



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 90 Sør-Øst Tlf. 23 01 64 00

Midt-Norge Tlf. 72 82 91 00 Vest Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Mulig årsaker og tiltak ved svingende INR

Spørsmål til RELIS

En middelaldrende mann som skal behandles livslangt med warfarin (Marevan) grunnet flere episoder med blodpropp og kjent Leiden-mutasjon har svingende INR-verdier. Han arbeider periodevis i Østen og har da typisk lavere INR enn hjemme. Han kan hjemme svinge fra 3,6 til 1,9 i INR. Han bruker også simvastatin 80 mg daglig. Lege lurer på om det finnes mulige forklaringer til svingingen i INR og om pasienten bør utredes for arvelige enzymvarianter.

Variasjon i INR er ikke uvanlig og det er vanskelig å finne en definisjon på hvor stor variasjon som gir incentiv for å utrede pasienten nærmere. I en studie ble ustabil INR definert som en så variabel INR at det i løpet av seks måneder krevde minimum tre doseendringer av warfarin eller at tre INR-verdier var utenfor terapeutisk vindu (1). Målinger utenfor terapeutisk vindu er hyppig. Selv hos pasienter inkludert i kontrollerte kliniske studier har man i følge en oversiktsartikkel målt INR innenfor terapeutisk vindu i kun to tredeler av tiden (2).

Mange faktorer er med på å forklare store inter- og intraindividuelle variasjoner i INR.

1. Legemiddelinteraksjoner

En lang rekke legemidler kan gi både økte eller reduserte INR-verdier. Pasienten bruker Simvastatin som eneste komedikasjon. Simvastatin kan i følge flere interaksjonsdatabaser gi økt konsentrasjon av warfarin og derigjennom økt INR. Man skal også være oppmerksom på at enkelte naturpreparater og kosttilskudd kan virke inn på INR-verdien.

2. Genetiske forhold

CYP2C9 metaboliserer S-warfarin som er den enantiomeren som står for største del av antikoagulant effekt. Polymorfismene CYP2C9*2 og CYP2C9*3 gir et enzym med redusert aktivitet sammenlignet med normalvarianten CYP2C9*1. Dette gir redusert clearance for S-warfarin og redusert dosebehov (3). VKORC1 koder for warfarins mål molekyl vitamin K epoksid reduktase. To haplotyper har blitt identifisert, A (lavdosegruppen) og B (høydosegruppen). Disse påvirker mengden av VKOR som syntetiseres i leveren og derigjennom følsomheten for warfarin. Polymorfismer i CYP2C9 og VKORC1 forklarer hhv. ca 12 prosent og 25 prosent av den totale interindividuelle variasjonen i warfarindosebehovet (4, 5). Det forklarer imidlertid ikke

intraindividuell variasjon som i det aktuelle tilfellet og vi ser derfor ingen grunn til å gjøre genetisk testing.

3. Metodologiske forhold og biologisk variasjon

Ved stabilt behandlingsnivå med warfarin er den intrabiologiske variasjonen (1 standardavvik, SD) cirka ti prosent. Ved behandlingsmål INR 2,5 kan INR derfor variere fra to til tre (pluss/minus 2 SD) på grunn av biologisk variasjon. Det er derfor ikke grunn til å endre dosering når INR-verdien holder seg innenfor dette området. Enkeltverdier kan også avvike noe mer. Om det forekommer drift i metoden eller om ulike metoder benyttes, vil INR-verdier kunne ha større avvik selv uten endring av selve antikoagulasjonseffekten. Sykehusmetodene i Norge er annerledes enn sykehusmetodene i land utenom Skandinavia, og er også forskjellig fra de aller fleste typer småinstrumenter. Ulik metodikk kan gi avvik i INR-verdi, særlig i høyt INR-område. I størst mulig grad anbefales det at INR hos en enkelt pasient måles med samme metode over tid. Dette er vanskelig å oppnå i det aktuelle tilfellet. Det er utviklet flere metoder for egenmåling av INR. Disse metodene benytter små apparat som er kvalitetstestet og kvalitetssikret. Det er også vitenskapelig dokumentert at egenkontroll gir lengre tid i riktig INR-nivå, færre tilfeller av nye blodpropper, færre tilfeller av større blødninger og bedre livskvalitet hos pasientene. Hemskoen foreløpig er pasientens utgifter på grunn av manglende refusjon av kostnader. Et apparat koster ca 6000 kroner (eks mva) og teststrimler koster 40–60 kroner (6).

4. Ernæringsmessige forhold

En rekke næringsmidler kan påvirke INR-verdi både i negativ og positiv retning, særlig gjelder dette matvarer med høye nivå av vitamin K. Matvarer som inneholder høye mengder vitamin K og som derfor kan gi lavere INR-verdi er gjengitt i praksis anbefalingen



Grønne grønnsaker inneholder mye vitamin K og bidrar til variasjon i INR. FOTO: COLOURBOX

fra legeföreningen (6). Ved varierende inntak av vitamin K-holdige matvarer vil man kunne forvente variasjon i INR. Antakelig vil næringsinntaket hos pasienten være annerledes i Østen enn hjemme og kan således være en medvirkende årsak til svingende INR. Det er gjort behandlingsforsøk med lavdose vitamin K hos pasienter med svingende INR, med lovende resultat. Ideell dose vitamin K er ikke kjent, men publiserte studier har brukt 100–500 µg daglig (7). Til sammenligning inneholder brokkoli 110–290 µg/100 g.

Oppsummering

Flere faktorer kan være medvirkende til svingende INR i det aktuelle tilfelle. Mulige tiltak for å redusere variasjonen i INR kan være å forsøke å ha et jevnt inntak av vitamin K gjennom kosten, samt selvmonitorering av INR.

REFERANSER

1. Ford SK, Misita CP et al. Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with unstable international normalized ratios. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24(1): 23–7.

2. van Walraven C, Jennings A et al. Effect of study setting on anticoagulation control; a systematic review and meta-regression. *Chest* 2006; 129(5): 1155–66.
3. Hamberg AK, Wadelius M et al. A pharmacometric model describing the relationship between warfarin dose and INR response with respect to variations in CYP2C9, VKORC1 and age. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(6): 727–34.
4. Yang L, Ge W et al. Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement—a systematic review and meta analysis. *Thromb Res* 2010; 125(4): e159–66.
5. Lindh JD, Holm L et al. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin requirement – a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(4): 365–75.
6. Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon. Red: Reikvam Å, Sandset PM. 2. utgave. 2010.
7. Lee A, Crowther M. Practical issues with vitamin K antagonists: elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31(3): 249–58.

Jon Andsnes Berg,
Assistentlege, cand.med.

Sofia Frost Widnes
Rådgiver, cand.pharm. RELIS Vest,
Haukeland universitetssykehus