

# Effekten af Coenzym Q<sub>10</sub> og Ginkgo biloba på warfarindosis hos patienter i længerevarende warfarinbehandling

## Et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret overkrydsningsforsøg

Jytte Engelsen, Jørn Dalsgaard Nielsen & Kaj Flemming Winther Hansen

### Resumé

**Introduktion:** Kasuistiske meddelelser har tydet på, at der er interaktion mellem Coenzym Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) og warfarin samt mellem *Ginkgo biloba* og warfarin. Der er fundet et nedsat respons over for warfarin ved indtagelse af CoQ<sub>10</sub> og et øget respons over for warfarin ved indtagelse af *Ginkgo biloba*.

**Materiale og metoder:** Fireogtyve patienter, der var i stabil warfarinbehandling, blev inkluderet i en randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret overkrydsningsundersøgelse. CoQ<sub>10</sub> 100 mg dagl., *Ginkgo biloba* 100 mg dagl. og placebo blev givet i tilfældig rækkefølge i tre behandlingsperioder af fire ugers varighed, hver adskilt af en udvaskningsperiode på to uger. International normalized ratio (INR) blev holdt mellem 2,0 og 4,0 ved justering af warfarindosis.

**Resultater:** Fjorten kvinder og ti mænd med en medianalder på 64,5 år, spændvidde (33-79) blev inkluderet. Tre patienter udgik af personlige årsager. INR var stabil i alle tre behandlingsperioder. Den geometriske middeldosis af warfarin ændredes ikke under de tre behandlingsperioder: *Ginkgo biloba* 36,7 mg/uge (95% sikkerhedsgrænse: 29,2-46,0); CoQ<sub>10</sub> 36,5 mg/uge (95% sikkerhedsgrænse: 29,1-45,8); placebo 36,0 mg/uge (95% sikkerhedsgrænse: 28,6-45,1).

**Diskussion:** Undersøgelsen viste, at der ikke er klinisk betydende interaktion mellem CoQ<sub>10</sub> og warfarin eller mellem *Ginkgo biloba* og warfarin.

Kosttilskud og naturlægemidler er gennem de seneste årtier blevet tiltagende populære. Videnskabelige data omkring disse midlers sikkerhed og effektivitet mangler i de fleste tilfælde. Hvis midlerne indtages sammen med receptpligtig medicin, er det af stor betydning at vide, om der foreligger en risiko for en potentiel interaktion. Dette er især vigtigt, når patienten indtager medicin med et smalt terapeutisk vindue som warfarin.

I løbet af de seneste ti år er forbruget af vitamin K-antagonister (VKA) i Danmark mere end tredoblet, og for nuværende indtager cirka 0,6% af den danske befolkning VKA [1]. Årsagen til det øgede forbrug er først og fremmest ændrede og bredere indikationer, herunder atrieflimren samt at flere

patienter med tromboemboliske sygdomme end tidligere sættes i længerevarende AK-behandling. Omkring 5% af den danske befolkning tager regelmæssigt et vitaminpræparat, der indeholder Coenzym Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) [2]. CoQ<sub>10</sub> er et vitaminlignende stof, der er essentielt som elektrontransportør i respirationskæden, ligesom stoffet også fungerer som anti-oxidant i organismen. Q<sub>10</sub> findes i alle kroppens celler. De største mængder findes i hjertemuskelvæv, muskler, lever og binyrer. Mange patienter anvender det i håb om at få mere energi eller som terapi for forskellige kardiovaskulære sygdomme, inklusive hjertesvigt, angina pectoris og arytmier [3]. En del patienter med disse lidelser indtager også warfarin.

Kasuistisk er der rapporteret om interaktion mellem CoQ<sub>10</sub> og warfarin i form af nedsat respons på warfarin [4, 5]. I disse rapporter var CoQ<sub>10</sub>-dosis 30 mg pr. dag i to tilfælde og ukendt i et tilfælde. Eliminationshalveringstiden for CoQ<sub>10</sub> er 33-34 timer [6].

Ekstrakt af tempeltræets (*Ginkgo biloba*) blade indeholder polyfenoler (ginkgo-flavonglykosider) og terpenlaktoner. Det er blevet anbefalet til patienter med cerebrale symptomer i form af koncentrations- og hukommelsesbesvær, konfusion, træthed og svimmelhed samt ved claudicatio intermittens. Kasuistisk er der rapporteret om et enkelt tilfælde, hvor *Ginkgo biloba* øgede virkningen af warfarin [7]. Eliminationshalveringstiden for *Ginkgo biloba* er mellem to timer og seks timer [8].

Formålet med nærværende undersøgelse har været at belyse afkræfte, om der er interaktion mellem dels CoQ<sub>10</sub> og warfarin og dels *Ginkgo biloba* og warfarin hos en gruppe midaldrende patienter, der var i stabil længerevarende VKA-behandling.

### Materiale og metoder

I undersøgelsen deltog 24 patienter, 14 mænd og ti kvinder. Alle var i stabil længerevarende warfarinbehandling. Samtlige patienter blev rekrutteret inden for en måned i forbindelse med international normalized ratio (INR)-kontrol i koagulationslaboratoriet. Patienter, der var blevet behandlet med aspirin, gravide og lakterende, stofmisbrugere, patienter med

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

lever- og nyresygdomme samt patienter, der var blevet behandlet med CoQ<sub>10</sub> eller *Ginkgo biloba* inden for de seneste 30 dage, blev ekskluderet. Brug af andre kosttilskud, naturlægemidler eller stærke vitamin- og mineralpræparater var ikke tilladt i forsøgsperioden. Alle patienter gav skriftligt informeret samtykke til deltagelse. Projektet var godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Vejle og Fyns Amter og Den Videnskabetiske Komité for Københavns Amt, og undersøgelsen blev udført i overensstemmelse med Helsinki-deklarationen.

**Design**

Studiet blev udført som et randomiseret, dobbeltblindt overkrydsningsforsøg med tre behandlingsperioder af fire ugers varighed, hver adskilt af en udvaskningsperiode på to uger. I hver af de tre behandlingsperioder indtog patienten en gang dagligt henholdsvis en kapsel CoQ<sub>10</sub> 100 mg + en placebotablet, en placebokapsel + en tablet *Ginkgo biloba* 100 mg, og en placebokapsel + en placebotablet. Den anvendte dosis af CoQ<sub>10</sub> var således højere end den almindeligt anvendte dosis. Da *Ginkgo biloba* og CoQ<sub>10</sub> af tekniske årsager ikke kan fremstilles på samme måde (blød gelatinekapsel/tablet), måtte patienterne af hensyn til optimal blinding af studiet i hver periode tage dels en tablet og dels en kapsel. Studiemedicinen var kapsler Bio-Qinon Q<sub>10</sub> indeholdende ubidecarenon (Coenzym Q<sub>10</sub>) 100 mg, tabletter Bio-Biloba indeholdende 100 mg ekstrakt af *Ginkgo biloba*-blad svarende til 24 mg ginkgoflavonglycosid og 6 mg terpenlaktoner samt placebotabletter og placebokapsler.

**Variable og effektmål**

Ved inklusionen blev patientens to seneste INR-værdier registreret sammen med tilhørende warfarindosis. Der blev fra undersøgelsens start målt INR en gang ugentligt og warfarindosis og INR-værdien blev registreret på patientens antikoagulations-skema. Det terapeutiske interval blev fastlagt til INR 2,0-4,0 og blev fastholdt ved justering af warfarindosis. Patienternes dosis blev bestemt af de til projektet tilknyttede læger, og warfarindosis blev ikke ændret, såfremt INR var inden for det fastlagte terapeutiske interval. Ved slutningen af hver behandlingsperiode mødte patienterne til lægesamtale. Her noteredes eventuelle bivirkninger ved behandlingen, herunder blødningsepisoder eller tromboemboliske episoder. Der blev foretaget en klinisk undersøgelse og bestemmelse af blodtryk, puls og ekg. Følgende blodprøver blev taget: B-hæmoglobin(Fe), stofkoncentration, B-erythrocytter, volfraktion, B-trombocytter, antalkoncentration, B-leukocytter, antalkoncentration, koagulationsfaktor II, VII og X (INR), plasma-bilirubin, stofkoncentration, plasma-aspartat-aminotransferase, enzymkoncentration, plasma-creatininium, stofkoncentration plasma-natriumion, stofkoncentration og plasma-kaliumion, stofkoncentration. Serum blev nedfrosset til senere bestemmelse af CoQ<sub>10</sub>.

**Statistisk metode**

Ved beregning af antallet af forsøgspersoner blev det forudsat, at den totale variationskoefficient for INR i terapeutisk niveau var 11%, og at den mindste relevante differens i INR-værdierne mellem to undersøgelsesperioder var 0,3. Med en  $\alpha$ -værdi på 0,05 og en  $\beta$ -værdi på 0,10 kræves, at 18 patienter gennemfører undersøgelsen. Med randomisering af 24 patienter kunne målet nås, selv hvis 25% af patienterne skulle vælge at udgå af undersøgelsen.

Alle data er analyseret med SPSS 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences, II, USA). Data præsenteres som middelværdier med standarddeviationer, når data er normalfordelte, og som geometriske middelværdier og 95% konfidensinterval, når data er logaritmisk normalfordelte. Der er udført statistisk sammenligning mellem gruppemiddelværdier ved parret t-test. Der er benyttet lineær regressionsanalyse til at undersøge for ændringer i INR-værdier i hver behandlingsperiode.

**Resultater**

Fireogtyve patienter i alderen 33-79 år (median 64,5 år), ti mænd og 14 kvinder blev inkluderet.

Tolv patienter var i warfarinbehandling på grund af recidiverende venøs tromboembolisk sygdom, syv patienter havde mekaniske hjerteklapper, tre patienter havde kronisk atrieflimren, og en patient havde perifer tromboaterosklerotisk sygdom. Enogtyve patienter gennemførte hele undersøgelsen, tre patienter udgik, en patient efter en dag, en patient efter en uge og en patient efter 12 uger, da de fandt undersøgelsen for tidskrævende. Der blev ikke observeret blødningskomplikationer eller tromboemboliske episoder. Ingen patienter havde bivirkninger under behandlingen med CoQ<sub>10</sub> eller behandlingen med *Ginkgo biloba*.

Hver patient fik bestemt INR 18 gange i undersøgelsesperioden. Middel INR  $\pm$  SD var  $2,7 \pm 0,34$  under behandlingen med CoQ<sub>10</sub>,  $2,7 \pm 0,38$  under behandlingen med *Ginkgo biloba*,

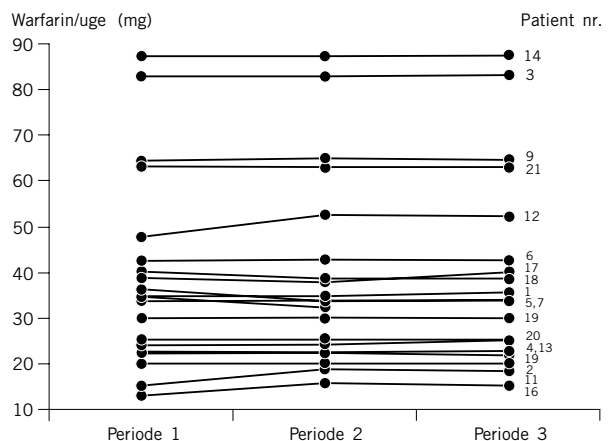


Fig. 1. Geometrisk middelwarfarindosis i mg/uge for hver patient i hver af de tre behandlingsperioder a fire uger.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

og  $2,7 \pm 0,36$  i placeboperioden. Stabiliteten i hver behandlingsperiode blev undersøgt ved lineær regression. Hældningen på regressionslinjen af den ugentlige INR-værdi var ikke signifikant forskellig fra nul.

Tolv patienter fik samme warfarindosis i hele undersøgelsesperioden (Fig. 1). De resterende ni patienter fik dosis reduceret med 3-15% ved otte kontroller og øget med 5-17% ved tolv kontroller. Den geometriske warfarinmiddeldosis var stabil i de tre behandlingsperioder (Tabel 1). Der blev undersøgt for kompliance vedrørende CoQ<sub>10</sub> ved slutningen af hver behandlingsperiode ved at måle serumkoncentrationen af CoQ<sub>10</sub>. Serumkoncentrationen steg med behandling med CoQ<sub>10</sub> med en faktor to hos alle patienter i perioden. Middelsrumkoncentrationen  $\pm$  SD var  $2,2 \mu\text{g/ml} \pm 0,9$  under behandling med CoQ<sub>10</sub>,  $1,0 \mu\text{g/ml} \pm 0,3$  under behandling med *Ginkgo biloba* og  $1,1 \mu\text{g/ml} \pm 0,3$  under behandling med placebo. Rutinelaboratorieundersøgelser og kliniske variable varierede ikke signifikant under studieperioden.

### Diskussion

Brug af naturlægemidler, stærke vitamin- og mineralpræparater mv. og kosttilskud udgør en potentiel risiko for patienter i VKA-behandling. Mens interaktion mellem VKA og receptpligtig medicin let kan slås op i farmakologiske bøger, er oplysninger om interaktion med helseprodukter ikke så lettilgængelige. Formålet med dette studie var at evaluere en mulig interaktion mellem VKA og to almindeligt anvendte helseprodukter. I modsætning til i tidligere rapporter fandt vi, at brug af CoQ<sub>10</sub> og *Ginkgo biloba* ikke havde statistisk signifikant indflydelse på virkningen af VKA [4, 5, 7].

Denne diskrepans kan være forårsaget af ustabil VKA-behandling i de tidligere rapporter og brug af disse præparater til behandling af tilstande, der vides at kunne influere på VKA-behandling eller urenheder i de anvendte produkter.

I en kasuistisk rapport er det vanskeligt at sikre, at VKA-behandlingen er i stabil fase. I nærværende studie havde alle patienterne været i stabil VKA-behandling i adskillige måneder.

Interaktioner, der observeres kasuistisk, kan skyldes, at patienterne har problemer med helbredet snarere end at det er virkningen af helsekostprodukterne. Feber, diaré, hjerte-

svigt og mange andre helseproblemer kan påvirke VKA-behandlingen, men kan også være en medvirkende årsag til at patienterne begynder at indtage forskellige helseprodukter.

Nærværende undersøgelse udelukker ikke muligheden for, at interaktion kan forekomme, hvis andre mærker af *Ginkgo biloba* anvendes. Til forskel fra konventionel medicin kontrolleres naturlægemidler og kosttilskud ikke for renhed og potens. Således vil nogle af de bivirkninger og interaktioner, der beskrives, kunne være forårsaget af disse urenheder. Ginkgo-blade indeholder to hovedingredienser, flavinoider og terpenoider. En af terpenoiderne, ginkgolid B, hæmmer den pladeaktiverende faktor (PAF), der bidrager til normal trombocyttaggregation [9]. Der er kasuistisk beskrevet spontan blødning efter indtagelse af *Ginkgo biloba* i form af bilateral subdural hæmatom [10] og subaraknoidal blødning [11]. En patient fik spontan hyphæma en uge efter starten på indtagelse af Ginkgoekstrakt 40 mg to gange dagligt [12]. Når patienter kombinerer VKA-behandling med *Ginkgo biloba*, bør man således være opmærksom på, at der kan opstå en hæmning af den primære hæmostase.

Selv om undersøgelsen viser, at CoQ<sub>10</sub> og *Ginkgo biloba* ikke påvirker warfarins effekt, tilråder vi kontrol af INR inden for en uge, hvis patienten ønsker at anvende disse eller andre helsekostprodukter på grund af helbredsproblemer, idet helbredsproblemerne kan have betydning for AK-behandlingen.

### Konklusion

Undersøgelsen viser, at der ikke er klinisk betydende interaktion mellem CoQ<sub>10</sub>, og warfarin eller mellem *Ginkgo biloba* og warfarin.

### Summary

Jytte Engelsen, Jørn Dalsgaard Nielsen & Kaj Flemming Winther Hansen:

**Effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-controlled crossover trial.**

Ugeskr Læger 2003;165:1868-71.

**Introduction:** A few case-stories claim that the anti-oxidant Coenzyme Q<sub>10</sub> and possibly also *Ginkgo biloba* interact with warfarin treatment. A decreased response to warfarin in the Coenzyme Q<sub>10</sub> cases and an increased response in the *Ginkgo biloba* case have been described.

**Material and methods:** Twenty-four outpatients on stable, long-term warfarin treatment were included in a randomised, double blind, placebo-controlled crossover trial. Coenzyme Q<sub>10</sub> 100 mg daily, Ginkgo-Biloba 100 mg daily and placebo were given in random order over treatment periods of four weeks, each followed by a two week wash out period. The international normalized ratio (INR) INR was kept between

**Tabel 1.** Sammenligning af geometrisk middelværdi mellem *Ginkgo biloba* og placebo og mellem Coenzym Q<sub>10</sub> og placebo ved parret t-test.

Gruppe	Geometrisk middelværdi (mg/uge)	95% CI
<i>Ginkgo biloba</i>	36,68	29,24-46,02
Placebo	35,92	28,62-45,09
Coenzym Q <sub>10</sub>	36,53	29,13-45,80

*Ginkgo biloba* vs. placebo:  $p=0,77$ .

Coenzym Q<sub>10</sub> vs. placebo:  $p=0,53$ .

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

2.0 and 4.0 by appropriate adjustment of the warfarin dosage.

**Results:** Fourteen women and ten men, median ages 64.5 years (33-79) were included. Three patients withdrew from the study for personal reasons. The INR was stable during all treatment periods. The geometric mean dosage of warfarin did not change during the treatment periods: *Ginkgo biloba* 36.7 mg/week (95% confidence interval: 29.2-46.0); CoQ<sub>10</sub> 36.5 mg/week (29.1-45.8); placebo 36.0 mg/week (28.6-45.1).

**Conclusion:** The study indicated that Coenzyme Q<sub>10</sub> and *Ginkgo biloba* do not influence the clinical effect of warfarin.

Reprints not available. Correspondence to: *Jytte Engelsen*, Klinisk Biokemisk Afdeling, Koagulationslaboratoriet, Amtssygehuset i Gentofte, Niels Andersens Vej 165, DK-2900 Hellerup. E-mail: jeng@dadlnet.dk

Antaget den 21. februar 2003.

Amtssygehuset i Gentofte, Klinisk Biokemisk Afdeling, Koagulationslaboratoriet.

Pharma Nord Aps, Vejle, takkes for levering af studiemedicinen.

Nærværende undersøgelse er publiceret i kort form i the *Thrombosis & Haemostasis* 2002;87:1075-6.

## Litteratur

- Nielsen JD, Husted SE, Lassen JF et al. Antikoagulationsbehandling. *Ugeskr Læger* 2000;162:1247-52.
- Overvad K, Diamant B, Holm L et al. Effekt og sikkerhed af kosttilskud indeholdende Q10. Ernæringsrådet, publikation nr. 14. København: Lægeforeningens forlag, 1997.
- Peppings J. Alternative therapies: coenzyme Q<sub>10</sub>. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:519-21.
- Spigset O. Reduced effect of warfarin caused by ubidecarenone. *Lancet* 1994;344:1372-3.
- Tofteng CL, Almdal TP. Interaktion mellem warfarin og coenzym Q10. *Ugeskr Læger* 1998;160:3226-7.
- Greenberg S, Frishman WH. Co-enzyme Q<sub>10</sub>: a new drug for cardiovascular disease. *J Clin Pharmacol* 1990;30:596-608.
- Jensen K. Risici ved indtagelse af kosttilskud, naturmedicin og urte. *Ugeskr Læger* 1999;161:2692-7.
- Kleijnen J, Knipschild P. *Ginkgo biloba*. *Lancet* 1992;340:1136-9.
- Chung KF, McCusker M, Page CP et al. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* 1987;1:248-51.
- Rowin J. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. *Neurology* 1996;46:1775-6.
- Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with *Ginkgo biloba*. *Lancet* 1998;352:36.
- Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *N Engl J Med* 1997;336:1108.

# Hvor mange personer er i peroral antikoagulationsbehandling i Danmark?

## Metoder til estimering af antallet

Tomas Holm & Jens Flensted Lassen

### Resumé

**Introduktion:** Formålet med studiet var at vurdere udviklingen i anvendelse af peroral antikoagulationsbehandling (AK-behandling) i Danmark i perioden 1997-1999.

**Materiale og metoder:** I studiet indgik der personer, der var registreret i Lægemedelstatistikregisteret med mindst én recept på en vitamin K-antagonist, og personer i Århus Amtssygehus' optageområde, der var registreret i laboratoriedatabasen (LABKA) med mindst tre International normaliseret ratio-analyser (INR), mindre end fire måneder mellem hver analyse og mindst en INR >1,9.

**Resultater:** Prævalensen af AK-behandling (metode 1) steg fra 663 patienter pr. 100.000 indbyggere i 1997 til 784 patienter pr. 100.000 indbyggere i 1999. På amtsplan steg anvendelsen signifikant fra 1997 til 1998 med et gennemsnit på 73,1 patient pr. 100.000 indbyggere (95% CI: 61,3-84,8) og fra 1998 til 1999 med et gennemsnit på 52,8 patienter pr. 100.000 indbyggere (95% CI: 44,3-61,2). Forbruget af AK-behandling var højest i Københavns Amt og lavest i Ringkøbing Amt. Differensen mellem disse to amter i 1997 var 0,0024 ( $p < 0,0001$ ; 95%

CI: 0,0017-0,0031). Prævalensen i Århus Amtssygehus' optageområde, (metode 2), steg fra 518 patienter pr. 100.000 indbyggere i 1997 til 630 patienter pr. 100.000 indbyggere i 1999. Der var ingen statistisk forskel i de prævalensrater, der blev fundet ved hjælp af de to metoder.

**Diskussion:** Undersøgelsen viser: 1) en signifikant stigning i prævalensen gennem hele undersøgelsesperioden, og 2) en betydelig variation mellem amterne. Et præcist estimat af prævalensrater findes ved valg af metode A. Et mere detaljeret billede af behandlingen belyses ved metode B. Det anbefales, at der gennemføres undersøgelser, som kan belyse kausale årsager til den fundne regionale variation.

Anvendelse af vitamin K-antagonister (AK-behandling), er mere end fordoblet igennem de seneste ti år [1]. Stigningen er blandt andet betinget af en øget opmærksomhed på behandlingen, men skyldes også indførelse af nye indikationer for længerevarende AK-behandling, specielt kronisk atrieflimren [2]. Stigningen har medført et øget behov for monitorering og