

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter 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.

Auka sensitivitet for warfarin

Spørsmål til RELIS

Hos nokre pasientar gir standard oppstartsregime med Marevan (warfarin) svært høge INR-verdiar. Kva kan dette skuldast? Kva mekanismar ligg bak ei auka følsemd for warfarin?

Svar

Effekten av vitamin K-antagonistar bestemmast ved protrombintid (PT) som er følsam for koagulasjonsfaktorane II (protrombin), VII og X. Effekten rapporterast normalt som ein ratio mellom pasienten sin PT og PT målt i eit normalplasma, og ved standardisering mot eit referansetromboplastin kallast denne ratioen INR (International Normalized Ratio) (1). Ved analysing av INR er det viktig å ta omsyn til at det er ei forseinking frå start eller dosejustering av antikoagulasjonsbehandling og til endelig terapeutisk effekt. Målet med warfarinbehandling er ein gradvis reduksjon av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorar til eit nivå som ligg på 20–30 prosent av det normale. Reduksjon av faktor II og X utgjer hovuddelen av den antitrombotiske effekten av warfarin, desse faktorane har halveringstider i plasma på 2–3 dagar. PT-INR analysen er imidlertid initialt mest følsam for faktor VII som har ei halveringstid på 4–6 timar. INR kan såleis vere i eit terapeutisk område før full behandlingseffekt av warfarin er oppnådd. Full behandlingseffekt vert først nådd etter 4–8 dagar og PT-INR-analysen gir det beste biletet av antikoagulasjonseffekten når måla i stabil behandlingsfase. Halveringstida for warfarin varierer, men vil i gjennomsnitt vere 36–48 timar, lengre hos eldre. Etter avslutta behandling kan effekten av warfarin vare inntil omlag 10 dagar (1).

Terapi kompliserast ikkje berre ved at effekten av ei enkelt dose først sjåast etter ei tid, det er også ei mengde andre tilstandar som modifierer sensitiviteten for warfarin.

CYP2C9

S-warfarin, den mest potente enantiomeren av warfarin, metaboliserast av CYP2C9. Genetisk variasjon i enzymet CYP2C9 er ei kjent forklaring på variasjon i warfarinsensitivitet. Enzymvariantane CYP2C9*2 og CYP2C9*3, som er resultat av mutasjonar i genet for CYP2C9, ser ut til å vere assosiert med redusert metabolismekapasitet og auka risiko for blødingar. Dei to enzymvariantane har om lag 12 prosent og fem prosent av enzymkapasiteten til opphavleg CYP2C9. Om lag ein tredjedel av kaukasarar har mutasjonen i ein allel, medan om lag tre prosent har mutasjonar i begge allelar (2). Enzymvariantane er imidlertid svært sjeldne i afroamerikanske og dei fleste asiatiske populasjonar (3). Individ med mutasjonar i CYP2C9 vil ha behov for langt lågare doser av warfarin samanlikna med individ med normal enzymaktivitet, t.d. er det for individ homozygote for CYP2C9*3 rapportert om daglege vedlikehaldsdoser av warfarin på 0,75 mg daglig, dvs. i overkant av ein kvart tablett Marevan (4).

VKOR

Warfarin hemmar enzymet vitamin K-epoksidreduktase (VKOR) som er ansvarleg for resirkulering av oksidert vitamin K til redusert vitamin K i kroppen. Redusert vitamin K er den forma som er naudsynt for karboksylering og danning av dei funksjonelle vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorane (5). Ulike mutasjonar i genet for VKOR er assosiert med både auka resistens og auka sensitivitet ovanfor warfarin. Mutasjonar i VKOR-genet VKORC1 kan delast i tre grupper; VKORC1*2 gir auka warfarinsensitivitet,

medan VKORC1*3 og VKORC1*4 gir nedsett sensitivitet for warfarin (6). Eit nedsett uttrykk av VKOR i lever kan forklare sensitiviteten, då mindre enzym er tilgjengelig for å resirkulere vitamin K og såleis danne funksjonelle koagulasjonsfaktorar. Dei ulike mutasjonane varierer også her mellom ulike etniske grupper, men førekomst og effektar er ikkje like vel studert som tilfellet er for CYP2C9. Studier har vist at ulike genotypar av CYP2C9 og VKORC1 kombinert med miljømessige faktorar som alder og vekt, forklarar 2/3 av dei interindividuelle variasjonane i dosering av warfarin (2).

For pasientar med avvikande dosering av warfarin kan det vere hensiktsmessig med genotyping av CYP2C9 og VKORC1. Analyse av CYP2C9-genotype utførast ved fleire laboratorier i landet, medan genotyping av VKORC1 foreløpig ikkje er like etablert på landsbasis. Det visast til laboratorier som utfører testane for ytterligare informasjon og andre praktiske forhold (7).

Anna

Warfarin har ei rekke kliniske viktige interaksjonar med andre legemiddel. Både farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjonar inngår, inkludert hemming eller induksjon av CYP2C9. Vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorar produserast i lever. Ved forstyrning i normal leverfunksjon, t.d. ved leversjukdom kan dette føre til redusert syntese av koagulasjonsfaktorar og såleis gje ei auke i PT. I nærver av warfarin vert denne auke i PT forsterka. Medfødde koagulasjonsdefektar eller faktormangel av andre årsaker kan også gje ei auke i PT. Hypermetabolske tilstandar som feber eller hypertyreose kan auke warfarinsensitiviteten og dette skuldast auka katabolisme av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorar. Sjølv nedbrytinga av warfarin blir uforandra (8). Warfarin er ein vitamin K-antagonist og effekten kan såleis motverkast av tilførsel av vitamin K gjennom kosthaldet (1). Fysiologiske K-vitaminer er feittløyslege og absorberast ikkje ved manglande utskiljing av galle til tarmen. Andre former for malabsorpsjon, t.d. ved cøliaki, tarmfistlar eller ekstensiv tarmreseksjon vil også kunne påverke pasienten sin sensitivitet ovanfor warfarin (5). Avslutningsvis gjerast det også merksam på at preparatomtalen for Marevan nyleg vart endra. Mellom anna er anbefalt oppstartsdose redusert og det er no angitt målverdiar for INR mot tidlegare angjevne intervall (9).

Konklusjon

Ved analysing av INR etter oppstart med warfarinbehandling eller endring i dosering, må det takast omsyn til at full behandlingseffekt først vert oppnådd etter 4–8 dagar. Tidsintervallet frå start av antikoagulasjonsbehandling

til full effekt av warfarin svarar til plasmahalveringstida av allereie danna koagulasjonsfaktorar. Etter avslutta behandling kan effekten av warfarin vare inntil omlag 10 dagar. Ved nedsett metabolisme og auka sensitivitet ovanfor warfarin kan det ta ytterligare tid før INR returnerer til utgangspunktet. Genetiske polymorfismer i CYP2C9 og VKORC1 kvar for seg og i kombinasjon synast å ha stor innverknad på warfarinsensitiviteten. Også andre legemiddel og tilstandar kan påverke effekten av warfarin analysert ved INR. I alle tilfelle er det viktig å ta omsyn til at både blødingsrisiko og terapisivikt er to aspekt ved warfarinbehandling som begge krevjer merksemd.

Referansar

1. Reikvam og Sandset, red. Warfarinbehandling i praksis, tryggere antikoagulasjon. Skriftserie for leger fra Den norske lægeforening, 2005.
2. Kamali & Pirmohamed. The future prospects of pharmacogenetics in oral anticoagulation therapy. Br J Clin Pharmacol 2006; 61:6, 746–51.
3. Sanderson et al. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: A HuGenet™ systematic review and meta-analysis. Genet Med. 2005 Feb; 7(2): 97–104.
4. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (20.02.2007).
5. Tabrizi et al. Extreme Warfarin Sensitivity in Siblings Associated With Multiple Cytochrome P450 Polymorphisms. Am J Hematol 2001; 67: 144–6.
6. Gleisen et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. Thromb Haemost 2005; 94: 773–9.
7. Laboratorietjenester ved Rikshospitalet HF. <http://www.rikshospitalet.no/>.
8. Herfindal, Gourley, editors. Textbook of therapeutics: drug and disease management 2000; 7th ed.: 968.
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Marevan. <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler> (Sist endra: 13.02.2007).

Tina Bakkebo
Rådgjevar, cand.pharm.

Jenny Røed
Rådgjevar, cand.pharm.

Ad.: Relis i Utposten nr. 1 2007

I Utposten nr. 1 2007 var det en artikkel under Relis på side 40 og side 41. Forfatterne av denne artikkelen var: Elisabeth Nordmo og Lars Småbrekke. Ved en feil var Per Lagerløv og Tone Westergren oppført som forfattere.