

Eine Erfolgsgeschichte

Antikoagulation aus dem Süßklee: Seit 1953 bewährt, leitliniengerecht, individuell

St. Gallen, 2. Februar 2012 – Das Schlüsselereignis für die Entwicklung von gerinnungshemmenden Medikamenten war die Entdeckung der „Süßklee-Krankheit“ in den 30iger Jahren in den USA. Farmer im mittleren Westen hatten bei ihrem Vieh festgestellt, dass beim Fressen von feuchtem Heu ein süßlich riechender, bitter schmeckender Stoff entsteht, der blutverdünnend wirkt und bei Rindern zum Verbluten führte. Seit 1936 ist bekannt, welcher Stoff die Rinder auf der Weide verbluten lässt. 1949 wurde Warfarin in den USA als Rattengift patentiert. 1951 wurde vom ersten Selbstmordversuch eines Armeekadetten mit dem gerinnungshemmenden Stoff Warfarin berichtet. Im Jahr 1955 erhielt der damalige amerikanische Präsident Dwight D. Eisenhower nach einem schweren Herzinfarkt als einer der ersten überhaupt das neue Medikament Warfarin als Blutverdünner. Heute werden in Deutschland ca. 500.000 Patienten unter Dauertherapie mit dem oralen Gerinnungshemmer Marcumar® behandelt.

Der Vitamin-K-Antagonist Phenprocoumon (Marcumar®) hat sich in der Antikoagulation seit über 50 Jahren bewährt. Zwar sind die neuen oralen Antikoagulantien in aller Munde, doch werden Vitamin-K-Antagonisten weiterhin ihren Stellenwert haben. Dafür gibt es sehr gute Gründe, denn der aus dem Süßklee stammende Wirkstoff bietet mehr als eine leitliniengesicherte Therapie bei vielen kardiologischen Indikationen. Für die Substanz spricht eine gute Kontrolle der Therapietreue durch das Gerinnungsmanagement. Weitere Vorteile sind die Verwendbarkeit auch bei Niereninsuffizienz, die lange Halbwertszeit, die das Vergessen einer Tablette „verzeiht“, die Antidot-Verfügbarkeit sowie das vorteilhafte Nutzen-Kosten-Profil, wie Experten bei einem Pressegespräch anlässlich der 56. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasieforschung in St. Gallen / Schweiz feststellten.

Der Vitamin K-Antagonist Phenprocoumon (Marcumar®) spielt seit fünf Jahrzehnten eine bedeutende Rolle in der oralen Antikoagulation. Prof. Dr. Dr. Walter A. Wuillemin aus Luzern / Schweiz berichtet über die Historie dieser Substanz. „Seine Entdeckung Anfang des letzten Jahrhunderts verdanken wir einem Zufall.“ Damals wurde bei Rindern, die mit getrocknetem Süßklee gefüttert wurden, eine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Ursache war ein witterungsbedingter Pilzbefall, der die im Süßklee enthaltenen Cumarine zu Dicumarol metabolisiert hat. Schon bald wurde das therapeutische Potential des Wirkprinzips erkannt. Dicumarol sowie die später synthetisch hergestellten Cumarinderivate hemmen die Umwandlung Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in ihre aktiven Formen.

Seit der Markteinführung im Jahr 1953 wurde das Cumarinderivat Phenprocoumon Marcumar® in zahlreichen Studien auf seine Wirksamkeit bei Erkrankungen, die mit Thrombosen und Embolien einhergehen, untersucht. Die Substanz ermöglicht eine leitliniengerechte Antikoagulation bei vielen Indikationen, unter anderem:

- bei venösen Thromboembolien wie Venenthrombosen und Lungenembolien.
- zur Verhinderung von Schlaganfall und anderen arteriellen Embolien bei Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen oder Mechanischen/künstlichen Herzklappen
- bei Herzinsuffizienz
- bei Herzmuskelerkrankungen
- bei Erkrankung der peripheren Arterien

Die Antikoagulation muss dabei im richtigen therapeutischen Bereich liegen, so dass Thrombosen und Embolien verhindert werden, das Blutungsrisiko aber klein bleibt. Dazu wird die Thromboplastinzeit bestimmt, die als international Normalized Ratio (INR) angegeben wird. Bei den meisten Indikationen sollte der INR-Wert zwischen 2 und 3 liegen. Die dafür benötigte Dosis kann individuell sehr verschieden sein. Das erforderliche Gerinnungsmanagement kann entweder durch den Hausarzt oder einfach vom Patienten selbst durchgeführt werden.

Phenprocoumon wird nicht über die Niere ausgeschieden und eignet sich daher auch für Patienten mit Niereninsuffizienz: Ein großer Vorteil, da Niereninsuffizienz und thromboembolische Erkrankungen häufig gleichzeitig auftreten. Zudem stehen Antidots zu Verfügung, die bei einer Überdosierung oder bei Bedarf (z.B. Notfall-Operation) die blutverdünnende Wirkung sofort aufheben. „Die Substanz ist seit vielen Jahren bewährt, es hat keine relevanten Nebenwirkungen und ein sehr gut abschätzbares Nutzen-Kosten-Profil“, lautet das Fazit von Wuillemin.

Leitliniengerechte Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern

Aufgrund der hohen Patientenzahl (mit mehr als 6 Millionen Betroffenen in Europa) ist Vorhofflimmern eine wichtige Indikation. Zu den Risikofaktoren zählen vor allem Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen und Alter, aber auch Diabetes, Hypertonie, Linksherzhypertrophie, Herzinfarkt und Rauchen. Besondere Relevanz

hat das Vorhofflimmern als Ursache eines Schlaganfalls. Etwa jeder vierte Schlaganfall ist auf Vorhofflimmern zurückzuführen. „Ab dem 65. Lebensjahr sollten alle Patienten auf das Vorliegen von Vorhofflimmern untersucht werden“ betont Dr. Artur Bernardo aus Gais / Schweiz.

Die aktuellen ESC-Leitlinien zum Vorhofflimmern empfehlen bereits bei einem Risikofaktor (CHA2DS2-VASc-Score = 1) Patienten mit einer Antikoagulation zu versorgen. Ab einem CHA2DS2-VASc-Score von 2 handelt es sich um ein hohes Schlaganfallrisiko.¹ (Abb.1) „Leider werden Antikoagulationen immer noch viel zu selten verordnet. Ab einem Score von 2 sollte aber immer eine Antikoagulation erfolgen“ empfiehlt Bernardo. Dabei ist das Gerinnungsselbstmanagement, das 2011 schon sein 25-jähriges Bestehen feierte, laut Bernardo eine erlernbare und effektive Methode der Dosiskontrolle von Marcumar®, die für viele Patienten geeignet ist. Die Effektivität des Gerinnungsmanagements hat eine vor kurzem veröffentlichte Metaanalyse erneut belegt.²

(Abb.1)

	Klinischer Befund	Punkte
C (congestive heart failure)	Strukturelle Herzerkrankung, die Herzinsuffizienz verursacht	1
H (Hypertension)	Arterielle Hypertonie (auch behandelt)	1
A (Age)	Alter > 75 Jahre	2
D (Diabetes)	Diabetes mellitus	1
S (Stroke)	Durchgemachter Schlaganfall oder transitorische ischämische Herzattacke	2
V (Vascular disease)	Gefäßkrankheit (Myokardinfarkt, PAVK oder aortales Plaque)	1
A (Age)	Alter zwischen 65 und 74 Jahren	1
Sc (Sex category)	Weibliches Geschlecht	1
Score = 0 Punkte: bevorzugt keine Antikoagulation (alternativ ASS 75-325mg/Tag)		
Score = 1 Punkt: bevorzugt orale Antikoagulation (alternativ ASS 75-325mg/Tag; bei Vit.K-Antagonist INR 2-3)		
Score > 1 Punkt: effektive orale Antikoagulation notwendig		

Praxisrelevante Vorteile

Die Eliminations-Halbwertszeit für Marcumar® liegt zwischen drei und elf Tagen. Diese lange Halbwertszeit „verzeiht das Vergessen einer Tablette, da dies kaum Auswirkungen auf den INR-Wert hat“ so Dr. Johannes Scheeser aus München. Zudem könne die Dosisanpassung individuell erfolgen und sei flexibel. Der Hausarzt spricht sich für das Gerinnungsmanagement aus, da es eine gute Kontrolle der Therapietreue ermöglicht. „Viele Patienten kommen in regelmäßigen Abständen zur Kontrolle des INR-Wertes zum Arzt. Viele Patienten nehmen aber auch das Gerinnungsselbstmanagement gerne auf sich: Es gibt ihnen Sicherheit und sie sind flexibel. Darüber hinaus wird die Substanz auch aus ökonomischer Sicht für die hausärztliche Praxis in Zukunft einen großen Stellenwert haben“ schloss Scheeser.

Zusammenfassung

In Deutschland wird das Medikament Phenprocoumon (Marcumar®) über lange Zeit erfolgreich angewendet. Seit Jahrzehnten werden Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sowie Patienten nach Herzklappenimplantationen mit diesem Medikament behandelt. Insbesondere bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, wie „Vorhofflimmern“, hat Marcumar® die Schlaganfall-Rate bis zu 82 Prozent reduziert. Bei einem Großteil der Patienten, die zwischen 76 und 85 Jahren einen Schlaganfall erlitten, lag ursächlich Vorhofflimmern vor (38 Prozent).

Heute werden in Deutschland ca. 500.000 Patienten unter Dauertherapie mit den oralen Gerinnungshemmern behandelt. Patienten überwachen heute vielfach selbst ihre Gerinnung. Im Jahre 1986 wurde die Gerinnungsselbstkontrolle eingeführt. Seither messen etwa 180.000 Patienten ihre Gerinnungswerte selbst und dosieren sich nach intensiver Schulung mit dem gerinnungshemmenden Medikament Marcumar® in eigener Regie. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Selbsteinstellung deutlich bessere Ergebnisse bringen. Bei geschulten Patienten, die sich regelmäßig selbst messen, treten weniger Blutungskomplikationen auf.

¹ Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation; European Heart Journal 2010; 31: 2369– 2429

² Heneghan C et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data; Lancet 2011; Epub ahead of print

Quelle:

Pressegespräch im Rahmen der GTH-Tagung 2012, „Marcumar® – Antikoagulation aus dem Süßklee: bewährt, leitliniengerecht, individuell“. St Gallen, 2. Februar 2012 – Veranstalter: MEDA Pharma, Bad Homburg.