

Erfolgreiche Therapie einer Phenprocoumon-Intoxikation mit Plasmapherese

Volkmar Gläser^①, Ralf Seifert^②

ZUSAMMENFASSUNG

□ Anhand einer Falldarstellung wird über die Möglichkeit der Therapie einer Intoxikation mit einer hohen Dosis Phenprocoumon (Marcumar®) berichtet.

□ **Schlußfolgerung:** Durch Plasmapherese gelingt es, schnell, effektiv und kostengünstig die Phenprocoumon-Intoxikation durch Austausch von endogenem Plasma mit zugeführtem Fresh-frozen-Plasma zu behandeln.

Schlüsselwörter: Phenprocoumon · Vergiftung · Plasmapherese

Med Klin 1998;93:174-6.

SUMMARY

Successful Treatment of Intoxication with Phenprocoumon by Plasma Exchange

□ A case report demonstrates a possibility of successful treatment in a patient with high-dosage phenprocoumon intoxication.

□ **Conclusion:** The use of plasmapheresis is an appropriate method to treat phenprocoumon-intoxicated patients by exchange of endogenous with supplied fresh frozen plasma.

Key Words: Phenprocoumon Intoxication · Plasmapheresis

Med Klin 1998;93:174-6.

Cumarinintoxikationen, oft in suizidaler Absicht in hoher Dosierung, sind aufgrund des häufigen therapeutischen Einsatzes des Medikaments Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®) nicht selten. Der klinische Verlauf ist durch schwere Blutungskomplikationen geprägt. Die therapeutischen Möglichkeiten, insbesondere zur Antagonisierung bzw. Elimination von Phenprocoumon sind begrenzt und bei schweren Intoxikationen wenig effektiv.

In der folgenden Falldarstellung wird auf die Möglichkeit der Plasmapherese zur schnellen Elimination von Phenprocoumon hingewiesen.

FALLBESCHREIBUNG

Patient K. H. N., geb. 5. 10. 1938, Gewicht 68 kg, Größe 175 cm, nahm zu Hause in suizidaler Absicht 110 Tabletten Phenprocoumon, entsprechend 330 mg Gesamtdosis, ein. Zusätzlich fügte er sich eine Schnittwunde im Bereich der Arteria radialis zu, was zusätzlich zu einem Blutverlust von etwa zwei bis drei Litern führte. Der Patient wurde im Blutungsschock zu Hause aufgefunden.

□ **Klinischer Befund:** Blutungsschock mit nicht meßbarem Blutdruck, Pulsus celer et frequens, Herzfrequenz 140/min, Schnittwunde im Bereich der Arteria radialis mit Blutung, manifeste Darmblutung, Makrohämaturie, breitflächige Ekchymosen im Bereich Rücken und Bauch.

□ **Laborbefunde:** Hämoglobin 5,5 g/100 ml, Hämatokrit 0,21, Thrombozyten $143 \times 10^9/l$, Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick < 10%, PTT 40 s, Thrombinzeit (TZ) 40 s, Phenprocoumon-Blutspiegel 7,4 µg/ml (therapeutischer Bereich 1,5 bis 3,5 µg/ml).

BEHANDLUNG UND VERLAUF

Stationäre Aufnahme des Patienten auf der zentralen Intensivstation, Wundversorgung der Arteria-radialis-Verlet-

^① Medizinische Klinik – Abteilung für Nephrologie und Stoffwechselkrankheiten (Leitender Arzt: Priv.-Doz. Dr. V. Gläser) und

^② Klinik für Anästhesie und Reanimation (Chefarzt: Dr. C. Schmidt), Vogtland-Klinikum Plauen GmbH (Leitender Chefarzt: Doz. Dr. habil. K.-D. Waldmann).

zung, Intubation, Respiratorbeatmung, Magenspülung mit Aktivkohle per Sonde (einmalig bei stationärer Aufnahme), Laxans (Natriumsulfat), Infusionsbehandlung einschließlich 800 ml gerinnungsaktivem Plasma (GAP), 4 Blutkonserven, 1400 IE PPSB-Konzentrat mehrmals täglich, Vitamin K 10 mg intravenös, Wiederholung nach zwei Stunden. Colestyramin 3mal 4 g.

An den folgenden zwei Tagen Fortsetzung der Intensivtherapie mit Colestyramin (3mal 4 g/d über vier Tage), PPSB, gerinnungsaktivem Plasma, Bluttransfusionen und Vitamin K (zweiter bis vierter Tag 2mal 10 mg intravenös). Keine Besserungstendenz der Quickwerte sowie der Blutungsneigung (Darmblutung, Makrohämaturie, Hämatome sowie ekchymatöse Blutungen im Bereich der Haut). Am dritten Tag nach stationärer Aufnahme erfolgte aufgrund des unveränderten Befindens und der hochpathologischen Gerinnungswerte die Indikation zur Plasmapheresetherapie.

□ Methodik der Plasmapherese (TPE)

Durchführung der TPE nach Femoralvenenpunktion (Doppellumenkatheter) mittels Gerät BM 11-14 der Firma Dialysetechnik Deutschland; Blutfluß 150 ml/min, Plasmafluß 30 ml/min, Plasmaaustausch drei Liter (zweimal in zwölfstündigem Abstand); Ersatz durch Fresh-frozen-Plasma. Plasmafilter Plasmaflux P2S® (Fresenius). Oberfläche 0,5 m², Füllvolumen 61 ml, Membranmaterial Polypropylen. Antikoagulanzzugabe aufgrund der Gerinnungsstörung nicht erforderlich – heparinfreie Durchführung.

Nach Plasmapherese Ansteigen der TPZ von 22 auf 60%. PTT nach Therapie 70", Thrombinzeit 90", Thrombozyten, Fibrinogen, AT 3 im Normbereich. Serum-Phenprocoumon-Spiegel vor Therapie 4,2 µg/ml, nach Plasmapherese 0,9 µg/ml (Tabelle 1). Nach Therapie erfolgte keine weitere Substitution mit gerinnungsaktiven Faktoren. Ab dem folgenden Tag stabilisierte sich

das Befinden schnell. Die Gerinnungswerte blieben im Normbereich, klinisch bildete sich die Blutungsneigung zurück. Am 20. Tag nach stationärer Aufnahme konnte der Patient entlassen werden.

DISKUSSION

Phenprocoumon ist ein Cumarinderivat und somit ein Vitamin-K-Antagonist. Cumarinderivate wirken im wesentlichen auf die plasmatischen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Die Resorption erfolgt vollständig im oberen Gastrointestinaltrakt. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist von der Anwesenheit von Gallensäuren abhängig. Die Eiweißbindung ist sehr hoch (über 98%). Die Bioverfügbarkeit beträgt 100%, das Verteilungsvolumen liegt bei 0,12 l/kg Körpergewicht. Die Eliminationsgeschwindigkeit ist individuell sehr unterschiedlich, eine geringe Verdrängung der Stoffe aus der Eiweißbindung kann zu einem erheblichen Anstieg der gerinnungshemmend wirkenden freien Konzentration führen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 150 Stunden. Der Serumspitzenspiegel liegt bei 50 bis 70 Stunden nach oraler Einnahme, die Wirkungsdauer ist entsprechend mit vier bis sieben (bis zu 14) Tagen lang [7]. Die Kinetik von Phenprocoumon ist weitgehend dosisunabhängig. 15% werden im Urin unverändert ausgeschieden, 90% liegen als Glukuronid vor. Zusätzlich wird auch das fibrinolytische System durch Marcumar® beeinflusst, der Gewebsaktivatorspiegel (TPA) ist erhöht [7].

Bei einer hochdosierten Intoxikation ist die vitale Gefährdung für den Patienten aufgrund der Blutungsneigung als maximal hoch einzuschätzen (in 80% Ekchymosen, 50% Hämaturie, 20% Melaena) [11]. Problematisch sind die lange Plasmahalbwertszeit sowie die hohe Bindung an Albumin, so daß eine Dialysierbarkeit nur begrenzt bzw. nicht möglich ist. Aufgrund der hohen Eiweißbindung von über 98% ist auch eine Hämo-perfusion zur Toxinelimination nicht geeignet. Durch eine Cole-

styraminbehandlung läßt sich die Halbwertszeit von durchschnittlich sieben auf 3,5 Tage verkürzen [2, 6, 7, 13].

In der Literatur finden sich keine Mitteilungen zur Möglichkeit der Therapie der Intoxikation mit hochdosiertem Phenprocoumon durch Plasmapherese.

Zur konservativen Behandlung einer Intoxikation werden Vitamin K, PPSB bzw. Fresh-frozen-Plasma, Aktivkohle und Colestyramin empfohlen [2, 3, 10, 13]. Held et al. [6] beschreiben die Serumbindung und Elimination bei zwei schweren Intoxikationen mit 150 bzw. 450 mg Marcumar®. Die Halbwertszeiten der Blutspiegel lagen bei vier Tagen, die Spiegel waren erhöht über insgesamt etwa sieben Tage, durch Colestyramintherapie verdoppelte sich die Eliminationsrate. Bekannt ist, daß die Länge der Halbwertszeiten von der Höhe der Phenprocoumon-Konzentrationen abhängig ist; bei hohen Werten (über 1,8 µg/ml) betragen sie etwa 100, darunter 135 bis 155 Stunden [6]. Auch ist die Höhe des ungebundenen prozentualen Phenprocoumon-Anteils von der Gesamtkonzentration abhängig, bei niedrigen Konzentrationen (im therapeutischen Bereich) liegt er bei 0,6%, erhöht sich aber bei maximalen toxischen Konzentrationen (über 25 µg/ml) bis auf 0,9% mit einer entsprechend höheren Blutungsgefährdung [6].

Das Plasmaverteilungsvolumen liegt bei Phenprocoumon bei 0,12 l/kg Körpergewicht. Demzufolge betrug bei unserem Patienten die Gesamtkörpermenge vor Therapie 34,2 mg, nach Therapie 7,3 mg. Die theoretisch errechnete Eliminationsmenge durch Plasmapherese von 26,9 mg entspricht in etwa der tatsächlich entfernten mit 20,4 mg.

Die Indikation zur Plasmapherese bei schwerer Intoxikation mit Phenprocoumon besteht neben der zusätzlichen konservativen Therapie deshalb, weil zum einen die Eiweißbindung von Phenprocoumon über 97% beträgt, aber insbesondere auch, weil das Verteilungsvolumen dem der Plasmaalbumine entspricht und somit niedrig bei 10 bis 12% des Körpergewichtes liegt [1]. Bei einer Plasmapherese mit Austausch von drei Litern Plasma ist mit einem Abfall der Albuminserumkonzentration auf 40% des Initialwertes zu rechnen. Eine nach dem Zwei-Kompartiment-Modell mögliche Rückverteilung aus dem

| Serumkonzentration | | Austauschplasma |
|--------------------|---------------|-----------------|
| Vor Therapie | Nach Therapie | 6 l |
| 4,0 | 0,9 | 3,4 |

Tabelle 1. Phenprocoumon-Konzentration (µg/ml).

KASUISTIK

Extra- in den Intravasalraum mit einem schnellen Wiederauffüllen der Plasmakonzentration spielt aufgrund der hohen Eiweißbindung und des Verteilungsvolumens keine Rolle.

Bei einer Intoxikation ist somit eine TPE nur dann gerechtfertigt, wenn das Verteilungsvolumen des Medikaments sehr gering und die Eiweißbindung intravasal sehr hoch sind [1]. Diese Voraussetzungen sind nur bei wenigen Intoxikationen gegeben, so beispielsweise bei den Cumarinderivaten. Durch einen Plasmaaustausch von drei bis sechs Litern kann mit einer Elimination von etwa 60 bis 80% gerechnet werden.

Die unselektive Membranplasmapheresebehandlung ist somit bei Cumarinderivatintoxikationen eine Maßnahme zur schnellen Elimination des Medikaments und eine Möglichkeit, effektiv die Gerinnungswerte anzuheben.

SCHLUSSFOLGERUNG

Schwere, meist in suizidaler Absicht durchgeführte Intoxikationen mit Phenprocoumon sind durch eine weite Verbreitung des Medikaments nicht selten. Die Prognose ist durch schwere Blutungskomplikationen häufig schlecht, die Behandlungsmöglichkeiten mit Hämostyptika (Vitamin K) und Colestyramin aufgrund der langen Halbwertszeit von bis zu 150 Stunden begrenzt.

Eine Plasmapheresebehandlung ist frühzeitig in Erwägung zu ziehen, durch Plasmaaustausch von drei bis sechs Litern mit gerinnungsaktivem Plasma ist eine prompte Toxinelimination von 60 bis 80% der zugeführten Menge zu erreichen.

Literatur

- Bambauer, R.: Therapeutischer Plasmaaustausch und verwandte Plasmaseparationsverfahren. Schattauer, Stuttgart-New York 1988, S. 219-221.
- de Wolff, F. A., G. M. van Kempen: Three cases of phenprocoumon (Marcumar) intoxication. In: Duncan, W. A., B. I. Leonard: Clinical toxicology. Excerpta Medica, Amsterdam 1977.
- de Wolff, F. A., G. M. van Kempen: Intoxikation with phenprocoumon: diagnosis and follow-up of five cases. Vet. Hum. Toxicol. 21 (1979), 156-157.
- Franke, D., G. Lutze, H. Barthels, K. Grungriff, H.-J. Presser: Self-unitilation with a coumarin derivative. Z. ges. inn. Med. 44 (1989), 591-593.
- Gross, R., W. Schrank: Kapillarschädigung und Prothrombinkomplex unter Cumarinen. Med. Welt (Stuttg.) 16 (1965), 1543-1547.
- Held, H., G. v. Busse, I. Meissner: Observations in phenprocoumon (Marcumar) poisoning. Elimination and serumbinding of the anticoagulant at toxic blood concentration. Dtsch. med. Wschr. 105 (1980), 860-863.
- Jaenecke, J.: Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart-New York (1991), S. 192-196.
- Jahnchen, E., T. Meinertz: Pharmacokinetic aspects of overdosage and intoxication with oral anticoagulant drugs. Arzneimittel-Forsch. 27 (1977), 1849-1856.
- Lembeck, F., E. Beubler, H.-J. Lepuschütz, A. Stolze: Plasmapherese zur Elimination toxischer Stoffe mit hoher Plasmaproteinbindung. Wien. klin. Wschr. 80 (1977), 257.
- Meinertz, T., H.-J. Gilbrich, R. Bork: Treatment of phenprocoumon intoxication with cholestyramine. Brit. med. J. 2 (1977), 439.
- O'Reilly, R. A., P. M. Aggeler: Covert anticoagulant ingestion: Study of 25 patients and review of world literature. Medicine (Baltimore) 55 (1976), 389-399.
- Petersen, D., M. Barthels: Factitious disease caused by secret administration of the oral anticoagulant phenprocoumon: Study of 16 personal cases. Med. Klin. 90 (1995), 277-283.
- Seiler, K., F. Duckert: Intoxikation mit Phenprocoumon (Marcumar). Thrombos. Diathes. haemorrh. xx (1969), 320-324.
- Sketris, I. S., W. A. Parker, I. V. Jones: Plasmapheresis: Its effects on toxic agents and drugs. Plasma Ther. Transfus. Technol. 5 (1984), 305.
- Seyfart, G.: Plasmapheresis in treatment of acute intoxications. Trans. Amer. Soc. artif. intern. Org. 28 (1982), 673.

Für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. Volkmar Gläser,
Leitender Arzt der Abteilung
Nephrologie und Stoffwechselkrankheiten,
Vogtland-Klinikum,
Postfach 39,
D-08505 Plauen,

Telefon (0 37 41) 49 34 50,
Fax (0 37 41) 49 44 99.