

Biverkningsnytt:

Warfarin kan ha negativ effekt på benbildningen

En misstänkt biverkning av warfarin har utretts vid den regionala biverkningsenheten och läkemedelsinformationscentralen vid Huddinge sjukhus.

En 37-årig kvinna har behandlats sedan länge med warfarin på grund av ventromboser. Koagulationsutredning gav inga patologiska fynd. I augusti 1997 råkade patienten ut för en komplicerad talusfraktur med subtalarluxation, vilken reparerades och gipsades. Röntgen tre månader senare visade inga tecken på callusbildning. På grund av misstanke om att warfarin orsakat den förlängda läkningstiden av frakturen sattes i stället lågmolekylärt fraktionerat heparin i form av Fragmin. Ett par månader senare visade röntgen och magnettomografi en klar förbättring med begynnande läkning. Smärtan i foten minskade, och mobiliteten ökade.

Minskad bentäthet visad

Axiell och perifer bentäthetsmätning gjordes på 40 manliga warfarinbehandlade patienter samt 40 kontroller individuellt matchade mot ålder, sjukdom och annan läkemedelsterapi [1]. Indikationen för warfarinbehandling var förmaksflimmer, hjärtklaffsprotos, återkommande venös tromboembolism samt bypass-kirurgi. Minskad bentäthet sågs hos warfarinbehandlade patienter, men någon relation till dos eller behandlingsduration kunde inte påvisas. Man drog slutsatsen att lägre nivåer av osteokalcin, på grund av defekt vitamin K-metabolism hos warfarinbehandlade

Författare

PER DALÉN

specialistläkare, avdelningen för klinisk farmakologi, C1 68, Huddinge sjukhus

KERSTIN BLOMGREN

sjuksköterska, biverkningsenheten, Huddinge sjukhus

JOACHIM BAUER

allmänläkare, Storstretens vårdcentral, Tumba.

patienter, kan spela en roll för uppkomsten av benförlust.

Kumarinderivatet minskade benbildningen hos djur

Effekten av behandling med heparin (2,5 mg per kg kroppsvikt och dag) och dikumarol (2 mg per kg kroppsvikt och dag) på benbildningen har studerats på kanin och hund i en modell där en del av den vänstra höftbenskammen bortopererats [2]. Tillförsel av antikoagulantia medförde fördröjd benbildning.

Dikumarol 0,125 mg per dag gavs till råttor med inducerad metatarsalsbensfraktur [3]. En minskad benbildning sågs under cirka två veckor. Den totala callusstorleken påverkades emellertid inte. Aktiviteten av vissa enzymer involverade i vitamin K-cykeln samt benbildningsprocessen, såsom glukos-6-fosfatdehydrogenas och alkaliskt fosfat, sågs minska i delar av periostet.

Två proteiners eventuella roll för benbildningen har diskuterats. Osteokalcin är ett benspecifikt protein, medan matrix-Gla-protein (MGP) finns i många vävnader. Båda proteinerna är vitamin K-beroende. Osteokalcin och MGP visat sig ha en nyckelroll för benbildning [4, 5]. I motsats till detta har en ökad benbildning observerats hos möss som saknat osteokalcin [6].

Osteoporos känd biverkning

Osteoporos är en väldokumenterad biverkning vid långtidsbehandling med ofraktionerat heparin. I en kohortstudie [7] undersöktes effekten av långtidsbehandling med heparin (över en månad) på bentätheten i ländryggraden. 25 kvinnor som fick heparin under graviditet och 25 matchade kontroller som nyligen fått barn deltog i studien. Man mätte bentätheten i tre lumbalkotor på samma sätt hos patienter och kontrollfall. Heparinbehandlade patienter hade en signifikant lägre bentäthet än obehandlade utan någon påvisad korrelation till dos eller behandlingsduration.

Behandling med lågmolekylärt heparin anses kunna ha en lägre potential att bidra till utvecklingen av osteoporos än behandling med ofraktionerat heparin [8]. Det finns dock fallrapporter som beskriver utveckling av osteoporos

samt patologiska frakturer i ländkotan efter behandling med lågmolekylärt heparin under tre månader [8].

Fler studier behövs

En kontrollerad större humanstudie har rapporterat minskad bentäthet hos warfarinbehandlade patienter. In vitro- och djurstudier antyder att antagonister till vitamin K-cykeln, som warfarin eller dikumarol, påverkar de vitamin K-beroende proteiner som kan behövas för benbildningen. Mekanismen för warfarins påverkan på benbildningen är dock inte klarlagd. I det beskrivna fallet skulle möjligen den uteblivna frakturläkningen kunna förklaras av den pågående warfarinbehandlingen. För att säkerställa ett orsaksförhållande mellan minskad bentäthet och warfarinbehandling krävs fler kontrollerade studier.

Referenser

1. Philip WJ, Martin JC, Richardson JM, Reid DM, Webster J, Douglas AS. Decreased axial and peripheral bone density in patients taking long-term warfarin. *QJM* 1995; 88: 635-40.
2. Stinchfield F, Sankaran B, Samilson R. The effect of anticoagulant therapy on bone repair. *J Bone Joint Surg* 1956; 38A: 270-82.
3. Dodds RA, Catterall A, Bitensky L, Chayen J. Effects on fracture healing of an antagonist of the vitamin K cycle. *Calcified Tissue International* 1984; 36: 233-8.
4. Barone L, Aronow M, Tassinari M. Differential effects of warfarin on mRNA levels of developmentally regulated vitamin K dependent proteins, osteocalcin, and matrix GLA protein in vitro. *J Cell Physiol* 1994; 160: 255-64.
5. Koshihara Y, Hoshi K. Vitamin K2 enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research* 1997; 12: 431-8.
6. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 1996; 382: 448-52.
7. Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF, Duku EK, Webber CE, Brill-Edwards P. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study. *Thrombosis and Haemostasis* 1996; 75: 254-7.
8. Sivakumaran M, Ghosh K, Zaidi Y, Hutchinson RM. Osteoporosis and vertebral collapse following low-dose, low molecular weight heparin therapy in a young patient. *Clinical and Laboratory Haematology* 1996; 18: 55-7.