

Ethnien, Patente und das grosse Geld

Antoine de Torrenté

In der Augustnummer von «Scientific American» wird uns die lehrreiche Geschichte von BiDil, einer Kombination von Isosorbiddinitrat und Hydralazin (I/H) für die Behandlung von Herzinsuffizienz, vorgestellt [1]. Die fixe Kombination zweier alter Generikawirkstoffe ist plötzlich wieder finanziell interessant geworden, und dies dank eines Kunstgriffs, den man pervers nennen könnte: der gezielten Anwendung des Medikaments bei afroamerikanischen Patienten.

In der ersten 1986 publizierten Studie Vasodilatator Heart Failure Trial I (V-HeFT I) konnte die Überlegenheit von I/H im Vergleich zu einem anderen Vasodilatator, dem Prazosin, bei Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt werden. Damals gehörten ACE-Hemmer noch nicht zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz. Jay Cohn, ein renommierter Kardiologe, meldete die Kombination von Isosorbiddinitrat und Hydralazin zum Patent an. Damit war BiDil geboren. In einer weiteren Studie an 804 Patienten, dem V-HeFT II, wurde BiDil mit Enalapril verglichen. Hier zeigte sich eine geringere Mortalität in der Gruppe unter Enalapril. Trotzdem wurde ein Zulassungsbegehren für BiDil bei der FDA (Food and Drug Administration) eingereicht. Diese lehnte das Begehren aufgrund zu wenig überzeugender Daten ab. Die Aktivität der Firma MedCo, Herstellerin von BiDil, war damit am Ende.

An diesem Punkt wurde nun die «Rasse» oder, besser gesagt, die ethnische Gruppe wichtig. Jay Cohn fing an, die Daten der V-HeFT I weiter «auszuwinden», und er fand, dass in einer Untergruppe von 49(!) farbigen Patienten die Lebenserwartung unter BiDil höher lag als unter Prazosin und Plazebo; dies im Gegensatz zu Patienten kaukasischer Abstammung. (Grundsätzliche Überlegungen zu Subgruppenanalysen und deren Gefahren enthält der Artikel von Peter Kleist über «data dredging» [2].) Ein neues Zulassungsgesuch wurde bei der FDA eingereicht, diesmal zur gezielten Anwendung von BiDil bei Patienten afroamerikanischer Abstammung. Im Jahr 2000 erfolgte die Zulassung, befristet bis 2020! Der kommerzielle Gewinn ist enorm: Eine BiDil-Tablette kostet das Sechsfache von Einzelkomponenten! Die Firma NitroMed, die die Produktion von BiDil wieder aufgenommen hatte, startete nun mit der Gruppe von Jay Cohn die A-HeFT-Studie, die gemäss eigener Angaben 1050 afroamerikanische Patienten mit Herzinsuffizienz einschloss. Die eine Hälfte der Patien-

ten erhielt zusätzlich zur Standardtherapie BiDil, die andere Plazebo. Resultat: eine Verminderung der Mortalität um 43% in der BiDil-Gruppe nach einem Jahr! Gute Nachricht für die Patienten und für die Firma NitroMed, die an die Börse ging und 66 Mio. US-Dollar verdiente. Ohne spezifische Indikation für eine bestimmte ethnische Gruppe wäre die Zulassung niemals erfolgt. Nun erlaubt das Patent, dass NitroMed den Markt für weitere dreizehn Jahre konkurrenzlos monopolisiert!

Problematisch bleibt, dass hier eine bestimmte ethnische Gruppe ausgesondert wird und dass sich damit das grosse Geld verdienen lässt. Zwar könnte man die Resultate dieser Studie als Beginn der Pharmakogenomik im grossen Stil auffassen und darin einen grossen Fortschritt sehen. Die ethnische Gruppe ist jedoch bloss ein ungenügender Ersatz für das Konzept der Pharmakogenomik [3]. Es gibt unzählige weitere Faktoren, denen Rechnung zu tragen ist: die soziale Schicht, der kulturelle Hintergrund, eine andere geographische Herkunft der afroamerikanischen Bevölkerung wie bei anderen Bevölkerungsgruppen auch. Es ist durchaus möglich, dass die genetischen Unterschiede zwischen Individuen innerhalb einer ethnischen Gruppe grösser sind als zwischen den ethnischen Gruppen selbst. Die meisten Medikamente, die derzeit auf dem Markt verfügbar sind, wurden an Patienten kaukasischer Herkunft geprüft. Fokussiert man deshalb etwa die Indikation bei diesen Medikamenten auf eine bestimmte ethnische Gruppe, wie man das beim BiDil tut? Nützt das, was «Weissen» gut tut, automatisch auch allen anderen ...?

Die Autoren der Studie sind vorsichtig, wenn die Frage einer für bestimmte ethnische Gruppen spezifischen Indikation aufs Tapet kommt [4]. Jay Cohn sagt: «Anyone with heart failure ... could be given a trial with fixed dose I/H (BiDil)», und Keith Ferdinand stellt fest: «That advantage is probably going to go across racial and ethnic lines ...» Jetzt, da man die Zulassung hat, möchte man möglichst alle ethnischen Gruppen beglücken, denn so gibt es mehr Patienten und entsprechend höhere Umsätze, was nicht zuletzt auch NitroMed zugute kommt ...!

Könnte man nicht einfach die beiden Komponenten separat verschreiben und so vom Generikapreis profitieren? Nun ja, aber wie sagte doch Gilles, der Chansonnier aus der Waadt, bereits in den 50er Jahren: Alle fügen sich dem «Dollar-Gott».

Dank an Prof. Bernard Rossier für seine Vorschläge.

Literatur

- 1 Kahn J. Race in a bottle. *Sci Am.* 2007;297:26–31.
- 2 Kleist P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen! *Schweiz Med Forum.* 2007;7:794–9.

- 3 Bloche MG. Race-based therapeutics. *N Engl J Med.* 2004; 351:2035–7.

- 4 <http://www.aheft.org/questions.asp>