

Vitamin K i matvarer og effekt av warfarin

Effekten av warfarin kan motvirkes ved tilførsel av K-vitamin. Flere matvarer, bl.a. grønne bladgrønnsaker og matoljer, inneholder vitamin K i tilstrekkelige mengder til å kunne påvirke behandlingseffekten av warfarin. Store svingninger i inntaket av vitamin K ved warfarinmedikasjon kan føre til overdosering eller underdosering. Sett i lys av den smale terapeutiske indeks og forekomsten av bivirkninger og dødsfall ved warfarinbehandling er det vesentlig med best mulig kontroll av de variablene som kan innvirke på effekten. En av disse variablene er innholdet av K-vitamin i kosten, en faktor som trolig har vært for lite påaktet.

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Øyvind Melien

oyvind.melien@rikshospitalet.no

Per Wiik Johansen

Tone Westergren

Hans Erik Rugstad

Regionalt legemiddelinformasjonsenter

(RELIS) Sør

Avdeling for klinisk farmakologi

Rikshospitalet

0027 Oslo.

Warfarin har vært brukt i nær 60 år i anti-koagulasjonsbehandling, med indikasjonsområder som inkluderer forebygging og behandling av tromboembolisk sykdom (1, 2). Den individuelle respons på slik behandling viser imidlertid store variasjoner. Den kan være influert av genetiske varianter (polymorfismer) av enzymene som metaboliserer warfarin, i første rekke cytokrom (CYP) P-450 2C9-subtypen, interaksjoner med annen medikasjon, alder og vitamin K-status (3–7). På samme tid er warfarin et medikament med en smal terapeutisk indeks (8, 9). Det er derfor en betydelig utfordring å oppnå optimal individuell styring av warfarinbehandling – uten overdosering, med risiko for blødning, eller underbehandling, med terapivikt.

Warfarin virker som vitamin K-antagonist og hemmer den vitamin K-avhengige γ -kar-

boksylering av bl.a. koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X, som er en nødvendig post-translasjonell modifisering for biologisk aktivitet (10). Effekten av warfarin kan følgelig motvirkes ved tilførsel av vitamin K, noe som benyttes terapeutisk i behandling av overdosering og forgiftning (11). Mindre påaktet er imidlertid betydningen av vitamin K-tilførsel via matvarer, til tross for at dette har vært kjent i lengre tid (12–14).

Vitamin K

Vitamin K finnes i to hovedformer: fyllokinon (vitamin K₁) og menakinon (vitamin K₂). Fyllokinon dannes i grønne planter, menakinoner produseres av bakterier i tykktarmen og finnes også i enkelte matsorter (15, 16). Tidligere var det antatt at opp mot 50 % av K-vitaminbehovet kunne dekkes ved bakteriell produksjon av menakinoner, men trolig er dette bidraget mindre (17). Menakinonene fra bakterier produseres normalt i deler av tarmen der absorpsjonen neppe er vesentlig. Under visse forhold som kan fremme bakteriell oppvekst i tarm, bl.a. medikamentell suppresjon av syresekresjon i ventrikkel, kan både produksjon og absorpsjon av menakinoner være økt (18), mens antibiotikabehandling trolig kan føre til svekket bakteriell menakinonproduksjon (19). Hovedkilden for vitamin K antas å være fyllokinon, som muligens utgjør over 80 % av vitamin K-mengden i kosten (20). Anbefalt inntak av vitamin K er anslått til ca. 1 µg per døgn per kilo kroppsvekt for voksne (21). I anbefalinger fra USA fra 2001 anslås et behov på 90 µg per dag for kvinner over 19 år og 120 µg per dag for menn over 19 år (22). Estimert inntak av fyllokinon, basert på 11 studier, viste i gjennomsnitt 80 µg per døgn hos unge voksne og 150 µg per døgn hos eldre voksne (23).

Betydningen av vitamin K-inntak fra mat for effekten av warfarin er demonstrert ved rapporterte enkelttilfeller. Dette har dreid seg om tiltakende svikt i effekten av en gitt warfarindose, bedømt bl.a. ved monitorering av INR (International Normalized Ratio), henimot tilstander resistente mot warfarin (24). Slike episoder har vært satt i forbindelse med økt inntak av for eksempel brokkoli (25) og sesongvariasjon i inntaket av grønnsaker (26, 27). Slankekurer med et betydelig innslag av grønne grønnsaker har også resultert i svikt i effekten av warfarin (28), med bl.a. hjerteinfarkt som utfall (29). En rekke tidligere tilfeller av terapivikt med warfarin ble satt i sammenheng med enteral ernæring

med høyt vitamin K-innhold (30). Nylig ble det publisert en kasuistikk fra USA der en kvinne som var stabilt behandlet med warfarin måtte øke dosen for å opprettholde INR-nivået etter inntak av sportstilskudd med høyt innhold av vitamin K (31). På den annen side er det rapporter om lav tilførsel av vitamin K i kosten, med økt sensitivitet for warfarin og blødning som følge (32, 33). Risiko for en slik situasjon kan oppstå ved faste under warfarinbehandling.

Vitamin K i matvarer

Observasjonene av interaksjoner mellom vitamin K tilført gjennom matvarer og warfarinrespons har reist spørsmål om de viktigste kostkilder for vitaminet, dose-respons-sammenheng og kostråd. Mengden vitamin K i en rekke matvarer og enkelte menyer er undersøkt (20, 34–41), og i tabell 1 vises vitamin K₁-innholdet i ulike næringsmidler, basert på undersøkelser foretatt i Sverige, Danmark, Nederland, Tyskland og USA (20, 35–40). Så langt er det ikke utarbeidet en egen liste ut fra norske forhold.

Mens de fleste matvarer inneholder lave mengder av vitamin K, i.e. < 10 µg/100 g, er det funnet et høyt innhold i grønne bladgrønnsaker og enkelte matoljer (tab 1). Mengden av klorofyll i grønnsakene og nivået av vitamin K synes å korrelere, sannsynligvis pga. tett binding av fyllokinon til kloroplast (42), noe som også forklarer det høye vitamin K-innholdet i de grønneste grønnsaker som kruskål, persille, spinat, brokkoli, rosenkål og salat. Det bemerkes at innholdet av vitamin K i surkål, som har vært antatt å være spesielt høyt, i flere ulike studier er målt rimelig godt samsvarende innenfor området 19–62 µg/100 g (20, 35–40), m.a.o. langt mer moderate anslag enn i enkelte angivelser. Det er mulig at bruk

! Hovedbudskap

- Warfarin virker som vitamin K-antagonist og kan motvirkes ved tilførsel av vitamin K
- Flere matvarer inneholder vitamin K i slike mengder at effekten av warfarin kan påvirkes, bl.a. grønne bladgrønnsaker og enkelte matoljer
- Pasienter som behandles med warfarin, anbefales et stabilt inntak av matvarer som inneholder vitamin K

Tabell 1 Innhold av vitamin K₁ (µg/100 g) i matvarer. Tabelldataene er et utvalg hentet fra undersøkelser foretatt i Sverige (35), Danmark (36), Nederland (20), Tyskland (37, 38) og USA (38), samt verket *Oral anticoagulants* (39). De oppførte verdier angir laveste og høyeste måleresultat fra disse kilder

Matvare	Vitamin K ₁ (µg/100 g)
<i>Grønnsaker</i>	
Kruskål	250–817
Persille	360–790
Spinat	270–560
Brokkoli	110–290
Rosenkål	161–290
Blomkål	5–210
Hodekål	145–170
Surkål	19–62
Salat	100–210
Bønner	4–190
Erter	33–81
Avokado	8–40
Gulrot	6–16
Potet	0,3–16
<i>Matoljer</i>	
Soyaolje	145–260
Rapsolje	30–150
Maisolje	2–60
Olivenolje	3–55
Solsikkeolje	5,7–9
<i>Smør/ost m.m.</i>	
Smør	7–60
Margarin	28–93,2
Eggeplomme	2–147
Majones	63–140
Ost	0,4–10,4
Melk	0,3–4
<i>Fisk/kjøtt</i>	
Laks	0,1–0,4
Makrell	2,2–5
Oksekjøtt	0,6–13
Okselever	75–104
Svinekjøtt	0,03–18
Griselever	0,2–56
Gåseleverpostei	10,9
<i>Annet</i>	
Te	0,03–0,3
Kaffe	0–10
Brød	0,7–20
Pistasienøtter	60–70
Tang og tare	4–1385
Natto	~35

av ulike målemetoder for vitamin K, samt ulike tilberedningsmåter for surkål, kan ligge til grunn for noen av de innholdsvariasjoner som er observert. Produkter som inneholder lite K-vitamin er f.eks. poteter, gulrøtter, banan, eple, appelsin og de fleste bærsorter (20). Frysing, koking eller oppvarming i mikrobølgeovn synes ikke å endre vitamin K-innholdet nevneverdig (43). Av matoljer er det bl.a. i soyaolje og rapsolje funnet høye nivåer av vitamin K, men eksponering for dagslys kan redusere nivået med over 50 % (44). Fisk og kjøtt inneholder lite K-vitamin, i likhet med melk, brød, te og

kaffe, mens det i okselever, majones og plan-teoljemargarin er påvist et relativt høyt nivå fyllokinon (20). Menakinoner er funnet bl.a. i ost (opptil ~ 50 µg/100 g), gåseleverpostei (~ 370 µg/100 g) og i japansk natto, i.e. gjærrede soyabønner (~ 1 000 µg/100 g) (20).

Innholdet av vitamin K i de enkelte matvarer kan vise variasjoner, samtidig vil også opptaket kunne variere. Absorpsjonen av vitamin K₁ fra grønne grønnsaker er begrenset, trolig på grunn av den sterke assosiasjon til kloroplast, og biotilgjengeligheten er anslått til 10–15 % (18). Ettersom vitamin K er et fettløselig vitamin, vil inntak av grønnsaker sammen med olje kunne øke opptaket. K-vitaminer i matoljer absorberes av denne grunn trolig også bedre. Videre kan biotilgjengeligheten av menakinoner være større enn for vitamin K₁ (18).

Det er ikke avklart om det finnes en dose-respons-sammenheng mellom kosttilførsel av vitamin K og effekt på warfarinbehandling (41). Enkelte studier belyser spørsmålet, men i begrenset grad (45–47). En økning i daglig vitamin K-inntak med 1 000 µg i 1–7 dager gav fall i INR-nivå til subterapeutiske nivåer hos tidligere stabilt kontrollerte pasienter etter én dag (46). Økt daglig inntak av 250 µg vitamin K₁, eller 250 g spinat eller brokkoli, gav trombotest (TT)-verdier utenfor terapiområdet etter noen dager (45). Vitamin K-status ved oppstart av warfarinbehandling kan påvirke sensitiviteten for medikamentet, slik at lav vitamin K-status gir høyere warfarinsensitivitet (48). De praktiske råd som gis pasienter som får warfarinbehandling, er å begrense svingningene i inntaket av K-vitaminholdig kost. Det har vært foreslått at variasjonene i daglig inntak av K-vitamin ikke må avvike mer enn 250–500 µg fra det vanlige inntak (45, 48). Det har også vært lansert dietter med konstant K-vitamininnhold (49). Imidlertid synes helsepersonells kjennskap til interaksjoner mellom vitamin K-holdige næringsmidler og warfarin å variere (13). For å oppnå en bedre kontroll med vitamin K-inntak hos warfarinbehandlede pasienter har det vært utviklet metoder for egenkontroll med nøye registrering (K card) av matinntak med totalt mer enn 5 µg vitamin K per porsjon (50).

Nyere studier av relasjonen mellom anti-coagulasjonsbehandling og risiko for død har understreket problemstillingene knyttet til warfarinets smale terapeutiske indeks (9). Karakterisering og monitorering av de parametere som kan influere på individuell respons på warfarin, er viktige elementer for optimal terapistyring. Det har vært foreslått at pasienter som settes på warfarin bør undersøkes både for vitamin K-status og CYP-polymorfismer (48), som må suppleres med inngående informasjon om matvarers vitamin K-innhold. I tillegg til vitamin K er det enkelte holdepunkter for at vitamin A og vitamin E kan ha betydning for warfarinbehandling (22, 51), og muligens også hvitløk, ingefær og andre næringsmidler (52).

Konklusjon

Det er vel dokumentert at visse typer matvarer kan innvirke på effekten av warfarin ved sitt innhold av K-vitaminer. Store svingninger i inntak av K-vitamin øker risikoen for at warfarinbehandling ikke skjer kontrollert, og adekvat pasientinformasjon om stabilt inntak er av denne grunn viktig. Det er ønskelig med undersøkelser av vitamin K-innhold, både vitamin K₁ og menakinoner, i en del matvarer på det norske markedet for å etablere en veiledende liste tilpasset norske forhold. Videre er det en betydelig faglig utfordring, ikke minst i lys av forekomsten av bivirkningshendelser og også dødsfall ved warfarinbruk, å utvikle en anvendbar algoritmestruktur for individuell warfarinbehandling som integrerer de ulike relevante, kunnskapsbaserte styringsparametere.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Ansell JE. Oral anticoagulant therapy: 50 years later. *Arch Intern Med* 1993; 153: 586–96.
2. Owen CA jr, Browie EJV. The history of the development of oral anticoagulant drugs. I: Poller L, Hirsh J, red. *Oral anticoagulants*. London/New York: Arnold, 1996: 1–8.
3. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I, Ansell J. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 878–9.
4. Kamali F, Edwards C, Butler TJ, Wynne HA. The influence of (R)- and (S)-warfarin, vitamin K and vitamin K epoxide upon warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000; 84: 39–42.
5. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 8S–21S.
6. Loebstein R, Yonath H, Peleg D, Almog S, Rotenberg M, Lubetsky A et al. Interindividual variability in sensitivity to warfarin – nature or nurture? *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 159–64.
7. Johansen PW, Bergan S, Rootwelt H, Kvitting EA, Rugstad HE. Individualisert farmakoterapi basert på cytokrom P-450 (CYP)-genotyping. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 29: 2781–3.
8. Couris RR, Tataronis GR, Dallal GE, Blumberg JB, Dwyer JT. Assessment of healthcare professionals knowledge about warfarin-vitamin K drug-nutrient interactions. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 439–45.
9. O'Reilly R, Rytand D. «Resistance» to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. *N Engl J Med* 1980; 303: 160–1.
10. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phyloquinone and menaquinones in food. *Haemostasis* 2000; 30: 298–307.
11. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998; 128: 785–8.
12. Hulse ML. Warfarin resistance: diagnosis and therapeutic alternatives. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 1009–17.
13. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev* 1999; 57: 288–96.
14. Cushman M, Booth SL, Possidente CJ, Davidson KW, Sadowski JA, Bovill EG. The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol* 2001; 112: 572–7.
15. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, Saltzman E, Bovill EG, Cushman M. Dietary vitamin K₁ and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with constant vitamin K₁ content. *Thromb Haemost* 1997; 77: 504–9.
16. Couris RR, Tataronis GR, Booth SL, Dallal GE, Blumberg JB, Dwyer JT. Development of a self-assessment instrument to determine daily intake and variability of dietary vitamin K. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 801–6.