
Arvelig warfarinresistens

KLINIKK OG FORSKNING

KNUT TORE LAPPEGÅRD

Email: lappgard@nss.nl.no

Medisinsk avdeling

Nordland Sentralsykehus

8092 Bodø

Warfarin er et svært mye brukt medikament i primær- og sekundærprofylaktisk antitrombotisk behandling. Behandlingseffekten monitoreres ved måling av protrombintid uttrykt som internasjonal normalisert ratio.

Medikamentbehovet varierer sterkt fra pasient til pasient, men ukedoser over 70 mg er sjelden nødvendig. Enkelte pasienter kan av ulike grunner ha behov for svært høye doser, og tilfeller av arvelig warfarinresistens er beskrevet. To brødre med svært høyt warfarinbehov beskrives, og relevant litteratur diskuteres.

Warfarin er en vitamin K-antagonist som utøver sin antitrombotiske effekt ved å hemme enzymet vitamin K-epoksidreduktase. Dette medfører redusert danning av aktivt vitamin K (fra vitamin K-epoksid) og dermed redusert vitamin K-avhengig karboksylering av koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X, en karboksylering som er nødvendig for koagulasjonsfaktorenes biologiske effekt.

Warfarin har vært i klinisk bruk som antitrombotisk middel i ca. 50 år. Det er etter hvert kommet god dokumentasjon på den kliniske nytteverdien av medikamentet ved en lang rekke tilstander. Dette gjelder sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt (1), forebygging av cerebrale insulter ved atrieflimmer (2) og forebygging av tromber i venstre ventrikel ved hjerteinfarkt (3), for å nevne noen. Behandlingen innebærer imidlertid en ikke ubetydelig risiko for blødningskomplikasjoner og må overvåkes nøye. Medikamentet er årvisst å finne på listen over årsaker til fatale og alvorlige legemiddelbivirkninger.

Nødvendig dose for å oppnå ønsket antikoagulasjonseffekt varierer fra pasient til pasient og kan bare bestemmes ved regelmessig måling av protrombintid. Enkelte pasienter krever svært høye doser for tilfredsstillende effekt, noe de to

følgende kasuistikker illustrerer.

Pasient 1. Mann, født 1923. Diabetes mellitus type 2. Fra 1982 paroksyttisk atrieflimmer. Fra 1987 angina pectoris, kirurgisk revaskularisert 1991. Postoperativt atrieflimmer, startet antikoagulasjonsbehandling med warfarin. I løpet av få dager spontant omslag til sinusrytme. Pga. tidligere paroksyttisk atrieflimmer ble antikoagulasjonsbehandlingen fortsatt. Det var nødvendig med døgndoser på 25 – 32,5 mg for å holde internasjonal normalisert ratio i nivået 2,0–2,5, og behovet holdt seg konstant gjennom hele behandlingsperioden. Ingen emboliske fenomener, ei heller blødningskomplikasjoner frem til warfarin ble seponert 1994. Han hadde da ikke hatt episoder med atrieflimmer siden 1991.

Pasient 2. Mann, født 1917, bror av pasient 1. Tidligere hjertefrisk da han i 1991 ble innlagt for elektiv kolecystektomi. Ved innleggelsen sinusrytme, preoperativt neste dag atrieflimmer. Det ble startet behandling med digitalis. Ved kontroll 11 dager senere igjen sinusrytme. Han fikk platehemmende behandling med acetylsalisylsyre. I 1994 fikk han makroskopisk hematuri, EKG viste da sinusrytme. I oktober 1995 ble han innlagt med transitorisk iskemisk attack. Han hadde aldri tidligere hatt noen tromboembolisk episode. Ved innleggelsen brukte han digitoksin og acetylsalisylsyre. EKG viste atrieflimmer. Det ble startet antikoagulasjonsbehandling med warfarin. Pga. manglende respons tok innstillingen lang tid. Etter 14 dager var døgndosene kommet opp i 32,5 mg – noe som gav en stabil internasjonal normalisert ratio på 2,5. Det var ingen holdepunkter for manglende etterlevelse eller økt inntak av vitamin K (han spiste vanlig sykehuskost). Det var heller ikke tegn til manglende absorpsjon – serumkonsentrasjonen av warfarin var 7 µg/ml målt 2,5 timer etter inntak av 35 mg warfarin. Som terapeutisk område regnes gjerne 0,8 – 2,4 µg/ml (4). Pasienten ble utskrevet med døgndoser for warfarin på 30 – 35 mg, og har beholdt en stabil internasjonal normalisert ratio i over fire år på denne doseringen.

Ved manglende terapeutisk effekt av ordinære doser warfarin er det en rekke mulige årsaker som bør vurderes:

- Tar pasienten medisinen som foreskrevet?
- Er pasientens vitamin K-inntak høyere enn normalt (5)? Plutselig økning i inntaket av vitamin K-holdige grønnsaker kan utløse tromboemboliske episoder hos pasienter som behandles med warfarin (6).
- Tar pasienten medisiner som kan gi interaksjoner med warfarin? De fleste medikamentinteraksjonene gir økt effekt, men enkelte medikamenter reduserer den antitrombotiske effekten av warfarin – f.eks. griseofulvin, rifampicin, dikloksacillin og teikoplanin (7). Det er beskrevet trombosering av mekanisk hjerteklaff pga. slik interaksjon (8). Også intravenøs lipidtilførsel ved parenteral ernæring reduserer den terapeutiske effekten av warfarin (9).
- Kan det foreligge redusert absorpsjon – f.eks. som følge av tarmsykdom (4, 10)?
- I litteraturen er det beskrevet 4 – 5 familier med såkalt dominant arvelig warfarinresistens (11). I tillegg til det begrensede antall undersøkte familier er flere enkelttilfeller anført som arvelige, selv om slekt ikke (12, 13) eller bare

delvis (14, 15) er undersøkt. Det spekuleres i om den nedsatte følsomheten for warfarin i disse familiene skyldes økt clearance (16) eller endret enzymaffinitet for vitamin K og/eller warfarin (11, 17, 18). Sannsynligvis finnes det flere mekanismer for slik resistens. I skadedyrpopulasjoner som utsettes for et høyt warfarinpress, oppstår det spontane mutasjoner på enzymnivå som gir resistente stammer, noe som er blitt et problem i skadedyrbekjempelsen (19).

Selve begrepet arvelig warfarinresistens er dårlig definert i litteraturen, idet det verken er enighet om på hvilket dosetrinn det er rimelig å snakke om resistens, eller hvilke familieundersøkelser som bør foretas for å klassifisere tilstanden som arvelig. Enkelte forfattere betegner behov for døgndoser over 20 mg som resistens (11), men mange av de beskrevne pasientene i litteraturen hadde behov for over 40 mg/døgn for å oppnå terapeutisk internasjonal normalisert ratio (13 – 15). Videre er det, som tidligere nevnt, varierende i hvilken grad familien har vært undersøkt før påvist warfarinresistens har vært omtalt som arvelig (12 – 15), og det er ingen etablert praksis på dette området.

Det er ikke gjort undersøkelser av de to nevnte pasientene utover det som allerede er anført. Det er heller ikke gjort undersøkelser av deres slektninger. Det er imidlertid nærliggende å anta at det foreligger en medfødt defekt som årsak til det høye warfarinbehovet hos disse to brødrene.

Man regner med at i de tilfellene nedsatt følsomhet for warfarin forekommer hos flere i samme slekt, er dette arvet som et autosomt dominant trekk, da en slik arvegang kan forklare forekomsten av tilstanden i de familiene som er undersøkt. At de omtalte brødrene har en slik nedarvet tilstand, støttes av følgende forhold:

- Behandling ble for en stor del gitt under sykehusopphold, noe som taler mot dårlig etterlevelse.
- Svært høye doser warfarin var nødvendig allerede fra behandlingsstart. Dette taler for en primær tilstand, i motsetning til andre beskrevne tilfeller der nedsatt følsomhet for warfarin har utviklet seg etter lengre tid med tilfredsstillende effekt av normale doser (4, 20).
- Pasientene spiste normal kost og brukte intet spesielt kosttilskudd og hadde således neppe høyere vitamin K-inntak enn vanlig.
- Pasientene brukte ingen samtidige medikamenter som er kjent for å redusere warfarineffekten.
- Hos pasient 2 ble det dokumentert god absorpsjon/høyt serumnivå, til tross for dette var det bare moderat klinisk effekt.

En tilstand med arvelig nedsatt følsomhet for warfarin er ikke forbundet med spesiell sykdomsrisiko. Pasientene og deres familier er ikke disponert for tromboembolisk sykdom, og tilstanden er først og fremst et problem i forbindelse med antikoagulasjonsbehandling. Ved å dosere høyt nok når man som regel ønsket verdi for internasjonal normalisert ratio. Å skifte til andre vitamin K-antagonister (som i så fall må forskrives på registreringsfritak) kan forsøkes, men pasientene kan ha nedsatt følsomhet også for disse. Egenbehandling med lavmolekylært heparin kan være et alternativ for noen pasienter.

LITTERATUR

1. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147 – 52.
2. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505 – 11.
3. Nordrehaug JE, Johannessen KA, von der Lippe G. Usefulness of high-dose anticoagulants in preventing left ventricular thrombosis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1491 – 3.
4. Talstad I, Gamst ON. Warfarin resistance due to malabsorption. *J Intern Med* 1994; 236: 465 – 7.
5. Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB. Acquired warfarin resistance and weight-reducing diet. *Arch Intern Med* 1981; 141: 507 – 9.
6. Walker FB. Myocardial infarction after diet-induced warfarin resistance. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2089 – 90.
7. Agosta FG, Liberato NL, Chiofalo F. Warfarin resistance induced by teicoplanin. *Haematologica* 1997; 82: 637 – 8.
8. Halvorsen S, Husebye T, Arnesen H. Prosthetic heart valve thrombosis during dicloxacillin therapy. *Scand Cardiovasc J* 1999; 33: 366 – 8.
9. MacLaren R, Wachsmann BA, Swift DK, Kuhl DA. Warfarin resistance associated with intravenous lipid administration: discussion of propofol and review of the literature. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1331 – 7.
10. Brophy DF, Ford SL, Crouch MA. Warfarin resistance in a patient with short bowel syndrome. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 646 – 9.
11. Hulse ML. Warfarin resistance: diagnosis and therapeutic alternatives. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 1009 – 17.
12. Diab F, Feffer S. Hereditary warfarin resistance. *South Med J* 1994; 87: 407 – 9.
13. Holt RJ, Freytes CO. Familial warfarin resistance. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17: 281 – 3.
14. Warriar I, Brennan CA, Lusher JM. Familial warfarin resistance in a black child. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8: 346 – 7.
15. Alving BM, Strickler MP, Knight RD, Barr CF, Berenberg JL, Peck CC. Hereditary warfarin resistance. *Arch Intern Med* 1985; 145: 499 – 501.
16. Hallak HO, Wedlund PJ, Modi MW, Patel IH, Lewis GL, Woodruff B et al. High clearance of (S)-warfarin in a warfarin-resistant subject. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 327 – 30.

17. Keréveur A, Leclercq M, Trossaert M, Dupeyron JP, Parent F, Horellou MH et al. Vitamin K metabolism in a patient resistant to vitamin K antagonists. *Haemostasis* 1997; 27: 168 – 73.
 18. Cain D, Hutson SM, Wallin R. Warfarin resistance is associated with a protein component of the vitamin K 2,3-epoxide reductase enzyme complex in rat liver. *Thromb Haemost* 1998; 80: 128 – 33.
 19. Misenheimer TM, Lund M, Baker AEM, Suttie JW. Biochemical basis of warfarin and bromadiolone resistance in the house mouse, *mus musculus domesticus* . *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 673 – 8.
 20. Johannessen H. Endret warfarintoleranse. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1973; 93: 1236 – 9.
-

Publisert: 10. november 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 7. juli 2026.