



Virtuelle Medikamententests erhöhen Patientensicherheit

## Der **Blut**-Simulator

*Bevor Medikamente für Patienten zugelassen werden, müssen sie intensiv getestet werden. Forscher von Bayer HealthCare und Bayer Technology Services ergänzen diese Tests und simulieren im Computer die pharmakologische Wirkung von Substanzen wie dem Wirkstoff im Gerinnungshemmer Rivaroxaban. Mithilfe der Daten können sie klinische Studien zielgenauer planen und die Sicherheit für Patienten erhöhen.*

Ein Bildschirm mit viel Blut, eine offene Wunde und jede Menge Kettenreaktionen: Damit beschäftigt sich Dr. Rolf Burghaus beinahe täglich. Aber er ist weder in der Notaufnahme einer Klinik tätig, noch bevorzugt er wilde Computerspiele. Der Physiker ist Leiter Modeling & Simulation im Bereich Klinische Pharmakologie bei der Bayer-HealthCare-Division Bayer Schering Pharma in Wuppertal. Dort simulieren er und seine Kollegen zum Beispiel die komplexen Vorgänge bei der Blutgerinnung – ganz ohne Labor, Zentrifugen, Glas-

röhrchen und Blutproben. Sie brauchen dazu nur viele Daten, Erfahrung, Laptop und spezielle Software. „Wir kennen die äußeren und inneren Auslöser sowie die einzelnen Prozesse, die im Blutgefäß bei der Gerinnung ablaufen, und können sie im Computer nachbilden“, erklärt Burghaus. Dazu nutzen er und seine Kollegen den „Koagulationssimulator“, ein Computermodell, das bis ins kleinste Detail die Abläufe in den Blutgefäßen virtuell nachstellt: das wasserfallartige Anfluten von Gerinnungsfaktoren, deren kaskadenartige Aktivierung und

wie die Blutplättchen – Thrombozyten genannt – mit den Gerinnungsfaktoren und anderen Proteinen zusammenarbeiten. Aber vor allem simulieren die Spezialisten im Computer die Abläufe bei der Einnahme des neuen Bayer-Medikaments mit dem Wirkstoff Rivaroxaban. „Wir können auf Knopfdruck unterschiedliche Situationen in unserem Koagulationssimulator nachstellen und die Folgen genau vorhersagen“, erklärt Burghaus. Zum Beispiel, welchen Einfluss die Medikamentendosis auf den Wundverschluss oder das Blutungs-



Virtueller Blutstrom: Gerinnungsprozesse im Blutgefäß (li.) simulieren Dr. Rolf Burghaus und Dr. Jörg Lippert (Foto re., v. li.) im Computer. Das half Dr. Wolfgang Mück und Dr. Dagmar Kubitzka (Mitte, v. li.), die Gerinnungskaskade bei der Entwicklung von Rivaroxaban zu verstehen.

risiko hat. Die Simulationsergebnisse verhindern also, dass zum Beispiel ein Blutungsrisiko erst in klinischen Studien erkannt und Patienten unnötig gefährdet werden.

Aber dazu bedurfte es umfangreicher Vorarbeiten. Spezialisten aus verschiedenen Teilen des Bayer-Konzerns trugen ihren Teil dazu bei: beispielsweise der Bereich Klinische Pharmakologie von Bayer Schering Pharma. Er fungiert als Bindeglied zwischen der vorklinischen Forschung und der klinischen Entwicklung von Arzneistoffen. Die Klinische Pharmakologie konzeptionierte zusammen mit Experten des Kompetenzzentrums Systembiologie von Bayer Technology Services (BTS) die Koagulationssimulation in der Anwendung für die klinische Entwicklung. Die BTS-Experten fügten Informationen über bereits existierende Blutgerinnungsmodelle, entsprechende biochemische Daten sowie Studienergebnisse zur Blutungsneigung und Thromboseprophylaxe bei der Gabe von verschiedenen Arzneistoffen zusammen. „Wir übersetzen das Wissen über die Koagulation, experimentelle Daten sowie wissenschaftliche Annahmen in Hunderte von mathematischen Gleichungen. So wird eine testbare, einheitliche Repräsentation aller existierenden Informationen geschaffen, mit der weitergehende Aussagen getroffen werden können, die experimentell gar nicht oder nur mit sehr großem Aufwand möglich wären“, sagt Dr. Jörg Lippert, Leiter des BTS-Kompetenzzentrums Systembiologie.

Der Koagulationssimulator ist ein unabhängiges, sicheres Werkzeug für die Pharmakologen. Anhand der Ergebnisse entscheiden sie, ob die Entwicklung eines Wirkstoffs weiterverfolgt wird. Aber auch in welcher Dosis eine Substanz in klinischen Studien getestet werden sollte. Ein großer Vorteil, denn: Das langsame Herantasten an die optimale Dosis bei der Medikamentenentwicklung dauert üblicherweise lange und ist kostspielig. Mit der Simulation können die Bayer-Forscher jetzt klinische Studien zielgenauer und damit effizienter planen und so eine Menge Zeit bei der Einführung neuer Medikamente sparen.

### Virtuelles Werkzeug ermöglicht exakte Dosierung

„Aufgrund der Vorhersagen lassen sich die Sicherheit, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit des Medikaments für den Patienten erhöhen“, erklärt Dr. Dagmar Kubitzka. Die Ärztin aus der Klinischen Pharmakologie von Bayer Schering Pharma hat zusammen mit ihrem Kollegen Dr. Wolfgang Mück die Phase-I-Studien für Rivaroxaban organisiert und ausgewertet sowie den klinisch-pharmakologischen Teil des Entwicklungsprogramms vertreten und den entsprechenden Teil des Zulassungsdossiers für Rivaroxaban verfasst. „Wir können bei den Tests in der Klinik auch aus ethischen Gründen den Patienten keine Dosis geben, die nicht wirksam ist“, erklärt Kubitzka. Deswegen sei es nötig, den optimalen Dosisbereich schon vor

## Rivaroxaban – Wirkstoff mit Potenzial

Der Wirkstoff Rivaroxaban ist in über 70 Ländern zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) nach elektiven (geplanten) Knie- oder Hüftgelenkoperationen zugelassen. Der Wirkstoff kann gefährliche Blutgerinnsel in den Venen besser verhindern als bislang gängige Therapien (s. a. „Der Aufstieg eines Hoffnungsträgers“, research 20, S. 10). Er zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit aus und wird einmal täglich als Tablette verabreicht. Derzeit läuft eine große Phase-III-Studie zur Schlaganfall-Prophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern. Der Zulassungsantrag für diese Indikation ist für 2010 geplant. In der späten Phase befinden sich auch weitere wichtige große Studien für zusätzliche Indikationen von Rivaroxaban – etwa die Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) und von pulmonalen Embolien sowie die Prävention von Venenthrombosen bei Patienten, die aufgrund einer Krankheit länger bettlägerig sind. Auch an der Langzeitprophylaxe bei Patienten mit Durchblutungsstörungen am Herzen wird gearbeitet.

Beginn der klinischen Untersuchungen mithilfe von Simulationen zu identifizieren. Und dann in der klinischen Studie die Richtigkeit zu belegen.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Simulationsspezialisten, Pharmazeuten und Medizinern im Bereich Klinische Pharmakologie ist höchst erfolgreich: Beispielsweise bestätigte sich 2008 in einer Phase-II-Studie zur Langzeitprophylaxe bei Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße mit rund 1.600 Patienten, dass die mithilfe des Koagulationssimulators lange vorher empfohlene Rivaroxaban-Dosierung genau richtig war. Auch die Vorhersage der Wirkung bei Kindern ist bereits gut etabliert, aber für den Koagulationssimulator fehlen noch Software-Bausteine, die sich mit dem Alter der Kinder verändern. Die Forscher sind optimistisch, dass ihnen auch diese Erweiterung mit neuen Daten gelingen wird.

➔ [www.thrombosisadviser.com](http://www.thrombosisadviser.com)  
Weitere Informationen zur Blutgerinnung sowie Entstehung, Vorbeugung und Behandlung von Thrombosen