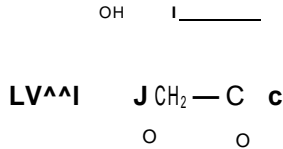


Warfarin

Synonym:

3-(a-Phenyl-β-acetylethyl)-4-hydroxycumarin

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

farblose Kristalle; geruchlos;

Dampfdruck (in mbar bei 21,5 °C) $9 \cdot 10^{-2}$;

Löslichkeit (in g/100 ml bei 20 °C) Wasser: 0,0017

Aceton: 6,5

Benzol: 0,30

Chloroform: 5,6

Cyclohexan: sehr wenig löslich

Ether: sehr wenig löslich

Dioxan: 10,0

Vorkommen:

Abi-Rattentod-auslegefertig (0,024 %); Kombiniert mit: Pindon (0,024 %);

Abi-Rattentod-Streupulver (0,08 %);

Aratex-Fertigköder (0,025 %);

Actosin P (0,6 %); Kombiniert mit: Pindon (0,15 %);

Bargum Rattenkiller (0,05 %);

Bargum Rattenkiller, Streupulver (0,8 %);

Bertram Cumarin 2000 (0,75 %);

Brand Purina Rattengift (0,04 %);

Contrax-cuma (0,625 %);

Contrax-fit (0,05 %);

Contrax-fit bloc (0,036 %);

Contrax-flüssig (1,0 %);

Cumarax Fertigköder (0,04 %);

Cumarax Köder- und Streumittel (0,75 %);

Cumarax Rattenring (0,04 %);

Curattin Granulat (0,035 %);

Curattin Haftstreupulver (0,7 %);

Cypon-Cumarin (1,0 %);

Cypon-Fertigköder (0,02 %);

Detia Fraß-Ratron (Flockenfertigköder) (0,1 %);

Detia Fraß-Ratron (Körnerfertigköder) (0,2 %);

Detia Ratron-Frisch-Köder (0,025 %);

Detia Mäuseköder (0,025 %);

Detia Ratron (0,75 %);

Epyrin F Fertigköder (0,05 %);
 Fertigköder Epyrin-Mais (0,1 %);
 Frankol-Rattenköder (0,08 %);
 Frunax Granulat (0,08 %);
 GEO Ratten- und Mäusefrei (0,05 %);
 Glitz-Cumarin Fertigköder (0,033 %);
 Haftstreupulver Epyrin (0,7 %);
 I. T. Wühlmausfertigköder (0,13 %);
 Marnis Ratten- und Mäuseköder (0,08 %);
 Mäuraku (0,6 %);
 Merz-Cumarin-Fertigköder (0,08 %);
 Mortalin-Warfarin-Fertigköder (0,075 %);
 Mortalin-Warfarin-Streupulver (0,5 %);
 Nagertod Fertigköder (0,04 %);
 Quiritox (0,13 %);
 Rakampf-Spezial-Frischköder (0,1 %);
 Rattenex (0,5 %);
 Rattenriegel KNAX (0,1 %);
 Rattenstreupulver Neu „Schacht“ (0,75 %);
 Rattensucht (0,16 %); Kombiniert mit: Pindon (0,04 %);
 Rattentod (0,8 %);
 Ratten- und Mäusetöter W 67 Fertigköder (0,75 %);
 Rattex (0,625 %);
 Rattex Cuma (0,5 %);
 Rattomix-Fertigköder (0,0375 %);
 recozid Mäusetod Fertigköder (0,1 %);
 recozid Rattentod Fertigköder (0,1 %);
 recozid Rattentod Fertigköder (Flockenfertigköder) (0,1 %);
 recozid Rattentod Frischköder (0,05 %);
 Rinal-Mäuseköder (0,025 %);
 Rinal Nagetierköder (0,05 %);
 Rinal Nagetierköder (0,05 %);
 RTK Mäuraku (0,6 %);
 Sorex (0,75 %);
 Sorex-Rot (0,056 %);
 Suga „Streupulver“ (0,8 %);
 Suga Rattenköder (0,08 %);
 terrasan-Rattentod (0,05 %);
 Tetan Rattenköder (0,08 %);
 Tox-Vetyl „Fertigköder“ (0,06 %); Kombiniert mit: Sulfachinoxalin (0,02 %);
 Tox-Vetyl „Streupulver“ (0,6 %); Kombiniert mit: Sulfachinoxalin (0,2 %);
 Turagil Pulver (0,5 %);
 Vigor-Kill-Rat-Fertigköder (0,04 %); Kombiniert mit: Pindon (0,01 %);
 USA: Conmadin, Panwarfin

Verwendung:

Rodentizid

Wirkungscharakter/Stoffwechselverhalten:

Warfarin ist ein Cumarin-Derivat, das chemisch mit Vitamin K verwandt ist. Es antagonisiert Vitamin K, das als Cofaktor zur Synthese der Gerinnungsfaktoren II (Thrombin), VII, IX und X notwendig ist; dadurch verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Steigert die Kapillardurchlässigkeit.

Warfarin ist eine Säure; der pK_a beträgt 5,05. Warfarin wird nach p.o.-Gabe vollständig resorbiert (orale

Bioverfügbarkeit 100 %), mit maximalen Plasmaspiegeln in 2-9 Stunden. Das V_D beträgt 0,11/kg, die Plasmaproteinbindung 97-99 %. Percutane Resorption und inhalatorische (!) Vergiftung sind möglich.

Metabolismus und Ausscheidung sind individuell unterschiedlich. Warfarin wird in der Leber metabolisiert (mikrosomales Enzymsystem) und hauptsächlich metabolisiert im Urin ausgeschieden. Nur Spuren erscheinen unverändert im Urin. Nach einer Einzelgabe erscheinen Metabolite im Urin noch 4 Wochen lang. Bei Ratten Ausscheidung zu 2/3 renal, zu 1/3 mit den Faeces. Metaboliten sind 4-, 6-, 7- und 8-Hydroxycumarine und 2,3-Dihydro-2-methyl-4-phenyl-oxopyrano-(3,2-CX 1) benzopyran. 7-und4-Hydroxycumarine stellen ca. 56 % der Metaboliten im Urin.

Die Hydroxymetabolite besitzen noch eine gewisse Wirksamkeit. Die beiden optischen Isomere werden unterschiedlich metabolisiert und besitzen eine unterschiedliche Wirksamkeit (S- ist stärker wirksam als R+). Klinisch wird das Racemat eingesetzt.

Die Plasma-HWZ schwankt individuell (15-70 Stunden). Sie beträgt für das Racemat durchschnittl. 40-44 Stunden, für S(-)-Warfarin 29-37 Stunden, für R(+)-Warfarin 48-68 Stunden.

Dialysierbarkeit: Unbekannt.

Die Wirkung tritt nach p.o.-Gabe in 2-12 Stunden ein. Der Wirkungseintritt hängt von der H W Z der beeinflussten Gerinnungsfaktoren ab (Faktor VII 1,5-6 Stunden, Faktor II 60-123 Stunden, Faktor IX und X 20-40 Stunden). Eine volle therapeutische Wirkung wird meist in 5-7 Tagen erreicht. Der Wirkungseintritt nach parenteraler Gabe erfolgt in 1-9 Stunden. Das Wirkungsmaximum wird in 24-96 Stunden erreicht. Die Wirkung dauert nach einer therapeutischen ED (1-4)5 Tage an.

Toxizität:

LD₅₀ Ratte oral 323 mg/kg

LD 1 g (über 13 Tage eingenommen) (PRIBILLA 1966)

20 mg oral führen zu einer Blutkonzentration von 2,7 mg/l

Symptome:

Hemmung der Blutgerinnung, Haut- und Schleimhautblutungen. Organschäden werden beobachtet. 1-2 mg/kg über 6-15 Tage führen zu schwerer Krankheit und Tod. Leib- und Rückenschmerzen, Nasen- und Zahnfleischbluten, diffuse Hämorrhagien, Nierenblutung, Schock, Allergie möglich.

Nachweis:

Titrieren der Säure in Wasser-Aceton-Gemisch; UV (O'Reilly, Welling); IR-spektroskopisch (Corn); Makro (FAO); Mikro (Wanntorp); GC (Hanna, Midha, Loomis, Odam, Kaiser, Vesell, Bjornson, Wong, Fasco)

Therapie:

Giftentfernung (Auge, Haut mit Roticlean), nach Verschlucken Kohle-Pulvis, Natriumsulfat, Magenspülung nach Giftaufnahme in großer Menge; Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat zum Azidoseausgleich. Bei schweren Blutungen PPSB-Konzentrat-Infusion, in leichteren Fällen Vitamin K1 (Konakion®) oral.

Kasuistik:

1. Fall:

Aus dem Briefeines Bewohners der Stadt Bad Nauheim an den Stadtrat:

Im September 1992 sind wie alljährlich im Herbst im gesamten Uferbereich der Kurteiche und der Usa sowie in der gesamten Stadtkanalisation Rattenköder der Marke „Contraxcuma“ ausgelegt worden. Diese enthalten den Blutgerinnungshemmer Warfarin in einer Konzentration von 0,63 %. Unter allen als Rodentizid zugelassenen Wirkstoffen auf der Basis von 4-Hydroxy-cumarin- und Indan-1,3-dion-Derivaten besitzt „Warfarin“ den höchsten Dampfdruck; es wird über den Magen-Darm-Trakt, die Lunge und die Haut aufgenommen, hemmt die Blutgerinnung und verursacht u.a. Haut-, Schleimhaut-, Nasen- und Zahnfleischbluten.

Diese Angaben stimmen mit den festgestellten Nebenwirkungen bei dem in der Humanmedizin als Blutgerinnungshemmer (Antikoagulans) verwendeten Natrium-Salz des Warfarins („Warfarin-Natrium“) im

Präparat „Coumadin“ überein. Außerdem sind dort noch weitere schwerwiegende Nebenwirkungen wie Hautnekrosen, Urtikaria, Dermatitis, Netzhautblutungen, Blutungen von inneren Organen, Rückenmark und Gehirn sowie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall (Diarrhöe) angegeben; hinzu kommen noch Wechselwirkungen mit zahlreichen anderen Medikamenten.

Das im Medikament „Coumadin“ verwendete Natrium-Salz des Warfarins kann als ionogene Verbindung nicht ausgasen und wird daher nur über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen, was für den Menschen bezüglich der Nebenwirkungen weniger gefährlich ist als bei inhalativer Aufnahme.

Im Gegensatz zum Medikament „Coumadin“ gast das nichtionische freie Warfarin aus den Rattenködern der Marke „Conrax-cuma“ aufgrund seines hohen Dampfdruckes selbst bei Frosttemperaturen aus und gelangt über die Atemluft auf dem Lungenweg in den menschlichen Körper. Bei dieser inhalativen Einwirkung werden zunächst die Schleimhäute der Atemwege gereizt und geschädigt, bevor es zu den bei Tierversuchen beobachteten Schleimhautblutungen kommt. Ferner gelangt das Warfarin beim Einatmen über den Lungenweg ins Blut, das es zu allen Organen des Körpers transportiert. Durch die unfreiwillige, unter Ausschuß jeder ärztlichen Kontrolle erfolgende Inhalation des Warfarins sind besonders die vielen chronisch-kranken Menschen (z.B. Altersdiabetiker, Schilddrüsenkranke oder Rheumatiker), welche ständig mit Warfarin in Wechselwirkung stehende Medikamente einnehmen müssen, gefährdet.

Die Einwohner und Kurgäste von Bad Nauheim nehmen spätestens seit Mitte Oktober 1992 bis heute ständig den Wirkstoff „Warfarin“ in verschiedenen Konzentrationen je nach Wetterlage aus den Ende September ausgebrachten Rattenködern der Marke „Conrax-cuma“ über die Atemluft auf. Die bei meiner Frau und mir dadurch entstandenen Gesundheitsstörungen, die auch bereits in den Wintermonaten der vergangenen Jahre aufgetreten sind, haben uns im November 1992 veranlaßt, uns wegen möglicherweise ausgelegter Rodentizide zu erkundigen. Dabei erfuhren wir, daß der Schädlingsbekämpfer das Ködergift „Conrax-cuma“ mit dem Wirkstoff Warfarin angewandt hatte. Nur damit lassen sich die Gesundheitsstörungen bei meiner Frau und mir plausibel erklären.

Aufgrund seines hohen Dampfdruckes, der ca. 100mal größer ist als der des Pheromons (Sexuallockstoffes) „Z-9-Dodeceny-yl-acetat“, gast Warfarin auch bei Frosttemperaturen aus den Rattenködern in die Atmosphäre aus. Da seine Dämpfe schwerer als Luft sind, reichert sich Warfarin bei Windstille, besonders an kalten Wintertagen (Inversionswetterlagen) in den bodennahen Luftschichten an. Hinzu kommt, daß 4-Hydroxy-cumarin-Derivate aufgrund ihrer geringen Wasserlöslichkeit im neutralen und sauren Milieu mit Wasserdampf flüchtig sind, d.h. daß das freie Warfarin bei Nebel und Regen noch stärker ausgast als bei trockenem Wetter. Es dauert daher mehrere Monate, bis das Warfarin entweder durch Verblasen seiner Dämpfe durch den Wind oder durch Auffressen der Köder durch Nagetiere aus der Umwelt verschwindet. Im Winter erfolgt weder ein mikrobieller Abbau im Boden (wegen der herrschenden Kühlschranktemperaturen) noch ein atmosphärenchemischer Abbau der Dämpfe (wegen des Mangels an Ozon in den bodennahen Luftschichten). Bevor noch die letzten Reste an Warfarin von der herbstlichen Schädlingsbekämpfungsaktion verschwunden sind, werden im Frühjahr (März/April) bereits neue Köder ausgelegt, die zu einer erneuten Schadstoffbelastung der Luft führen. Eine Besserung tritt erst nach längerer Sonneneinwirkung, frühestens ab Juni bei einem sonnenreichen Frühjahr ein, weil dann aus den Stickoxiden der Kraftfahrzeugabgase durch die UV-Strahlung der Sonne auch in den bodennahen Luftschichten Ozon gebildet wird, welches 4-Hydroxy-cumarin-Derivate, z.B. Warfarin, atmosphärenchemisch abbaut.

Vor allem sollte man aber folgendes bedenken: Mütter mit Kleinkindern gehen bevorzugt im Kurpark spazieren, um den Kraftfahrzeugabgasen auszuweichen. Gerade in den bodennahen Luftschichten, in denen Kinder atmen, sind die Schadstoffkonzentrationen in der Regel am höchsten und somit die gesundheitlichen Gefahren am größten.

Als Nachtrag zu meinem Schreiben vom 31.1.1993 übersende ich Ihnen die mir derzeit schon vorliegenden Publikationen in Photokopie, aus denen sich eindeutig die nahezu hundertprozentige Resistenz der heute freilebenden Wanderratte (*rattus norvegicus*) gegen Warfarin ergibt. Nachdem Warfarin seit 1950 angewandt wird, traten bereits 1958 im nördlichen Europa (Großbritannien und Dänemark) sowie 1971 in North Carolina (USA) die ersten warfarin-resistenten Rattenstämme auf. Wie sich aus der Publikation von R. A. O'REILLY et al. („Hereditary Resistance to Coumarin Anticoagulant Drugs in Man and Rat“) ergibt, ist die Resistenz der Wanderratten genetisch bedingt und somit erblich. Da dieses Gen dominant ist, gibt jede homozygote Ratte die Resistenz zu 100 %, jede heterozygote Ratte die Resistenz zu mindestens 50 % an die nächste Generation weiter. Nach Auskunft von Prof. Dr. Winter (Zoologisches Institut der Universität Frankfurt/Main) haben Wanderratten eine Generationsfolge von 7 Wochen (4 Wochen Tragezeit und

3 Wochen von der Geburt bis zur Geschlechtsreife), so daß diese Nagetiere etwa 7 Generationen im Jahr hervorbringen. Somit haben seit der ersten Anwendung des Warfarins (1950) bis heute etwa 300 Generationsfolgen stattgefunden, die im Zusammenwirken mit der natürlichen Auslese zur fast vollständigen Ausrottung der warfarinempfindlichen Wanderratten in Europa geführt haben.

Wegen der weitgehenden Resistenz der Ratten gegen Warfarin sind offensichtlich in diesem Jahr in der Kernstadt von Bad Nauheim besonders große Mengen von Rattenködern ausgelegt worden. Da in diesem Winter durch die Beckenlage der Kernstadt und die häufigen Inversionswetterlagen kein Luftaustausch stattfindet, sind ständig hohe Dosen von Warfarin in der Luft, was sicherlich auch für den derzeit hohen Krankenstand mitverantwortlich ist. Neben der unmittelbaren Kontaktreizung der Haut und der Schleimhäute wird Warfarin bei jedem Atemzug über die Lunge aufgenommen und über das Blut zu allen Organen des Körpers transportiert.

Da die Atemluft ständig mit Umweltchemikalien (u.a. Kraftfahrzeug- und Industrieabgasen) belastet ist, müßte es doch in einem Kurort zu den dringendsten Aufgaben gehören, alle Umweltbelastungen, über die er selbst entscheiden kann, zu vermeiden. Da die menschliche Lunge eine Gesamtoberfläche von 100 bis 200 m² hat, ist die Schadstoffaufnahme über die Lunge erheblich größer als die über die Nahrung. Aus diesem Grunde muß ich auch dringend davor warnen, an Stelle von Warfarin die ebenfalls von der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft zugelassenen Cumarin- bzw. Indandion-Derivate Brodifacoum, Bromadiolon, Chlorphacinon und Difenacoum als Rattengifte einzusetzen, weil deren Dampfdruck zwar jeweils niedriger als der des Warfarins, aber erheblich höher als der des Cumatetralyls ist. Hinzu kommt, daß es sich bei „Brodifacoum“, „Bromadiolon“ und „Chlorphacinon“ um aromatische Organobrom- bzw. Organochlor-Verbindungen handelt, welche generell biologisch schwer abbaubar sind und im Fettgewebe akkumuliert werden. Die Moleküle von „Brodifacoum“ und „Bromadiolon“ enthalten jeweils einen 4-Brom-biphenyl-Rest, der den gefährlichen polybromierten Biphenylen strukturell verwandt ist.

Ds.V.G.

Literatur:

- BJORNSSON, T. D., BLASCHKE, T. F., MEFFIN, P. J.: High-pressure liquid chromatographic analysis of drugs in biological fluids I: warfarin. *J. Pharm. Sci.* 66: 142-144, 1977.
- BRECKENRIDGE, A., ORME, M. L.: Measurement of plasma warfarin concentrations in clinical practice. In *Biological Effects of Drugs in Relation to Their Plasma Concentrations* (D. S. Davies and B. N. C. Prichard, eds.), University Park Press, Baltimore, 1973, pp. 145-154.
- CORN, M., BERBERICH, R.: Rapid fluorometric assay for plasma warfarin. *Clin. Chem.* 13: 126-131, 1967.
- F A O Plant Production and Protection Paper 16, (1979).
- FASCO, M. J.; CASHIN, M. J., KAMINSKY, L. S.: A novel method for the quantitation of warfarin and its metabolites in plasma. *J. Liquid Chrom.* 2: 565-575, 1979.
- FRISTEDT, B., STERNER, N.: Warfarin intoxication from percutaneous absorption. *Arch. Env. Health* 11: 205-208, 1965.
- GREEN, P.: Haemorrhagic diathesis attributed to „warfarin“ poisoning. *Can. Med. Asso. J.* 72: 769-770, 1955.
- HANNA, S., ROSEN, M., EISENBERGER, P. et al.: G L C determination of warfarin in human plasma. *J. Pharm. Sci.* 67: 84-86, 1978.
- HEWICK, D. S., MCEWEN, J.: Plasma half-lives, plasma metabolites and anticoagulant efficacies of the enantiomers of warfarin in man. *J. Pharm. Pharmac.* 25: 458-465, 1973.
- HOLMES, R. W., LOVE, J.: Suicide attempt with warfarin, a bishydroxycoumarin-like rodenticide. *J. Am. Med. Asso.* 148: 935-937, 1952.
- IKKALA, E., MYLLYLÄ, G., NEVANLINNA, H. R., et al.: Haemorrhagic diathesis due to criminal poisoning with warfarin. *Acta Med. Scand.* 176: 201-203, 1964.
- KAISER, D. G., MARTIN, R. S.: G L C determination of warfarin in human plasma. *J. Pharm. Sci.* 63: 1579-1581, 1974.
- LANGE, P. F., TERVEER, J.: Warfarin poisoning. *U. S. Armed Forces Med. J.* 5: 872-877, 1954.
- LEWIS, R. J., ILNICKI, L. P., CARLSTROM, M.: The assay of warfarin in plasma or stool. *Biochem. Med.* 4: 376-382, 1970.
- LOOMIS, C. W., RACZ, W. J.: Determination of warfarin in plasma by gas-liquid chromatography. *Anal. Chim. Acta* 106: 155-159, 1979.
- MIDHA, K. K., MCGILVERAY, I. J., COOPER, J. K.: G L C determination of plasma levels of warfarin. *J. Pharm. Sci.* 63: 1725-1729, 1974.
- NILSSON, I. M.: Recurrent hypoprothrombinaemia due to poisoning with a dicumarol-containing rat-killer. *Acta Haemat.* 17: 176-182, 1957.
- ODAM, E. M., TOWNSEND, M. G.: The determination of warfarin in animal tissues by electron-capture gas-liquid chromatography. *Analyst* 101: 478-484, 1976.
- O'REILLY, R. A., AGGELER, P. M., HOAG, M. S., LEONG, L.: Studies on the coumarin anticoagulant drugs: the assay of warfarin and its biologic application. *Thromb. Diath. Haemat.* 8: 82-95, 1962.
- O'REILLY, R. A., AGGELER, P. M., LEONG, L. S.: Studies on the coumarin anticoagulant drugs: the pharmacodynamics of warfarin in man. *J. Clin. Invest.* 42: 1542-1551, 1963.
- O'REILLY, R. A., AGGELER, P. M.: Studies on coumarin anticoagulant drugs. *Circulation* 38: 169-177, 1968.
- O'REILLY, R. A.: The second reported kindred with hereditary resistance to oral anticoagulant drugs. *New Eng. J. Med.* 282: 1448-1451, 1970.
- PRIBILLA, O.: Mord durch Warfarin. *Arch. Tox.* 21: 235-249, 1966.
- TRAGER, W. F., LEWIS, R. J., GARLAND, W. A.: Mass spectral analysis in the identification of human metabolites of warfarin. *J. Med. Chem.* 13: 1196-1204, 1970.
- VESELL, E. S., SHIVELY, C. A.: Liquid chromatographic assay of warfarin: similarity of warfarin half-lives in human subjects. *Science* 184: 466-468, 1974.
- WANNTORP, H.: *Acta pharmacol. toxicol.* (Kopenhagen) 16, Suppl. 2, 1-123 (1959); *Methods of Analysis A O A C*, 10. Aufl. 1965, 54.
- WELLING, P. G.; LEE, K. P., KHANNA, U., WAGNER, J. G.: Comparison of plasma concentrations of warfarin measured by both simple extraction and T L C methods. *J. Pharm. Sci.* 59: 1621-1625, 1970.
- WONG, L. T., SOLOMONRAJ, G., THOMAS, B. H.: Analysis of warfarin in plasma by high-pressure liquid chromatography. *J. Chrom.* 135: 149-154, 1977.