PETER GINTER / BAYER HEALTH CARE

Rivaroxaban-Forschung bei Bayer in Wuppertal
Kein Verzeihen bei Vergesslichkeit

MEDIKAMENTE

Dünnes Blut

Gleich drei Pharmakonzerne treten an, den unbeliebten Gerinnungshemmer Marcumar durch neue Mittel zu ersetzen. Doch die sind extrem teuer, ihre Vorteile umstritten.

Es gibt wohl keine andere Tablette, deren Einnahme so kompliziert ist: Wem der Blutverdünner Marcumar verschrieben wird – etwa nach einer Thrombose oder bei Vorhofflimmern –, der darf das Mittel nicht einfach regelmäßig schlucken wie jede andere Pille. Er muss vielmehr anfangs täglich, später mindestens monatlich zum Arzt, der dann feststellt, wie dünnflüssig das Blut tatsächlich geworden ist. Erst daraus errechnet er für jeden Patienten individuell die nötige Dosis des Medikaments.

Marcumar ist kostengünstig, hoch wirksam – und äußerst unbeliebt. Wer lässt sich schon gern ständig Blut für die Gerinnungstests abnehmen? Außerdem schreckt das Wissen, dass der Wirkstoff hoch dosiert zum innerlichen Verbluten führt, und dass er in kaum veränderter Form auch als Rattengift verwendet wird.

Jetzt aber gibt es eine Alternative für jene rund eine Million Menschen, die allein in Deutschland das Mittel einnehmen müssen, etwa die Hälfte von ihnen sogar dauerhaft. Gleich drei neue Pillen versprechen, Marcumar ersetzen zu können – und zwar ohne die lästigen Tests:

- Dabigatran (Handelsname: Pradaxa) von Boehringer Ingelheim, das bereits seit längerem zur Vorbeugung gegen Thrombosen nach Hüft- und Kniegelenksersatz dient, darf seit September auch zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern eingesetzt werden;
- Rivaroxaban (Handelsname: Xarelto) von Bayer erhielt am Freitag in den USA die entsprechende Zulassung;
- vermutlich im nächsten Jahr wollen auch Bristol-Meyrs-Squibb und Pfizer ihr Produkt Apixaban (Handelsname: Eliquis) auf den Markt bringen.

Der Marcumar-Ersatz gilt als künftiges Milliardengeschäft. Schon mit den Blutverdünnern alten Typs setzte die Industrie 2010 weltweit rund fünf Milliarden Dollar um. Bis 2015, schätzen Experten, wird der Markt auf über elf Milliarden Dollar anschwellen. Bayer erhofft allein für Rivaroxaban einen Jahresumsatz von zwei Milliarden Euro.

Für ihre neuen Medikamente verlangt die Industrie horrende Preise: Eine Tagesdosis kostet etwa 15- bis 20-mal so viel wie bei Marcumar; obwohl die kostspieligen Gerinnungstests entfallen, werden die Kassen pro Patient jährlich rund tausend Euro mehr zahlen müssen. Trotzdem zweifelt kaum jemand daran, dass sich die neuen Mittel durchsetzen werden.

Nicht nur die Industrie, auch viele Ärzte bejubeln die neuen Pillen als medizinische Revolution. Die Zulassung von Dabigatran bei Vorhofflimmern etwa nennt Hans-Christoph Diener, Neurologe am Universitätsklinikum Essen, den „größten Erfolg in der Schlaganfall-Prävention seit zehn Jahren“.

Doch warum eigentlich? Einiges deutet inzwischen darauf hin, dass der Traum vom „besseren Marcumar“ schon bald zerplatzen könnte.

Ende Oktober schreckte ein „Rote-Hand-Brief“ die Fachwelt auf. Nach weltweit rund 50 Todesfällen, bei denen Dabigatran-Patienten innerlich verblutet waren, warnt Boehringer Ingelheim darin die Ärzte: Das Medikament sei ungeeignet für Patienten mit Nierenproblemen. Denn bei ihnen bestehe die Gefahr, dass der Wirkstoff nicht schnell genug ausgeschieden wird. Die mögliche Folge: Die Substanz reichert sich im Körper an und hemmt die Gerinnung so stark, dass es zu inneren Blutungen kommt – ein Problem, das auch die anderen neuen Blutverdünner betreffen könnte. Rivaroxaban wurde deshalb bereits in einer eigenen – niedrigeren – Dosierung für Nierenkranke getestet. Auch Apixaban soll bei solchen Patienten nur mit Vorsicht angewandt werden.

In dem Warnschreiben für Dabigatran heißt es, vor Beginn der Therapie sei stets die Nierenfunktion zu prüfen. Doch was ist, wenn die Niere bei einem Infekt oder nach einem Unfall schwächelt? Werden Arzt und Patient bei jedem Fieber und jedem Durchfall wirklich daran denken, die Nierenfunktion zu messen? „Der vermeintliche Vorteil der neuen Medikamente – dass die Gerinnungswerte nicht regelmäßig getestet werden müssen – entpuppt sich jetzt als Nachteil“, mahnt der Berliner Kardiologe Walter Thimme, Mitherausgeber des kritischen „Arzneimittelbriefs“ und Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

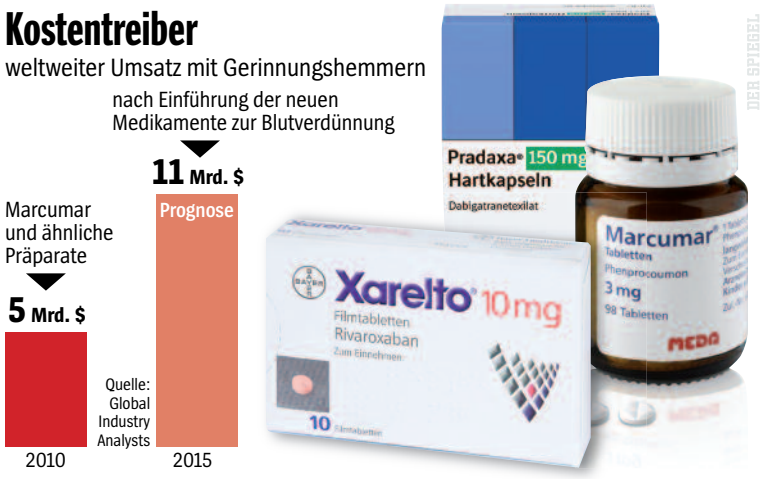
Boehringer Ingelheim hingegen preist das „vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil“ seines Produkts und betont, „alle Meldungen zu Nebenwirkungen und Todesfällen sehr ernst“ zu nehmen.

Bei alledem ist durchaus fraglich, ob die neuen Mittel in der Praxis wirklich besser wirken als der Oldtimer Marcumar. Boehringer Ingelheim etwa verglich in einer Großstudie an 18 000 Patienten alte und neue Therapie. Fazit: Die Patienten, die Dabigatran erhalten hatten, lebten zwar etwas länger, doch war der Unterschied äußerst gering. In Zahlen ausgedrückt: Die Differenz lag bei ganzen 0,49 Prozentpunkten. In der Praxis hält Thimme das für irrelevant: „Das herauszustellen ist reines Marketing.“

Das Konkurrenzprodukt Apixaban schnitt in einer großen Studie in puncto

Sterblichkeit zwar etwas besser ab. Der Effekt zeigte sich jedoch vor allem in asiatisch-pazifischen Studienzentren, wo die Einstellung auf die alten Gerinnungshemmer erfahrungsgemäß schlechter klappt. In Europa ließ die Studie keinen wesentlichen Unterschied zwischen altem und neuem Medikament erkennen. Die Hersteller Bristol-Meyrs-Squibb und Pfizer bestreiten diesen Zusammenhang.

Auch im Fall von Rivaroxaban kritisiert der prominente US-Kardiologe Steven Nissen, dass in der großen Zulassungsstudie die Kontrollgruppe nicht optimal eingestellt war. Nissen, der sich Anfang September im Expertengremium der Zulassungsbehörde FDA gegen Rivaroxaban aussprach, hält es nicht einmal für ausgeschlossen, dass sich die Therapie durch das neue Mittel verschlechtert: „Ich bin nicht völlig davon überzeugt, dass Rivaroxaban genauso gut ist wie die alten Gerinnungshemmer, vorausgesetzt dass diese fachkundig gegeben werden“, so Nissen. Bayer hingegen betont das „positive Nutzen-Risiko-Profil“ seines Produkts.



Beunruhigend ist noch eine weitere Eigenheit der neuen Wirksubstanzen: Vor allem bei Rivaroxaban und Apixaban klingt die Wirkung im Vergleich zu Marcumar extrem rasch ab. Das Mittel verzeiht deshalb keine Vergesslichkeit.

Gerade bei älteren Patienten geschieht es leicht, dass die Marcumar-Tablette, statt sie zu schlucken, versehentlich auf dem Nachttisch liegen bleibt. Weil die Blutgerinnung auf die Medikation jedoch nur sehr träge reagiert, ist das nicht weiter tragisch. Anders hingegen bei den neuen Mitteln: Ohne die tägliche Ration verschwindet der Wirkstoff schnell aus dem Körper – mit möglicherweise schlimmen Folgen: Es droht ein Schlaganfall.

Diese Sorge treibt auch den US-Kardiologen Nissen um. Besonders aber empört es ihn, dass ausgerechnet bei Rivoxaban jede Pille eine ganze Tagesdosis enthalten soll, obwohl die Wirkung schon nach sieben bis elf Stunden nachzulassen beginnt. Auch Thimme ist überzeugt: „Für die einmal tägliche Dosierung haben die sich nur entschieden, weil das vielen Ärzten und Patienten praktischer erscheint. Rivoxaban müsste eigentlich zweimal täglich gegeben werden.“

Das industriekritische „arznei-telegramm“ empfiehlt deshalb, vorerst lediglich solche Patienten mit den neuen Mitteln zu behandeln, bei denen einerseits ein besonders hohes Thromboserisiko besteht und die andererseits mit Marcumar nicht gut eingestellt werden können.

Herausgeber Wolfgang Becker-Brüser ahnt jedoch bereits, dass es dabei nicht bleiben wird: „Ich befürchte, dass am Ende doch wahnsinnig viele Patienten die neuen Mittel bekommen könnten.“

Veronika Hackenbroch