

Phenprocoumon

Synonym:

4-Hydroxy-3-(1-phenylpropyl)-cumarin

Chemische Formel:**Vorkommen:**

Marcumar® (Roche); 1 Tabl. enthält 3 mg Wirkstoff.

Liquamar in den USA

Indikation: Hemmung der Blutgerinnung bei Myokardinfarkt, rheumat. Herzkrankheit mit Klappenfehlern, venöse Thrombosen, Lungenembolie, disseminierte intravasale Gerinnung.

Dosierung:

Tagesdosis initial: 15 - 20 mg/die

Erhaltungsdosis: 1,5 - 6 mg

Wirkungscharakter:

Phenprocoumon verdrängt kompetitiv Vitamin K von den Apoenzymen der Leber, die es als Cofaktor zur Synthese der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX und X benötigen. Durch den hierdurch bedingten Faktorenmangel kommt es zur Hemmung der Blutgerinnung. Phenprocoumon hat keine in vitro-Aktivität!

Stoffwechselverhalten: Aufnahme durch fast vollständige Resorption aus dem Magendarmtrakt (wobei die Resorptionsgeschwindigkeit allerdings von der Anwesenheit von Gallensäuren abhängt).

Hohe Eiweißbindung.

Umbau in der Leber zu inaktiven Metaboliten.

Ausscheidung über die Niere (nur zu einem geringen Teil unverändert, größtenteils nach Umbau in der Leber).

Die Resorption und Elimination kann individuell sehr schwanken!

Phenprocoumon ist placentagängig und wird auch mit der Milch ausgeschieden!

Halbwertszeit: 150 Std.

Spitzeneffekt: nach 48 bis 72 Std.

Wirkungsdauer: 4 - 7 (-14) Tage

Kontrolle der Wirkung: Thromboplastinzeitbestimmung (therapeutischer Bereich bei Verwendung des Quick-Tests: 15-26 %, bei Verwendung des Thrombotests:

Beeinflussende Faktoren:

- Vitamin-K-haltige Nahrung, Störung der Darmflora (Synthese von Vitamin K durch Darmflora!), chron. Funktionsstörungen des Darms z. B. Sprue -> Beeinflussung der Leber zur Verfügung stehenden Vitamin-K-Menge
- Hypoprothrombinämie des Neugeborenen erhöht die Empfindlichkeit gegenüber Phenprocoumon
- Geschwächte und kachektische Personen sind ebenso wie Patienten mit Leberschäden sehr empfindlich
- Niereninsuffizienz, Fieber und Rachitis verstärken und verlängern ebenfalls die Wirkung von Phenprocoumon

Interaktionen:

Wirkungsminderung:

- Griseofulvin, Clofibrat, Carbo medizinalis (durch Verminderung der Resorption)
- Barbiturate, Chloralhydrat, Glutethimid, Chlortalidon, Benzodiazepin, Griseofulvin, Meprobamat (durch Enzyminduktion) in der Leber und damit beschleunigten Abbau)
- Vitamin K, Corticoide, Östrogene (durch Förderung der Synthese von Gerinnungsfaktoren)

Wirkungssteigerung:

- Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Salizylate, Diphenylhydantoin, Tolbutamid, Thyroxin, Clofibrat, Atropin, Muskelrelaxantien, Ethacrynsäure, Nalidixinsäure, langwirkende Sulfonamide, Diazoxide (durch Verdrängung aus der Plasmaalbuminbindung)
- D-Thyroxin (durch Erhöhung der Rezeptoraffinität)
- Chloramphenicol, Clofibrat, Allopurinol, Disulfiram, Mercaptopurine (durch Hemmung der Leberenzyme)
- Anabolisch wirkende Steroide, Clofibrat, D-Thyroxin, Breitbandantibiotika (durch Reduktion der zur Verfügung stehenden Vit.K-Menge)
- Anabolisch wirkende Steroide, Glucagon, Quinidin, Salizylate, Acetaminophen, Mercaptopurine (durch Hemmung der Gerinnungsfaktorensynthese)
- D-Thyroxin, anabolisch wirkende Steroide (durch Steigerung des Gerinnungsfaktorenabbaus)

Kontraindikation: Arzneimittelallergie, Endocarditis lenta, Ulcera innerer Organe, schwere Leberschäden, Leukämien und Paraproteinämien, Schwangerschaft und Stillzeit, Hochdruck, frische Apoplexie, operativer Eingriff am ZNS, Glaskörperblutung, gleichzeitige Medikation mit Salizylaten und Phenylbutazon, relative Kontraindikation: Niereninsuffizienz, schwerer Diabetes mellitus.

Cave i.m. Injektionen bei markumarisierten Patienten!

Toxizität:

- Übermäßige Hemmung der Blutgerinnung führt zu Blutungen
 - Überempfindlichkeitsreaktionen
 - evtl. über einen vasotropen Effekt im Sinne einer Kapillarmembranpermeabilitäts- und -fragilitätssteigerung wie bei einem lokalen Sanarelli Shwartzman-Phänomen multiple Hautnekrosen (tritt am ehesten bei Frauen mit Östrogenmangel auf)
- (- ein cancerogener Effekt wird diskutiert)

Symptome:

- Blutungen der Haut und der Schleimhäute des gastrointestinalen und urogenitalen Trakts (petechiale Blutungen der Haut an mechanisch beanspruchten Stellen bis hin zu spontanen Hautblutungen, Epistaxis, Zahnfleischbluten, Hämoptyse, Melaena, Mikro- und Makrohämaturie) aber auch cerebrale Blutungen und interstitielle Lungenblutungen bereits bei einer im therapeutischen Bereich liegenden Doisierung
- Urticaria, Erbrechen, Durchfall
- multiple Hautnekrosen vor allem an den Oberschenkelinnenseiten, im Bereich des Bauchs und der Mammae
- Haarausfall

Nachweis:

Spektrofluorometrisch

Therapie:

- bei Absinken des Quickwerts unter 10 % oder des Thrombotests unter 5 % der Norm ohne manifeste Blutung: 2.-4 tägige Markumpause und Fortsetzung der Markumartherapie mit leicht reduzierter Dosis
- bei leichteren Blutungen meist einmalige Injektionen von Faktor II, VII, IX und X ausreichend
- bei schweren Blutungen Absetzen von Markumar, Gabe von Faktorenkonzentrat und Frischblut. Vitamin K (5 - 20 mg) sollte nur dann gegeben werden, wenn die Antikoagulantientherapie beendet wird

(nach Vitamin K-Gabe ist eine erneute Einstellung des Quickwerts in den therapeut. Bereich sehr schwierig!) oder kein Faktorenkonzentrat vorhanden ist.

- Therapie der Cumarinnekrose: Gabe von Östrogen und Corticoiden, Absetzen von Markumar, Gabe von Faktorenkonzentrat mit anschließender Heparinisierung
- Therapie von accidentiellen oder suizidalen Markumarvergiftungen: Magenspülung, Gabe von Kohle, evtl. Gabe von Vitamin K (5 - 20 mg) und Beobachtung des Quickwerts. Hämodialyse ist wegen der hohen Eiweißbindung von Phenprocoumon nicht sinnvoll. Eine einmalige hohe Dosis führt meist zu keinen Intoxikationserscheinungen, da die vorübergehende Hemmung der Prothrombinsynthese meist nicht zur Erschöpfung der Prothrombinreserven im Plasma führt.

Literatur:

- BAERTSCHE, J. P.: Vergiftungen mit Cumarinderivaten. Schweiz. Apoth.-Ztg. 118, Nr. 12 (1978)
- GOODMANN and GELMAN: The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975) S. 1355-1356.
- IARC Monographson the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man (International Agency of Research on Cancer, Lyon, Erance) Nr. 10, S. 113 (1976).
- JAENCHEN, E.: Pharmakokinetische Aspekte der Intoxikation mit Arzneimitteln, dargestellt am Beispiel Markumar; 11. Deidesheimer Gespräch (1977)
- HELD, H., BUSSE, VON G., MEISSNER, J.: Beobachtung bei Phenprocoumon-(Marcumar®)-Vergiftung Dtsch. ed. Wschr. 105 (1980) 860-863
- HOFFMANNLA ROCHE AG 7889 Grenzach: Markumar Merkblatt September 79
- RENGER, A. et al.: Cumarinnekrose; Med. Klin. 73 (1978) 157-161 (Nr. 5)
- SCHMUTZLER, W.: Störungen der Blutgerinnung im Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie von FUELLGRAFF, G. und PALM D., Gustav Fischer Verlag (1975) S. 100 - 107
- Toxicology (Elsevier Publishing, P.O. Box 211, Amsterdam C, Holland) Nr. 1, S. 93 (1973)