

Warfarin och bosentan interagerar

Risk för stora INR-förändringar



LENNART HOLM, leg sjukskötare, biverkningsenheten
lennart.holm@karolinska.se
ÅSA JANSSON, leg apotekare, Karolinska läkemedelsinformati-
onscentralen; båda avdel-

ningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
HANS NOHER, leg läkare, Feeligood Sjukvårds AB, Stockholm

Samtidig behandling med warfarin (Waran) och bosentan (Tracleer) kan orsaka stora svängningar i INR (international normalized ratio) vid insättning, utsättning och dosjusteringar. Nedanstående fallbeskrivning illustrerar denna problematik och visar på vikten av kommunikation mellan specialistläkare och husläkare. Fallet har sitt ursprung i en biverkningsrapport till den regionala biverkningsenheten på Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

Fallbeskrivning

En 67-årig man med genomgången lungemboli och med pulmonell arteriell hypertension behandlades med bl a warfarin. Dosering och INR-kontroller sköttes av husläkaren. Efter 4 års warfarinbehandling ordinerades mannen bosentan av sin kardiolog. Bosentan är en icke-selektiv endotelinreceptorantagonist som minskar både det pulmonella och det systemiska vasculära motståndet [1].

En månad därefter noterade mannens husläkare att INR sjunkit till 1,5 (terapeutiskt intervall 2–3). Efter stegvis ökning av warfarindosen, från 30 till 40 mg per vecka, nåddes terapeutiskt INR.

INR och warfarindos förblev relativt stabila under en 3-årsperiod, tills mannens kardiolog halverade dosen bosentan, från 250 till 125 mg per dag. Vid nästa provtagning hos husläkaren 4 veckor senare hade INR stigit till 4,6. Efter en sänkning av warfarindosen till 35 mg per vecka var INR åter inom det terapeutiska intervallet.

Mekanism

Den ovan beskrivna interaktionen mellan warfarin och bosentan kan misstänkas ha farmakokinetiska orsaker. Båda läkemedlen metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymerna CYP3A4 och CYP2C9 [1, 2]. Bosentan är dessutom en inducerare av dessa enzym [1].

Enligt tillverkaren av bosentan behövs ingen dosjustering av warfarin när bosentan initieras, men tillverkaren rekommenderar samtidigt intensifierade kontroller av INR, särskilt under inlednings- och upptitreringsperioden [1]. Interaktionen klassas i Fass som en C3-interaktion, indikerande att kombinationen kan kräva dosanpassning.

Vid en PubMed-sökning om samtidig behandling med warfarin och bosentan hittades endast en placebokontrollerad korsstudie [2] på friska frivilliga (n=12) och en fallrapport [3].

»En månad därefter noterade mannens husläkare att INR sjunkit till 1,5 (terapeutiskt intervall 2–3). Efter stegvis ökning av warfarindosen, från 30 till 40 mg per vecka, nåddes terapeutiskt INR.«

I korsstudien gavs 1 g bosentan per dag under 10 dagar och dag 6 gavs en engångsdos om 26 mg warfarin [2]. Man fann att plasmanivåerna (AUC [area under curve]) av R- och S-warfarin sjönk 38 respektive 29 procent vid bosentanbehandling. Vidare noterades en signifikant reduktion av den antikoagulativa effekten, med en 23-procentig minskning av protrombintid.

Fallrapporten rörde en 35-årig warfarinbehandlad kvinna med stabilt och terapeutiskt INR, som fått en startdos om 125 mg bosentan per dag [3]. Efter 10 dagar noterades ett sänkt INR på 1,7, och warfarindosen ökades stegvis från 27,5 till 40 mg per vecka. Trots detta var INR fortsatt subterapeutiskt under en 4-veckorsperiod. En ytterligare doshöjning av bosentan till 250 mg per dag komplicerade behandlingen under de följande 3 veckorna. Warfarindosen stabiliserades slutligen på 45 mg per vecka.

Mekanismen har föreslagits vara en enzyminduktion av CYP3A4 och CYP2C9 utlöst av bosentan [2]. I vårt aktuella fall kan de noterade värdena med sänkt INR vid behandlingsstart med bosentan och högt INR vid dosminskning förklaras av ökad respektive minskad warfarinmetabolism.

Vår fallrapport inkom som biverkningsrapport till den regionala biverkningsenheten på Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. Dokumentation om bosentan i den svenska biverkningsdatabasen omfattar 6 tidigare rapporter, ingen med liknande interaktion [4]. En internationell jämförelse med WHO:s biverkningsdatabas, där sambandsbedömningar ofta saknas, visar på 23 fall där samtidig bosentan- och warfarinbehandling givit förhöjt INR och 6 fall med sänkt INR [5].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

1. Fass 2006. Stockholm: Läkemedelsindustriföreningen (LIF); 2006. p. 2466-9
2. Weber C, Banken L, Birnboeck H, Schulz R. Effect of the endothelin-receptor antagonist bosentan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol*. 1999;39:847-54.
3. Murphey LM, Hood EH. Bosentan and warfarin interactions. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1028-31.
4. Swedis; Läkemedelsverkets biverkningsregister. [Citerat 2007-02-09] <http://sweweb.mpa.se/swedisii>
5. Vigibase; WHO:s internationella biverkningsdatabas. [Citerat 2007-02-09] <http://www.who-umc.org/graphics/4799.pdf>

SAMMANFATTAT

Insättning, utsättning och dosjustering av bosentan vid samtidig warfarinbehandling kan orsaka stora förändringar av INR och bör följas upp med ökad monitorering av INR.

Information om insättning, utsättning och dosjustering av potentiellt interagerande läkemedel till warfarinbehandlade patienter måste vidarebefordras till berörda vårdgivare.