

«NEJM» – wichtige Ärztezeitung feiert 200-jähriges Bestehen Seite 54

Impfen nach dem Biorhythmus des Immunsystems Seite 54

Verbesserungen bei der Simulation von Vulkanasche in der Luft Seite 55

Schnecken helfen beim Ausbreiten von Pflanzensamen Seite 55

Konkurrenz fürs «Rattengift»

Nach 50 Jahren drängt eine neue Generation von gerinnungshemmenden Medikamenten auf den Markt

Die Anwendung blutverdünnder Medikamente war bisher störungsanfällig. Neue Gerinnungshemmer könnten hier Verbesserung schaffen. Ob damit die alten Substanzen obsolet werden, bleibt allerdings abzuwarten.

Nicola von Lutterotti

Personen mit erhöhtem Risiko für Schlaganfälle und andere gerinnungsbedingte Gefässverschlüsse müssen oft ihr Blut medikamentös verdünnen. Es sind dies etwa Patienten mit Vorhofflimmern, einer im Alter häufigen Herzrhythmusstörung, und solche mit künstlichen Herzklappen. Seit rund 50 Jahren wird für die Blutverdünnung eine Gruppe von Substanzen eingesetzt, die auch als Rattengift Verwendung findet: die Cumarine. Dabei handelt es sich um synthetische Abkömmlinge pflanzlicher Stoffe, die über die Hemmung von Vitamin K die Blutgerinnung unterdrücken. In der Schweiz sind mit den beiden Wirkstoffen Phenprocoumon und Acenocumarol zwei altbewährte, aber wenig geliebte Medikamente auf dem Markt. Nun erhalten sie ernstzunehmende Konkurrenz.

Anderer Wirkmechanismus

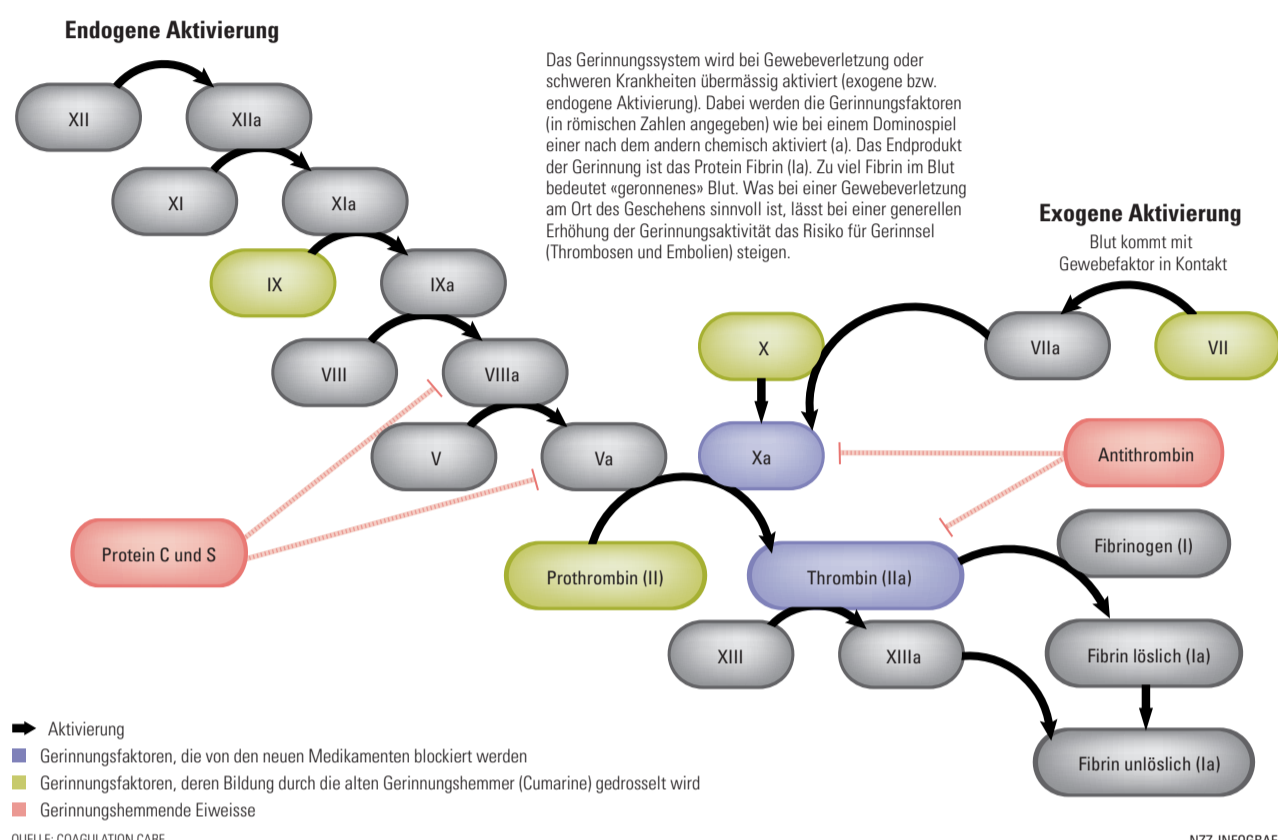
So gibt es gleich mehrere neue Blutverdünner (Antikoagulantien), die den Cumarinen schon bald den Rang ablauen könnten. Sie alle sind wie die alten Medikamente als Tablette einzunehmen. Drei davon befinden sich bereits auf der Zielgeraden: Dabigatran von Boehringer Ingelheim, Rivaroxaban von Bayer sowie Apixaban von Pfizer und Bristol-Meyer-Squibb. Daneben kommen weitere, bisher aber weniger gut untersuchte Verbindungen als Nachfolger für die Vitamin-K-Antagonisten in Betracht.

Was den Wirkmechanismus angeht, greifen die neuen Arzneimittel gezielter in die Blutgerinnung ein als die herkömmlichen Präparate (vgl. Grafik). So hemmen Rivaroxaban und Apixaban den Gerinnungsfaktor Xa, während Dabigatran das Protein Thrombin (Faktor IIa) daran hindert, den Gerinnungsfaktor Fibrin herzustellen. Demgegenüber unterdrücken die alten Vitamin-K-Antagonisten das gleichnamige Vitamin – mit der Folge, dass dieses nicht mehr in der Lage ist, die Gerinnungsfaktoren II, XII, IX und X in der Leber in die aktive Form zu überführen.

Ob und wie gut sich die neuen Antikoagulantien durchsetzen werden, lässt sich noch nicht absehen. So verfügt man bis jetzt noch über zu wenig Erfahrung, um die Wirksamkeit und Sicherheit der innovativen Mittel – insbesondere bei längerer Anwendungsdauer – hinreichend beurteilen zu können. Zurückhaltung scheint nicht zuletzt deshalb angebracht, weil alle bisherigen Versuche, die Vitamin-K-Antagonisten vom Podest zu stossen, fehlgeschlagen sind. Als ein mahnendes Beispiel kann der Thrombinhemmer Ximelagatran gelten. Von einigen schon als Cumarin-Ersatz gefeiert, erwies sich der Hoffnungsträger schon bald als Enttäuschung. Denn bei einigen Patienten rief er ernste, wenn gleich reversible Leberschäden hervor und hatte daher nur kurzfristig Bestand – ein Schicksal, das Ximelagatran mit anderen ehemaligen Anwärtern für die Cumarin-Nachfolge teilt.

Viele Patienten und Ärzte wünschen sich indes nichts sehnlicher als neue, leichter handhabbare Blutverdünner. Denn etliche Faktoren, darunter die Ernährungsweise und die Behandlung mit anderen Arzneimitteln, verstärken oder vermindern die gerinnungshemmende Wirkung der alten Antikoagulantien. Zum einen enthalten eine Reihe von Nahrungsmitteln – darunter Spinat und

Gerinnungssystem – eine Art Dominospiel mit Proteinen



verschiedene Kohlsorten – teilweise viel Vitamin K. Ein erhöhter Verzehr solcher Speisen hat daher zur Folge, dass die Cumarine an therapeutischer Schlagkraft verlieren. Und zum anderen kennt man eine Vielzahl von Arzneimitteln, die, gleichzeitig verabreicht, den Abbau der Vitamin-K-Antagonisten verzögern oder aber beschleunigen.

Die Liste der Medikamente, die solche Wechselwirkungen hervorrufen, ist lang. Sie enthält unter anderem Entzündungshemmer und Schmerzstiller, viele Antibiotika, synthetische Hormone und nicht zuletzt etliche Psychopharmaka, etwa Beruhigungsmittel und Antidepressiva. Werden die Cumarine aber zu langsam eliminiert, besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen, während umgekehrt bei einer zu raschen Entsorgung ihre Schutzwirkung in Hinsicht auf akute Gefässverschlüsse schwindet.

Keine Blutkontrollen nötig

Um sich gegen solche Komplikationen zu wappnen, muss bei den Patienten die Gerinnungsfähigkeit des Blutes regelmässig kontrolliert und gegebenenfalls die Tablettenzahl erhöht oder verringert werden. Diese Kontrollen können durch den Hausarzt oder den Patienten selbst erfolgen. Bei vielen Personen bereite die korrekte Einstellung der Blutgerinnungswerte keine Schwierigkeiten, sagt Karin Fattinger vom Inselspital in Bern. Allerdings gebe es auch Patienten, bei denen die Werte einmal über und dann wieder unter dem angestrebten Bereich lägen – weshalb, sei nicht immer zu ermitteln.

Für solche Personen könnten die neuen, leichter anwendbaren «Blutverdünner» einen Lichtblick darstellen. Denn da die Wirkstärke dieser Mittel nur zu einem geringen Grad von der Ernährungsweise und anderen Variablen abhängt, kann man auf individuelle Dosisanpassungen verzichten und somit auch auf wiederholte Bluttests. Ein weiterer Vorteil der neuen Antikoagulantien bestehe darin, erklärt Werner Hacke von der Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg, dass sie seltener zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten führten als die alten.

Was die Verfügbarkeit der innovativen Produkte angeht, sind in der Schweiz derzeit nur die beiden Faktor-Xa-Hemmstoffe Rivaroxaban und Apixaban zugelassen – bis jetzt allerdings erst zur (kurzfristigen) Thrombosevermeidung nach einem Hüftgelenkersatz

oder einem anderen grossen orthopädischen Eingriff. In der EU können die Ärzte auch Dabigatran verwenden. Des Weiteren dürfen sie Rivaroxaban und Dabigatran auch zur Langzeittherapie bei Vorhofflimmern einsetzen.

Rivaroxaban hat von der europäischen Arzneimittelbehörde Ende 2011 grünes Licht für eine weitere langfristige Anwendungsart erhalten: die Behandlung von Patienten, die bereits mehrere Beinvenenthrombosen erlitten haben und daher in hohem Masse von weiteren Rückfällen bedroht sind. Für die Schweiz erwartet Bayer die Zulassung von Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern sowie zur Behandlung der tiefen Venenthrombose noch in diesem Jahr.

Wie die bisherigen Erkenntnisse zeigen, schützen die neuen Gerinnungshemmer mindestens ebenso gut vor Schlaganfällen und anderen Gefässverschlüssen wie die alten. Auch verursachen sie seltener Hirnblutungen als Vitamin-K-Antagonisten. Was die Häufigkeit von Blutungen in anderen Körperbereichen angeht, ist das Bild weniger klar. So führten die neuen Mittel – in Abhängigkeit von Alter und Gesundheitszustand der Patienten – in den Studien teilweise seltener, teilweise aber auch häufiger zu solchen Komplikationen.

Schwierige Vergleiche

Ganz allgemein scheint dabei zu gelten, dass die neuen Gerinnungshemmer den Cumarinen vor allem dann überlegen sind, wenn Letztere nicht korrekt angewandt werden und ihr therapeutisches Potenzial somit nicht entfalten können. In den grossen klinischen Studien, in denen die beiden Therapien miteinander verglichen wurden, lagen die Gerinnungswerte der mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten während bis zu 50 Prozent der Zeit ausserhalb des Zielbereichs. Kritische Stimmen haben die Aussagekraft der betreffenden Untersuchungen daher in Zweifel gezogen – nicht zuletzt deshalb, weil gerade Patienten, die ihre Gerinnungswerte selber kontrollieren, bessere Ergebnisse erzielen können als der «Durchschnittspatient», der einmal pro Monat für eine Kontrolle zum Hausarzt geht. Dem halten andere entgegen, dass die Situation in der «freien Wildbahn» in der Regel noch schlechter ist als die erwähnten 50 Prozent.

Auf einen weiteren Missstand weist Jan Steffel von der Klinik für Kar-

diologie am Universitätsspital Zürich. Demnach gibt es etliche Patienten, die keine Antikoagulantien erhalten, obwohl sie davon profitieren würden. Als wahrscheinlichen Grund nennt Steffel die Furcht vor Nebenwirkungen. Denkbar sei daher, dass die Verfügbarkeit der neuen Gerinnungshemmer solche Berührungängste verringern würde.

Für die Patienten stellt die grössere Auswahl an Antikoagulantien zweifellos einen Vorteil dar. Denn je grösser das Spektrum an Medikamenten, desto eher lässt sich das Postulat einer auf den Einzelnen zugeschnittenen Medizin erfüllen. Ob die neuen Gerinnungshemmer die bisherigen ganz ersetzen werden, scheint nicht zuletzt wegen ihres höheren Preises fraglich. Keinen Anlass zum Wechsel sieht die Ärztin Fattinger etwa bei Personen, die mit den Vitamin-K-Antagonisten gut eingestellt sind.

Zudem werden auch die neuen Mittel nicht von allen Patienten gleichermaßen vertragen. So brachen in einer Studie, in der es um den Nutzen von Dabigatran bei Patienten mit Vorhofflimmern ging, in der mit diesem Gerinnungshemmer behandelten Gruppe doppelt so viele Probanden die Therapie vorzeitig ab wie in dem Kollektiv, das einen Vitamin-K-Antagonisten erhalten hatte. Einer der Gründe für die höhere Zahl von «Aussteigern» war offenbar, dass Dabigatran vermehrt Oberbauchbeschwerden hervorgerufen hatte.

Darüber hinaus kommen die neuen Antikoagulantien mit einem Stein im Gepäck. So verfügt man bisher über kein spezifisches Gegenmittel, das, etwa im Fall einer akuten Blutung, die Wirkung der Medikamente rasch aufheben würde. Demgegenüber lassen sich die Cumarine mit der Gabe von Vitamin K ausschalten. Wie Steffel einräumt, dürfte dieser Vorgang allerdings ähnlich viel Zeit beanspruchen wie der vergleichsweise rasche Abbau der neuen Gerinnungshemmer nach Absetzen der Therapie.

Wird es um die Nachfolge der Cumarine eine Schlacht geben? Diese Frage beantworteten Hacke und Kollegen in einem Kommentar im «International Journal of Stroke» mit einem sibyllinischen «Ja und Nein». Die Hersteller der neuen Gerinnungshemmer würden zwar versuchen, die Vorteile ihres jeweiligen Produkts herauszustrichen. Für Arzt und Patient sei aber bedeutsamer, dass der therapeutische Nutzen bei allen neuen Antikoagulantien ähnlich sei. Dazu zähle an erster Stelle das geringere Risiko für Hirnblutungen.

Die Nasa lässt die ESA im Stich

Exo-Mars-Mission in Schiefelage

Nach dem Rückzug der Nasa steht die europäisch-amerikanische Exo-Mars-Mission auf der Kippe. Die ESA möchte deshalb Russland mit ins Boot ziehen.

Christian Speicher

Die USA entpuppen sich mehr und mehr als unzuverlässiger Partner Europas im Weltraum. Bereits im letzten Jahr hatte sich die Nasa aus drei Gemeinschaftsprojekten mit der ESA zurückgezogen, aus denen die Europäische Weltraumbehörde ihre nächste Grossmission auswählen wollte. Vergangene Woche kam die nächste Hiobsbotschaft: Im Budgetentwurf der Nasa für das Jahr 2013 wurde der Posten für die Planetenforschung um 21 Prozent gekürzt. Damit fehlt der Nasa das Geld, um sich an den beiden Exo-Mars-Missionen in den Jahren 2016 und 2018 zu beteiligen. Mit diesen Missionen soll nach Lebensspuren auf dem Mars gesucht und eine spätere Mission zur Rückführung von Marsgestein vorbereitet werden.

Völlig überraschend kommt der Schritt der Nasa nicht. Bereits vor einigen Monaten hatte die Agentur angedeutet, sie sei nicht in der Lage, für den Start im Jahr 2016 eine Atlas-V-Rakete beizusteuern. Vorsorglich hatte die ESA daraufhin Kontakt mit der russischen Raumfahrtbehörde aufgenommen und die Möglichkeit eruiert, die wissenschaftliche Fracht (einen kleinen Lander und einen Orbiter für die Suche nach Spurengasen) mit einer russischen Proton-Rakete zum Mars zu bringen.

Mit dem kompletten Rückzug der Nasa von der Exo-Mars-Mission steht nun allerdings auch der für 2018 geplante Flug auf der Kippe. Bei dieser Mission soll ein in Europa entwickelter Rover auf dem Mars abgesetzt werden, der Gesteinsproben aus einer Tiefe von bis zu zwei Metern analysieren kann. Selbst wenn Russland als vollwertiger Partner für Exo-Mars gewonnen werden könnte, bestünde Handlungsbedarf. In einem Interview mit der Online-Publikation SpaceNews.com sagte der Generaldirektor der ESA, Jean-Jacques Dordain, Russland könne fast alles liefern, was die Nasa hätte beisteuern sollen – bis auf das Landesystem für den Rover. Dieses müsse Europa nun selbst entwickeln, was zusätzliche Kosten verursachen werde.

Das sind schlechte Aussichten für die Exo-Mars-Mission. Denn schon als die Nasa noch mit im Boot sass, überstieg der geschätzte europäische Beitrag von 1 Milliarde Euro die finanziellen Möglichkeiten der ESA um 150 Millionen Euro. Wie teuer es ohne die Nasa wird, möchte Dordain dem Ministerrat der ESA Mitte März mitteilen. Bei dieser Gelegenheit wird wohl auch über mögliche Kosteneinsparungen diskutiert. So gibt es Überlegungen, die beiden Exo-Mars-Missionen zusammenzulegen oder Abstriche am Rover zu machen.

Solche schmerzlichen Einschnitte haben die drei Kandidaten für die europäische L-Mission (L steht für Large) bereits hinter sich. In den letzten Monaten wurden die Konzepte für ein Röntgenobservatorium, ein Gravitationswellenobservatorium sowie eine Mission zu den Eismonden des Jupiters komplett überarbeitet, so dass die ESA nun eine der Missionen auch alleine finanzieren kann. Das ging nicht ohne Abstriche. Im Wesentlichen blieben die wissenschaftlichen Zielsetzungen aber gewahrt. Alle drei Missionen rechnen sich deshalb gute Chancen aus, im April als Sieger aus dem Auswahlprozess der ESA hervorzugehen. Eine begrenzte internationale Beteiligung ist übrigens immer noch möglich. Nach den Erfahrungen der Vergangenheit will sich die ESA aber nicht mehr auf eine gleichberechtigte Partnerschaft einlassen.