

Kan akut nyreinsufficiens øge effekten af warfarin?

Stud.med. Bjarni Arnason, stud.med. Jakob Matthisson & 1. reservelæge Hanne Madsen

Syddansk Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet og Klinisk Farmakologi, og Odense Universitetshospital, Medicinsk Afdeling C

Resume

Anvendelsen af warfarin kompliceres af et snævert terapeutisk indeks. Risikoen for blødningskomplikationer øges ved høj *international normalized ratio* (INR). Vi beskriver en patient, der havde været i langvarig stabil antikoagulationsbehandling. Han indlagdes med akut nyreinsufficiens og ekstremt høj INR. Ingen enkelt mekanisme kan forklare dette. Vi tror, at det skyldes akkumulation af aktive metaboliter, en inhibitorisk faktor i uræmisk blod, der nedsætter hepatisk metabolisme og en patient med en genotype, der giver ustabil warfarinmetabolisme.

Warfarin er et af de mest ordinerede orale antikoagulantia, der anvendes til tromboseprofylakse og -behandling. Warfarin har et snævert terapeutisk interval og samtidig en stor inter- samt intraindividuel variabilitet i dosis-respons-forholdet. Derfor er blødning en hyppig komplikation under behandlingen. Det er derfor vigtigt at identificere de faktorer, der kan øge risikoen for blødning.

Sygehistorie

En 63-årig mand, der var kendt med kronisk obstruktiv lungesygdom, apoplexia cerebri, diabetes mellitus og morbus cordis, blev indlagt på grund af fire dages anamnese med kvalme, opkastninger, sparsomme vandladninger samt manglende afføring. Han fik warfarin skiftevis 2,5 og 3,75 mg pr. dag på grund af atrieflimren. Derudover fik han acetylsalicylsyre, simvastatin, amiodaron, perindopril, furosemid, spironolacton, tolterodin retard, citalopram, vitamin B kombinationspræparat, thiamin, og zolpidem.

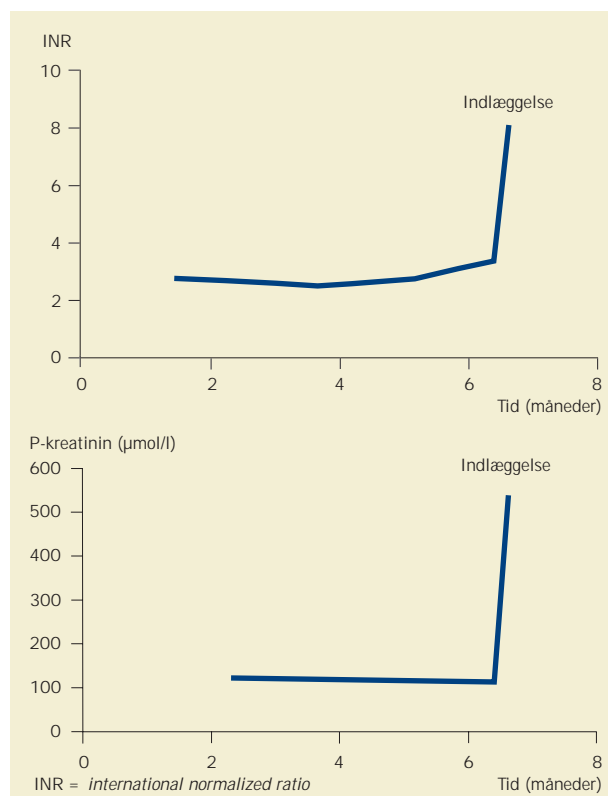
Ved indlæggelsen var blodplasma (P)-kreatinin 551 mikromol/l og P-karbamid 43,3 mikromol/l, albumin 41 g/l, blod (B)-hæmoglobin 9,6 mmol/l og *international normalized ratio* (INR) 8,3. Månederne før indlæggelsen var P-kreatinin normal. Der var normale leverenzymmer. INR havde været mellem 1,8 og 3,4 det sidste år. INR var sidst målt syv dage før indlæggelsen (Figur 1). Patienten var afebril med en puls på 76. Efter indgift af 5 mg phytomenadion var INR 2,8 og 2,0 efter henholdsvis otte og 21 timer.

Røntgenoversigt over abdomen viste tyndtarmsileus. Operationen måtte udskydes til næste dag, hvor INR var normali-

seret med phytomenadion. Efterforløbet var kompliceret med reoperation, multiorgansvigt og respiratorbehandling. Efter fire måneder blev patienten udskrevet med normal nyrefunktion.

Diskussion

Der kan være mange årsager til forhøjet INR hos en warfarinbehandlet patient. Terapeutisk INR efter indgift af 5 mg phytomenadion sandsynliggør, at INR har været væsentlig forhøjet ved indlæggelsen, selvom der kun er tale om én enkelt måling. Manglende kompliance samt fejlmedicinering hos denne patient synes mindre sandsynligt, da INR havde været helt stabil gennem et år. Derudover er der påvist talrige interaktioner med anden medicin. Patienten i sygehistorien havde ikke fået ændret sin vanlige medicin i mindst tre måneder før indlæggelsen, tog ikke panodil, anden håndkøbsmedicin eller naturmedicin. Specielt var amiodaron ikke ændret i perioden. En anden årsag til forhøjet INR kan være feber, lever-/galdevejssygdom, tyrotoksikose og diarré. Patienten havde ingen tegn på dette, derimod havde der været opkastning. Dette vil



Figur 1. Forløbet af patientens *international normalized ratio* og blodplasma-kreatinin frem til indlæggelsen.

nedsætte absorptionen af warfarin og dermed INR. Omvendt vil der også være nedsat tilførsel af anden føde og dermed K-vitamin. Hos en rask mand gav 44 dages faste kun marginal påvirkning af protrombintiden [1]. Der foreligger ingen humane studier under faste vedrørende INR og warfarinbehandling. Derimod er svært forhøjet INR tidligere beskrevet i forbindelse med akut nyreinsufficiens som følge af kontrastnefropati [2]. Der kan være flere årsager til forhøjet INR ved akut nyreinsufficiens.

Metabolismen af S-warfarin, der er associeret med anti-coagulationseffekten, varetages nærmest udelukkende af cytokrom P450-enzymet CYP2C9 til inaktive hydroxymetabolitter. Ved reduktion dannes derimod S- og R-warfarinalkoholer, der udviser svag farmakologisk aktivitet og udskilles næsten udelukkende gennem nyrene. Ved akut nyreinsufficiens vil de aktive alkoholer ophobes [3].

Derudover findes et in vitro-studie [4], der foreslår tilstedeværelsen af en ukendt inhibitorisk faktor i uræmisk blod, som nedsætter aktiviteten af både cytokrom P450-enzymet samt mRNA-niveauet heraf. Det vil ved nyreinsufficiens føre til ophobning af warfarins aktive form S-warfarin. Ophobning af S-warfarin er set i et studie blandt patienter med kronisk nyresvigt, hvor forholdet mellem S- og R-warfarin var signifikant forhøjet med ca. 50% hos en gruppe patienter med kronisk nyresvigt i forhold til en kontrolgruppe. Der var dog ingen signifikant forskel i warfarins gennemsnitlige vedligeholdelsesdosis, som var $4,9 \pm 1,5$ mg/dag hos de seks patienter med kronisk nyresvigt og $6,2 \pm 3,1$ mg/dag hos de fem kontroller [5]. Dette kan skyldes en type 2-fejl på grund af de meget små grupper. Desuden kan ophobning af en øget mængde frit aktivt S-warfarin (> 99% proteinbundet) forstærkes ved akut nyreinsufficiens i modsætning til kronisk nyreinsufficiens, hvor dosis af warfarin ikke når at blive reguleret i forhold til den ændrede S/R-ratio. Dette er tidligere beskrevet [2]. Nyreinsufficiens er formentlig ikke anført som årsag til dosisændring af warfarin, da det blot er en af mange faktorer, der kommer til at bestemme vedligeholdelsesdosis ved optitrering. Uræmi er dog anført som kontraindikation på www.medicin.dk. Faldende nyrefunktion over længere tid vil kun have mindre betydning hos en velkontrolleret patient, da den større fri fraktion af warfarin på grund af uræmi hurtigt vil blive elimineret ved en øget hepatisk *clearance*. Dosis vil ligeledes blive justeret ved INR-kontrollerne.

Hypigheden af variante CYP2C9-alleler er 6-20%. Personer med variante alleler er mere udsat for udsving i INR. Vi ved ikke, om dette er tilfældet for vores patient, men da han er kaukasisk og fik en forholdsvis lav vedligeholdelsesdosis, er det en mulighed.

Akut nyreinsufficiens synes at øge virkningen af warfarin. Hypotesen kunne efterprøves med et tværnsnitsstudie blandt warfarinbehandlede uden variante alleler, som inddeles efter nyrefunktion, for at se om nyreinsufficiante får en lavere vedligeholdelsesdosis end nyre raske.

Summary

Bjarni Arnason, Jakob Matthiesson & Hanne Madsen:
Can acute renal insufficiency increase the effect of warfarin?

Ugeskr Læger 2009;171(12):1012

The use of warfarin is complicated by its narrow therapeutic index. The risk of severe complications in the form of haemorrhage is significantly increased by an elevated degree of anticoagulation. We present a case in which a patient in stable warfarin treatment was admitted with acute renal failure and extremely high international normalized ratio (INR). No single mechanism can fully explain this. We find that it was probably caused by accumulation of active metabolites, an inhibitory factor in uraemic blood, which reduces hepatic metabolism and a genotype with an unstable metabolism of warfarin.

Korrespondance: *Hanne Madsen*, Langelinie 59, DK-5230 Odense M.
E-mail: h.madsen@dadlnet.dk

Antaget: 4. august 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Jackson JM, Blaine D, Powell-Tuck J et al. Macro- and micronutrient losses and nutritional status resulting from 44 days of total fasting in a non-obese man. *Nutrition* 220:22:889-97.
2. Bjarnason NH, Elung-Jensen T. Kontrastnefropati efter anvendelse af intravenøst givet røntgenkontrast hos en metforminbehandlet type 2-diabetiker. *Ugeskr Læger* 168:18:1772-4.
3. Lewis RJ, Trager WF, Robinson AJ et al. Warfarin metabolites: The anticoagulant activity and pharmacology of warfarin alcohols. *J Lab Clin Med* 1973;81: 925-31.
4. Michaud J, Dubé P, Naud J et al. Effects of serum from patients with chronic renal failure on rat hepatic cytochrome P450. *Br J Pharmacol* 2005;144: 1067-77.
5. Dreisbach AW, Japa S, Gebrekal AB et al. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 2003;75:475-7.