

WARFARINS

kliniske farmakologi

AV EVA MARIE JACOBSEN

Bakgrunn/Historie

På 1920-tallet døde mye storfe av en blødertilstand i nordlige USA og Canada. En kanadisk veterinær påviste en sammenheng med gjæret steinkløver i foret. I 1941 publiserte en gruppe ved universitetet i Wisconsin resultater som viste at det giftige stoffet var dicoumarol. Senere ble flere coumarinderivater syntetisert, deriblant warfarin. Navnet warfarin kommer av navnet på forskningsfondet som støttet dette arbeidet: Wisconsin Alumni Research Foundation¹.

Warfarin ble først kommersielt framstilt som rottegift, men senere utviklet som terapeutisk antikoagulant. Bruken av warfarin i behandlingen av pasienter økte kraftig etter at president Dwight D. Eisenhower i 1955 ble behandlet med warfarin etter et hjerteinfarkt².

Behandling med warfarin, effektiv, men vanskelig

Effekten av warfarin er godt dokumentert, men behandlingen er vanskelig og stiller store krav til både pasient og lege. Det er liten terapeutisk bredde: ved INR <1,8 øker



Eva Marie Jacobsen

Cand.med. Oslo 1984

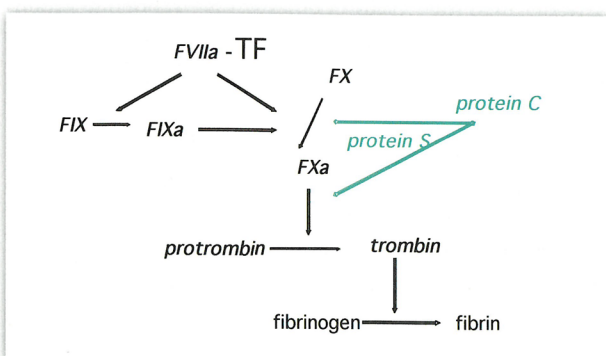
arbeidet ved med.avd. Telemark Sentralsjukehus, Hedmark Sentralsykehus, Ullevål sykehus, spesialist i Indremedisin 1995, forskningsstipendiat Hematologisk forskningslab. Ullevål 1995–99, Kst. overlege hematol.avd. Ullevål 1999–2000, Seksjonsoverlege hematol.polikl. Ullevål 2000 – d.d.

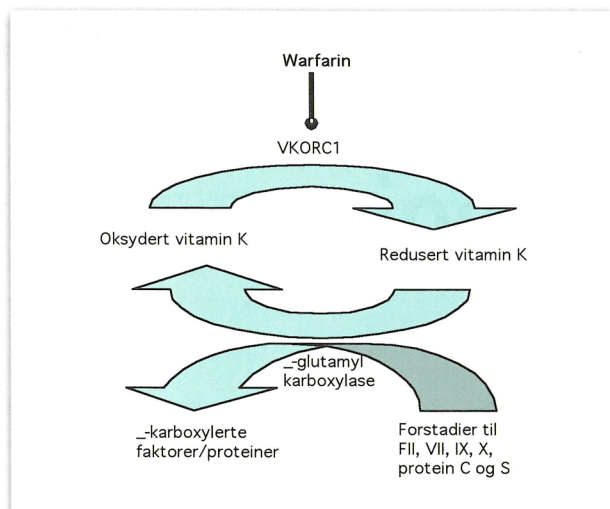
risikoen for (re)trombose og ved INR >3,0 øker faren for blødningskomplikasjoner. I tillegg er det store individuelle forskjeller på dose-respons forhold. Effekten av en gitt dosering med warfarin er både avhengig av genetiske faktorer hos pasienten, ikke-genetiske faktorer som alder, kjønn, kroppsstørrelse, K-vitamin inntak, generell ernæringsstatus og forhold i GI-traktus, og ikke minst interaksjoner med andre medikamenter, urtemedisin eller kosttilskudd som pasienten står på samtidig.

K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorer

De K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorene er faktor II (protrombin), VII, IX og X (figur 1). Dessuten er også koagulasjonshemmerne protein C og protein S K-vitaminavhengige. De K-vitaminavhengige faktorene syntetiseres i lever. Glutaminsyre i disse forstadiene må karboksyleres for å få ferdige, men fortsatt inaktive, koagulasjonsfaktorer. Redusert vitamin K er en essensiell kofaktor for enzymet som karboksylerer glutaminsyre (figur 2). De ferdig-dannede, men inaktive, koagulasjonsfaktorene utskilles til blodbanen. Koagulasjonen settes i gang hvis vevsfaktor/tromboplastin kommer i kontakt med sirkulerende blod. Dette skjer ved karskade, ved ruptur av atherosklerotiske plaque eller ved inflammatoriske prosesser som kan påvirke karendotel eller enkelte hvite blodlegemer til å uttrykke vevsfaktor. Det settes så i gang en kaskade hvor koagulasjonsfaktorene aktiveres etter tur inntil protrombin spaltes til trombin, som igjen spaltes fibrinogen til fibrin (figur 1).

FIG. 1.
FORENKLET OVERSIKT OVER K-VITAMIN AVHENGIGE FAKTORER. Koagulasjonen starter når tromboplastin/tissue factor (TF) kommer i kontakt med blod og inngår i et kompleks med aktivert faktor VII (FVIIa). De K-vitamin avhengige koagulasjonsfaktorene, faktor II (protrombin), faktor VII, faktor IX og faktor X er sentrale enzymer i koagulasjonen. FVIIa-TF aktiverer faktor IX (FIXa) og faktor X (FXa = aktivert faktor X). FXa spalter protrombin til trombin og trombin spalter så fibrinogen til fibrin. I tillegg er to av inhibitorene av koagulasjonen, protein C og protein S, også K-vitamin avhengige.





FIGUR 2. VITAMIN K SYKLUS. Marevan hemmer enzymet Vitamin K epoxid reduktase (VKORC1) som reduserer vitamin K og dermed er nødvendig for å opprettholde evnen til å karboxylere forstadiene til de K-vitaminavhengige faktorene.

Vitamin K syklus

Warfarin er en K-vitamin hemmer. Vitamin K inngår i en syklus hvor det vekselvis blir redusert og oksydert (figur 2). Når forstadiene til de K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorene blir karboxylert, blir samtidig vitamin K oksydert. Oksydert vitamin K blir så redusert igjen gjennom to påfølgende enzymreaksjoner, hvorav enzymet Vitamin K epoxid reductase, VKORC1, hemmes av warfarin. Dermed vil både K-vitamin syklus og karboxyleringen av de K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorene bremse opp.

De siste årene har man så funnet at forskjellige haplotyper av genet for VKORC1 vil medføre at de ferdige enzymvariantene vil ha forskjellig følsomhet for warfarin. Slike variasjoner kan forklare relativ warfarinresistens hos enkelte pasienter.

Warfarins metabolisme

Warfarin har nesten 100 prosent biotilgjengelighet. I blodet er warfarin for en stor del bundet til albumin. Bare den frie fraksjonen/ubundne delen er farmakologisk aktiv. Warfarin opptrer i to stereoisomerer: S-warfarin og R-warfarin. Konsentrasjonen av R-warfarin i blodet er høyere enn konsentrasjonen av S-warfarin, men S-warfarin gir en sterkere hemming av VKORC1. Begge isomerene metaboliseres i stor grad via Cytochrome P450 enzymesystemer i lever, men ikke av de samme enzymene. S-warfarin metaboliseres hovedsaklig av CYP2C9, mens R-warfarin metaboliseres hovedsaklig av CYP1A1 og CYP3A4. Polymorfismer i genet for CYP2C9 er vist å påvirke metabolismen av warfarin. Noen polymorfismer medfører nedsatt clearance av warfarin og pasienter med disse variantene vil trenge lavere vedlikeholdsdose av warfarin. Frekvensen av de forskjellige polymorfismene varierer også mellom etniske grupper.

Kan gentesting gjøre Marevan-doseringen sikrere?

Genotyping med bestemmelse av VKORC1 haplotyper og CYP2C9 polymorfismer vil kunne forklare en del av den interindividuelle variasjonen i Marevan-behov. Det har derfor vært foreslått at pasienter bør gentestes før man starter opp med Marevan for en sikrere dosering. Problemet er at VKORC1 haplotype og CYP2C9 genotype bare foreklarer noe av den interindividuelle variasjonen i warfarin dosering³. Andre faktorer som spiller en rolle for warfarin-dosering er ikke-genetiske faktorer som kjønn, alder, kroppsstørrelse, inntak av K-vitamin, røyking og interaksjoner med andre medikamenter. Doseringsalgoritmer basert på genotype og enkelte ikke-genetiske faktorer har derfor blitt foreslått for å individualisere warfarin-doseringen og gi mere stabile INR-verdier^{4,5}. For å bruke slike algoritmer trenger man imidlertid resultatet av gentester som i beste fall vil være tilgjengelig flere dager etter første prøvetaking av pasienten, slik at den initiale warfarin-doseringen ofte vil måtte foregå uten hjelp av disse algoritmene. I tillegg skyldes en stor del av den individuelle variasjonen i warfarinbehovet ukjente faktorer, slik at warfarin-dosen uansett må justeres individuelt. Den kliniske nytten av slike algoritmer må derfor først bekreftes i prospektive, kliniske studier.

Betydning av kostens innhold av K-vitamin

Vitamin K opptas fra tarm, hovedsakelig som vitamin K1 (fyllokinon). Fyllokinon produseres særlig i grønne planter. Alle grønne grønnsaker som kålsorter, salat, spinat og lignende inneholder mye K-vitamin. I tillegg inngår det varierende mengder i belgfrukter, nøtter, vegetabiliske oljer, smør og majones. Vitamin K-status og dermed effekten av warfarin vil derfor variere fra pasient til pasient. Etter innstilling på warfarin vil endring i K-vitamin status, dvs. endringer i kosten, kunne endre pasientens INR. Rådet til pasientene er derfor *ikke* at enkelte matvarer er «forbudt», tvert i mot finnes det data som viser at pasienter med ustabil INR har lavere K-vitamin inntak enn andre⁶, men at store variasjoner i kosten må unngås. Spesielt variasjoner som medfører store endringer i inntak av grønne grønnsaker, slik som slankekurer, overgang til vegetarmat eller perioder med mye «junk-food» (og tilsvarende lite grønnsaker) må pasienten advares mot. I preliminare studier har man derfor forsøkt lav-dose K-vitamin tilskudd til pasienter for å oppnå mer stabile INR-verdier^{7,8}.

Også alkoholinntak vil kunne påvirke INR. Virkningsmekanismene er flere – og til dels ikke avklart. Generelt vil et kortvarig, høyt forbruk kunne gi høy INR (obs. ferier, utenlandsreiser). Et langvarig høyt forbruk vil derimot gi en svakere effekt av warfarin og en lavere INR. Ett til to glass vin eller øl noen dager i uken vil antakelig bety lite.

HUSK: Regelmessig kosthold med variert grønnsakinntak. Alkohol tillates i mindre mengder.

Bivirkninger av Marevan

Den viktigste og farligste bivirkningen av warfarin er selvfølgelig blødninger. En norsk studie viste 2,4 alvorlige blødninger pr. 100 pasientår, hvorav halvparten var intrakranielle⁹.

Blødningsrisikoen øker med økende INR. God INR-kontroll er derfor avgjørende for å redusere blødningsrisikoen. Pasienter som har ustabile og svingende INR-verdier er mer blødningsutsatt. I tillegg må man vurdere mulige interaksjoner (se nedenfor), ikke minst med medikamenter som påvirker blødningsstendens uten å øke INR. Noen pasientgrupper har økt risiko for blødning under warfarinbehandling. Dette gjelder kreftpasienter, gamle pasienter, demente pasienter eller pasienter med nedsatt compliance av annen årsak. Pasienter som har tidligere blødningsepisoder, med eller uten samtidig warfarinbehandling, vil ha økt risiko. Pasienter som misbruker alkohol har generelt økt blødningsrisiko. Data fra Statens Legemiddelverk viste størst risiko for blødninger i den første tiden etter oppstart av behandling¹⁰.

Man bør tilstrebe at pasientene får god informasjon om hvordan warfarin virker, hva som innvirker på INR og forholdsregler ved warfarinbruk. Dessuten bør det alltid tas stilling til hvor lenge warfarin skal kontinueres, vurdert ut fra nytte/risiko, – og man må følge opp med å seponere når tiden er inne for det!

Andre bivirkninger av warfarin er heldigvis sjeldne. Diare kan forekomme. Hudreaksjoner sees en sjelden gang; de kan arte seg som eksem-lignende utslett eller som en vaskulitt-lignende tilstand. I verste fall kan man se hudnekrose og da få dager etter oppstart av behandlingen. Risikoen skal være høyere hvis den initiale doseringen av warfarin er høy. Hudnekrose opptrer spesielt hos pasienter med protein C mangel. Noen få pasienter kan oppleve et betydelig håravfall.

Interaksjoner

Et av hovedproblemene ved behandling med warfarin er interaksjoner, ikke bare med legemidler, men også muligheten for interaksjoner med urtemedisin og kosttilskudd. En lang rekke av de vanligst brukte legemidlene vil kunne gi økt blødningsrisiko når de brukes samtidig med warfarin^{11,12}. Det er et stort antall mekanismer som kan føre til en slik interaksjon og man vet ikke alltid hvilke(n) mekanisme(r) som ligger til grunn for den observerte interaksjonen. Ofte vil en eventuell interaksjon føre til høyere eller lavere INR-verdier og dermed kan man fange opp dette ved hyppigere INR-kontroller og justering av Marevandosen. Noen medikamentgrupper vil imidlertid gi økt blødningsrisiko uten at INR påvirkes, og

samtidig bruk av disse medikamentene og warfarin vil kunne være ekstra risikofylte. Hovedregelen er at man alltid må sjekke opp potensialet for interaksjoner, både når man vurderer å legge til, endre dose eller seponere andre medikamenter hos en pasient som bruker Marevan. På samme måte må man vurdere faren for interaksjoner når pasienter med annen medikasjon skal starte opp med Marevan.

Medikamenter som øker blødningsfaren via andre mekanismer enn ved å gi høyere INR, er spesielt vanskelige å kombinere med warfarin på en trygg måte. Disse skal derfor ikke kombineres med warfarin uten nøye vurdering av nytte-/risikoforhold. Dette gjelder spesielt følgende grupper:

- *Platehemmere*. Acetylsalisylsyre og andre platehemmere vil øke blødningsrisikoen uten at INR påvirkes. Platehemmere skal bare kombineres med Marevan etter grundig vurdering av indikasjon og nytte-/risikoforhold. Pasienter som starter opp med Marevan må informeres om at de ikke skal bruke acetylsalisylholdige medikamenter som smertestillende/febernedssettende.
- *Non-steroidal antiinflammatory drugs*. Ikke-selektive NSAIDs øker blødningsrisikoen både ved å påvirke platefunksjonen og ved potensielt å skade slimhinner i GI-traktus. Selektive COX-II hemmere ser ikke ut til å være tryggere enn de ikke-selektive, og NSAIDs må kun brukes etter grundig vurdering av risiko/alternativer.
- *Selektive serotonin reopptakshemmere*. SSRI øker blødningsfaren først og fremst fordi de hemmer platefunksjonen. I tillegg kan de i varierende grad også medføre høyere INR-verdier. De bør fortrinnsvis unngås hos pasienter som behandles med Marevan.

Medikamenter som gir interaksjon via mekanismer som leder til lavere eller høyere INR, kan man eventuelt korrigere for ved hyppigere kontroll av INR og dosejustering ved oppstart, endring av dose eller seponering av Marevan. Noen av de viktigste medikamentgruppene er omtalt her, men kontroller alltid interaksjonsopplysningene i Felleskatalogen ved endringer med medikament du ikke er helt sikker på.

- *Paracetamol*. Paracetamol over 2 g/døgn eller mer enn 3–5 g/uke innvirker på effekten av warfarin og kan gi økt INR.
- *Antiinfektiva*. Bredspektrede antibiotika som erythromycin og ciprofloxacin kan hemme tarmfloraens produksjon av vitamin K₂ og dermed medføre mindre K-vitamin opptak og økt effekt av warfarin (høyere INR). Enkelte antibiotika (dikloksacillin) kan gi lavere INR. Imidazol-/triazolderivatene øker konsentrasjonen av warfarin (høyere INR). Tuberkulostatika kan også påvirke INR.
- *Statiner*. Kan gi økning i INR nivået.
- *Antiepileptika*. Både barbiturater og karbamazepin fører til lavere konsentrasjon av warfarin og dermed lavere

INR med behov for dosejustering. Fenytoin er rapportert både å kunne øke og senke konsentrasjonen av warfarin.

- *Hormoner.* P-piller øker konsentrasjonen av noen av koagulasjonsfaktorene og kan derfor gi lavere INR. Thyroidpreparater kan gi høyere INR. Glukagon gir også høyere INR.

Kosttilskudd og naturmedisin

En rekke kosttilskudd og naturmidler/urtemedisiner har vært rapportert å kunne påvirke effekten av warfarin^{12–14}.

- *Johannesurt* brukes som et mildt antidepressivum. Det foreligger mange case reports om interaksjon mellom Johannesurt og warfarin. Bruk av Johannesurt kan føre til lavere INR-verdier, sannsynligvis pga. induksjon av CYP2C9 og CYP3A4 og dermed økt clearance av warfarin.
- *Ginseng* brukes mot tretthet/slapphet og for å øke prestasjonsevnen. Ginseng kan antakelig gi lavere INR-verdier hos pasienter på warfarin. Mekanismen er ukjent, men ginseng bør ikke kombineres med warfarin.
- *Rødrotsalvie/Danshen* påstås å bedre blodsirkulasjonen og bedre kardiovaskulære sykdommer. Publiserte case reports og dyrestudier tyder på økt effekt av warfarin og økt blødningsrisiko.
- *Dong quai*, kinesisk kvann eller «kvinnens ginseng» anbefales først og fremst mot menstruasjonsforstyrrelser og menopausale plager. Dong quai er rapportert å kunne øke INR, bør ikke brukes av pasienter på warfarin.
- *Andre:* Gingko, Q10, hvitløkskonsentrater og vitamin E i store doser (>400 IE). Eventuell interaksjon med warfarin er ikke avklart. Disse naturmidlene kan muligens innvirke på INR-nivåer og/eller forstyrre blodplatefunksjonen, og man må være svært forsiktig med å kombinere dem med Marevan.

Det er viktig å spørre pasientene om de tar kosttilskudd eller naturmidler. Undersøkelser tyder på at en høy andel av pasientene tar en eller annen form for tilskudd, men at dette ikke kommer fram hvis man ikke spør spesifikt etter det. Pasientene bør også informeres om at de ikke må starte med verken medikamenter, naturmidler eller kosttilskudd uten å konferere og informere behandlende lege.

Graviditet og warfarin

Warfarin går over placentabarrieren. Dette medfører blødningsfare for fosteret, spesielt under fødselen. Warfarin er dessuten teratogent. «Klassisk» warfarin embryopati er sjelden. Den er karakterisert ved nasal hypoplasi og ved epifyseforkalkninger. Risikoen for dette er begrenset til eksponering for warfarin mellom 6. og 12. uke. Imidlertid opptrer CNS-patologi etter eksponering for warfarin senere i svangerskapet. Det er også funnet høyere forekomst av spontaneaborter og prematuritet/lav fødselsvekt etter warfarinbruk i svangerskapet¹⁵. Kvinner som behandles med Marevan og

planlegger svangerskap kan settes over på lavmolekylært heparin før befruktning, men siden noen kvinner jo vil bruke lang tid på å bli gravide, kan det være et godt alternativ å fortsette med warfarin inntil man har en positiv gravi-test. Kvinnen må da være instruert i å foreta gravi-test så snart menstruasjonen uteblir. Mens warfarin er kontraindisert i svangerskapet, går warfarin ikke over i morsmelk, og kvinner som behandles med warfarin kan amme sine barn.

Referanser

1. McAlister V: Control of coagulation: a gift of Canadian agriculture. *Clin Invest Med* 2006, 29: 373–377.
2. Sadler JE: Medicine: K is for coagulation. *Nature* 2004, 427: 493–494.
3. Marsh S, McLeod HL: Pharmacogenomics: from bedside to clinical practice. *Hum Mol Genet* 2006, 15 Spec No 1:R89–93.: R89–R93.
4. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP et al.: The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005, 106: 2329–2333.
5. Milligan E, Jacobsen-Lenzini PA, Milligan PE, Grosso L, Eby C, Deych E et al.: Genetic-based dosing in orthopaedic patients beginning warfarin therapy. *Blood* 2007.
6. Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F: Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005, 93: 872–875.
7. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F: Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007, 109: 2419–2423.
8. Ford SK, Misita CP, Shilliday BB, Malone RM, Moore CG, Moll S: Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with unstable international normalized ratios. *J Thromb Thrombolysis* 2007, ..
9. Bratland B: [Warfarin treatment in a general practice]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006, 126: 162–165.
10. Breen AB, Vaskinn TE, Reikvam A, Skovlund E, Lislevand H, Madsen S: [Warfarin treatment and bleeding]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003, 123: 1835–1837.
11. Wittkowsky AK: Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Semin Vasc Med* 2003, 3: 221–230.
12. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M et al.: Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005, 165: 1095–1106.
13. Chavez ML, Jordan MA, Chavez PI: Evidence-based drug – herbal interactions. *Life Sci* 2006, 78: 2146–2157.
14. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E et al.: Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005, 65: 1239–1282.
15. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T et al.: Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006, 95: 949–957.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:
e.m.jacobsen@medisin.uio.no