

# Arzneimittelinteraktionen von Phenylbutazon und Phenprocoumon bei einem Warmblutpferd

O. Cohausz<sup>1</sup>, C.R. Müntener<sup>1,2</sup>, D. Trachsel<sup>3</sup>, J. Wimmershoff<sup>4</sup>, M. Wehrli Eser<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich,

<sup>2</sup>Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern, <sup>3</sup>Pferdeklinik und <sup>4</sup>Institut für Veterinärpathologie der Universität Zürich

## Zusammenfassung

Ein 15-jähriger Oldenburger Wallach wurde zur Therapie einer Hufrehe während 3 Wochen einmal täglich oral mit 27 mg des Gerinnungshemmers Phenprocoumon bei gleichzeitiger Gabe von 2-4 g Phenylbutazon per os zweimal täglich. Nach dieser Behandlung wurde das Tier mit Kolikvorbericht und hochgradiger Schocksymptomatik an die Pferdeklunik der Universität Zürich überwiesen. Mittels der klinischen Untersuchung und der Laborwerte wurde eine erhöhte Blutungsneigung aufgrund von Arzneimittelinteraktionen diagnostiziert. Die Behandlung des Pferdes erfolgte mit Vitamin-K<sub>1</sub> (0.5 mg/kg, subkutan). Da sich der Allgemeinzustand des Tieres jedoch weiter verschlechterte, wurde das Pferd euthanasiert. Die Sektion des Tieres ergab hochgradige multifokale Hämorrhagien der Serosen und der inneren Organe sowie Blutungen in die Körperhöhlen. Dieser Fall zeigt, dass die gleichzeitige Gabe des Coumarinderivats Phenprocoumon mit Phenylbutazon Arzneimittelinteraktionen hervorrufen kann, die den antikoagulierenden Effekt des Coumarinderivats verstärken. Eine solche Kombinationstherapie ist aufgrund der erhöhten Blutungsgefahr kontraindiziert. Eine sinnvolle Behandlung des Pferdes mit Gerinnungshemmern bedarf daher einer strengen Indikation mit regelmässiger Kontrolle des Gerinnungsstatus unter Beachtung von potentiellen Interaktionen.

Schlüsselwörter: Pferd, Gerinnungshemmer, Phenprocoumon, Phenylbutazon, Arzneimittelinteraktionen

## Drug-interactions of phenylbutazone and phenprocoumon in a Warmblood gelding

A 15 year old Oldenburger gelding was treated during 3 weeks for laminitis with the anticoagulant phenprocoumon (27 mg orally, once daily) and concurrent administration of phenylbutazone (2-4 g orally, twice daily). After this treatment the animal was presented to the Equine Clinic University of Zurich with a history of acute colic and advanced symptoms of shock. On the basis of the clinical signs and laboratory values, a diagnosis of combined drug induced coagulopathy was made. The horse was treated with the antidote Vitamin-K<sub>1</sub> (0.5 mg/kg, subcutaneously). Eventually, the general condition of the animal worsened and it was therefore euthanized. Necropsy revealed profound, multifocal hemorrhagic diathesis of the serosal surface of the viscera, as well as bleeding into the visceral cavities. This case shows that concurrent administration of phenprocoumon and phenylbutazone may lead to drug interactions that increase the anticoagulation effect of the coumarine-derivative. Simultaneous use of coumarine-derivatives and phenylbutazone is therefore contraindicated due to the higher risk of bleeding. A reasonable treatment of horses with anticoagulants requires regular monitoring with constant evaluation of coagulation status and special attention to potential drug interactions.

Keywords: Horse, anticoagulants, phenprocoumon, phenylbutazone, drug interactions

## Einleitung

Gerinnungshemmer finden beim Pferd einen häufigen Einsatz bei der Thromboseprophylaxe (Moore und Hinchcliff, 1994). Die Hypothese, nach welcher die Podotrochlose eine hämodynamische Ursache aufweist, führte zum zusätzlichen Einsatz von Gerinnungshemmern beim Pferd zur Behandlung dieser Erkrankung sowie auch der

Hufrehe (Colles, 1979). Ebenfalls werden Antikoagulantien bei der Prophylaxe und Therapie von Phlebitiden, sowie in der Schocktherapie zur Vorbeugung von disseminierten intravaskulären Koagulopathien, eingesetzt (Welch et al., 1992; Bubeck et al., 2005). Koagulopathien des Pferdes werden üblicherweise mit unfraktioniertem Heparin (Moore und Hinchcliff, 1994) oder niedermolekularem Heparin (Feige et al., 2003) behandelt. Die

zwei nahe verwandten 4-Hydroxycoumarin-Derivate Warfarin (Coumadin®) und Phenprocoumon (Marcoumar®, Falithrom®) kommen in der antithrombotischen Therapie beim Pferd aufgrund der untersuchungsintensiven Einstellung des Patienten auf ein konstantes verzögertes Gerinnungsniveau seltener zum Einsatz (Abb.1). Die Coumarinderivate sind kompetitive Hemmer zweier wichtiger Enzyme, welche die Aktivierung und Rezyklierung des Vitamins K bewirken: die Vitamin-K-Epoxidreduktase und die Vitamin-K-Reduktase (Fasco et al., 1982). Diese doppelte Hemmung beeinflusst die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, die als Konsequenz in der Leber als unvollständige Vorstufen synthetisiert werden. Diesen Vorstufen fehlt die Fähigkeit Kalziumionen zu binden und somit wird die Bindung der Gerinnungsfaktoren an Phospholipidoberflächen verhindert (Richter und Markwardt, 1979). Entsprechend den unterschiedlichen biologischen Halbwertszeiten Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren wird der maximale Effekt der meisten Coumarinderivate erst nach 24 bis 36 Stunden manifest und die Verminderung des Faktors X hält beim Pferd dann 7 bis 9 Tage nach oraler Phenprocoumongabe an (Sinn und Wintzer, 1990).

Coumarinderivate werden im Darm fast vollständig resorbiert. Die biologische Verfügbarkeit von oral verabreichtem Phenprocoumon ist beim Pferd mit 97.6% entsprechend hoch. Der Zeitpunkt der maximalen Konzentration ( $T_{max}$ ) wird nach 4 bis 12 Stunden erreicht (Sinn und Wintzer, 1990). Der Abbau der Coumarinderivate erfolgt über Hydroxylierungen des aromatischen Ringsystems mit anschließender Elimination der Metaboliten über die Leber (O'Reilly et al., 1963) und Ausscheidung über die Nieren. Eine Ausscheidung über die Galle kann nicht ausgeschlossen werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen der Coumarinderivate leiten sich direkt aus ihrer Wirkung und ihrer geringen therapeutischen Breite ab: es entstehen potentiell lebensbedrohliche Blutungen durch den ursprünglich erwünschten Abfall des Gerinnungspotentials. Neben

Überdosierungen können auch Arzneimittelinteraktionen eine wesentliche Rolle spielen. Der vorliegende Fall berichtet über ein Pferd, das aufgrund einer Hufrehe gleichzeitig mit dem Coumarinderivat Phenprocoumon und dem Entzündungshemmer Phenylbutazon behandelt wurde. Phenylbutazon gehört zu den nichtsteroidalen Entzündungshemmern und bewirkt eine langanhaltende irreversible Hemmung der Cyclooxygenase im Entzündungsexsudat. Hierdurch weist Phenylbutazon eine gute antiinflammatorische und nachfolgend analgetische Wirksamkeit auf. Phenylbutazon wird im Magen-Darm-Trakt fast zu 100% resorbiert und eignet sich daher beim Pferd zur oralen Verabreichung bei akuten entzündlichen Erkrankungen des Bewegungsapparates wie der Hufrehe (Plumb, 2005).

## Anamnese

Ein 15-jähriger Oldenburger Warmblutwallach (640 kg) wurde mit einer Hufrehe vorgestellt, die seit 3 Wochen vor Klinikeintritt bestand. Die dreiwöchige Vorbehandlung bestand in der oralen Verabreichung von 27 mg Phenprocoumon pro Tag bei gleichzeitiger Gabe von 2 bis 3 g Phenylbutazonpaste (Equipalazone®) ad us. vet., Veterinaria AG, Zürich) pro Tag (entspricht 3.1–4.7 mg/kg) in 2 Applikationen je nach Lahmheitsgrad. Eine Woche vor Klinikeintritt wurde das Tier auf ein anderes Phenylbutazonpräparat umgestellt. Die orale Dosierung betrug nun 1.92 bis 3.84 g Phenylbutazon (Butasan®) Oral doser ad us. vet., Vétoquinol AG, Ittigen) (entspricht 3-6 mg/kg) in 2 Applikationen. Das Pferd erhielt weiterhin einmal täglich Phenprocoumon. An beiden Vordergliedmassen wurden dem Tier Gipsverbände angelegt. Da das Pferd klinische Anzeichen einer Cushing Erkrankung zeigte, wurde dem Pferd zudem in den 6 Tagen vor Einlieferung ins Tierspital zweimal täglich Pergolid (0.04 mg/kg) verabreicht. Das Pferd erhielt die letzte Gabe der Medikamente am Tag vor der Einlieferung in die Pferdeklinik.

Derivat	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Warfarin	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>	H
Phenprocoumon (Marcoumar®)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H
Acenocoumarol (Sintrom®)	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>

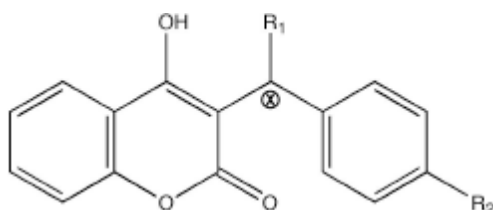


Abbildung 1: Struktur häufig eingesetzter Hydroxycumarine. Modifiziert nach Fitos et al., 2002.

## 354 Fallberichte

Am Abend vor Klinikeintritt verschlechterte sich der Zustand des Tieres. Das Pferd zeigte Inappetenz, nahm kein Wasser zu sich und hatte keinen Kotabsatz. Grund der Einlieferung ins Tierspital am folgenden Tag waren hochakute Koliksymptome.

### Klinische und labordiagnostische Befunde

Zum Zeitpunkt des Klinikeintritts bestand eine hochgradige Störung des Allgemeinbefindens. Das Pferd war teilnahmslos, die Körpertemperatur betrug 38.2 °C und das Pferd schwitzte stark, wobei die periphere Temperatur des Tieres kühl und die Hautelastizität mittelgradig vermindert waren. Die Schleimhäute stellten sich als blass, gräulich und trocken dar, die kapilläre Füllungszeit betrug 3 Sekunden. Der Puls war regelmässig und gleichmässig bei schwacher Qualität und einer Frequenz von 80 Schlägen pro Minute. Das Pferd zeigte einen kostoabdominalen Atemtyp bei einer Frequenz von 40 pro Minute. Die Herz- und Lungenauskultation ergaben keine besonderen Befunde. Die Darmperistaltik war in allen vier Quadranten hochgradig vermindert. Die rektale Untersuchung ergab keine abnormen Befunde. Der Magen enthielt wenig Futter, wobei der Mageninhalt bräunlich-orange verfärbt war mit einem pH-Wert von 8. Das Pferd blutete nach dem Sondieren des Magens stark aus den Nüstern. Bei der Bauchhöhlenpunktion konnte wenig Flüssigkeit gewonnen werden. Das Punktat stellte sich trüb und von oranger Farbe dar. Im Bauchhöhlenpunktat waren keine Proteine vorhanden.

Bei der hämatologischen Blutuntersuchung waren der Hämatokrit (24%, Normalbereich (NB): 30–42%), das Plasmaprotein (36 g/l, NB: 60–70 g/l) und die Thrombozyten ( $65 \times 10^3/\mu\text{l}$ , NB:  $119\text{--}250 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) erniedrigt. Die Prothrombinzeit betrug 160 Sekunden, das Blut war ungerinnbar. Bei der Untersuchung des Bewegungsapparates konnte die Diagnose einer Hufrehe bestätigt werden. Eine radiologische Untersuchung ergab eine Rotation des Hufbeins im Hornschuh an beiden Vordergliedmassen mit Absinken des Hufbeins im Hornschuh.

### Behandlung und weiterer Verlauf

Der Flüssigkeitsverlust des Pferdes wurde mit Ringer-Lösung (Fresenius Kabi, Schweiz) und HAES (Kantonsapotheke) substituiert. Da das Pferd starke Schmerzen zeigte, wurde eine Schmerztherapie mit Xylazin (Streuli Pharma AG, Uznach) (1 mg/kg) und Butorphanol (Alvegesic®, Alvetra u. Werfft AG, Wien) (0.05 mg/kg) eingeleitet und zu einem späteren Zeitpunkt eine Dauerinfusion mit einer 2%-igen Lidocain Lösung (Streuli Pharma AG, Uznach) versetzt mit Detomidin (Domosedan®, Orion Pharma, Finnland) (2 mg) und Morphin (Sintetica, Mendrisio) (25 mg) mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 90 ml/h

angelegt. Das Pferd wurde erneut mit Gipsverbänden an beiden Vordergliedmaßen versehen.

Die starke Blutungsneigung wurde auf eine Coumarinderivatvergiftung zurückgeführt und entsprechend wurde Vitamin K<sub>1</sub> (Konaktion®, Roche, Reinach) (0.5 mg/kg) verabreicht. Im Folgenden konnte jedoch das Nasenbluten des Tieres nicht gestoppt werden und der Allgemeinzustand des Pferdes verschlechterte sich weiter. Das Tier war trotz Schmerztherapie unruhig, begann erneut zu schwitzen und zeigte Tachypnoe und Tachykardie. Aufgrund der unstillbaren Blutungen und der schon weit fortgeschrittenen beidseitigen Rotation und Absenkung des Hufbeins im Hornschuh wurde eine hoffnungslose Prognose gestellt und das Pferd anschliessend euthanasiert.

### Sektionsbefunde

Bei der makroskopischen Betrachtung des Pferdes fielen multifokale, sehr zahlreiche 0.5–1.0 cm grosse Hämorrhagien auf den Serosen von Lunge, Milz und Endokard sowie an der Zunge und an der Epiglottis auf. Der Thorax war mit 20–30 Liter, der Magen mit ca. 3 Liter Blut gefüllt. Das Lumen der proximalen Darmabschnitte enthielt ebenfalls Blut. An beiden Vordergliedmaßen zeigte sich eine deutliche Abknickung des weichen Horns um mindestens 90° mit hochgradiger Absenkung und Rotation des Hufbeins um 30°. Die Lamellenschicht war beidseitig auf mehrere Zentimeter und die weisse Linie entsprechend auf 1.5 cm verbreitert. Das Sohlenhorn in den Zehen beider Vordergliedmassen war deformiert. Die Diagnose lautete, ausser der vorbestehenden subakuten bis chronischen Hufrehe, ein hochgradiger Hämothorax und hochgradige Ansammlung von Blut im Magendarmtrakt infolge hämorrhagischer Diathese.

### Diskussion

Die klinischen, labordiagnostischen und pathologischen Befunde des untersuchten Pferdes deuteten auf eine schwerwiegende Blutgerinnungsstörung hin. Spezifisch für diese war die erhöhte Blutungsneigung des Tieres mit einer Thrombozytopenie sowie einer stark erhöhten Prothrombinzeit (160 Sek.). Das Blut des Tieres war ungerinnbar. Der langfristige Einsatz von Phenylbutazon ist mit Risiken für unerwünschte Wirkungen verbunden. Das Spektrum umfasst Inappetenz, Apathie, Kolik, Gewichtsverlust, Ulzerationen des Dickdarms und der Maulhöhle, nephrotoxische Erscheinungen wie Wasserretention und Nierenpapillennekrose, Hypoproteinämie, Schock oder Kreislaufkollaps, sowie Knochenmarksschädigungen (Meschter et al., 1990; MacAllister et al., 1993; Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2007). Auch kann Phenylbutazon bei längerer Therapiedauer Blutdyskrasien, darunter auch Thrombozytopenien, auslö-

sen. Der alleinige Einsatz von Phenylbutazon kann somit durch eine Thrombozytopenie potentiell eine Blutgerinnungsstörung hervorrufen (Cribb, 1992; Ungemach, 2006; Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2007). Im vorliegenden Fall dürften die allfälligen Nebenwirkungen einer langfristigen Gabe von Phenylbutazon im Bezug auf die erhöhte Blutungsneigung eine untergeordnete Rolle gespielt haben. Wahrscheinlicher ist, dass die erhöhte Blutungsneigung auf eine Arzneimittelinteraktion von Phenylbutazon mit dem Gerinnungshemmer Phenprocoumon zurückzuführen ist. Phenprocoumon wird seit Jahrzehnten zur langfristigen oralen Gerinnungshemmung beim Menschen eingesetzt und ist zurzeit in der Schweiz nicht für die Veterinärmedizin zugelassen. Interaktionen zwischen Phenylbutazon und oralen Gerinnungshemmern sind sowohl in der Packungsbeilage des für die Humanmedizin zugelassenen Präparates („Phenylbutazon sollte bei mit Marcoumar behandelten Patienten nicht angewendet werden“, (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2007)) als auch in Referenzwerken der Veterinärpharmakologie vermerkt (Plumb, 2002). Die erwähnte Interaktion kann potentiell auf zwei Mechanismen basieren: eine Kompetition um Proteinbindungsstellen im Plasma und eine metabolische Interaktion. Da ein hoher Prozentsatz von Coumarinderivaten im Körper an Plasmaproteine gebunden vorliegt, können Arzneimittelinteraktionen mit diesen Wirkstoffen erwartet werden, wenn ein zweiter Wirkstoff eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist und damit das Coumarinderivat aus seiner Plasmaproteinbindung zu verdrängen vermag (MacLeod und Sellers, 1976; Verstraete et al., 1978). Phenprocoumon wird beim Menschen zu 98–99% an Albumin gebunden (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2007). Vergleichsweise hierzu wird die Plasmaproteinbindung der Hydroxycoumarinderivate beim Pferd als geringer beschrieben (Fitos et al., 2002) und beispielsweise für Warfarin mit 91% angegeben (Thijssen et al., 1983). Somit ist der freie Anteil des Warfarins beim Pferd vier- bis achtmal höher als derjenige beim Menschen. Dagegen besitzt Phenylbutazon beim Menschen und Pferd eine vergleichbar hohe Plasmaproteinbindung (Lehmann et al., 1981). Es ist daher anzunehmen, dass die Potenzierung des gerinnungshemmenden Effekts durch eine Verdrängung eines Albumin-gebundenen Coumarinderivats beim Pferd eine geringere Rolle spielt als beim Menschen. Der Wirkstoff Pergolid, ein Ergot-Derivat mit agonistischen Wirkungen auf Dopaminrezeptoren, wird seit einigen Jahren in der Veterinärmedizin zur Behandlung eines hypophysären Cushing-Syndroms beim Pferd eingesetzt (Donaldson et al., 2002). Dieser Wirkstoff könnte in diesem Zusammenhang zu einer weiteren Verdrängung geführt haben, da er beim Menschen „zu ungefähr 90% an Plasmaproteine gebunden“ ist (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2007). Daten zur Proteinbindung von Pergolid beim Pferd liegen nicht vor. Laut einiger Autoren wird die Verdrängung aus Proteinbindungsstellen als Ursache für toxische Erscheinungen

im allgemein überbewertet. Oftmals sind andere Mechanismen bei Interaktionen zu suchen. Nach Nolan (Nolan, 1994) müssen folgende Zustände additiv eintreten, damit die Proteinverdrängung als alleinige Ursache der Interaktion in Frage kommt: eine hohe Proteinbindung von deutlich über 90%, ein schmaler therapeutischer Index, eine hohe hepatische Elimination und zusätzlich die intravenöse Verabreichung. Von diesen vier Kriterien trifft aber nur der schmale therapeutische Index im vorliegenden Fall mit Sicherheit zu. Die schon erwähnte Proteinbindung der Coumarinderivate ist beim Pferd als ein weniger kritischer Faktor als beim Menschen zu bewerten und eine intravenöse Verabreichung liegt nicht vor. Zur hepatischen Elimination beim Pferd liegen keine Daten vor. In einem Rattenmodell wurde schlussendlich der Einfluss der verschiedenen nicht-steroidalen Entzündungshemmer (NSAIDs) auf die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin untersucht (Sancilio et al., 1985). Es konnte gezeigt werden, dass die Gerinnungshemmung in abnehmender Reihenfolge durch Phenylbutazon, Acetylsalizylsäure, Ibuprofen, Indomethacin und Ketoprofen potenziert wurde. Somit spielt Phenylbutazon mindestens bei der Ratte die wichtigste Rolle bei einer Interaktion mit Warfarin.

Im vorliegenden Fall muss zudem berücksichtigt werden, dass die langfristige Anwendung von Phenylbutazon mit dem Auftreten von gastrointestinalen Irritationen und Ulzerationen potentiell verbunden sein kann (Meschter et al., 1990; Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2007). Diese können mit Proteinverlusten über die geschädigten Schleimhäute des Digestionstraktes einhergehen (Metscher et al., 1990) und somit zu einer Verstärkung der Wirksamkeit von Phenprocoumon beitragen, da dem Coumarinderivat weniger Plasmaproteine zur Bindung zur Verfügung stehen. Bei der Sektion des Pferdes wurden jedoch keine gastrointestinalen Ulzerationen festgestellt. Eine erhöhte Proteindurchlässigkeit des Magen und Dünndarms kann anhand der hochgradig diffus geröteten Schleimhäute des Tieres lediglich vermutet werden. Die Hypoproteinämie des Pferdes (36 g/l) ist allerdings eher auf die Blutungen des Tieres zurückzuführen, als auf einen Verlust von Protein über die geschädigten Darmwände.

Bei der Behandlung von akuten Vergiftungen mit Gerinnungshemmern ist die Verabreichung von Vitamin-K<sub>1</sub> als Antidot das lebensrettende Mittel der Wahl (Byars et al., 1986; McConnico et al., 1997). Es wird eine zweimalige Vitamin-K<sub>1</sub> Gabe von 0.5 bis 2.5 mg/kg Körpergewicht/Tag subkutan, verteilt an mehreren Körperstellen, empfohlen (Byars et al., 1986; McConnico et al., 1997; Colatos, 1997). Mit einem Wirkungseintritt ist allerdings erst nach Stunden zu rechnen (Byars et al., 1986), sodass Vollbluttransfusionen und eine Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren mittels Plasmakonzentrat die Therapie lebensbedrohlicher Blutungen unterstützen (Majerns und Tollefsen, 2001). Als Alternative zu Phenprocoumon bieten sich Heparin-Derivate (Moore und

## 356 Fallberichte

Hinchcliff, 1994; Feige et al., 2003) und Hirudin (Feige et al., 2004) an, die beide den Nachteil einer parenteralen Verabreichungsform mit sich bringen. Nebenwirkungen durch Arzneimittelinteraktionen von Phenylbutazon sind mit grosser Wahrscheinlichkeit weder mit Heparin, noch mit Hirudin zu erwarten. Ein Einsatz dieser Wirkstoffe bei gleichzeitiger Phenylbutazontherapie ist folglich möglich und mit weniger Risiken als mit Coumarinderivaten verbunden.

Zusammenfassend kann für den vorliegenden Fall festgehalten werden, dass die erhöhte Blutungsneigung des Pferdes nach gleichzeitiger Verabreichung von Phenprocoumon und Phenylbutazon aller Wahrscheinlichkeit nach durch eine metabolische Interaktion zwischen den beiden Wirkstoffen und zusätzlich durch eine Verdrängung des Gerinnungshemmers aus seiner Proteinbindung hervorgerufen wurde. Der hier beschriebene Fall wurde im Rahmen der Pharmacovigilance für Tierarzneimittel gemeldet. Entsprechend der international gültigen Kriterien zur Beurteilung des Kausalzusammenhanges (EMA, 2003) nach dem so genannten ABON-System (EUDRALEX, 2001) wurde er in die Kategorie „A Wahrscheinlich“ eingeteilt. Es liegt auf Grund der in der Fachliteratur beschriebenen Interaktion eine klare pharmako-toxikologische Korrelation vor. Zudem weist diese Interaktion aufgrund der publizierten Halbwertszeit von Phenprocoumon (18 bis 28 Stunden; Sinn und Wintzer, 1990) auch eine zeitliche Korrelation auf. Schliesslich können andere Ursachen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. So kommen angeborene Blutgerinnungsstörungen wie zum Beispiel die Hämophilie A und das von Willebrand-Syndrom aufgrund des fortgeschrittenen Alters des Tieres nicht in

Frage. Weiter können schwere Lebererkrankungen häufig mit einer erhöhten Blutungsneigung verbunden sein. Diese können aber aufgrund der unveränderten pathologischen Befunde der Leber in diesem Fall ausgeschlossen werden. Ebenfalls ausgeschlossen werden kann ein Vitamin K Mangel, da Grünpflanzen im Allgemeinen hohe Konzentrationen an Vitamin K beinhalten (Sellon 2004) und das Pferd täglich mit Silage oder Heu gefüttert wurde. Das Vorliegen einer disseminierten intravasalen Koagulopathie kann in diesem Fall nicht ausgeschlossen werden. Die hieraus möglicherweise resultierende Thrombozytopenie ist jedoch nicht ausgeprägt genug ( $65 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), um als alleinige Blutungsursache in Frage zu kommen, da mit dem Auftreten von lebensbedrohlichen Blutungen erst ab einer Plättchenanzahl von weniger als  $30 \times 10^3/\mu\text{l}$  zu rechnen ist (Sellon 2004).

Die bei einer Behandlung mit Gerinnungshemmern erwünschte Gerinnungshemmung kann wie der vorliegende Fall eindrücklich zeigt, lebensbedrohliche Ausmass annehmen. Bei Umwidmung eines Humanarzneimittels sollten daher alle verfügbaren Informationen beachtet werden. Hilfe bieten hierbei sowohl das Tierarzneimittelkompendium (Packungsbeilage des Phenylbutazon-enthaltenden Präparates) wie auch die Wirkstoffdatenbank des Projektes CliniPharm (Phenylbutazon, Rubrik Interaktionen; [www.clinipharm.ch](http://www.clinipharm.ch)). Abschliessend muss hier nochmals betont werden, dass eine sinnvolle Antikoagulantienbehandlung des Pferdes einer regelmässigen Kontrolle des Gerinnungsstatus bedarf. Die gleichzeitige Gabe von Phenylbutazon mit Coumarinpräparaten ist aufgrund der Arzneimittelinteraktionen, die zu einer Potenzierung des Gerinnungseffekts führen können, eine absolute Kontraindikation.

### Interaction médicamenteuse entre la phénylbutazone et le phenprocoumon chez un cheval demi-sang

Un hongre Oldenburg de 15 ans a reçu en traitement d'une fourbure durant 3 semaines, 27 milligrammes de l'anticoagulant phenprocoumon per os une fois par jour et simultanément 2 à 4 grammes de phénylbutazone per os une fois par jour. A la suite de ce traitement, l'animal a été référé à la clinique de chevaux de l'Université de Zurich avec une anamnèse de coliques et des symptômes importants de choc. Les examens cliniques et les valeurs de laboratoires ont permis de diagnostiquer une tendance aux hémorragies élevées suite à une interaction médicamenteuse. Le traitement a consisté en l'application sous-cutanée de vitamine K<sub>1</sub> (0.5 mg/kg). Comme l'état général du cheval continuait à se dégrader, il a été euthanasié. L'autopsie a montré des hémorragies multifocales très importantes dans les séreuses et les organes internes ainsi que

### Interazione medicamentosa di fenilbutazone e di phenprocoumon nei cavalli a mezzo sangue

Un Oldenburger Wallach di 15 anni ha seguito, a causa di una laminite del piede, una terapia orale durante 3 settimane con l'assunzione di una volta al giorno di 27 mg dell'anticoagulante phenprocoumon contemporanea e di due volte al giorno di 2–4 g di fenilbutazone via orale. Dopo questo trattamento l'animale ha dovuto essere trasportato alla clinica equina dell'Università di Zurigo con un rapporto preliminare di colica e una sintomatologia grave da shock. Dalle analisi cliniche e dai valori di laboratorio è stato diagnosticato un incremento della predisposizione all'emorragia a causa delle interazioni medicamentose. Il conseguente trattamento del cavallo è stato di somministrare vitamina K<sub>1</sub> (0.5 mg/kg, subcutaneo). Poiché lo stato generale dell'animale peggiorava il cavallo è stato eutanasiato. Dall'autopsia dell'animale risultava la presenza di una moltitudine di emorragie multifocali delle sierose e

dans les cavités du corps. Ce cas démontre que l'application simultanée de phénylprocoumon (dérivé de la coumarine) et de phénylbutazone peut causer une interaction qui augmente l'effet anti-coagulant du dérivé coumarinique. Une telle combinaison est contre-indiquée vu le risque augmenté d'hémorragie. Le traitement d'un cheval avec des anticoagulants nécessite donc une indication précise avec un contrôle régulier de la coagulation en tenant compte des interactions potentielles.

degli organi interni, oltre alle effusioni di sangue nelle cavità del corpo. Questo caso indica che, la somministrazione contemporanea del derivato cumarinico, phenprocoumon con fenilbutazone crea delle interazioni medicamentose che aumentano l'effetto anti-coagulante del derivato di cumarina. Questo tipo di terapia combinata è quindi controindicata a causa dell'alto grado di emorragie. Un trattamento coerente del cavallo, con anticoagulanti, comporta quindi una stretta indicazione, con controlli regolari dello stato della coagulazione e con l'osservanza di interazioni potenziali.

## Literatur

*Arzneimittelkompendium der Schweiz*: Hrsg. J. Morant, Documed AG, Basel, 2007.

Bubeck K., Bartmann C. P., Schiemann V., Deegen E.: Antikoagulatorische Behandlung von Thrombosen der Vena jugularis externa mit Phenprocoumon beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 21. 2005, 6: 526–530.

Byars T. D., Greene C. E., Kemp D. T.: Antidotal effect of vitamin K1 against Warfarin-induced anticoagulation in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1986, 47: 2309–2312.

Collatos C.: *Hemostatic Dysfunction*. In: Current therapy in equine medicine, 4<sup>th</sup> edition. Hrsg. N.E. Robinson, Saunders, USA, 1997, 286–289.

Colles C. M.: A preliminary report on the use of warfarin in the treatment of navicular disease. *Equine vet. J.* 1979, 11: 187–190.

Cribb P. H.: Precautions when using antiprostaglandins. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1992, 22: 370–374.

Donaldson M. T., LaMonte B. H., Morresey P., Smith G., Beech J.: Treatment with pergolide or cyproheptadine of pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's disease). *J. Vet. Intern. Med.* 2002, 16: 742–746.

EMA/CVMP/552/03: Guideline on causality assessment for adverse reactions to veterinary medicinal products, 2003. Zugänglich unter <http://www.emea.europa.eu/>

*EudraLex*: EU Pharmacovigilance Rules for Human and Veterinary Medicinal Products. In: *EudraLex Volume 9*. Hrsg. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2001.

Fasco M. J., Hildebrandt E. F., Suttie J. W.: Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. *J. Biol. Chem.* 1982, 257: 11210–11212.

Feige K., Schwarzwald C. C., Bombeli T.: Comparison of unfractionated and low molecular weight heparin for prophylaxis of coagulopathies in 52 horses with colic: a randomised double-blind clinical trial. *Equine Vet. J.* 2003, 35: 506–13.

Feige K., Dennler M., Kästner S. B., Wunderli-Allenspach H., Demuth D., Huber A.: Pharmacokinetics of recombinant hirudin in healthy horses. *Equine Vet. J.* 2004, 36: 135–141.

Fitos I., Visy J., Simonyi M.: Species-dependency in chiral-drug recognition of serum albumin studied by chromatographic methods. *J. Biochem. Biophys. Methods.* 2002, 54: 71–84.

Lehmann W., Wintzer H.J., Frey H.: Kinetics of anti-inflammatory drugs in serum and synovia of horses. *Dtsch. tierarztl. Wschr.* 1981, 88: 218–220.

MacAllister C. G., Morgan S. J., Borne A. T., Pollet R. A.: Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine and ketoprofen in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1993, 202: 71–77.

MacLeod S. M., Sellers E. M.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions with coumarin anticoagulants. *Drugs* 1976, 11: 461–70.

McConnico R. S., Copedge K., Bischoff K. L.: Brodifacoum toxicosis in two horses. *Am. J. Vet. Res.* 1997, 211: 882–886.

Meschter C. L., Gilbert M., Krook L., Maylin G., Corradino R.: The effect of phenylbutazone on the morphology and prostaglandin concentration of the pyloric mucosa of the equine stomach. *Vet. Pathol.* 1990, 27: 244–253.

Moore B. R., Hinchcliff K. W.: Heparin: a review of its pharmacology and therapeutic use in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 1994, 8: 26–35.

Nolan P. E.: Plasma protein binding displacement interactions – Why are they still regarded as clinically important? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994, 37: 125–128.

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.* 1963, 42: 1542–1551.

Majerns P. W. and Tollefsen D. M.: Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic. Eds. J. G. Hardman, L. E. Limbird, A. Goodman Gilman, McGraw-Hill, USA, 2001, 1526–1531.

Plumb D. C.: Phenylbutazone. In: Plumb's Veterinary Drug Handbook. Ed. D. C. Plumb, Blackwell Publishing, Iowa, USA, 2005, 625–627.

Plumb D. C.: Warfarin. In: Plumb's Veterinary Drug Handbook. Ed. D. C. Plumb, Blackwell Publishing, Iowa, USA, 2005, 800–802.

Richter M., Markwardt F.: Pharmakologie of oral anticoagulants. *Z Gesamte Inn. Med.* 1979, 34: 8–17.

Sancilio L. F., Taylor M. A., Mathur P. P., Crowe J. T.: Interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in rats. *Life Sciences* 1985, 36: 1041–1050.

Sellon D. C.: Disorders of the hematopoietic system. In: Equine Internal Medicine. Eds. S. M. Reed, W. M. Bayly, D.C. Sellon, Saunders, USA, 2004, 721–769.

Sinn D., Wintzer H. J.: Zu den Behandlungsgrundlagen mit Antikoagulantien beim Pferd. *Tierarztl. Prax.* 1990, 18: 507–511.

*Tierarzneimittelkompendium der Schweiz*: Hrsg. D. Demuth, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität, Zürich, 2007. Zugänglich unter [www.tierarzneimittel.ch](http://www.tierarzneimittel.ch).

Thijssen H. H. W., van den Bogaard A. E. J. M., Wetzel J. M., Maes J. H. J., Muller A. P.: Warfarin pharmacokinetics in the horse. *Am. J. Vet. Res.* 1983, 44: 1192–1196.

Ungemach F. R.: Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 7. Auflage. Hrsg. W. Löscher, FR. Ungemach und R. Kroker, Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co., Stuttgart, 2006, 368–370.

Verstraete M.: The interaction between drugs and oral anticoagulants of the coumarin group. *Sem. Hop.* 1978, 54: 505–508.

Welch R. D., Watkins J. P., Taylor T. S., Cohen N. D., Carter G. K.: Disseminated intravascular coagulation associated with colic in 23 horses (1984–1989). *J. Vet. Intern. Med.* 1992, 6: 29–35.

### Korrespondenzadresse

Odile Cohausz  
Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie  
Winterthurerstrasse 260  
CH-8057 Zürich  
E-Mail: [odile.cohausz@vetpharm.unizh.ch](mailto:odile.cohausz@vetpharm.unizh.ch)  
Fax: 044.635.89.10

*Manuskripteingang: 17. Oktober 2007*

*Angenommen: 3. Dezember 2007*