

Effekter av omega-3-fettsyrer på blodplater og interaksjon med warfarin

Litteraturstudie

Kevin Thanh Nguyen



Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet

Veileder: Professor Dagny Lise Sandnes

UNIVERSITETET I OSLO

2013

Abstract

Objective: A literature review of the effects of marine omega-3 fatty acids on platelets and possible interaction with warfarin.

Background: Intake of fish oils and seafood are known to reduce the risk of developing ischemic heart diseases and it has therefore been postulated that omega-3 fatty acids have an antithrombotic effect. The active components in fish oils and seafood are most likely the omega-3 fatty acids docosahexaenoic acid (DHA, C22:6n-3) and eicosapentaenoic acid (EPA, C20:5n-3).

Methods: A literature search was performed in two steps in PubMed, using the following search strategy "Fish oils AND Platelets AND Effects" and "Fish oils AND Warfarin".

Results: In vivo, in vitro and ex vivo studies on omega-3 fatty acids have demonstrated that EPA and DHA are incorporated into the plasma membrane of the platelets and decrease platelet aggregation. The most important mechanism appears to be that EPA and DHA act as competitive inhibitors of the COX-1 enzyme. It is believed that EPA and DHA thus inhibit the formation of thromboxane A₂ from arachidonic acid.

Haemorrhagic episodes and increasing INR among patients who were taking omega-3 fatty acids and warfarin have been reported, but studies of interactions between omega-3 fatty acids and warfarin have shown inconsistent results.

Conclusion: It appears that omega-3 fatty acids increase bleeding time by inhibiting the aggregation of platelets. Intake of omega-3 fatty acids together with warfarin will also enhance the inhibiting effects on the haemostasis. Therefore, there is most likely a pharmacodynamic interaction between omega-3 fatty acids and warfarin, resulting in an increased risk of haemorrhages.

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag	4
2	Innledning	5
3	Metoder	6
4	Omega-3-fettsyrer	7
4.1	Kilder til omega-3-fettsyrer	7
4.2	Omega-3-fettsyrer og farmakodynamisk effekt	7
5	Blodplaters fysiologi	9
6	Arakidonsyremetabolismen	10
6.1	Cyklooksygenasens fysiologi	10
7	Warfarin	11
7.1	Warfarin og virkningsmekanisme	11
7.2	Warfarin og farmakokinetikk	11
7.3	Måling av antikoagulasjonseffekt	12
7.4	Anbefalt terapeutisk område	12
7.5	Bivirkninger	12
8	Resultater	13
8.1	Effekter av omega-3-fettsyrer på blodplater	13
8.2	Warfarin og omega-3-fettsyrer	14
8.2.1	Randomiserte, kontrollerte studier	14
8.2.2	Enkeltkasuistikker	16
9	Diskusjon	18
9.1	Mulige mekanismer som kan gi blødninger	18
9.1.1	Effekter på blodplater	18
9.1.2	Effekter på antikoagulasjon	19
9.1.3	Andre innholdstoffer i fiskeolje	19
9.1.4	Omega-3-fettsyrer og warfarin	19
10	Anbefalinger	21
11	Konklusjon	22
12	Referanser	23

1 Sammendrag

Målsetning: Målsetningen med oppgaven var å foreta en litteraturstudie som ser på effekter av omega-3-fettsyrer på blodplater og mulig interaksjon med warfarin

Bakgrunn: Inntak av fiskeoljer og sjømat er kjent for å redusere risikoen for iskemiske hjertesykdommer, og derfor har det vært foreslått at omega-3-fettsyrer har en antitrombotisk effekt. Omega-3-fettsyrene dokosaheksaensyre (DHA, C22:6n-3) og eikosapentaensyre (EPA, C20:5n-3) er sannsynligvis de aktive komponentene i fiskeoljer og sjømat.

Metoder: Det ble gjort et systematisk søk i PubMed med følgende søkestrategi: "Fish oils AND Platelets AND Effects" og "Fish Oils AND Warfarin".

Resultater: Resultater fra in vivo, in vitro og ex vivo studier viser at omega-3-fettsyrer blir inkorporert i cellemembranen i blodplater og fører til en redusert plateaggregasjon. Den viktigste mekanismen ser ut til å være at EPA og DHA virker som kompetitive inhibitorer av COX-1-enzymet, og dette fører til en redusert omdannelse av arakidonsyre til tromboksan A₂. Episoder med blødninger og forhøyet INR hos pasienter som tar omega-3-fettsyrer sammen med warfarin har vært rapportert, men studier av interaksjoner mellom omega-3-fettsyrer og warfarin har vist motstridende resultater.

Konklusjon: De foreliggende data tyder på at omega-3-fettsyrer øker blødningstiden ved å hemme plateaggregering. Inntak av omega-3-fettsyrer sammen med warfarin vil dermed kunne gi en forsterkende hemming av hemostasen. Sannsynligvis er det en farmakodynamisk interaksjon mellom omega-3-fettsyrer og warfarin.

2 Innledning

På 1970-tallet ble det observert lavere insidens av iskemisk hjertesykdom blant eskimoene på Grønland. Fordi deres kosthold medførte høyt inntak av sjømat ble det stilt spørsmål om fiskeolje hadde en beskyttende effekt mot hjerte- og karsykdommer (1). Senere studier viste at det høye inntaket av fisk og sjømat reduserte forekomsten av iskemiske hjertesykdommer (2, 3). I tiden etter ble det gjort mange studier på forsøkspersoner som regelmessig inntok fiskeolje for å se på effekten av fiskeolje og avdekke mekanismen.

Studier har vist at omega-3-fettsyrer kan ha effekt på blodplater og derfor kan gi økt blødningstid. Det kan derfor reises spørsmål om det er uheldig å kombinere omega-3-fettsyrer og warfarin.

Dette blir aktuelt når pasienter med hjerte- og karsykdommer som får warfarin for behandling og forebygging av tromboemboliske hendelser velger å ta tilskudd med omega-3-fettsyrer i håp om å redusere risikoen for sykdommer og oppnå en helsegevinst.

I denne oppgaven har jeg gjennomgått tilgjengelig litteratur på temaet; effekt av omega-3-fettsyrer på blodplater og blødningsrisiko ved inntak av omega-3-fettsyrer i kombinasjon med warfarin.

3 Metoder

Det ble gjort et systematisk søk etter tilgjengelig litteratur i PubMed med følgende søkestrategi:

Fish oils AND Warfarin. Søket ga 23 treff.

Fish oils AND Platelets AND Effects. Søket ble begrenset til "clinical trial, english abstract, in vitro, randomized controlled trial and systematic reviews", og resulterte i 142 treff.

Artiklene ble vurdert og valgt ut på grunnlag av tittel og abstracts. Søksrelaterte artikler og artikler anbefalt av veileder ble gjennomgått og vurdert. Aktuelle refererte artikler ble gjennomgått og inkludert i oppgaven.

De inkluderte artiklene bestod av systematiske oversikter, randomiserte og kontrollerte studier og flere kasuistikker.

Mye av kunnskapsgrunnlaget i oppgaven har vært basert på UpToDate og oppdatert lærebok i farmakologi, Rang and Dale's Pharmacology. 7. Utg.

4 Omega-3-fettsyrer

Generelt består en fettsyre av en hydrofob hydrokarbonkjede med en karboksylgruppe i enden. En fettsyre uten dobbelbindinger i hydrokarbonkjeden kalles for mettet. Inneholder fettsyren én eller flere dobbelbindinger kalles den henholdsvis for énumettet eller flerumettet (PUFA).

Metylgruppens karbonatom i den terminale delen av karbonkjeden kalles for omega-karbon. Dobbelbindingene i fettsyren kan navngis i forhold til omega-karbonet i terminalenden.

Omega-3-fettsyrer er en gruppe langkjedete n-3 polyumettede fettsyrer (n-3 PUFA) som har til felles en dobbelbinding tre karbonatomer fra omega-enden.

De vanligste omega-3-fettsyrene som er omtalt i litteraturen er alfa-linolensyre (ALA, 18:3n-3), eikosapentaensyre (EPA, 20:5n-3), dokosapentaensyre (DPA, 22:5n-3) og dokosaheksaensyre (DHA, 22:6n-3).

Eikosapentaensyre (EPA, 20:5n-3) og dokosaheksaensyre (DHA, 22:6n-3) er sannsynligvis de aktive komponentene i fiskeolje (4, 5).

4.1 Kilder til omega-3-fettsyrer

Umettede fettsyrer finnes vanligvis i fisk og planter. De viktigste kildene til alfa-linolensyre (ALA) er planteoljer, og alfa-linolensyre blir også omtalt som plante-omega-3. Alfa-linolensyre syntetiseres fra n-6 fettsyrer ved hjelp av enzymet delta-15-desaturase, som utelukkende finnes hos planter. På grunn av mangelen på dette enzymet er alfa-linolensyre en essensiell fettsyre og mennesker må spise planter og nøtter for tilførsel av alfa-linolensyre.

Eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA) finnes rikelig i fisk og annen sjømat, og blir omtalt som marine omega-3-fettsyrer. Alfa-linolensyre kan i teorien omdannes til eikosapentaensyre og dokosaheksaensyre, men dette skjer i liten grad hos mennesker. Fisk og annen sjømat er derfor hovedkilden til eikosapentaensyre og dokosaheksaensyre (6, 7).

4.2 Omega-3-fettsyrer og farmakodynamisk effekt

- Reduserer konsentrasjon av plasma triglyserider.
- Øker konsentrasjon av plasma kolesterol.
- Antiinflammatorisk effekt.
- Reduksjon av plasmafibrinogen.

Omacor kapsler er et registrert legemiddel i Norge som inneholder omega-3-fettsyreestere og er godkjent til behandling av alvorlig hypertriglyseridemi (6, 8, 9).

5 Blodplaters fysiologi

Blodplater, også omtalt som trombocytter, er kjerneløse cellefragmenter som dannes etter avsnøring av megakaryocytene i benmargen.

Blodplatenes hovedfunksjon er å danne en blodplateplugg som del av hemostasen for å stoppe blødning ved en karskade. I ikke-aktivert tilstand er blodplatene diskformet med en diameter på 1 til 4 mikrometer. Blodplatene aktiveres når de kommer i kontakt med subendotelialt von Willebrand faktor og kollagen, som eksponeres for blodstrømmen ved en endotelial karskade. Aktivering av blodplatene fører til at blodplatene gjennomgår en formendring og danner pseudopodier, utløpere på blodplatenes overflate. Aktiverte blodplater vil adherere til karveggen ved hjelp av overflatereseptorer for kollagen og von Willebrand faktor (10).

Ved aktivering vil blodplatene blant annet skille ut store mengder ADP og arakidonsyre, som omdannes til tromboksan A_2 . Tromboksan A_2 tilhører gruppen eikosanoider, og er en metabolitt av arakidonsyre. Hovedfunksjonen til tromboksan A_2 er plateaggregering og vasokonstriksjon. Dette fører til aktivering og aggregering av flere blodplater i nærheten og dannelse av blodplateplugg (10).

6 Arakidonsyremetabolismen

Arakidonsyre (20:4n-6) er en n-6 flerumettet fettsyre med 20 karbonatomer i hydrokarbonkjeden og fire dobbelbindinger. Arakidonsyre finnes i cellemembranens fosfolipider. Mobiliseringen av arakidonsyre fra cellemembranen skjer ved hjelp av cytosolisk fosfolipase A₂ (cPLA₂) og i mindre grad sekretorisk fosfolipase A₂ (sPLA₂). Aktivering av cPLA₂ kan initieres av aktivering av blodplater med trombin, komplement C5a, bradykinin og antigen-antistoff reaksjon (11).

Når arakidonsyre er mobilisert fra cellemembranen kan den metaboliseres av enten cyklooksigenase eller lipoksygenase. Cyklooksigenase metaboliserer arakidonsyre til prostaglandiner og tromboksaner, mens lipoksygenase metaboliserer arakidonsyre til leukotriener og lipoksiner. Metabolittene dannet av cyklooksigenase og lipoksygenase kalles eikosanoider (11).

Eikosanoidene kan være derivater av enten omega-6 fettsyrer eller omega-3-fettsyrer. Hvis eikosapentaensyre (EPA), som er en omega-3-fettsyre med fem dobbelbindinger blir substrat for COX enzymet, omdannes den til 3-serien av prostaglandiner (PGE₃, PGI₃, PGD₃, PGF₃α) og tromboksan (TXA₃) (11).

6.1 Cyklooksigenasens fysiologi

Det er to typer cyklooksigenaseenzymer, COX-1 og COX-2.

COX-1 uttrykkes konstitutivt i de fleste celler, og er ansvarlig for regulering av homeostasen. COX-2 uttrykkes normalt ikke i de fleste celler, men induseres av inflammatoriske stimuli.

COX-enzymene katalyserer reaksjonen der to oksygenmolekyler blir inkorporert i hvert arakidonsyremolekyl, som danner de ustabile intermediaære endoperoksidene PGG₂ og PGH₂. Disse blir enten omdannet av isomerase eller synthase enzymer til henholdsvis PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF₂α og TXA₂ (11).

Hvert av metabolittproduktene dannes av spesifikke enzymer, og disse enzymene har ulik vevsdistribusjon. I blodplater finnes tromboksan synthase som omdanner arakidonsyre til tromboksan A₂.

Tromboksan A₂ og tromboksan A₃ kan inaktiveres til henholdsvis tromboksan B₂ og tromboksan B₃, som utskilles i urinen (7).

7 Warfarin

Warfarin brukes i behandling og forebygging av tromboemboliske sykdommer, blant annet ved dyp venetrombose, lungeemboli, hos pasienter med atrieflimmer og de med mekanisk ventilklaff.

7.1 Warfarin og virkningsmekanisme

Warfarin klassifiseres som en vitamin K-antagonist og har en antikoagulerende effekt. Den antikoagulerende effekten foregår ved at warfarin inhiberer vitamin K epoksid reduktase komponent 1 (VKORC1) ved å konkurrere med vitamin K om det aktive setet i reduktase-enzymet (VKORC1). Det hemmer reduksjon av vitamin K epoksid til den aktive hydrokinon-formen (12).

Redusert vitamin K er nødvendig som kofaktor for karboksylaseenzymet, som virker gjennom gammakarboksylering av koagulasjonsfaktorer (Faktor II, VII, IX og X) som produseres i leveren.

Koagulasjonsfaktorene spiller en nøkkelrolle i hemostasen. Hemostasen er en prosess som aktiveres for å stoppe blødning som skyldes en karskade (12).

Hemostasen kan inndeles i tre faser:

- Primær hemostase
- Sekundær hemostase
- Fibrinolyse

I den primære fasen av hemostasen vil det først skje en vasokonstriksjon, deretter plateadhesjon og aggregasjon som danner en plateplugg. Etter dannelse av platepluggen vil det i den sekundære fasen skje en blodkoagulasjon med dannelse av fibrin. Dette skjer ved at gammakarboksylerte koagulasjonsfaktorer binder seg til overflaten på blodplatepluggen. Det vil så føre til aktivering og dannelse av enzymet trombin. Trombin omdanner fibrinogen til fibrin, et trådaktig og klebrig nettverk, som skal forsterke blodplatepluggen og stoppe blødningen (10).

7.2 Warfarin og farmakokinetikk

Warfarin absorberer raskt og fullstendig fra tarmen etter oral administrasjon. Etter oralt inntak vil en få maksimal plasmakonsentrasjon av legemiddelet etter en time, mens den maksimale farmakologiske effekten først kommer etter 48 timer.

Warfarin metaboliseres av CYP2C9 og halveringstiden er veldig variabel, noe som i stor grad skyldes polymorfisme av CYP2C9 enzymet (12).

Warfarin gis som et racemat, der det inngår like stor mengder av speilbildeisomerene R og S. S-formen er fem ganger mer potent enn R-formen (13).

7.3 Måling av antikoagulasjonseffekt

Warfarin og andre vitamin K antagonister krever nøye monitorering av protrombintid (PT), som standardiseres og uttrykkes i form av INR (International normalized ratio). INR stiger med økende antikoagulasjonseffekt, altså økende effekt av warfarin.

PT er tiden det tar å koagulere sitratplasma etter tilsetning av Ca^{2+} , målt i sekunder (12). PT er følsom for koagulasjonsfaktorene II, VII og X.

Monitoreringen er viktig for å individualisere dosen, og på grunn av risiko for blødning ved overbehandling og tromboembolier ved underbehandling.

7.4 Anbefalt terapeutisk område

Terapeutiske området for INR er avhengig av indikasjonen for antikoagulasjon og den kliniske tilstanden.

Behandlingen kan deles inn i to grupper

1. Normal intensitet: INR 2,5 (2,0 - 3,0)
2. Høy intensitet: INR 3,0 (2,5 - 3,5)

Normal intensitet av warfarinbehandling skal gis til pasienter med venøs trombose (dyp venetrombose og lungembolisme), profylakse mot perifere embolier som ved atrieflimmer, kardiaale tromber og pasienter med mekanisk aortaventiler av typen "bileaflet".

Høy intensitets behandling skal gis til pasienter med mekaniske hjerteventiler, med unntak av "bileaflet" aortaventiler (14).

7.5 Bivirkninger

Blødninger er en hyppig rapportert bivirkning av warfarin, og det er velkjent at en kombinasjon av warfarin og platehemmere gir økt blødningstendens. Andre sjeldnere bivirkninger av warfarin er allergisk vaskulitt, håravfall, hudnekroser og diaré (13).

8 Resultater

8.1 Effekter av omega-3-fettsyrer på blodplater

Needleman og medarbeidere publiserte et arbeid i 1978 hvor de undersøkte biosyntesen og egenskapen til 3-serien av prostasyklin og tromboksen *in vitro* (15). Studiet viste at eikosapentaensyre ble inkorporert i fosfolipider i humane blodplater og omdannet til prostaglandin H₃ (PGH₃) ved stimulering med trombin. Det ble oppdaget en viktig forskjell mellom 2-serien og 3-serien prostaglandiners funksjon på blodplater. Tilsetning av arakidonsyre, PGH₂ eller tromboksen A₂ til humant platerikt plasma (PRP) resulterte i en irreversibel plateaggregasjon og ADP-utslipp. De fikk derimot ikke samme resultat ved tilsetning av PGH₃ eller tromboksen A₃ i platerikt plasma (PRP). Både PGH₃ og tromboksen A₃ forhindret plateaggregasjon og hemmet ADP utskillelse. Det ble vist i samme undersøkelse at prostasyklin synthase isolert fra karveggen kunne omdannet PGH₃ til PGI₃, som i tillegg hadde samme effekt som PGI₂ på vasodilatasjon og hemning av plateaggregasjon.

Needleman og medarbeidere laget en blanding av eikosapentaensyre og ¹⁴C-arakidonsyre i forskjellig mengde-forhold, og tilsatte blodplater. Ved et blandingsforhold 1:1 ble dannelsen av tromboksen B₂ og 12-hydroksyeikosatetraen- og hydroksyheptadekatriensyre redusert med 50 %. Dette tyder på at eikosapentaensyre konkurrerer med arakidonsyre om cyklooksigenaseenzymet.

Culp og medarbeidere publiserte en *in vitro* studie i 1979 som viste at eikosapentaensyre (EPA) er et dårlig substrat for cyklooksigenaseenzymet sammenliknet med arakidonsyre (16). Det ble også vist at cyklooksigenaseenzymet er avhengig av høye konsentrasjoner av peroksider for å kunne omdanne eikosapentaensyre (EPA).

I november 1983 publiserte Fischer og Weber en studie hvor de undersøkte 8 friske menn som fikk 40 ml tran daglig i 25 dager, tilsvarende 4 gram EPA daglig (5). Det ble samlet inn platerikt plasma (PRP) fra forsøkspersonene i kontrollperioden og etter 25 dager. Etter 25 dager med daglig inntak av 40 ml tran ble det påvist en signifikant økning av eikosapentaensyre (EPA, C20:5n-3) og dokosaheksaensyre (DHA, C22:6n-3) i blodplatene *ex vivo*. For å påvise dannelsen av tromboksen A₃ ble blodplatene inkubert med tilsetning av kollagen *ex vivo* og det ble påvist TXB₃ ved gasskromatografi. Kontrollblodplater viste ingen tegn til dannelsen av TXB₃. Et estimat viste at det ble dannet 7-20 ganger mer av TXB₂ i fravær av EPA sammenliknet med produksjon av TXB₃ i nærvær av EPA. Plateaggregering i PRP ble stimulert med lavdose kollagen, og resultatene viste at plateaggregeringen var redusert etter daglig inntak av tran.

En måned senere publiserte Rao og medarbeidere en artikkel på effekten av dokosaheksaensyre på blodplatenes funksjon in vitro og effekten den har på omdannelse av ¹⁴C-arakidonsyre til tromboksan (4).

Rao og medarbeidere viste at DHA (150 µM) hemmer blodplatenes aggregasjons- og sekresjonsrespons på adrenalin (5 µM), ADP (3 µM), arakidonsyre (0,45 mM) og trombin (0,2 u/ml). Ved en fordobling av agonistkonsentrasjonen minket den inhibitoriske effekten av DHA på aggregasjons- og sekresjonsresponsen. I tillegg ble det oppdaget at DHA viste en dose-avhengig inhibisjon av blodplatenes evne til å omdanne arakidonsyre til tromboksan.

Schacky, Fischer og Weber publiserte en studie i 1985 hvor de undersøkte langtidseffekten av omega-3-fettsyrer på blodplatefunksjon (17). Seks forsøkspersoner ble inkludert i studien som varte i 40 uker, 20 uker med intervensjon og 20 ukers kontrollperiode. Forsøkspersonene fikk 10 ml tran daglig i de første fire ukene. De neste ukene fikk de 20 ml tran daglig i fire uker, 40 ml tran daglig i 4 uker og 20 ml tran daglig i 8 uker.

Resultatet viste at plateaggregasjon i PRP var redusert under intervensjonsperioden og gikk tilbake til normalverdiene ved slutten av studien. Små mengder av tromboksan A₃ ble dannet og tromboksan A₂ var redusert med 50 % i forhold til kontrollverdiene. Det ble påvist små mengder av PGI₃-metabolitter i urinen sammen med PGI₂ under intervensjonsperioden. Den mengden av prostaglandin I₃ som ble dannet var kun 50 % av den normale prostaglandin I₂-produksjonen, mens produksjonen av PGI₂ holdt seg uendret. Totalt sett var det altså en økning av prostasykliner.

Driss og medarbeidere publiserte en studie i 1984 (18), som inkluderte 15 forsøkspersoner. 7 av forsøkspersonene inntok 150 mg EPA daglig i 4 uker, og 8 forsøkspersoner fikk placebo. Etter en måned med 150 mg EPA daglig viste studien en signifikant reduksjon av plateaggregasjonsrespons på kollagen, adrenalin og ADP. Videre var det en signifikant reduksjon av arakidonsyremetabolitter etter 150 mg EPA daglig.

Samlet sett har disse in vitro og ex vivo studiene vist at EPA er et dårlig substrat for COX-1 i blodplater. Den viktigste effekten av EPA ser ut til å være konkurranse med arakidonsyre, slik at det blir dannet mindre TXA₂.

8.2 Warfarin og omega-3-fettsyrer

8.2.1 Randomiserte, kontrollerte studier

Allerede i 1988 publiserte en norsk forskergruppe, Smith og medarbeidere, en studie som så på interaksjonen mellom omega-3-fettsyrer og warfarin (19). Studien inkluderte 40 pasienter, 35 menn og 5 kvinner. 40 pasienter fikk daglig fiskeoljekapsler i fire uker (tilsvarende 3,4 gram daglig EPA og DHA). Samtidig fikk

22 av 40 pasienter langtidsbehandling med warfarin per os. Resultatet fra studien viste en signifikant forlenget blødningstid, med gjennomsnittlig økning fra 240 sekunder til 270 sekunder ($P = <0,001$).

N = 40	Før	Etter	
Blødningstid (sek.)	240 (180 – 420)	270 (180- 930)	P = < 0,001

Til tross for at målsetningen med studien var å undersøke om det forekommer interaksjon mellom warfarin og omega-3-fettsyrer, er resultatene bare presentert for hele gruppen. Imidlertid bemerker forfatterne i diskusjonen at enkelte pasienter som fikk kombinasjonen av warfarin og omega-3-fettsyrer hadde økning i blødningstid på opp til 910 sekunder. De konkluderte dermed at omega-3-fettsyrer gir interaksjoner med warfarin som kan være av klinisk relevans. Videre konstaterte de at omega-3-fettsyrer også hadde andre effekter, som økt fibrinogen og redusert koagulasjonstid, som i kombinasjon med warfarin ikke er gunstig.

Eritslund og medarbeidere publiserte en omfattende randomisert og kontrollert studie i 1996. Der studerte de effekten av omega-3-fettsyretilskudd på holdbarheten til koronar bypassgraft hos antikoagulerte pasienter (20). Studien inkluderte 610 pasienter som hadde gjennomgått koronar bypasskirurgi med graft. 317 pasienter ble randomisert til intervensjonsgruppen og fikk 4 gram daglig fiskeolje og 293 pasienter ble randomisert til kontrollgruppen. Alle pasientene fikk 15 mg bolusdose warfarin første postoperative dag, og de neste dagene ble alle pasientene i kontroll- og intervensjonsgruppene randomisert til å ta enten 300 mg aspirin daglig eller fortsette med warfarin daglig. Etter ett år ble 95 % av pasientene undersøkt med angiografi for å se etter okklusjoner i graften.

Resultatene viste at 27 % av venegraftene var okkludert hos intervensjonsgruppen og 33 % av venegraftene var okkludert hos kontrollgruppen. Dette ga en odds ratio på 0,77 med 95 % konfidensintervall 0,60 – 0,99, $p = 0,034$. Det var ingen signifikant forskjell i antall blødningsepisoder mellom intervensjonsgruppen som fikk tilskudd av omega-3-fettsyrer og kontrollgruppen (34 vs. 27, $p = 0,22$). Blødningstiden ble målt både før og etter operasjonen hos begge gruppene. Den viste en signifikant moderat økning hos begge gruppene, men ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

	Fiskeolje (n = 289)		Kontroll (n=267)	
	Før	Etter	Før	Etter
Blødningstid (sek.)	243 ± 76	282 ± 93	249 ± 79	283 ± 84

Studien viste at pasienter med koronar bypassgraft som fikk omega-3-fettsyretilskudd hadde en redusert insidens av venegraft okklusjon. Forfatterne konkluderte med at

dette sannsynligvis var på grunn av omega-3-fettsyrenes antitrombotiske og antiaterosklerotiske egenskaper, og foreslo at pasienter med koronar bypasskirurgi burde ha et høyt inntak av omega-3-fettsyrer postoperativt.

I 1998 ble det gjort en randomisert kontrollert studie av Bender og medarbeidere. Der undersøkte de effekten av marin fiskeolje på antikoagulasjonsstatus hos kronisk antikoagulerte pasienter (21). Studien inkluderte 16 pasienter, 11 kvinner og 5 menn. Frafallet var på 5 pasienter. Årsakene til frafallet var lang reisevei (1 pasient), dårlig etterlevelse med placebo medikasjon (2 pasienter) og kronisk alkoholinntak med INR fluktusjon (1 pasient). De som var inkludert i studien var godt antikoagulert og hadde stabil INR-verdi over tid.

Fem pasienter ble randomisert til placebogruppen og seks pasienter til intervensjonsgruppen. Tre pasienter i intervensjonsgruppen fikk 3 gram daglig fiskeolje i fire uker, og de tre andre fikk 6 gram daglig fiskeolje i fire uker.

Studien viste at verken 3 gram eller 6 gram fiskeolje hadde signifikant effekt på INR-verdiene ($P = 0,41$). Det var heller ingen signifikant forskjell når pasientgruppen som fikk fiskeolje ble sammenliknet med pasientgruppen som fikk fiskeolje sammen med warfarin over tid ($P = 0,315$). Studien konkluderte med at fiskeoljetilskudd på 3-6 gram daglig ikke hadde statistisk signifikant effekt på INR-verdier hos kronisk antikoagulerte pasienter.

8.2.2 Enkeltskjuistikker

I senere tid har det vært rapportert flere pasientskjuistikker, hvor pasienter har fått store blødninger eller økning i INR-verdiene etter inntak av omega-3-fettsyrer i kombinasjon med warfarin.

McClaskey og Michalets beskrev en 75 år gammel mann som pådro seg et subdural hematom etter et fall fra stolhøyde. Hans faste medikamenter var blant annet aspirin og warfarin. Siste INR-kontroll viste 2,8, en måned før hendelsen (terapeutisk målområde: 2,0 – 3,0). INR-verdien i akuttinntaket var 3,2. Det siste året hadde mannen brukt 6 gram daglig av et omega-3-fettsyretilskudd. Forfatterne mente at det kunne være en mulig interaksjon mellom omega-3-fettsyrer og warfarin. Deres hypotese var at blødningen skyldtes en kombinasjon av aspirin, warfarin og høy dose omega-3-fettsyrer (22).

Buckley og medarbeidere beskrev en annen skjuistikk som omhandlet en 67 år gammel kvinne som hadde brukt warfarin i 1 ½ år. INR-verdiene var innenfor terapeutisk område de siste 5 måneder (terapeutisk målområde 2,0 – 3,0). I løpet av disse 5 stabile månedene begynte pasienten å ta omega-3-fettsyretilskudd 1 gram daglig uten signifikante endringer i INR-verdiene, men da hun doblet dosen til 2 gram daglig økte INR fra 2,8 til 4,3 på én måned. Forfatterne mente at det kunne være en

mulig sammenheng mellom økt INR og omega-3-fettsyretilskudd, og diskuterte en mulighet for en dose-respons effekt av omega-3-fettsyrer (23).

Jalili og Dehpour beskrev en 65 år gammel mann som hadde brukt warfarin i 6 måneder og var i terapeutisk område (INR 2,0 - 3,0). Da han begynte å ta 60 mg daglig trazodon (et antidepressivum) og 2 gram daglig fiskeoljetilskudd ble INR målt til 8,06. Tilfellet illustrerte en mulig interaksjon mellom warfarin, trazodon og omega-3-fettsyrer (24).

9 Diskusjon

9.1 Mulige mekanismer som kan gi blødninger

9.1.1 Effekter på blodplater

Reduksjon av blodplateaggregasjon under påvirkning av omega-3-fettsyrer kan skyldes at mindre mengde tromboksan A_2 blir dannet. Dette kan settes i sammenheng med flere studier, eksempelvis av studien av Shacky og medarbeidere som viser at tromboksan A_2 reduseres med 50 % i forhold til kontrollverdiene, etter daglig inntak av omega-3-fettsyrer (17).

Needleman og medarbeidere har vist at EPA har høy bindingsaffinitet til cyklooksygenase (15). In vitro studier har vist at EPA er et dårlig substrat for cyklooksygenase (16). Studiene tyder på at omega-3-fettsyrer er kompetitive inhibitorer av COX-1-enzymet. Dette forklarer at DHA viser dose-avhengig inhibisjon av blodplatenes evne til å omdanne arakidonsyre til tromboksan. Det er derfor foreslått at EPA, DPA og DHA kan inhibere omdanning av arakidonsyre, siden alle fire fettsyrer konkurrerer om samme sete på COX-enzymet.

En annen mekanisme som er blitt foreslått er dannelsen av 3-serien av prostaglandiner. Studier har vist at EPA og DHA inkorporeres i fosfolipidmembranen til blodplatene. Ved platestimulering kan omega-3-fettsyrer substituere for arakidonsyre i cyclooxygenase og lipoxxygenase og blant annet gi opphav til tromboksan A_3 , istedenfor tromboksan A_2 . Denne mekanismen har sannsynligvis effekt på hemostasen, fordi tromboksan A_3 er mindre potent i stimulering av plateaggregasjon enn tromboksan A_2 (5). Imidlertid er ikke syntesen av TXA_3 i blodplater særlig effektiv.

COX-2 er mer effektiv enn COX-1 til å omdanne EPA til aktive metabolitter. Needleman og medarbeidere viste at EPA omdannes av COX-2 i blodåreveggen til PGI_3 , som har samme effekt som PGI_2 på blodårer og blodplater. Det har vært foreslått at balansen mellom dannelse av tromboksan A_2 i blodplatene og prostasyklin (PGI_2) i blodårene er viktig for regulering av plateaggregasjon og hemostasen (7, 15).

Studiene har vist at omega-3-fettsyrer er dårlige substrater for COX-1, og dermed er cyklooksygenase ineffektiv til å omdanne omega-3-fettsyrer til blant annet tromboksan A_3 . Omdanning av EPA og DHA til aktive metabolitter kan derfor ikke forklare omega-3-fettsyrers effekt på plateaggregasjonen. Det tyder mer på at effekten skyldes omega-3-fettsyrers kompetitive inhibisjon av COX-1 i blodplater eller andre mekanismer, slik som endringer av overflateproteiner på blodplater, som er viktig for interaksjon mellom blodplater, leukocytter og blodårer (7).

9.1.2 Effekter på antikoagulasjon

EPA og DHA reduserer mengden av triglyseridrike lipoproteiner. Lipoproteiner er hovedtransportører av vitamin K1 og K2 i plasma. Det har derfor vært foreslått at EPA og DHA vil redusere vitamin K transport og fører til en reduksjon av vitamin K konsentrasjonen i blodet (7). Dermed forsterkes effekten av warfarin. Denne hypotesen kan forklare en mulig interaksjon mellom warfarin og omega-3-fettsyrer på INR.

Noen studier har vist at inntak av vitamin E gir forlenget blødningstid (25, 26). Det kan sees i forsøk på dyremodeller hvor store mengde vitamin E har gitt nedsatt absorpsjon av vitamin A og K i tarmen. Det har derfor vært foreslått at vitamin E kan interagere med warfarin. Det kan stilles spørsmål om vitamin E kan ha vært med på å påvirke resultatene i Smith og medarbeidere sin studie fra 1988, der de tilførte vitamin E i hver kapsel med omega-3-fettsyrer (19).

9.1.3 Andre innholdstoffer i fiskeolje

Det er undersøkt og påvist at eskimoene på Grønland som konsumerer store mengder fisk og sel har økt risiko for blødninger. Det er nærliggende å tenke at det kan være andre stoffer i fisken som gir denne blødningen, for eksempel tungmetaller. Det kan derfor tenkes at effekten på blødningstidens ikke bare skyldes EPA og DHA.

Store fisk som hai, sverdfisk, kongemakrell og tunfisk akkumulerer store mengder tungmetaller som kvikksølv og kadmium. Kvikksølv og kadmium kan inaktivere mange enzymer ved å danne kovalente bindinger med sulfhydryl og andre molekyllgrupper (27).

9.1.4 Omega-3-fettsyrer og warfarin

Det har blitt rapportert inn flere kasuistikker med blødningsepisoder hos warfarinbrukere som samtidig benyttet fiskeoljetilskudd. Pasientene som er beskrevet var eldre og brukte mange faste medikamenter. Disse kasuistikkene er således ikke tilstrekkelig for å konkludere om effekten av fiskeolje på antikoagulasjonsstatus, siden de kan påvirkes av mange andre bakenforliggende faktorer. En randomisert kontrollert studie er gullstandard for å se på effekten av omega-3-fettsyrer hos antikoagulerte pasienter, siden den fordeler bakenforliggende faktorene likt mellom kontroll- og intervensjonsgruppen.

En randomisert kontrollert studie av Bender og medarbeidere har vist at det ikke er signifikant økt risiko for INR forhøyelse ved inntak av omega-3-fettsyrer på 3-4 gram daglig (21).

Eritsland og medarbeidere har vist at omega-3-fettsyrer fører til færre okkluderte bypassgraft, men ingen signifikant blødningsforskjell mellom gruppen som fikk fiskeolje og kontrollgruppen (20). Svakheten med studien til Eritsland og medarbeidere er at den ikke er designet for å se på omega-3-fettsyrers effekt sammen

med warfarin, fordi ikke alle i gruppen som fikk fiskeolje var antikoagulert med warfarin. Halvparten var randomisert til å få acetylsalicylsyre. Både acetylsalicylsyre og omega-3-fettsyrer virker platehemmende ved å redusere TXA₂-syntesen, og vil eventuelt kunne ha additive effekter.

Studien til Smith og medarbeidere viste derimot at det var en signifikant økt blødningstid hos pasienter som fikk warfarin alene eller i kombinasjon med omega-3-fettsyrer (19). Dette kan bety at omega-3-fettsyrer interagerer med warfarin og påvirker blødningstiden. Men økt blødningstid kan også skyldes effekten av omega-3-fettsyrer på blodplater alene, og trenger ikke å forklare en sammenheng med warfarin.

Det er dessverre få RCT studier som har sett på interaksjon mellom omega-3-fettsyrer og warfarin. Det er derfor vanskelig å trekke en endelig konklusjon basert på de få studiene som foreligger, når de i tillegg viser motstridende resultater.

10 Anbefalinger

Et søk i interaksjonsdatabasen FEST som er kvalitetssikret av Statens legemiddelverk og et oppslag i norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell (NLP) på temaet interaksjon mellom omega-3-fettsyrer og warfarin, peker på en mulig økt INR basert på kasuistikker og en liten klinisk studie, men større kliniske studier har ikke kunnet bekrefte funnene. Interaksjonsdatabasen FEST anbefaler klinikere å ta forholdsregler og følge opp pasienter som kombinerer omega-3-fettsyrer med warfarin, mens NLP sier at legemidlet kan kombineres uten videre og har ikke gitt anbefaling om å ta forholdsregler (28).

Når det gjelder inntak av omega-3-fettsyretilskudd har Det amerikanske helse og omsorgsdepartementet utgitt en retningslinje i 2010, Dietary Guidelines, og anbefaler totalt inntak av DHA og EPA på 250 mg per dag for den normale voksne befolkningen. Denne anbefalingen er i samsvar med anbefalingen fra EUs mattrykksorgan EFSA.

Studier på eskimoene på Grønland har avdekket at deres totale inntak av omega-3-fettsyrer er på 8-9 gram per dag (29). Dosen av EPA som har vært gitt i flere studier har variert fra 150 mg til 4 gram daglig (5, 18, 19). Sammenliknet med den totale mengde omega-3-fettsyrer eskimoene på Grønland konsumerer og dosen EPA som har vært gitt i flere intervensjonstudier, er anbefalingen på 250 mg EPA og DPA beskjeden.

EFSA fikk i oppdrag av Europakommisjonen i 2012 om å komme med en uttalelse om øvre tolerable dose av eikosapentaensyre (EPA), dokosaheksaensyre (DHA) og dokosapentaensyre (DPA). Det ble konkludert at datamaterialet ikke var tilstrekkelig til å gi en øvre anbefaling (30).

11 Konklusjon

Flere studier har vist at omega-3-fettsyrer hemmer blodplateaggregasjon via ulike mekanismer. Omega-3-fettsyrer kan sies å ha samme effekt som et platehemmende medikament, f.eks. lavdose acetylsalicylsyre, ved å hemme syntesen av TXA₂-syntesen i blodplater uten å påvirke PGI₂-syntesen i endotelceller.

En effektiv hemostase er avhengig av både funksjonelle blodplater og koagulasjonsfaktorer i primær- og sekundærhemostasen. Omega-3-fettsyrer gir økt blødningstendens ved å hemme blodplater i primærhemostasen, mens warfarin har en antikoagulerende effekt og hemmer den sekundære hemostasen. Det er derfor sannsynlig at det er en farmakodynamisk interaksjon mellom omega-3-fettsyrer og warfarin, hvor inntak av omega-3-fettsyrer og warfarin samtidig gir en forsterkende hemningseffekt på hemostasen, i likhet med det en har sett når ASA og warfarin kombineres.

Økt blødningstendens som skyldes omega-3-fettsyrer forventes ikke å vises på INR-kontroll, fordi INR er følsom for de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene II, VII og X. Det bør derfor utvises forsiktighet når en tar omega-3-fettsyrer sammen med warfarin.

12 Referanser

1. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *The American journal of clinical nutrition*. 1980;33(12):2657-61.
2. Dyerberg J, Bang HO. Lipid metabolism, atherogenesis, and haemostasis in Eskimos: the role of the prostaglandin-3 family. *Haemostasis*. 1979;8(3-5):227-33.
3. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet*. 1979;2(8140):433-5.
4. Rao GH, Radha E, White JG. Effect of docosahexaenoic acid (DHA) on arachidonic acid metabolism and platelet function. *Biochemical and biophysical research communications*. 1983;117(2):549-55.
5. Fischer S, Weber PC. Thromboxane A₃ (TXA₃) is formed in human platelets after dietary eicosapentaenoic acid (C₂₀:5 omega 3). *Biochemical and biophysical research communications*. 1983;116(3):1091-9.
6. Harvey RA, Ferrier DR. Nutrition. In: Harvey RA, editor. *Lippincott's Illustrated Reviews*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 360-4.
7. de Roos B, Mavrommatis Y, Brouwer IA. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease. *British journal of pharmacology*. 2009;158(2):413-28.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Lipid-lowering drugs. In: Rang HP, editor. *Rang and Dale's Pharmacology*. 7 ed. London: Elsevier; 2012. p. 288-93.
9. Andersen GØ, Levy FO. Serum-lipidsenkende legemidler. In: Vilberg A, editor. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. Oslo: Fagbokforlaget; 2013. p. 1135-43.
10. Stokke O, Hagve TO. Hemostasemekanismene. In: Hagve TO, editor. *Klinisk biokjemi og fysiologi*. 3 ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2007.
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Local hormones: cytokines, biologically active lipids, amines and peptides. In: Rang HP, editor. *Rang and Dale's Pharmacology*. 7 ed. London: Elsevier; 2012. p. 212-7.

12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Haemostasis and thrombosis. In: Rang HP, editor. Rang and Dale's Pharmacology. 7 ed. London: Elsevier; 2012. p. 294-308.
13. Iversen PO, Sandset PM. Legemidler ved blodsykdommer. In: Vilberg A, editor. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2010. Oslo: Fagbokforlaget; 2010. p. 903-42.
14. Reikvam Å, Sandset PM. Warfarinbehandling i praksis - Tryggere antikoagulasjon. 2 ed. Oslo: Den norske legeforening; 2010.
15. Needleman P, Raz A, Minkes MS, Ferrendelli JA, Sprecher H. Triene prostaglandins: prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1979;76(2):944-8.
16. Culp BR, Titus BG, Lands WE. Inhibition of prostaglandin biosynthesis by eicosapentaenoic acid. *Prostaglandins and medicine*. 1979;3(5):269-78.
17. von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *The Journal of clinical investigation*. 1985;76(4):1626-31.
18. Driss F, Vericel E, Lagarde M, Dechavanne M, Darcet P. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis after intake of small amount of icosapentaenoic acid. *Thrombosis research*. 1984;36(5):389-96.
19. Smith P, Arnesen H, Opstad T, Dahl KH, Eritsland J. Influence of highly concentrated n-3 fatty acids on serum lipids and hemostatic variables in survivors of myocardial infarction receiving either oral anticoagulants or matching placebo. *Thrombosis research*. 1989;53(5):467-74.
20. Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *The American journal of cardiology*. 1996;77(1):31-6.
21. Bender NK, Kraynak MA, Chiquette E, Linn WD, Clark GM, Bussey HI. Effects of Marine Fish Oils on the Anticoagulation Status of Patients Receiving Chronic Warfarin Therapy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 1998;5(3):257-61.
22. McClaskey EM, Michalets EL. Subdural hematoma after a fall in an elderly patient taking high-dose omega-3 fatty acids with warfarin and aspirin: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2007;27(1):152-60.

23. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *The Annals of pharmacotherapy*. 2004;38(1):50-2.
24. Jalili M, Dehpour AR. Extremely prolonged INR associated with warfarin in combination with both trazodone and omega-3 fatty acids. *Archives of medical research*. 2007;38(8):901-4.
25. March BE, Wong E, Seier L, Sim J, Biely J. Hypervitaminosis E in the chick. *The Journal of nutrition*. 1973;103(3):371-7.
26. Corrigan JJ, Jr., Ulfers LL. Effect of vitamin E on prothrombin levels in warfarin-induced vitamin K deficiency. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(9):1701-5.
27. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Harmful effects of drugs. In: Rang HP, editor. *Rang and Dale's Pharmacology*. London: Elsevier; 2012. p. 706.
28. Spigset O. Interaksjonsliste. In: Vilberg A, editor. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. Oslo: Fagbokforlaget; 2010. p. 1665.
29. Mutanen M, Freese R. Fats, lipids and blood coagulation. *Current opinion in lipidology*. 2001;12(1):25-9.
30. EFSA Panel on Dietetic Products NaA. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). In: EFSA, editor. *EFSA Journal* 2012.