

Jahrgang 15	Nr. 8	28. April 1993
Orale Antikoagulation mit Warfarin (P. Marko, H. Flückiger)..... 29		
Die Beschränkung auf ein einziges orales Antikoagulans würde die Antikoagulantientherapie vereinfachen und der behandelnde Arzt könnte mit diesem Medikament eine grössere praktische Erfahrung sammeln. Für die Wahl von Warfarin spricht vor allem, dass es weltweit am meisten verwendet wird und die am besten untersuchte Substanz ist.		
Auf die richtige Dosis kommt es an (E. Gysling)..... 31		

Übersicht

Orale Antikoagulation mit Warfarin

P. Marko und H. Flückiger

Manuskript durchgesehen von A. Beck, B. Lämmle und G.F. Riedler

Die orale Antikoagulation ist eine anspruchsvolle Therapie mit schmaler therapeutischer Breite. Eine Vereinheitlichung dieser Therapie begünstigt die gute Einstellung der Antikoagulation. Mit der Einführung der «International Normalized Ratio» (INR) wurden bereits die verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick) vereinheitlicht. Der nächste sinnvolle Schritt in diese Richtung wäre, sich auf ein einziges Antikoagulans zu beschränken.

In der Schweiz gibt es heute noch zwei verschiedene orale Antikoagulantien: *Acenocoumarol* (Sintrom®) und *Phenprocoumon* (Marcoumar®). Üblicherweise wird *Acenocoumarol* zur Kurzzeit-Antikoagulation verwendet (z.B. nach Operationen), *Phenprocoumon* wird meistens zur Langzeit-Antikoagulation eingesetzt. *Warfarin*, das weltweit am häufigsten eingesetzte Antikoagulans, ist in der Schweiz nicht erhältlich.

Coumarinderivate

Die Coumarinderivate sind Vitamin-K-Antagonisten. Sie hemmen die Bildung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber. Ihre Wirkung wird erst messbar, wenn diese Faktoren genügend gehemmt sind. Das Einsetzen der gewünschten gerinnungshemmenden Wirkung wird vor allem durch den physiolo-

gischen «Turn-over» und damit durch die *Halbwertszeit der Gerinnungsproteine* bestimmt. Eine erste gerinnungshemmende Wirkung wird bereits innerhalb von 24 Stunden beobachtet. Sie beruht hauptsächlich auf der Hemmung des Faktors VII, der eine Halbwertszeit von etwa 6 Stunden hat. Die maximale Wirkung wird jedoch wegen der längeren Plasmahalbwertszeit der Faktoren II, IX und X erst nach 3 bis 4 Tagen erreicht.^{1,2}

Acenocoumarol, *Phenprocoumon* und *Warfarin* haben eine sehr ähnliche chemische Struktur. Diese drei Substanzen unterscheiden sich hauptsächlich in der Pharmakokinetik. Am besten untersucht ist *Warfarin*.

Warfarin

Warfarin ist ein Razemat. Es besteht zu etwa gleichen Teilen aus der rechts- und der linksdrehenden Form, wobei die linksdrehende Form eine etwa 5mal stärkere gerinnungshemmende Aktivität aufweist als die rechtsdrehende Form. Nach oraler Verabreichung wird *Warfarin* vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 90 Minuten erreicht. *Warfarin* wird durch das Zytochrom P450-System in der Leber metabolisiert. Die rechtsdrehende Form wird vor allem zu *Warfarin-Alkoholen* abgebaut und über den Urin ausgeschieden; die linksdrehende Form wird dagegen nach Oxidation überwiegend über Galle und Stuhl ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von *Warfarin* beträgt 36 bis 42 Stunden.¹

Acenocoumarol

Acenocoumarol ist wie *Warfarin* ein Razemat. Seine Halbwertszeit beträgt 8 bis 24 Stunden. Es wird grösstenteils in der Leber metabolisiert und über Urin und Stuhl ausgeschieden.

Phenprocoumon

Auch *Phenprocoumon* ist ein Razemat. Mit einer Halbwertszeit von etwa 150 Stunden (interindividuelle Streu-

ung 80 bis 270 Stunden!) ist es ein typischer Vertreter der langwirkenden Coumarinderivate. Die lange Halbwertszeit verdankt es seiner hohen Lipidlöslichkeit. Die Ausscheidung von Phenprocoumon erfolgt nach Glukuronidierung in der Leber über Urin und Stuhl.

Der wichtigste Unterschied zwischen diesen drei Antikoagulantien ist die *unterschiedlich lange Halbwertszeit*. Klinisch zeigt sich dies vor allem in der *unterschiedlich lang anhaltenden gerinnungshemmenden Wirkung nach dem Absetzen* der Behandlung: Bei Acenocoumarol normalisiert sich die verzögerte Blutgerinnungszeit innerhalb von 3 bis 5 Tagen, bei Warfarin nach 4 bis 6 Tagen und bei Phenprocoumon dauert dies 7 bis 14 Tage. Die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt ist hingegen – wie bereits erwähnt – kaum abhängig von der Halbwertszeit des verwendeten oralen Antikoagulans. Vielmehr wird sie durch die Kinetik der beeinflussten Gerinnungsfaktoren bestimmt.² Für alle Coumarinderivate gilt, dass verschiedene Personen auf eine bestimmte Dosis Antikoagulans sehr unterschiedlich ansprechen. Die Ursachen dafür sind beispielsweise eine unterschiedliche Rezeptoraffinität, der Vitamin-K-Status, die Leberfunktion oder gleichzeitig verabreichte andere Medikamente.³

Klinische Studien

Bei einer Antikoagulantientherapie gilt es, eine möglichst gleichbleibend gute Gerinnungshemmung bei einem Minimum an Komplikationen zu erreichen. Es ist nicht klar, ob sich die verschiedenen Coumarinderivate diesbezüglich wesentlich unterscheiden.

In einer älteren Studie bei etwa 250 Personen mit Myokardinfarkt oder Angina pectoris wurde die orale Antikoagulation mit Acenocoumarol bzw. Phenprocoumon während durchschnittlich fast drei Jahren überprüft und verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass sich mit Phenprocoumon die Thromboplastinzeiten etwas konstanter einstellen liessen als mit Acenocoumarol. Bezüglich Morbidität, Mortalität und Blutungskomplikationen zeigten sich hingegen keine Unterschiede.⁴

In einer neueren Schweizer Praxisstudie wurde die Qualität der oralen Antikoagulation bei den 25 teilnehmenden Ärzten während eines Jahres überprüft. Die meisten Ärzte verwendeten beide Antikoagulantien. 538 Patienten standen insgesamt unter dieser Therapie. Es handelte sich mehrheitlich um polymorbide Patienten, die mehrere Indikationen zur Antikoagulation auf sich vereinten. Ungefähr je die Hälfte wurde mit Acenocoumarol bzw. Phenprocoumon antikoaguliert. Die Antikoagulations-Einstellung wurde insgesamt als gut beurteilt: Die Thromboplastinzeiten lagen in über 70% im gewünschten und in 90% im therapeutischen Bereich. Unterschiede in der Qualität der Antikoagulations-Einstellung zwischen Acenocoumarol und Phenprocoumon fanden sich keine. Gründe für eine schlechte Einstellung waren nach Beurteilung des verordnenden Arztes in 43% arztbedingt (93% davon wegen ungenügender Dosisanpassung!) und in 31% patientenbedingt.⁵ Vergleichsstudien mit Warfarin scheinen keine gemacht worden zu sein.

Vor- und Nachteile der verschiedenen langen Halbwertszeit

Zu einer Zeit, als noch keine Antagonisten der oralen Antikoagulantien zur Verfügung standen, war es sinnvoll, mit kurzwirkenden Substanzen zu behandeln. Bei Blutungskomplikationen konnte dann so rasch wie möglich eine spontane Normalisierung der Blutgerinnung erreicht werden. Da aber heute mit Vitamin K1 ein wirksamer Antagonist zur Verfügung steht und zusätzlich Prothrombinkonzentrate erhältlich sind, hat dieser Vorteil an Bedeutung verloren. Die relativ kurze Halbwertszeit von Acenocoumarol hat eher einen Nachteil, indem eine gleichmässige Hemmung der Gerinnungsfaktoren mit kurzer Halbwertszeit (z.B. Faktor VII mit 6 Stunden) nicht ideal gewährleistet ist.²

Umstritten ist, ob nach dem Absetzen einer Langzeit-Antikoagulation ein klinisch relevantes «Rebound-Phänomen» auftritt. Im Labor ist zwar nach Absetzen der Antikoagulation ein «Überschiessen» der Gerinnung nachweisbar, doch sind die Resultate klinischer Studien widersprüchlich. Bei Risikopatienten – dazu gehören z.B. Personen mit Status nach Herzinfarkt oder mit Angina pectoris-Symptomen unter der Antikoagulation – scheint dieses Phänomen jedoch klinisch manifest zu werden. Es zeigt sich z.B. als akutes Infarktrezidiv oder als akute Verschlechterung einer stabilen Angina pectoris nach Absetzen der Langzeit-Antikoagulation. Bei Antikoagulantien mit langer Halbwertszeit wäre ein solches «Rebound-Phänomen» nach Behandlungsabschluss weniger häufig zu erwarten.⁶

Plädoyer für Warfarin

Obwohl die in der Schweiz durchgeführte Studie⁵ keine Unterschiede in der Qualität der Antikoagulations-Einstellung mit Acenocoumarol oder Phenprocoumon zeigt, würden wir es begrüßen, wenn Warfarin in der Schweiz eingeführt und wenn die Antikoagulation generell mit Warfarin durchgeführt würde.

Für die *Wahl von Warfarin* spricht insbesondere, dass es weltweit am meisten verwendet wird und die *am besten untersuchte* gerinnungshemmende Substanz ist. Dies ist auch der Grund, weshalb für Warfarin viel zuverlässigere Daten (z.B. zu Interaktionen mit anderen Medikamenten oder zu Studien mit niedriger Dosierung) vorliegen. Ausserdem würde die Einführung von Warfarin den wissenschaftlichen Informationsaustausch zwischen der Schweiz und dem Ausland auf dem Gebiet der Antikoagulation wesentlich erleichtern.

Grundsätzlich würde die Beschränkung auf ein einziges Antikoagulans diese Therapie vereinheitlichen und vereinfachen. Ärztinnen und Ärzte könnten mit dem verwendeten Mittel eine grössere praktische Erfahrung sammeln. Die bessere Vertrautheit mit den Eigenschaften des Antikoagulans wiederum würde die gute Einstellung der Antikoagulation begünstigen. Bei einem Wechsel des behandelnden Arztes (z.B. nach Hospitalisation) könnten ausserdem keine Unklarheiten in bezug auf das verwendete Präparat auftreten.

Erfreulich wäre die Vereinheitlichung zudem für alle in der Schweiz antikoagulierten Personen, die sich berufs- oder ferienhalber im Ausland aufhalten. Bei Problemen mit der Antikoagulation könnten sie dann an Ort und Stelle kompetent betreut werden.

Ein weiterer Vorteil von Warfarin ist, dass es allenfalls auch parenteral verwendet werden kann.

Die Einführung von Warfarin in der Schweiz sollte keine Probleme verursachen. Es ist z.B. vorstellbar, dass die beiden Firmen, die Phenprocoumon und Acenocoumarol vertreiben, auf Warfarin wechseln. Dieses Medikament steht längst nicht mehr unter Patentschutz.

Literatur

- 1 Hirsh J. N Engl J Med 1991; 324: 1865-75
- 2 Jaenecke J. Antikoagulanzen- und Fibrinolysetherapie. 1991; Stuttgart, Thieme: 28-32
- 3 Beckenridge A. Sem Hematol 1978; 15: 19-26
- 4 Fekkes N et al. Acta Med Scand 1971; 190: 535-40
- 5 Marko P et al. Schweiz Med Wochenschr 1992; 122: 732-41
- 6 Beer J, Schlup P. Schweiz Med Wochenschr 1986; 116: 429-31

ceterum censeo

Auf die richtige Dosis kommt es an

Nur an der Dosis liegt es, dass tödliches Rattengift zu einem lebenserhaltenden Heilmittel wird. Die Bedeutung der Dosis erscheint uns allen am Beispiel der oralen Antikoagulantien so einleuchtend und offensichtlich. Denken wir aber bei anderen Medikamenten genug an die *richtige* Dosis? Ich möchte in den folgenden Abschnitten daran erinnern, wie wichtig es ist, die richtige Dosis zu wählen und wie schwierig es sein kann, gleichwertige Dosen verschiedener, aber ähnlicher Medikamente festzulegen.

Zu hohe Dosen

An sich ist es nicht verwunderlich, dass wir alle zum Glauben neigen, *mehr* von einer guten Sache sei *besser*. So erklärt sich unsere Tendenz zur Überdosierung. Zu unserer Verteidigung lässt sich allerdings anmerken, dass in der Geschichte eines Arzneimittels sehr häufig zuerst hohe Dosen empfohlen werden und schlechte Erfahrungen manchmal erst nach vielen Jahren zur Dosisreduktion führen. Es ist eben alles andere als einfach, die Bilanz aus erwünschten und unerwünschten Wirkungen zu ziehen. In diesem Zusammenhang ist gerade das Beispiel der *Antikoagulation* recht instruktiv: Während Jahren glaubte man, nur eine intensive Antikoagulation sei wirksam (In-

ternational Normalized Ratio [INR] 3,0 bis 5,0 bzw. Quick 15-25%). Heute wird für wichtige Indikationen – z.B. das chronische Vorhofflimmern – eine weniger intensive Antikoagulation (INR 1,5 bis 2,5 bzw. Quick 40-50%) propagiert.¹

Stark verändert haben sich auch die Dosisempfehlungen für die *kaliuretischen Diuretika* (Thiazide und Verwandte). Im Laufe der achtziger Jahre hat man erkannt, dass diese Diuretika bei *einzelnen* Personen zu einem erhöhten Risiko von gefährlichen kardialen Arrhythmien führen. Es geht in erster Linie um diejenigen Patienten, die unter Thiaziden eine ausgeprägte Hypokaliämie (und allenfalls weitere metabolische Probleme) entwickeln.² Eine Hypokaliämie tritt aber unter hohen Dosen viel häufiger auf. Gleichzeitig hat man auch festgestellt, dass sich die erwünschte (antihypertensive, diuretische) Wirkung schon mit kleineren Dosen erreichen lässt. So wurde noch vor wenigen Jahren empfohlen, die Tagesdosis von Chlortalidon (Hygroton®) im Bereich von 25 bis 100 mg zu wählen. Heute ist die Empfehlung deutlich nach unten korrigiert: bei einer arteriellen Hypertonie werden Tagesdosen zwischen 6,25 und 25 mg als optimal bezeichnet.³

Damit wir ein Medikament richtig dosieren können, müssen wir seine wichtigsten *kinetischen Eigenschaften* kennen. Klinisch relevant ist insbesondere die Wirkungs-Halbwertszeit, die in der Regel gleich lang oder länger (manchmal viel länger) als die Plasma-Halbwertszeit ist. Aber auch hier ist der «offiziellen» Information gegenüber Misstrauen angezeigt. Daten, die nur gerade eine Einzeldosis betreffen, sind in vielen Fällen nicht repräsentativ für eine langfristige Verabreichung. Wie oft mussten doch deshalb Angaben über Halbwertszeiten nach oben korrigiert werden!

So werden zum Beispiel für *Amiodaron* (Cordarone®) im Laufe der Jahre immer längere Plasmahalbwertszeiten angegeben. Zurzeit liegt dieser Wert für eine Amiodaron-Einzeldosis bei 25 Tagen, für chronische Verabreichung jedoch bei durchschnittlich 52 Tagen (mit einem Streubreit zwischen 14 und 107 Tagen)! Entsprechend wurde Amiodaron lange Zeit viel zu hoch dosiert. Erst in neuerer Zeit hat man gelernt, dieses Arzneimittel so einzusetzen, dass es seine antiarrhythmische Aktivität entfalten kann, ohne obligat zu schwerwiegenden Nebenwirkungen zu führen. Nach heutigen Erkenntnissen liegt die Erhaltungsdosis für Amiodaron meistens näher bei 100 als bei 200 mg/Tag.⁴

Phenylbutazon (Butazolidin® u.a.) ist eine heute weitgehend obsoleete Substanz, bei der die Möglichkeit einer konsequenten Dosisreduktion zur Verbesserung des Nutzen/Schaden-Verhältnisses gar nie ernsthaft ausgelotet wurde. Während Jahren wurde das Medikament so angewandt, als ob es eine verhältnismässig kurze Halbwertszeit hätte. Die Dosisempfehlung in einem Therapie-Lehrbuch des Jahres 1978 lautet: «200 bis 600 mg/Tag, über den Tag verteilt mit den Mahlzeiten; Dauerbehandlung (sic!) mit Dosen bis 400 mg/Tag». Dabei beträgt die Plasmahalbwertszeit von Phenylbutazon rund drei Tage. Kein Wunder, dass es so zu katastrophalen Nebenwirkungen kam.

Denkbar wäre aber durchaus, dass *kleine* Phenylbutazon-Dosen (vielleicht 50 oder 100 mg/Tag) kaum mehr Nebenwirkungen als andere Antirheumatika mit langer Wirkungsdauer verursachen würden. Offenbar fehlt aber das Interesse, einen «Wiederbelebungsversuch» für ein so preisgünstiges Medikament wie Phenylbutazon durchzuführen.

An der Pharmakokinetik liegt es auch, dass *alte Leute* oft zu hohe Dosen erhalten. Eine Abnahme der Nierenfunktion ist klinisch nicht immer offensichtlich, beeinflusst aber unter Umständen das Schicksal eines Medikamentes beträchtlich. *Digoxin*, das über die Nieren ausgeschieden wird, muss deshalb im Alter unbedingt niedriger dosiert werden als bei jungen Leuten.

Dass aber auch die Jugend von einer Dosisenkung profitieren kann, ergibt sich aus der Geschichte der *oralen Kontrazeptiva*. Wie in den anderen Beispielen zeigt es sich, dass unsere Tendenz, ein erwünschtes Behandlungsziel möglichst zuverlässig zu erreichen, uns zu unnötig hohen Dosen verleitet. Dabei ist mit den heute empfohlenen niedrig dosierten Kontrazeptiva das Schwangerschaftsrisiko nicht nennenswert höher, die Gefahr von Nebenwirkungen aber deutlich geringer als mit den «alten», hoch dosierten Präparaten.

Welche Dosen wirken gleich?

Wenn es also schwierig ist, die beste Dosis *eines* Medikamentes zu finden, so ist es noch viel schwieriger anzugeben, welche Dosen *zweier* ähnlicher Pharmaka die gleiche Wirkung auslösen. Es gibt ja heute kaum mehr Medikamente, die einzig in ihrer Art wären. Im Gegenteil: die meisten Medikamentengruppen zählen so viele Einzelsubstanzen mit ähnlichen Eigenschaften, dass es uns Mühe macht, die Übersicht zu wahren. Um die verschiedenen Substanzen adäquat beurteilen zu können, ist es jedoch sehr wichtig, dass einigermaßen äquipotente Dosen bestimmt werden. Dabei darf man sich nicht allein auf Arbeiten aus dem Labor verlassen, sondern benötigt auch *klinische Vergleichsstudien*.

Äquipotente Dosen sind uns unter anderem nützlich, wenn ein Medikament wegen Nebenwirkungen durch ein anderes ersetzt werden soll. Ganz allgemein schafft die Kenntnis von äquipotenten Dosen die Grundlage für jede Art von Vergleich, nicht zuletzt für einen Kostenvergleich. Man sollte meinen, beispielsweise Vergleiche von Antihypertensiva ergäben recht eindeutige Daten, da sich die blutdrucksenkende Wirkung gut in Zahlen fassen lässt. Ein aktuelles Beispiel zeigt jedoch, dass dies doch nicht immer der Fall ist: Die Herstellerin von *Amlodipin* (Norvasc®) schätzt, dass 5 mg Amlodipin etwa 40 mg Nifedipin (Adalat® u.a.) oder 20 mg Nitrendipin (Baypress®) entsprechen und leitet davon auch einen entsprechend hohen Preis ihres Kalziumantagonisten ab. Tatsächlich liegen Studien vor, die diesen Standpunkt stützen.^{5,6} Die Mehrheit der bisher publizierten Studien hat aber ergeben, dass *im Durchschnitt* eine etwas höhere Amlodipin-Dosis (zwischen 7 und 9 mg/Tag) benötigt wird, um eine gute Blutdrucksenkung zu erreichen. Eine kürzlich veröffentlichte

Studie hat gezeigt, dass identische Dosen von Amlodipin und Felodipin (Munobal®, Plendil®) ungefähr die gleiche blutdrucksenkende Wirkung ausüben. Mit 5 mg/Tag des einen oder des anderen Arzneimittels wurde der Blutdruck bei 50 bis 60% der Behandelten normalisiert. Auch die Verträglichkeit der beiden Substanzen war praktisch gleich.⁷ Felodipin kostet aber nur etwas mehr als die Hälfte von Amlodipin!

Die praktische Bedeutung einer richtigen Einschätzung von äquipotenten Dosen darf daher nicht unterschätzt werden. Es ist normal, dass die Herstellerfirmen diejenigen Studien in den Vordergrund rücken, die ihrem neuen Präparat eine *vergleichsweise hohe Wirksamkeit* attestieren und damit einen höheren Preis begründen. Die kritische Prüfung von Äquivalenzen ist somit eine wichtige Aufgabe der Behörden und unabhängiger Informationsquellen. Dabei ist zu beachten, dass es praktisch nie möglich ist, *exakte* Äquivalenzen anzugeben. Um dies zu realisieren, wären ausserordentlich grosse Dosisfindungsstudien notwendig. Dass wir im übrigen statt der experimentell gefundenen «idealen» Durchschnittsdosis (z.B. 7,8 mg) eine gerundete Dosis (z.B. 10 mg) verschreiben müssen, darf nicht kritisiert werden. Solange man Arzneimittel nicht für jedes einzelne Individuum konfektionieren kann, sind *annähernd* richtige Dosen durchaus akzeptabel. Es ist jedoch nützlich, sich gelegentlich in Erinnerung zu rufen, dass wir auch hier mit Kompromissen leben.

Etzel Gysling

- 1 Hirsh J. N Engl J Med 1991; 324: 1865-75
- 2 Siegel D et al. JAMA 1992; 267: 1083-9
- 3 Weidmann P, Ferrari P. Schweiz Rundsch Med Prax 1992; 81: 188-98
- 4 Gosselink AT et al. JAMA 1992; 267: 3289-93
- 5 Terrachini V et al. Clin Ter 1992; 140: 383-9
- 6 Waeber B et al. Cardiology 1992; 80 (Suppl 1): 46-53
- 7 Koenig W et al. Drug Invest 1993; 5: 200-5

Mitarbeiter dieser Ausgabe

Dr. P. Marko, Bahnhofstr. 63, CH-8590 Romanshorn
Dr. H. Flückiger, Lindenstr.7, CH-3550 Langnau im Emmental
Prof. Dr. E.A. Beck, Via Beltrama 7-A, CH-6900 Lugano
Prof. Dr. B. Lämmle, Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, CH-3010 Bern
Dr. G.F. Riedler, Medizinische Klinik, Kantonsspital Luzern, CH-6000 Luzern 16

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion:
Marianne Beutler, Nicole Gallmann, Peter Ritzmann, Katharina Tobler
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studenten Fr. 46.-),
Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18
© 1993 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.