

Det er i år 50 år siden warfarin ble lansert i Norge. Legemidlet har hatt en unik posisjon, men hegemoniet trues nå av nye orale koagulasjonshemmere

## Er warfarinæraen over?

Hendelsene som førte til oppdagelsen av warfarin er blitt kalt «den blodige veien» – og er en enestående spenningshistorie (1). Det startet tidlig på 1900-tallet da en mystisk sykdom rammet kyr på prærien rundt de store sjøene i USA og Canada. Kyrne døde av indre blødninger eller blødde i hjel i forbindelse med kirurgiske inngrep, og bestanden ble kraftig redusert. Etter en imponerende forskningsinnsats viste den kanadiske veterinæren Frank Schofield at sykdommen skyldtes at kyrne hadde spist muggbefengt søtkløver. Denne planten ble nærmest betraktet som ugress, den vokste der jordsmonnet var magert. Til tross for denne oppdagelsen fortsatte problemet, noe som er blitt tilskrevet manglende kommunikasjonskanaler for formidling av forskningsfunnene. I 1940 ble mysteriet løst av Karl Paul Link i Wisconsin. Han viste at kumarin i søtkløver ved hjelp av en aspergillusart ble oksidert til dikumarol, som tok livet av kveget ved å hindre blodkoagulering (2).

I 1948 syntetiserte Links gruppe en dikumarolanalogue som var ti ganger mer potent. Den fikk navnet warfarin. Navnet stammer fra akronymet WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation) pluss endelsen «arin», for å vise forbindelsen til kumarin. Warfarin ble først lansert som en effektiv skadedyrgift. Men etter hver ble midlet, i likhet med dikumarol, forsøkt brukt på mennesker. Substansen ble vurdert til å ha et potensial som middel ved hjerte- og karsykdom, idet hemming av koagulasjonen kunne være viktig antitrombotisk behandling. Dette var mange tiår før andre antitrombotiske prinsipper som blodplatehemming og fibrinolyse ble introdusert. Den norske legen Paul Owren (1905–90), professor ved Rikshospitalet, var også sentral i den videre utvikling. Han fant koagulasjonsfaktor V og innførte en kontrollmetode (trombotest) for å monitorere antikoagulasjonsbehandlingen.

I 1962 fikk warfarin markedsføringstillatelse i Norge og har, som den eneste orale koagulasjonshemmeren, vært et uunnværlig antitrombotisk legemiddel. Forskningen på substansen har fortsatt med uforminset styrke, illustrert ved at i de senere år har flere titusener pasienter deltatt i studier der warfarin inngår. Warfarinbehandling er utfordrende og til dels vanskelig, men den er gjennom 50 år blitt bedre og tryggere. I 1960-årene var ikke laboratorietestene som ble brukt i monitorering av behandlingen godt nok standardisert. Det ble gjort forbedringer, og i 1999 bestemte Helsetilsynet at INR-måling (international normalised ratio) skulle brukes ved alle sykehus i Norge, noe som var et betydelig fremskritt. Det var også viktig at det ble enighet om at de optimale INR-nivåene er lavere enn dem som ble anvendt for et par tiår siden, og at startdosen av warfarin burde være betydelig lavere enn tidligere anbefalt.

Informasjon og opplæring av leger i antikoagulasjonsbehandling har stått sentralt, særlig det siste tiåret. I Norge ble det, uten medvirkning fra legemiddelindustrien, i 2004 arrangert et ekspertmøte. Der ble konseptet «tryggere antikoagulasjon» lansert, og det ble dannet et nettverk av fagfolk som vektla behandlingssikkerhet. Blant annet ble det satset på informasjonsmateriell, også helt uavhengig av farmasøytisk industri (3). I helsemyndighetenes regi er det nå i gang et arbeid med å utforme retningslinjer for bruk av koagulasjonshemmere og andre antitrombotiske medikamenter.

At det er blitt færre meldte bivirkninger til tross for stigende antall warfarinbrukere, er et indisium på at behandlingen er blitt bedre (4). I 2011 var det ifølge Reseptregisteret 92 000 pasienter som fikk utskrevet minst én resept på warfarin. Nylig er det godt demonstrert

at behandlingskvaliteten, målt ved tiden pasientenes INR-verdi er i terapeutisk område, varierer mye fra land til land, og at et godt behandlingsresultat er knyttet til god INR-kontroll (5). I de skandinaviske land gir man god warfarinbehandling.

Warfarin er blitt utfordret av blodplatehemmerne acetylsalisylsyre og klopidogetrel ved indikasjonen atrieflimmer, men disse har vist seg å være langt mindre effektive. Akkurat nå er vi inne i en spennende tid fordi nye orale koagulasjonshemmere (trombinhemmere og faktor Xa-hemmere) er introdusert som alternativer til warfarin, blant annet som tromboemboliprofylakse ved atrieflimmer (6). Så langt foreligger det mest data for dabigatran, rivaroksaban og apixaban. Gjennomgående har de effekt og sikkerhet på linje med warfarin, men de kan ikke uten videre sies å ha «slått» warfarin i de sammenlikningene som er gjennomført, særlig ikke i land med god warfarinbehandling. Fordelen med de nye koagulasjonshemmerne er at behandlingen blir enklere. Legemidlene er designet slik at dosene som skal anvendes er vel definert, og det behøves ikke monitorering av antikoagulasjonseffekten med blodprøver. Dette er et stort fremskritt.

Fortsatt venter vi flere resultater fra medikamentforsøk hvor warfarin og de nye medikamentene sammenliknes ved ulike indikasjoner for antitrombotisk behandling. Blant annet gjelder det pasienter med kunstige hjerteklaffer, for hvem det ennå ikke foreligger studieresultater. Observasjonsstudier etter markedsføringstillatelse vil også være interessante i de kommende år. Videre er det viktig at leger har oppmerksomheten rettet mot spontanrapporteringssystemet. De oppfordres til aktivt å melde hendelser – blødning eller tromboemboli – hos pasienter som bruker warfarin eller de nye koagulasjonshemmerne.

Vi må regne med at warfarin vil miste sin unike posisjon i antitrombotisk behandling, men det meste tyder på at det vil være et høyst levedyktig medikament også i årene som kommer.

**Åsmund Reikvam**  
asmund.reikvam@medisin.uio.no

Åsmund Reikvam (f. 1944) er professor ved Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, og ved Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus. Han er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar fra Nycomed for planlegging og ledelse av warfarinsymposier.

### Litteratur

1. Stormorken H. Den blodige veien til Marevan. Dagens Medisin 12.11.2009: 42.
2. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. Circulation 1959; 19: 97–107.
3. Reikvam Å, Sandset PM. red. Warfarinbehandling i praksis – tryggere antikoagulasjon. 2. utg. Skriftserie for leger. Utdanning og kvalitetsutvikling. Oslo: Den norske legeförening, 2010.
4. Bivirkningsrapport 2011. Oslo: Statens legemiddelverk, 2012.
5. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010; 376: 975–83.
6. Miller CS, Grandi SM, Shimony A et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2012; 110: 453–60.