

## Leben mit Vitamin-K-Antagonisten

### Künstliche Herzklappen und Phenprocoumon

Seit über 120 Jahren gibt es das Schmerzmittel Acetylsalicylsäure, seit 90 Jahren das Penicillin. 1953 wurden die Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon und Warfarin) zugelassen. Über viele Jahrzehnte hinweg haben Ärzte beim Umgang mit diesen und anderen „alten“ Präparaten ihre Erfahrungen gesammelt. Weltweit vertrauten und vertrauen noch heute Millionen von Patienten diesen Präparaten. Insbesondere die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind für Herzklappen-Patienten unentbehrlich.

In meinen ersten Beiträgen im Jahr 1996 schrieb ich: „Für viele klappenoperierte Patientinnen und Patienten ist es belastend, wenn sie nach der Klappenoperation erfahren, dass sie nun lebensbegleitend gerinnungshemmende Mittel (VKA) einnehmen müssen. Der lange Beipackzettel mit den vielen Hinweisen zu den Gegenanzeigen (wann man das Mittel nicht einnehmen darf) und den Nebenwirkungen, die möglicherweise auftreten können, verunsichert zusätzlich. Wenn wir als Herzklappenträger jedoch auf gerinnungshemmende Mittel verzichten – weil es eben viele mögliche Nebenwirkungen gibt –, ist es möglich, dass sich an unserer Klappe ein Gerinnsel bilden kann mit eventuellen ernsthaften Folgen. Der Nutzen der Einnahme von Phenprocoumon ist größer als die Inkaufnahme möglicher Nebenwirkungen.“

Seit vielen Jahren werden Gerinnungshemmer verschrieben, die ein zusätzliches Monitoring nicht benötigen. Die sog. direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) haben weltweit ihren Einzug gehalten. DOAKs sind nun der Standard in der Behandlung von Vorhofflimmern.

Anhand von Studien erhoffte man sich, dass auch Patientinnen und Patienten mit künstlicher Herzklappe von den DOAKs profitieren können. Die Studien wurden gestoppt, da sich herausstellte, dass diese Medikamentengruppe hierbei keine Sicherheit bietet.

Künstliche Herzklappen und Phenprocoumon gehören weiterhin zusammen, verbunden auch mit Vorteilen. Die Vorteile müssen jedoch erlernt werden und dieses bedarf einer gewissen „Einarbeitungszeit“. Die Halbwertszeit von Phenprocoumon ist länger, d. h. die Wirkung tritt erst nach zwei bis drei Tagen ein. Ein wesentlicher Unterschied zum Warfarin.

Für die Vitamin-K-Antagonisten ist das Plus die Selbstbestimmung der INR-Werte. Diese Patientengruppe profitiert u. a. auch von einer optimierten Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) durch individuelle Anpassung der Dosierung. Dieses fördert auch die Patientenmitarbeit, die die behandelnden Ärzte schätzen.

Die Forschergruppe um Christiane Engelbertz et al, (Universitätsklinikum Münster) hat aktuell Verwaltungsdaten einer deutschen Krankenversicherung veröffentlicht (<https://doi.org/10.1111/joim.20006>). Ausgewertet wurden die Daten von über 570.000 Patientinnen und Patienten, denen seit 2012 bis 2020 Gerinnungshemmer (DOAKs und Phenprocoumon) erstmals verschrieben wurden. Ist Phenprocoumon besser als sein Ruf? Ja, denn es konnten keine Vorteile der DOAKs gegenüber Vitamin-K-Antagonisten nachgewiesen werden.

Christian Schaefer ●



## Leben mit Vitamin-K-Antagonisten

# Warum nimmt die Cumarin-Wochendosis mit zunehmendem Alter ab?

Etwa 850.000 Menschen in Deutschland nehmen regelmäßig aus unterschiedlichen Gründen Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin, Acenocoumarol) ein. In der Schweiz ca. 50.000 und in Österreich ca. 100.000 Personen. Zunehmend werden auch bei etlichen Indikationen die sog. „Neuen- oder Direkten Oralen Antikoagulantien“ (NOAK, DOAK) eingesetzt. Der Anteil der Patienten, welche Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, wird somit zwar etwas kleiner, aber viele betroffene Menschen handeln aus Gewohnheit oder dürfen aus medizinischen Gründen nicht darauf verzichten. Selbst in der Ärzteschaft wird sinnvollerweise, wenn auch in abnehmender Tendenz, eine erforderliche orale Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten und den damit notwendigerweise verbundenen Testungen der INR (International Normalized Ratio) durchgeführt.

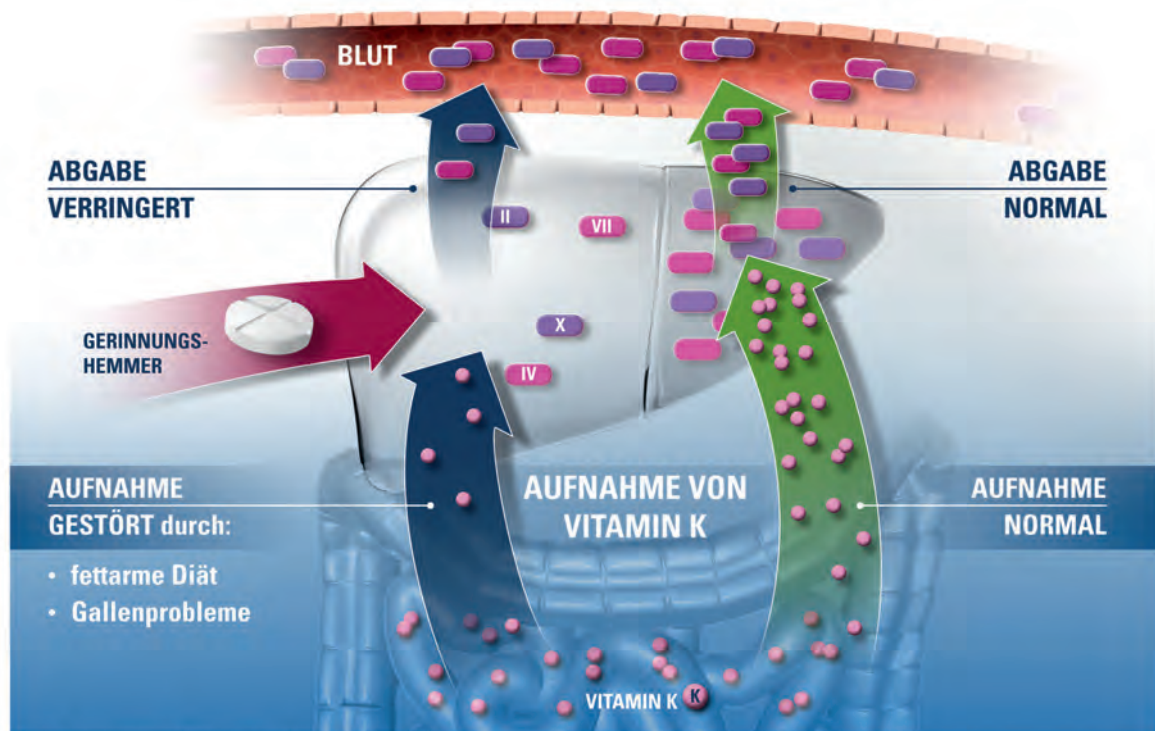
Etliche Menschen, die z. B. Vitamin-K-Antagonisten bereits über viele Jahre oder gar Jahrzehnte eingenommen haben, werden festgestellt haben, dass ihre Wochendosis des Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Marcumar®, Falithrom®, Marcoumar®) sich kontinuierlich verringert hat, um eine INR im festgelegten therapeutischen Bereich zu erreichen. Manche Menschen berichten über eine Abnahme der Wochendosis von bis zu 30% der ursprünglich festgelegten Wochendosis.



Dr. med. Egbert Schaefer

### Pharmakologische/Ernährungsgründe

Vitamin K ist für die Aktivierung verschiedener primär inaktiver Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X, Protein S und -C) in der Leber essentiell. Phenprocoumon hemmt diesen Aktivierungsprozess dosisabhängig. Hierdurch wird verständlich, dass ein Überangebot von Vitamin K



Einfluss von Vitamin K auf die Bildung der Gerinnungsfaktoren



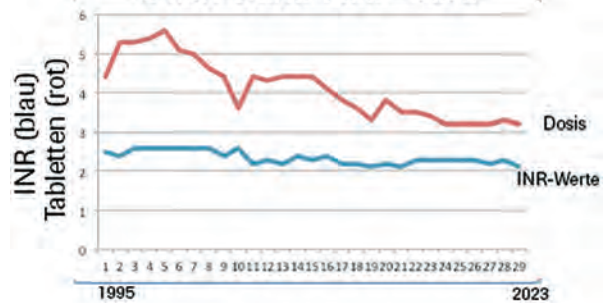
zur Bildung eines Überangebotes aktivierter Gerinnungsfaktoren, und ein Überangebot von hemmendem Phenprocoumon zur Abnahme desselben führt. Dieser Umstand zeigt die Wichtigkeit einer möglichst konstanten Vitamin-K-Zufuhr über Lebensmittel mit Vermeidung exzessiver Dosischwankungen. **Bei einer ausgewogenen Ernährung ist der Einfluss von Vitamin K, das über die Nahrung aufgenommen wird, gering. Ein weiterer Vorteil des regelmäßigen Verzehrs von Obst und Gemüse: sie stabilisieren die INR-Werte.**

### Was macht mein Körper mit Phenprocoumon? (Pharmakokinetik)

Es gibt weitere Erklärungen für die Notwendigkeit einer Phenprocoumon-Dosisverminderung aus verschiedenen Bereichen, die allerdings alle einzeln oder gemeinsam eine Änderung der Pharmakokinetik der VKA bewirken können. Unter der Voraussetzung einer absolut konstanten Einnahme von in ihrer Zusammensetzung identischen VKA-Tabletten muss von einer Änderung eines oder mehrerer Schritte im Gesamtprozess der Verarbeitung des Pharmakons (*Wirkstoff*) im Körper ausgegangen werden; dieses sowohl bzgl. der initialen Metabolisierung (Verstoffwechslung) als auch der Elimination. Insbesondere die altersabhängig abnehmende Metabolisierung durch Abnahme der Kapazität der Cytochrom P-450-Enzyme und des Transportproteins P-gp führen zu einer verminderten Metabolisierung des Pharmakons, damit zur Verminderung des inaktivierten Pharmakon-Anteils, gleichbedeutend zu einem Anstieg des wirksamen Pharmakon-Anteils mit der Folge des erhöhten Blutungsrisikos.

Ein kleiner Anteil (ca. 15%) des aktiven Pharmakons wird unverändert im Urin ausgeschieden. Das bedingt einen Anstieg des Medikamentspiegels bei altersbedingter Abnahme der Nierenfunktion und manifester Niereninsuffizienz. Diesen Umständen kann als Folge nur mit einer kontrollierten Dosisverminderung des VKA-Medikamentes begegnet werden. Bei den aufgeführten pharmakokinetischen Verhältnissen dürfte es sich um die Hauptursachen für die Notwendigkeit handeln, im Alter die mittlere Phenprocoumon-Wochendosis zu reduzieren.

### Wochendosis Phenprocoumon 1995 – 2023 Ø INR-Werte 1995 – 2023



Anhand meiner gespeicherten Dosierungsdaten lässt sich unschwer erkennen, dass sich die Wochendosis im Laufe der Jahre leicht reduziert hat. Die durchschnittlichen INR-Werte habe ich bewusst von 2,5 auf 2,2 (AKE) reduziert. Damit habe ich eine bessere Stabilität der INR-Werte erreicht. Fast alle INR-Werte lagen im therapeutischen Bereich. CS ●

### Zusatzmedikation/Pharmakodynamik:

Neben der altersabhängig abnehmenden Metabolisierung bzw. Elimination des Phenprocoumons führen natürlich auch andere Faktoren zu einer Abnahme der Cytochrom P-450-Kapazität. Dieses z. B. durch partielle Hemmung im Rahmen der mit zunehmendem Alter häufigen Zunahme der Medikationen bis hin zur Polypharmazie bei Behandlungsnotwendigkeit von Multimorbidität (*Antibiotika, Antimykotika, Calciumantagonisten, Lipidsenker, Allopurinol, NSAR u.v.m.*) und häufig zusätzliche Eigenmedikationen mit z. B. Kräuterextrakten und Ähnliches. Leider kann auch nicht in jedem Falle davon ausgegangen werden, dass die Zusammensetzung des VKA-Medikamentes über die Zeit immer absolut konstant identisch ist. Nicht nur ist die Zusammensetzung der Tabletten bei verschiedenen Herstellern unterschiedlich, auch innerhalb einer Produktionsstätte kommt es gelegentlich zu geringen Änderungen der Zusammensetzung mit Auswirkungen auf die Pharmakodynamik (Wirkung von Arzneistoffen). Pharmakodynamische Veränderungen können selbst durch minimale Änderungen der Tablettenzusammensetzung bzw. Molekülstruktur zu einer verstärkten OAK (orale Antikoagulation) mit Notwendigkeit einer Dosisreduzierung führen. **Dieses begründet die unbedingte Empfehlung, die OAK in der Einstellungsphase und**

**anschließend so lange wie möglich mit dem identischen VKA-Produkt aufrecht zu halten.**

Diese Empfehlung bezieht sich speziell und besonders auch auf Situationen mit Bevorratungsbedarf (z. B. Urlaub, Krankenhaus-Aufenthalt etc.).

**Körperliche Aktivität:**

In einzelnen Studien ist belegt, dass auch körperliche Aktivität über eine dadurch vermehrt induzierte Kapazität der Cytochrom P-450-Enzyme eine größere VKA-Medikamentendosis zur Erreichung der gewünschten INR erforderlich macht. Eine Dosisanpassung/-verminderung der VKA-Medikation ist im Umkehrschluss dadurch bei im Alter abnehmender körperlicher Aktivität erklärbar. Aus dem Gesagten ist erkennbar, dass bei der Vielzahl der Faktoren, die zu einer individuellen Dosisfindung zur Erreichung und Aufrechterhaltung des gewünschten INR führen, weder eine für alle gültige und zuverlässige mathematische Formel errechenbar ist, noch eine individuelle Vorhersage zur vermutlich erforderlichen OAK-Dosis bzw. altersabhängigen Dosisverminderung trotz vieler diesbezüglicher Untersuchungen möglich ist. Es bleibt bei der Empfehlung zur vorsichtigen OAK-Aufdosierung und -Dosisänderungen unter INR-Kontrolle, letzteres insbesondere vermehrt unter sich verändernden Lebensbedingungen.

*(Literatur beim Verfasser)*

Dr. med. Egbert Schaefer, Arzt f. Innere Medizin, Bennigser Weg 5, 31832 Springe

Anlässlich des 2. Herzklappen-Symposiums am 27.9.2024 in Wien trafen sich nach langer Zeit Vertreter der „INR-Austria“, „Meine Herzklappe“ und „Die-Herzklappe“. Wie immer ging es dabei um die Frage, wie können wir Patientinnen und Patienten mit Herzklappenersatz und der notwendigen Gerinnungshemmung noch besser informieren. Die



vielen Aktivitäten der letzten Jahre der Patientenorganisationen in Deutschland, Österreich und der Schweiz zeigten großes Interesse bei den Betroffenen. Dieser Weg soll weiter beschritten werden. So das gemeinsame Ziel.



**INR-Austria hat gewählt**

Am 13.09.2024 fand turnusgemäß die Generalversammlung der „INR-Austria“ im Seminarzentrum des Krankenhauses „Barmherzige Brüder“ in Linz statt. Die anschließende Neuwahl bestätigte Rupert Hofer als Vereins-Obmann, seine Stellvertreterin ist auch weiterhin Ulrike Walchshofer, die Agenden von Schriftführer und Kassier werden ebenfalls wie bisher fortgeführt. Neu im Vorstand ist mit Katja Teichert eine Vertreterin des Vereins „Meine Herzklappe“, Wien ([www.meineherzklappe.at](http://www.meineherzklappe.at)).

**Impressum**

**Herausgeber:** Arbeitskreis Gerinnungs- und Herzklappen-Patienten, Hülsenbergweg 43, D-40885 Ratingen

**Redaktion:** Christian Schaefer

**Redaktionsassistentz:** Christiane Schaefer

**Titelbild:** Christian Schaefer: Wesermündung

**Forum:** [www.die-herzklappe.de](http://www.die-herzklappe.de)

**Wissenschaftlicher Beirat:**

Prof. Dr. Dr. med. Michael Nagler, Bern/Schweiz;

Prof. Dr. med. Jürgen Ringwald, Lütjensee;

Dr. med. Hannelore Rott, Duisburg;

PD Dr. med. Christoph Sucker, Berlin;

Prof. Dr. Dr. med. Walter Wuillemin, Luzern/Schweiz.

**In Zusammenarbeit mit:** Initiative Herzklappe, Berlin; INR-Austria, Österreich, INRswiss, Schweiz.

**Erscheinungsweise:** 2024: zweimal jährlich.

Die Verbreitung von Texten und Abbildungen darf, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Roche Diagnostics Deutschland GmbH erfolgen. Die Redaktion veröffentlicht nur anonym. Sie behält sich vor, Leserbriefe zu ändern und zu kürzen. Mit freundlicher Unterstützung von Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim.

©2024 Roche Diagnostics Deutschland GmbH