um festzustellen, ob die Aussagen der Cochrane-Reviews stimmen bzw. in den von Roche selber finanzierten Reviews Schlussfolgerungen gezogen wurden, die nicht haltbar waren.

Es ist nicht nachvollziehbar, dass die Daten der unveröffentlichten Studien von Roche auf Verlangen der Cochrane-Group nicht freigegeben wurden. Es ist ebenso wenig nachvollziehbar, dass, nachdem Roche in der Vergangenheit mehrmals die Veröffentlichung der Daten angekündigt hatte, es dennoch nicht tat. Am 2. April 2013 hat Roche den Cochrane-Forschern in einem Email zugesichert, nicht nur die Daten zu den 74 firmengesponserten Studien zu veröffentlichen, sondern auch die klinischen Studienberichte (CSR) zur Verfügung zu stellen.¹⁶ Die Veröffentlichung sollte im Laufe der letzten Monate passieren. Bis jetzt ist das nicht geschehen.

Vielleicht hat Roche rechtfertigende Gründe, um die geforderten Daten zurückzuhalten. Es ge-

nügt aber nicht, dass der Sprecher von Roche sagt: „Roche steht hinter den Daten, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Tamiflu belegen.“¹⁷ Irgendwann wird die Firma diese Daten herausrücken müssen, und man kann nur hoffen, dass dann die Gründe allgemein überzeugend sind. Wenn nicht, dann wird Roche zur rechtlichen und moralischen Verantwortung gezogen werden und kann nicht Milde erwarten. Es wäre jedenfalls gut für den Ruf der Pharmaindustrie, dass der Fall Tamiflu bald lückenlos aufgeklärt ist.

Referenzen

- 1 “The Cochrane Collaboration is an international network of more than 31,000 dedicated people from over 100 countries. We work together to help healthcare practitioners, policy-makers, patients, their advocates and carers, make well-informed decisions about health care, by preparing, updating, and promoting the accessibility of Cochrane Reviews – over 5,000 so far, published online in the *Cochrane Database of Systematic Reviews*, part of *The Cochrane Library*, <http://www.cochrane.org/about-us> (letzter Zugriff am 20. August 2013)
- 2 Jefferson T., *Die Tamiflu-Story. Warum wir Zugang zu allen Daten aus klinischen Studien brauchen*, Soziale Sicherheit 6/2013, S. 334-335
- 3 Kummer F., *Vogelgrippe*, *Imago Hominis* (2005); 12(4): 255-258
- 4 http://de.wikipedia.org/wiki/Oseltamivir#cite_note-6
- 5 *Grippemittel Tamiflu: Zweifel an Wirksamkeit und Sicherheit*, 10. März 2012, <http://www.test.de/Grippemittel-Tamiflu-Zweifel-an-Wirksamkeit-und-Sicherheit-4339218-0/> (letzter Zugriff am 20. August 2013)
- 6 *Medikamentencheck Arzneimittelinformationen Tamiflu 45mg Hartkapseln*, <http://www.apotheken-umschau.de/do/extern/medfinder/medikament-arzneimittel-information-Tamiflu-45mg-Hartkapseln-A96370.html> (letzter Zugriff am 20. August 2013), Absatz 1.1
- 7 ebd., Absatz 3.2.b
- 8 Jefferson T., siehe Ref. 2
- 9 vgl. Imabe-Newsletter, *Pharmaindustrie: Roche verspricht Veröffentlichung der Studiendaten über Tamiflu*, April 2013, <http://www.imabe.org/index.php?id=1895> (letzter Zugriff am 20. August 2013)
- 10 *Tamiflu correspondence with Roche*, <http://www.bmj.com/tamiflu/roche>
- 11 *Tamiflu correspondence with the European ombudsman*,

<http://www.bmj.com/tamiflu/ombudsman>

- 12 vgl. Jefferson T., siehe Ref. 2,
- 13 Jefferson T. et al., *Neuraminidase Inhibitors from preventing and treating influenza in healthy adults and children*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No: CD008965. DOI: 10.1002/146518965.pub3, vgl. auch <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008965.pub3/abstract> und (letzter Zugriff am 20. August 2013)
- 14 Groves T., *What does oseltamivir do, and how will we know?*, BMJ (2013); 347: f4687
- 15 Prat E., *Ethische Probleme der pharmazeutischen Industrie*, Imago Hominis (2005); 12(1): 19-37
- 16 *Tamiflu: Roche verspricht Veröffentlichung von Studiendaten*, 5. April 2013, <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/53945/Tamiflu-Roche-verspricht-Veroeffentlichung-von-Studiendaten> (letzter Zugriff am 20. August 2013)
- 17 *Grippemittel Tamiflu: Zweifel an Wirksamkeit und Sicherheit*, siehe Ref. 5

Prof. Dr. Enrique H. Prat, IMABE
Landstraßer Hauptstraße 4/13, A-1030 Wien
ehprat@imabe.org