



Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90

Øst
Tlf. 23 01 64 11

Sør
Tlf. 23 07 53 80

Midt-Norge
Tlf. 73 55 01 60

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 farmasøytter 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.

Spørsmål til RELIS

Samtidig bruk av paracetamol og/eller kodein kan gi endret effekt av warfarin. Paracetamol gir økt INR, kodein gir redusert INR i følge DRUID (Drug Information Database). Hva blir da summen i forhold til INR når pasienten bruker kombinasjonspreparatet Paralgin Forte (paracetamol + kodein) sammen med warfarin? Og foreligger det anbefalinger om å endre warfarindose ved samtidig bruk av paracetamol eller paracetamol/kodein? Henvendelse fra allmennpraktiker.

Interaksjon mellom warfarin og paracetamol

I 2006 var det i underkant av 80 000 warfarinbrukere i Norge, hvorav minst en fjerdedel samtidig fikk foreskrevet analgetiske eller antiinflammatoriske legemidler som har interaksjonspotensiale med warfarin. Dette er tall fra en reseptregisterundersøkelse som ble publisert i 2009, og tallene inkluderer dermed ikke eventuelle håndkjøpspreparater. Fra tidligere vet en at warfarinbrukere ofte unnlater å informere legen om bruk av reseptfrie legemidler, naturmidler og lignende, og at de heller ikke informerer apoteket om at de bruker warfarin ved kjøp av slike midler (1).

Paracetamols effekt på warfarin og INR

De godkjente norske preparatmtalene (SPC) for Marevan (warfarin), Paracet (paracetamol) og Paralgin Forte (paracetamol/kodein) oppgir alle et interaksjonspotensiale mellom paracetamol og warfarin, med økning av INR som resultat. Denne effekten vil sannsynligvis ikke oppstå ved kun intermitterende bruk av daglige doser paracetamol opp til 1,5–2 g (2a-c). Mekanismen bak interaksjonen med warfarin er ikke helt klarlagt. En teori er at en toksisk metabolitt fra paracetamol hemmer vitamin K-avhengig gammakarboksylase som inngår i dannelsen av flere koagulasjonsfaktorer (1, 3). Andre teorier går på at faktorer som aldring, vevshypoksi og hypertensjon omdirigerer metabolismen av paracetamol til leverenzymmer som også metaboliserer warfarin (3).

En internasjonal anerkjent interaksjonsdatabase (Stockley's Drug Interactions) oppgir at det er undersøkt i over ti publiserte studier om paracetamol kan endre effekten av antikoagulerende kuraminderivater (4). Halvparten av studiene har vist at paracetamol gir økt antikoagulerende effekt, og halvparten har vist at det ikke gjør det. Verken studiepopulasjon, kumarintype eller paracetamoldose ser ut til å kunne forklare forskjellen mellom studiene som viser en interaksjon og de som ikke gjør det. I de tilfellene der randomiserte kontrollerte studier har vist en interaksjon er det snakk om små til moderate endringer, for eksempel INR økt med 1,04 enheter i en godt kontrollert studie. Tallet på publiserte kasusrapporter er svært lavt i forhold til den utstrakte bruken paracetamol har og det faktum at paracetamol generelt er ansett som trygt å bru-

ke sammen med warfarin. Konklusjonen i denne kilden er at dette ikke gir grunnlag for verken å anbefale økt monitorering eller fraråde bruk av paracetamol sammen med warfarin (4). Ifølge den norske interaksjonsdatabasen DRUID (Drug Information Database) er det sett at bruk av fire gram paracetamol over tre til fire dager har gitt en gjennomsnittlig økning i INR på 0,6 (5).

Det pågår nå en stor finsk studie hvor man ser på ugunstige legemiddelkombinasjoner med warfarin gjennom ett år ved hjelp av data fra den finske postmortale toksikologidatabasen, knyttet opp mot relaterte dødsattester. Nylig ble data for kombinasjonen warfarin og paracetamol publisert (3). Av totalt 6178 tilfeller, ble warfarin identifisert i post-mortem blodprøver hos 328. Av disse inneholdt 33 prosent (109) minst ett annet legemiddel som ifølge en interaksjonsdatabase (SFINX) interagerer med warfarin. Paracetamol var det hyppigst brukte interagerende legemidlet, med 54 tilfeller (49 prosent). Disse funnene ble sammenlignet med blødning som dødsårsak i dødsattester, og det ble funnet at prevalensen for fatal blødning var 4,6 ganger høyere for warfarin/paracetamol enn for paracetamol alene, og 2,7 ganger høyere enn for warfarin alene. Den publiserte artikkelen inneholder ikke informasjon om doseringer av paracetamol eller warfarin, eller premortale INR-verdier (3).

Kodeins effekt på warfarin og INR

I DRUID er det oppført en interaksjon mellom warfarin og kodein som vil medføre nedsatt konsentrasjon av warfarin og redusert INR hos enkelte pasienter (5). I Stockley's interaksjonsdatabase oppgis det at warfarin ikke påvirkes av kodein på generell basis. Konklusjonen begrunnes dels utifra mangelen på dokumentasjon og dels på grunn av at det er lite sannsynlig at kodein kan påvirke metabolismen av warfarin. I en liten crossover-studie hvor 15 pasienter stabilisert på warfarin ble behandlet med celecoxib eller kodein som smertebehandling ble det ikke sett INR-påvirkning under behandling med kodein (4). Ved søk i tilgjengelig litteratur finner vi ikke andre kilder som omtaler interaksjon mellom warfarin og kodein.

Paracetamol og kodeins samlede effekt

Det er så vidt vi kjenner til ikke publisert studier som har sett på kodein og paracetamols samlede effekt på warfarin. Kodeineffekten regnes imidlertid for å være minimal sam-

menlignet med paracetamoleffekten, slik at en ved bruk av paracetamol/kodein i høyere doser over tid eventuelt vil kunne se en økning av INR (6).

Konklusjon

Det foreligger motstridende informasjon vedrørende paracetamols effekt på INR. I de tilfellene det er vist en interaksjon dreier det seg en liten eller moderat økning av INR. Det synes å gå et skille mellom intermitterende og jevnt bruk, samt mellom doseringer over og under 1,5–2 g daglig. Én studie har vist økt hyppighet av fatale blødninger ved samtidig bruk av paracetamol og warfarin, sammenlignet med preparatene brukt hver for seg.

Det foreligger ikke anbefalinger om å endre warfarindose ved samtidig bruk med paracetamol eller kodein. Utifra tilgjengelig litteratur kan det imidlertid være grunnlag for å kontrollere INR tettere enn normalt ved oppstart og seponering av høye doser paracetamol, alene eller i kombinasjon med kodein, samt ved behandling utover sporadisk bruk.

Warfarinbrukere bør generelt advares mot å starte med eller endre annen medikasjon uten etter samråd med behandelende lege, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Referanser

- 1) Håkonsen GD, Pettersen MH et al. Samtidig bruk av warfarin, analgetika og antiinflammatoriske midler. Tidsskr Nor Lægeforen 2009; 129(12): 1217-20.
- 2) Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) a) Marevan (Sist endret: 9. september 2009), b) Paracet (Sist endret: 26. juni 2009), c) Paralgin Forte (Sist endret: 4. november 2009). <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok>
- 3) Launiainen T, Sajantila A et al. Adverse interaction of warfarin and paracetamol: evidence from a post-mortem study. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66: 97-103.
- 4) Baxter K, editor. Stockley's Drug Interactions. Coumarins + Paracetamol (Acetaminophen). London: Pharmaceutical Press. Electronic version. (Søk 8. februar 2010).
- 5) Spigset O, (red.). Drug Information Database (DRUID) <http://www.interaksjoner.no/> (Søk 18. mars 2010).
- 6) RELIS database 2010; spm.nr. 6031, RELIS Vest. www.relis.no/database/

*Eirin N. Ellensen, cand.med. og
Jenny Bergman, cand.pharm., RELIS Vest*