

BIVIRKNINGER AV FENYLINDANDION (TROMBANTIN)

Av OTTO M. ORNING, PETTER R. SYSE
og PETER F. HJORT

(Fra: Rikshospitalet, medisinsk avdeling B.
Sjef: Professor, dr. med. Ole Storstein.
Lillehammer Fylkessykehus, medisinsk avdeling.
Sjef: Overlege H. G. Dedichen.
Rikshospitalet, medisinsk avdeling A.
Sjef: Professor, dr. med. P. A. Owren.)

T. norske Lægeforen. 1967, 87, 1273-1276.

Etter at fenylinandion (Trombantin «Nyc») ble tatt i bruk i klinikken i 1947, er det kommet stadig flere rapporter om bivirkninger, til dels alvorlige. Vi vil her først rapportere et kasus med eksantem, icterus og oliguri og deretter gi en kort oversikt over bivirkninger ved bruk av fenylinandion.

A. S. var en 64 år gammel gårdbruker med tidligere god helse. I 1956 ble han innlagt i sykehus for en mulig cholecystitt med kvalme, brekninger og smerter under høyre costalbue. Det var ikke holdepunkter for sykdom i lever eller galleveier, og plagene svant etter kort tid. Urinen var proteinfri.

Den 19/10 1964 ble han lagt inn i Lillehammer Fylkessykehus for akutt bakreveggsinfarkt. Det ble straks startet behandling med fenylinandion i en dose på 120 mg; senere vedlikeholdsdose var gjennomsnittlig 55 mg daglig (fig. 1). Etter 35 dager fikk han hudkløe og 2 dager senere et generelt utbredt, maculøst, skjellende eksantem med feber som varte 3-4 dager. Urinen ble mørk, og da han på ny ble innlagt 29/10, etter behandling med fenylinandion i 41 dager, var han icterisk. Fenylinandion ble seponert samme dag, og han fikk i stedet warfarin og i 3 dager prednison. Leveren var ikke palpabel. Leverfunksjonsprøvene tydet på blandet hepatokanalikulær leverskade (2/12: serumfarge 20 E, SGOT 112 E, Takata og Closs ÷ 15/12: serumfarge 4 E, SGOT 16 E, alkalisk fosfatase 11,3 Bodansky E, thymol 0,04 E). Det var 860 eosinofile granulocytter pr. mm³ i det perifere blod. Icterus svant i løpet av 2 uker.

Fra 3/12 kom det vektøkning og 4 dager senere (8 dager etter at fenylinandion var seponert) oliguri med uremi og betydelig hyperkalemi (tab. 1). Pasienten ble 12/12 overflyttet til Rikshospitalet til eventuell dialysebehandling. Hyperkalemien ble imidlertid bragt under kontroll ved behandling med ionebytter og sorbitol, og da diuresen økte fra 725 ml overflytningsdøgnet til 2550 ml 5 døgn senere, ble dialyse ikke nødvendig. Fra 18/12 var urinen proteinfri. Urinens spesifikke

vekt varierte mellom 1,014 og 1,020. Forløpet ble komplisert av urinveisinfeksjon og hidrosadenitt forårsaket av gule stafylokokker. Han ble behandlet med antibiotica og prednison, og ved utskrivelsen 15/1 1965 var han oppgående og i ganske god almentilstand.

Han var senere innlagt til kontroll 3 og 8 måneder etter oliguri-episoden. Bortsett fra lett funksjonsdyspnoe følte han seg frisk og var i arbeid. Leverfunksjonsprøvene var normale. Urinen var proteinfri med spesifikk vekt omkring 1,016, men det persisterte en moderat nedsettelse av nyrefunksjonen (tab. 1). Tre måneder etter det akutte sykdomsbildet ble det gjort perkutan nyrebiopsi (fig. 2), som viste «Nyrevev med betydelige degenerative forandringer og kronisk, interstitiell nefritt». (Rikshospitalet, Biopsiavdelingen, prep. nr. Pp 742/65 C.)

For oversiktens skyld deler vi bivirkningene ved anti-koagulasjonsbehandling med fenylinandion i fem hovedgrupper.

1. *Blødningskomplikasjoner* skyldes overdreven terapeutisk virkning og er ingen bivirkning av medikamentet. De skal ikke omtales videre her.

2. *Direkte toksiske virkninger* skulle være avhengige av dosen, fremkomme kort tid etter at behandlingen var begynt og sees hos mange pasienter. Ved dyreforsøk er det vist at store doser kan gi nyreskade (31, 57, 58). Dette er også observert hos mennesker. Av 200 pasienter som fikk fenylinandion med startdose 300 mg, fikk 2/3 proteinuri. Denne svant imidlertid etter 1-4 dager til tross for at behandlingen fortsatte med lavere doser (17). Systematisk undersøkelse av leverfunksjonen hos mennesker (16, 24) og hunder (23) ga ikke holdepunkter for at vanlige doser av fenylinandion har direkte toksisk virkning på leveren. Toksiske bivirkninger spiller derfor ingen praktisk rolle.

3. *Tidlige bivirkninger med ukjent patogenese.* I denne gruppen har vi samlet to bivirkninger. De er begge uhyre sjeldne, opptrer i første uke av behandlingen og har ukjent virkningsmekanisme.

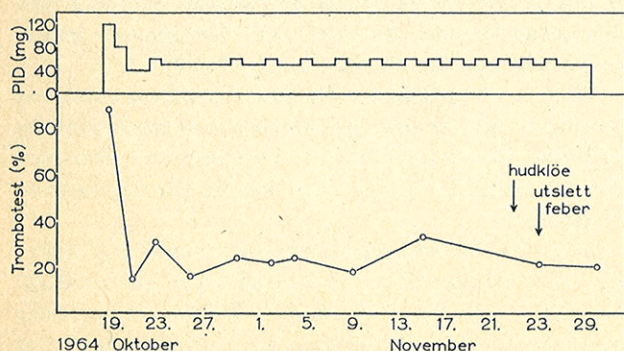


Fig. 1.
Trombotest-kurven for A. S.

Tabell 1.
Oversikt over laboratorieprøver hos A. S.

	1964		1965	
	8. des.	10. des.	14. des.	13. jan. 27. aug.
Urinstoff (mg/100 ml)	310	408	52	59
Kreatinin (mg/100 ml)	6,8	12,0	19,2	2,3 1,8
Kalium (mEkv/l)		7,1	6,9	5,1 4,6
Proteinuri	+	+	+	÷ ÷
Diurese (ml/døgn)	225	375	1500	1750 1000

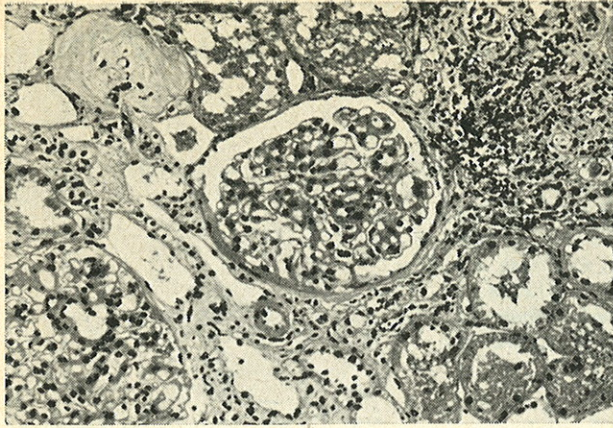


Fig. 2.

Nyrebiopsi fra A. S. tatt 23. mars 1965. De to glomeruli viser ikke påfallende patologiske forandringer. Epitelet i Bowmans membran viser ingen tegn til proliferasjon, og karnøstet har vanlig utseende. Der er ingen perikapsulær fibrose rundt glomeruli, men i det interstitielle bindevev er det flekkvis infiltrasjon av lymfocytter. I disse områder er tubuli delvis ødelagt. De øvrige tubuli er noe dilaterte, kledd av et ujevnt epitel og delvis fylt av granulerte, eosinofile masser. Arteriolet midt på bildet har normalt utseende.

Hudnekroser er beskrevet hos 6 pasienter (20, 36, 37, 52). Denne eiendommelige bivirkning inntreffer helt plutselig 3–5 dager etter at fenylinandion-behandlingen er startet. Den er bare beskrevet hos kvinner, og alle unntatt én fikk antikoagulasjonsbehandling for trombose i underkstremitets- eller bekkenvenner. Nekrosene er hyppigst lokalisert til mammae (4 pasienter), men kan også finnes på lår eller abdomen. Som regel er det bare én nekrose. Den begynner som en rød-blå flekk som brer seg raskt og kan omfatte en hel mamma, som blir blåsvart med skarp demarkasjonssone mot omgivende vev. Nekrosene er meget smertefulle. Patogenesen er uklar (59, 60). Det dreier seg neppe om allergi, idet det ikke spiller noen rolle for forløpet om fenylinandion seponeres eller ikke, og nekroser er aldri beskrevet hos pasienter med sikre allergiske bivirkninger. Sensibiliseringsperioden mangler også. Det er sjelden traume i anamnesen, og overdosering av fenylinandion synes ikke å spille noen rolle. I motsetning til de andre bivirkningene er hudnekrosen beskrevet like ofte ved andre perorale antikoagulantia, endog hyppigere ved dicumarol, men ekstremt sjelden er den ved alle.

Hos 2 pasienter er det beskrevet en akutt, *hemoragisk colitt* som begynte henholdsvis 2. og 7. behandlingsdag (62). Den ene pasienten døde av blødninger. Hos begge viste colon et bilde som ved ulcerøs colitt med multiple, utstansede sår i mucosa, dilaterte kar og betydelig infiltrasjon med nøytrofile granulocytter. Der var ikke holdpunkter for overdosering av fenylinandion, og intet tydet på allergisk mekanisme. Det er således likhetspunkter mellom denne bivirkning og hudnekrosene. Begge pasienter var imidlertid menn.

4. *Allergiske bivirkninger som opptrer etter 10–70 dager.*

Bortsett fra de to ekstremt sjeldne bivirkninger som er beskrevet ovenfor, er alle alvorlige bivirkninger i

Tabell 2.

Bivirkninger under fenylinandion-behandling (345 pasienter)

Bivirkning	Antall pasienter
Hudnekroser	6
Hemoragisk colitt	2
Eksantem	139
Feber	50
Eosinofili	19
Agranulocytose og granulocytopeni	25
Trombocytopeni	5
Aplastisk anemi	1
Diaré	34
Sår hals, stomatitt	22
Leverskade	21
Nyreskade	20
Myokardskade	1

denne gruppen. De er karakterisert ved: 1) Manglende relasjon mellom dose og bivirkning, 2) Sensibiliseringsperiode på 10–70 dager, men kortere intervall (timer) dersom fenylinandion er gitt tidligere (provokasjonsforsøk), 3) Ofte ledsagende symptomer på allergi (feber, eosinofili, eksantem, etc.). Figur 3 viser «latenstiden» før første symptom på fenylinandion-allergi hos de 59 pasienter hvor man har pålitelige opplysninger.

Tabell 2 viser fordelingen av bivirkninger hos de 345 pasienter som hittil er blitt omtalt. En rekke organsystemer kan rammes, dels organsystemer som er karakterisert ved rask «cellular turnover» (hud, benmarg, gastrointestinalkanalens epitel) og dels de parenchymatøse organer (lever, nyrer). De fleste pasienter hadde samtidig to eller flere symptomer, men mekanismen bak de forskjellige kombinasjoner er ukjent.

Eksantem er den hyppigste bivirkning og er sammen med feber som regel første symptom på fenylinandion-allergi. Det er bare rapportert hos 139 pasienter, men som regel i forbindelse med mer alvorlig bivirkning; eksantem alene (10, 18, 53, 67) forekommer sikkert hyppig uten at det blir rapportert. Utslettet er som regel scarlatiniformt eller morbilliformt, men kan også ha preg av urticaria eller erythema multiforme. Det er oftest generelt utbredt og klør. Hos 9 pasienter utviklet eksantemet seg til svær, eksfoliativ dermatitt (11, 26, 32, 45, 47, 49, 55, 66), og dette ble antatt å være dødsårsaken hos én pasient (26). Hudprøver kan være positive (32, 39), men er som regel negative. Neglene kan løsne (47), og ofte er det øyelokksødem og chemose. Samtidig med eksantemet kommer det ofte lokal eller generell lymfeknutesvulst (26, 28, 39, 41, 46, 47, 49, 50).

Feber — «drug fever» — forekommer nesten alltid ved alvorligere bivirkninger og kommer som regel samtidig med eller like før eksantemet. Den begynner ofte med frysning, men blir sjelden svært høy og går tilbake etter få dager.

Eosinofili sees forholdsvis hyppig sammen med andre tegn på hypersensibilitet og kan nå svære grader (4000 eos./mm³ (51)). En *leukemoid reaksjon* med betydelig leukocytose, ofte med overvekt av atypiske monocytter som kan minne om dem man finner ved mononukleose, følger ofte etter en agranulocytose, men er også beskre-

vet isolert hos en pasient som hadde eksantem og høy feber og døde uten at man kunne påvise noen annen dødsårsak («allergisk tilstand») (54).

Agranulocytose og granulocytopeni hører til de alvorligste bivirkningene. Det er beskrevet hos 25 pasienter 2, 6, 12, 14, 26, 28, 32, 38, 40-45, 47, 49, 56, 63-66). Av disse hadde 18 mindre enn 300 granulocytter pr. mm³ blod. To pasienter døde av agranulocytosen (12, 56), mens 3 andre døde etter at agranulocytosen var på retur (av interstitiell nefritt (38), eksfoliativ dermatitt (26), nytt hjerteinfarkt (14)). I motsetning til de andre alvorlige komplikasjoner ble ikke alltid agranulocytosen «varslet» av andre allergiske fenomener som eksantem eller feber, idet den hos 6 pasienter var første symptom på fenylinandion-reaksjon. Den kunne komme opptil 13 dager etter at fenylinandion var seponert på grunn av annen bivirkning (12). Agranulocytosen inntrådte hyppigst (i vel ¾ av tilfellene) etter 3-6 behandlingsuker (fig. 3). Benmargen har vist modningssperre i granulocytopoiesen, ofte med økning av atypiske mononukleære celler. Det er påvist leukocyttagglutinerer (65), og patogenesen er den samme som for agranulocytose av annen årsak.

Trombocytopeni er påvist i 5 tilfelle (6, 11, 42, 43, 55). Den har imidlertid vært moderat og overskygget av mer alvorlige bivirkninger (agranulocytose, nyreskade, leverskade).

Anemi inntreffer ofte i forbindelse med organkomplikasjoner, f.eks. etter en anuriperiode. Hemolyse har ikke vært påvist, men det er beskrevet forbigående aplastisk anemi hos en pasient som først hadde hatt feber, eksantem, agranulocytose og trombocytopeni (43).

Gastrointestinalkanalen rammes ofte. Hyppigst er diaré, som er beskrevet hos 34 pasienter (4, 5, 7, 9, 13, 19, 25, 27, 30, 34, 40, 43-45, 48, 54, 61). Den kan forekomme sammen med andre bivirkninger, men kan også være eneste symptom. Vanligvis begynner den etter noen ukers fenylinandion-behandling, men den kan også komme i løpet av de første dager (54). Den kan være meget uttalt og kan føre til malabsorpsjon (34). Den stopper alltid når fenylinandion seponeres.

Sår bals forekommer også uten agranulocytose, og det kan samtidig komme et utbredt enantem med sår eller pemfiguslignende elementer i munnslimhinnen (38, 40). Ofte har pasienten samtidig eksantem.

Lever-skade er beskrevet hos 21 pasienter (3, 9, 11, 14, 21, 25, 28, 33, 38, 39, 43, 47, 49, 55); 20 fikk icterus, mens den siste (43) fikk tegn på leveraffeksjon i form av betydelig forhøyd alkalisk fosfatase og lett transaminase-økning uten gulsott. Hos ¾ av pasientene var behandlingen startet 3-6 uker før icterus ble observert (fig. 3). Icterus kunne komme flere dager (opptil 23 (49)) etter at fenylinandion var seponert. Leverskaden syntes ikke å bli mer alvorlig selv om fenylinandion-behandlingen fortsatte noen dager etter at gulsotten begynte. Samtlige pasienter hadde også andre tegn på fenylinandion-allergi; således fikk 19 pasienter eksantem og feber først, de fleste i løpet av de siste 2 ukene før icterus ble observert. Syv av pasientene fikk senere tegn på nyreskade, og 10 fikk agranulocytose eller granulocytopeni. Icterus

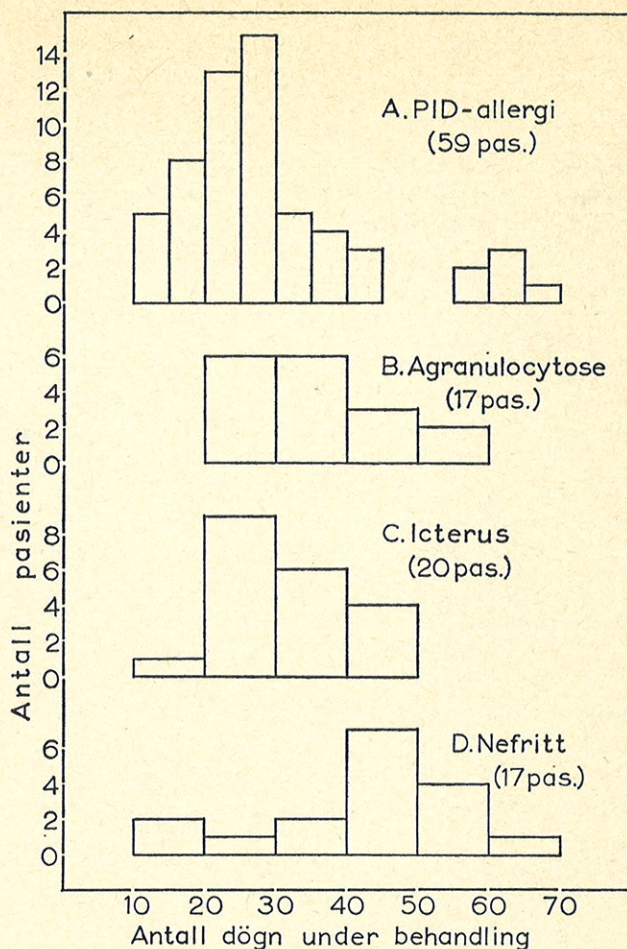


Fig. 3.

Tidspunkt for registrering av første symptom på fenylinandion-allergi (A), agranulocytose og uttalt granulocytopeni (≤ 300 pr. mm³) (B), icterus (C) og nefritt (D).

varte som regel 1-2 uker, men én pasient var icterisk i 2-3 måneder (49). Samtidig med icterus kom det ofte raskt økende leverforstørrelse. Laboratorieprøvene tydet på leverskade av «blandet hepato-kanalikulær type» med betydelig forhøyd alkalisk fosfatase (opptil 51 King-Armstrongenheter (47)) og moderat transaminaseøkning (som regel omkring 100, men opptil 700 enheter (47)). Leverbiopsi har vist centrilobulære nekroser med infiltrasjon av lymfocytter og eosinofile granulocytter, ofte med gallestuvning (3, 14, 25, 47). Halvparten av pasientene fikk steroider, men icterus gikk like fort tilbake hos dem som ikke fikk behandling. Leverskaden har hos alle pasienter vært reversibel; denne bivirkningen synes derfor å være ufarlig.

Nyreskaden er uten tvil den alvorligste bivirkningen og er ansvarlig for de fleste dødsfall.

Sent opptredende proteinuri uten nedsatt nyrefunksjon kan være forbigående (11) eller persistere tross seponering av fenylinandion. To pasienter fikk dette tegn på varig nyreskade (29, 61). En av dem fikk 9 uker etter at fenylinandion-behandlingen startet et nefrotisk syndrom med ødemer og svær proteinuri (61). Ødemene svant 4 uker etter at fenylinandion ble seponert, men proteinurien persisterte.

«Interstitiell nefritt» er beskrevet hos 17 pasienter. Av

Tabell 3.
Dødsfall av fenylyndandion-bivirkninger

Bivirkning	Antall pasienter
Interstitiell nefritt	9
Agranulocytose	2
Myokarditt	1
Hemorragisk colitt	1
Eksfoliativ dermatitt	1
«Allergisk tilstand»	1
Sum dødsfall	15

disse fikk 15 akutt nyresvikt med oliguri eller anuri (3, 4, 22, 25, 26, 28, 38, 50, 51, 55); én pasient fikk nyresvikt uten oliguri (46), og hos én ble diagnosen stilt ved autopsi etter at pasienten døde av myokarditt (35). I forhold til de andre bivirkningene kommer nyreskaden sent, hos $\frac{3}{4}$ av pasientene etter 6–9 ukers fenylyndandion-behandling (fig. 3). Alle hadde på forhånd andre tegn på sensibilisering (16 eksantem, 13 feber, 9 eosinofili, 7 icterus, 4 diaré, 4 lymfeknutesvulst og 2 agranulocytose). Det gikk opptil 37 dager mellom første allergiske manifestasjon og klinisk tegn på nyreskade (51), men oftest var intervallet 10–20 dager. Sannsynligvis skjer nyreskaden samtidig med de andre allergiske reaksjonene, men tar bare lengre tid på å manifestere seg, idet fenylyndandion i de fleste tilfelle var seponert ved eller like etter første tegn på allergi. Anuri kunne opptre så sent som 25 dager etter at fenylyndandion var seponert (26). Seponering ved første allergiske symptom beskytter derfor ikke fullstendig mot mer alvorlige komplikasjoner. Ved autopsi er nyrene store og svulne, og histologisk er bildet «interstitiell nefritt» med infiltrasjon av lymfocytter, plasmaceller og eosinofile granulocytter. Det er ofte tegn på tubulusskade, eventuelt tubulær nekrose (4, 25, 26, 50, 55). Glomeruli er oftest normale, men kan vise ødem av basalmembranen og lette proliferative forandringer (3, 25, 26).

Av de 17 pasienter med interstitiell nefritt døde 9, mens 5 ble helt bra (3 av dem etter dialysebehandling), og 3 fikk lett restaffeksjon i form av proteinuri eller lett nedsatt nyrefunksjon. Kommer pasienten først gjennom det akutte stadium, er derfor prognosen god.

Myokardskade er beskrevet hos én pasient (35) — en 51 år gammel mann som fikk fenylyndandion på grunn av akutt coronarinsuffisiens. Etter 14 dager fikk han feber, deretter urticaria og etter 31 dager hjertesvikt, som han døde av 35 dager etter at fenylyndandion-behandlingen ble startet. Ved seksjon ble det funnet atheromatøse, men åpne coronarkar uten tromber. Histologisk forelå «interstitiell myokarditt» med fokale nekroser og infiltrasjon av lymfocytter, eosinofile granulocytter og plasmaceller. Lignende forandringer ble funnet i nyrene og (mindre uttalt) i leveren.

5. Sene bivirkninger, muligens allergisk betinget.

Disse bivirkningene er uskyldige og begrenser seg oftest til eksantem, som regel på leggene. Diaré er også be-

skrevet. Hvis disse bivirkningene er plagsomme, bør fenylyndandion seponeres, og de sviner da raskt.

Samlet vurdering

Alvorlige bivirkninger forekommer sjelden. I litteraturen har vi funnet 345 pasienter med fenylyndandion-bivirkninger, hvorav 15 døde (tab. 3). Fra Norge er det rapportert 34 tilfelle, hvorav 3 døde (22, 38, 54). Sett på bakgrunn av at det i Norge i tidsrommet 1950–1964 ble solgt ca. 70 millioner Trombantintabletter (svarende til rundt regnet 70 000 pasient-år) kan risikoen synes forsvinnende liten, men lik null er den ikke.

Sikre tilfelle av sensibilisering mot de andre vanlige perorale anticoagulantia (dicumarol og warfarin) er ikke rapportert (bortsett fra én pasient som fikk eksantem av warfarin (1)). Fenylyndandion ble i sin tid innført i Norge fordi det så ut til å være lettere styrbart enn dicumarol. Denne forskjell er imidlertid ikke stor, og i alle fall ikke stor nok til at det er berettiget å ta risikoen med de hyppigere allergiske bivirkningene. Det har derfor i de siste år hevet seg røster for å gå helt fra fenylyndandion. I Sverige er fenylyndandion ikke i bruk, og fra 1. april 1966 er preparatet utgått av Pharmacopoea Nordica (8, 15). Tiden er nå moden til å la fenylyndandion gå over i historien også i Norge. Fabrikken har tatt konsekvensen av dette syn og er gått over til et annet peroralt preparat.

Det bør imidlertid understrekes at pasienter som allerede er innstilt på Trombantint ikke behøver å skifte medikament, fordi de allergiske bivirkninger er uhyre sjeldne etter 2 måneders behandling.

Litteratur

- Adams, C. W. & Pass, B. J.: Extensive dermatitis due to warfarin sodium (coumadin). *Circulation* 1960, 22, 947-948.
- Ager, J. A. M. & Ingram, G. I. C.: Agranulocytosis during phenindione therapy. *Brit. med. J.* 1957 (I), 1102-1103.
- Baker, S. B. de C. & Williams, R. T.: Acute interstitial nephritis due to drug sensitivity. *Ibid.* 1963 (I), 1655-1658.
- Barritt, D. W. & Jordan, S. C.: Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* 1960 (I), 1309-1312.
- Beamish, R. E. & Carter, S. A.: Clinical experience with phenylindanedione (Danilone) with special reference to dosage. *Canad. med. Ass. J.* 1956, 64, 39-42.
- Bingle, J. & Shine, I.: Phenindione sensitivity. *Lancet* 1959 (II), 377-379.
- Borchgrevink, C. F.: Long-term anticoagulant therapy in angina pectoris and myocardial infarction. *Acta med. scand.* 1960, (suppl. 359), 1-52.
- Idem: Tablettae phenindioni. *T. norske Lægeforen.* 1967, 87, 103.
- Borchgrevink, C. F. & Daae, L. N. W.: Side-effects of the coumarin and indandione derivatives. Pp. 53-58 i *Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. VII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung.* F. K. Schattauer, Stuttgart 1965.
- Breneman, G. M. & Priest, E. McC.: Experience with phenylindanedione in the management of acute myocardial infarction. *Amer. Heart J.* 1955, 50, 129-135.
- Brooks, R. H. & Calleja, H. B.: Dermatitis, hepatitis and nephritis due to phenindione (phenylindandione). *Ann. intern. Med.* 1960, 52, 706-710.

12. Brown, K. W. & MacMillan, R. L.: The choice of an anticoagulant. *Amer. J. med. Sci.* 1954, 227, 526-529.
13. Buchmann, G. & Hilden, T.: Dicumarol, phenylindandione og acenocoumarin (Sintrom). *Nord. Med.* 1959, 62, 1262-1264.
14. Burns, C. & Desmond, F. B.: Sensitivity to Dindevan (phenylindanedione). *N. Z. med. J.* 1958, 57, 283-291.
15. Christensen, C. B.: Fenindion — en advarsel. *Ugeskr. Læg.* 1966, 128, 843-844.
16. Clausen, J. E.: Leverfunktionen under langtids antikoagulationsbehandling med phenprocoumonum. *Nord. Med.* 1965, 73, 515-517.
17. Coon, W. W. et al.: Therapeutic evaluation of a new anticoagulant, phenylindandione. *Ann. Surg.* 1953, 138, 467-475.
18. Dedichen, J.: Thrombosing arteriosclerosis. *Brit. med. J.* 1956 (II), 1038-1039.
19. Deming, J. W.: Toxic reaction to phenindione. *J. La med. Soc.* 1960, 112, 463-465.
20. Duverne, M. J. & Bonnaymé, M. R.: Les manifestations nécrotiques cutanées au cours des traitements par anticoagulants de synthèse. *J. Méd. Lyon* 1958, 39, 239-244.
21. East, E. N. & Beamish, R. E.: Severe sensitivity reaction (hepatitis, dermatitis and pyrexia) attributable to phenylindanedione. *Canad. med. Ass. J.* 1957, 77, 1028-1030.
22. Evensen, O. K. & Andersen, J. B.: Komplikasjoner ved trombantbehandling, spesielt den interstitielle nefritt. *T. norske Lægeforen.* 1964, 84, 1546-1548.
23. Fielder, F. G. et al.: A study of the chronic toxicity of anisindione and phenylindanedione in dogs. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 1961, 3, 122-126.
24. Fretland, A. & Jacobsen, C. D.: Leverfunksjonen hos pasienter på permanent antikoagulasjonsbehandling. *Nord. Med.* 1961, 65, 324-331.
25. Galea, E. G., Young, L. N. & Bell, J. R.: Fatal nephropathy due to phenindione sensitivity. *Lancet* 1963, (I), 920-922.
26. Garnett, E. S., Pegrum, G. D. & McDonald, S. J.: A fatal case of phenindione sensitivity. *Brit. med. J.* 1962 (II), 1032-1033.
27. Guthaner, E.: Sensitivity to phenindione. *Ibid* 1960 (I), 202-203.
28. Hargreaves, T. & Howell, M.: Phenindione jaundice. *Brit. Heart J.* 1965, 27, 932-936.
29. Hollman, A. & Wong, H. O.: Phenindione sensitivity. *Brit. med. J.* 1964 (II), 730-732.
30. Hunt, J. H. C.: Sensitivity to phenindione. *Ibid* 1960 (I), 202.
31. Jaques, L. B., Gordon, E. & Lepp, E.: A new prothrombopenic drug, phenylindanedione. *Canad. med. Ass. J.* 1950, 62, 465-472.
32. Johnman, L.: Sensitivity to phenindione: report of a case. *Scot. med. J.* 1957, 2, 330-331.
33. Jones, N. L.: Hepatitis due to phenindione sensitivity. *Brit. med. J.* 1960 (II), 504-506.
34. Juel-Jensen, B. E.: Sensitivity to phenindione. Report of a case of severe diarrhoea. *Ibid* 1959, (II), 173-174.
35. Kerwin, A. J.: Fatal myocarditis due to sensitivity to phenindione. *Canad. med. Ass. J.* 1964, 90, 1418-1419.
36. Keyriläinen, O.: Haemorrhagisk hudnekros efter phenylindandion. *Nord. Med.* 1958, 59, 567.
37. Kipen, C.: Gangrene of the breast — a complication of anticoagulant therapy. *New Engl. J. Med.* 1961, 265, 638-640.
38. Kirkeby, K.: Agranulocytosis following treatment with phenylindanedione. *Lancet* 1954 (II), 580-581.
39. Makous, N. & Vander Veer, J. B.: Severe drug sensitivity reaction to phenindione (phenylindandione). *J. Amer. med. Ass.* 1954, 155, 739-741.
40. Mather, G. & Riley, C.: Idiosyncrasy to phenindione. *Brit. med. J.* 1960 (II), 506-507.
41. Mayer, A. C.: Agranulocytosis following treatment with phenylindanedione. *Lancet* 1954 (II), 708.
42. Metzger, H., Spruch, M. & Fornoff, H.: Agranulocytose et thrombopénie provoquées par la pindione. *Nouv. Rev. franc. Hémat.* 1963, 3, 603-606.
43. Mohamed, S. D.: Sensitivity reaction to phenindione with urticaria, hepatitis, and pancytopenia. *Brit. med. J.* 1965 (II), 1475-1476.
44. Pastor, B. H. & Tetreault, A. F.: Agranulocytosis and scarlatiniform eruption due to phenindione. *J. Amer. med. Ass.* 1956, 161, 873-874.
45. Payne, R. W.: Side-effects of phenindione. *Brit. med. J.* 1960 (II), 667.
46. Pearce, J. M. S.: Nephropathy and phenindione sensitivity. *Lancet* 1963 (I), 1158-1159.
47. Perkins, J.: Phenindione jaundice. *Ibid* 1962 (I), 125-127.
48. Idem.: Phenindione sensitivity. *Ibid* 1962 (I), 127-130.
49. Portal, R. W. & Emanuel, R. W.: Phenindione hepatitis complicating anticoagulant therapy. *Brit. med. J.* 1961 (II), 1318-1319.
50. Postgraduate Medical School of London: A case of pulmonary hypertension. *Ibid* 1960 (II), 1219-1224.
51. Rapin, M. et al.: Anurie par néphropathie interstitielle aiguë au décours d'un traitement prolongé par la phénindione. *Presse méd.* 1964, 72, 2279-2284.
52. Robin, G. C., Levin, S. M. & Freund, M.: Breast haemorrhage and gangrene during anticoagulant therapy. *Brit. J. Surg.* 1963, 50, 773-774.
53. Rodman, T., Ryan, C. S., Pastor, B. & Hollendonner, W. J.: A comparative study of four prothrombinopenic anticoagulant drugs. *Amer. J. Med.* 1959, 27, 415-423.
54. Skjæggestad, Ø.: Bivirkninger ved phenindionbehandling. *T. norske Lægeforen.* 1960, 80, 13-14.
55. Smith, K.: Acute renal failure in phenindione sensitivity. *Brit. med. J.* 1965 (II), 24-26.
56. Smith, P. C.: Fatal agranulocytosis due to phenylindanedione: report of a case. *Ann. intern. Med.* 1959, 51, 617-620.
57. Soulier, J. P. & Gueguen, J.: Action hypoprothrombinémiante (anti-K) de la phényl-indane-dione étudiée expérimentalement chez le lapin. Son application chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.* 1947, 141, 1007-1011.
58. Idem.: Action de la phényl-indane-dione sur le taux de la prothrombine. *Rev. Hémat.* 1948, 3, 180-195.
59. Stacher, A.: Zur Pathogenese der Hautnekrosen bei Antikoagulantientherapien. *Wien. klin. Wschr.* 1963, 75, 820-826.
60. Idem.: Hautnekrosen bei Antikoagulantientherapie. *Wien. Z. inn. Med.* 1964, 45, 47-49.
61. Tait, G. B.: Nephropathy during phenindione therapy. *Lancet* 1960 (II), 1198-1199.
62. Tanser, A. R. & Keat, E. C. B.: Phenindione-induced haemorrhagic ulcerative colitis. *Brit. med. J.* 1966 (I), 588.
63. Tashjian, A. H. & Leddy, J. P.: Agranulocytosis associated with phenindione. *Arch. intern. Med.* 1960, 105, 121-125.
64. Townsend, S. R. et al.: Phenylindanedione: A useful anticoagulant. *Canad. med. Ass. J.* 1953, 69, 149-151.
65. Varga, D. T., Peskoe, L. Y. & Stevenson, T. D.: Sensitivity to phenindione. *Sth. med. J.* 1962, 55, 310-313.
66. Wallace, D. C.: Sensitivity to phenindione (Dindevan): Report of two cases. *Med. J. Aust.* 1960, 47, 934-936.
67. Ødegaard, A. E.: Permanent anticoagulant therapy — complications and rate of mortality. *Acta med. scand.* 1958, 160, 105-108.

Side-reactions of phenindione (trombantin)

Otto M. Orning, M. D., Petter R. Syse, M. D. and Peter F. Hjort, M.D.

A 64 year old farmer developed fever, exanthema, jaundice and acute oliguric renal failure after treatment