

Provokation – bästa sättet att starta warfarinbehandling



RICHARD SCHNELL, överläkare, medicinkliniken, Kullbergska sjukhuset, Katrineholm
richard.schnell@dll.se

För att starta warfarinbehandling använder vi på medicinkliniken i Katrineholm sedan länge en rutin som ursprungligen hämtades från Örebro. Den innebär att en förväntad veckodos kan uppskattas redan dag 3, och flertalet av patienterna är då också inom terapeutiskt intervall. Patienten får warfarindoserna 15 mg dag 1 och 7,5 mg dag 2. Dag 3 kontrolleras international normalized ratio (INR), och dag 3 och dag 4 doseras i veckodos enligt mall (Tabell I). Nästa INR kontrolleras dag 5, vilket ger en första återkoppling om den skattade veckodosen är rimlig.

Rutinen utvecklades då protrombinkomplex (PK) fortfarande uttrycktes i procent, vilket lett till översättningsproblem vid övergången till INR. Den här genomgången gjordes för att studera sambandet mellan PK dag 3 uttryckt som INR och veckodosen, och också som en utvärdering av startmetoden.

METOD OCH RESULTAT

Ur vår PK-mottagnings datajournal hämtades oktober 2006 en lista över samtliga 557 patienter (ca 1 procent av upptagningsområdet population) som då kontrollerades vid mottagningen. 327 hade inlett sin behandling efter att datajournalen startades och hade således sina initiala INR-värden och startdoser bokförda där. 285 hade inlett behandlingen enligt medicinklinikens rutin, medan 42 patienter hade inlett sin behandling med annan dosering. De som startat med lägre dos var äldre än totalmaterialet (n=36, medelvärde 77,6 år vs 70,3 år för alla 327). Ur PK-mottagningens journal hämtades uppgift om kön, ålder vid start av behandling, indikation, INR före behandlingsstart och värdet för första stabila veckodos. Det senare är en subjektiv skattning. Vissa patienter är instabila lång tid efter warfarininsättningen, och i vissa fall kan frekventa dosjusteringar försvåra bedömningen. Jag har angivit ett värde baserat på doseringarna under den första månadens behandling.

Av de 285 patienter som startat sin behandling med 15 mg dag 1 och 7,5 mg dag 2 hade 55,8 procent ett INR mellan 2 och 3 dag 3. Endast 6,7 procent hade INR >3, och ingen av dessa 19 patienter hade någon journalförd blödningskomplikation. Provtagning dag 5 till dag 10 visar en likartad fördelning: 27,6 procent med INR <1, 52,8 procent med INR 2–3 och 19,6 procent med INR >3. 69,3 procent har INR i intervallet 2–4,2 under den perioden. Äldre patienter tenderar att ha ett högre INR-värde, men med stor överlappning. Delar man upp materialet efter kön eller indikation ses inga säkra skillnader.

Äldre får också en något lägre veckodos av warfarin, och man kan även ana ett svagt negativt samband mellan INR-värde före behandling och senare erhållen veckodos. Dock är överlappningen alltför stor för att detta ska kunna utnyttjas i den kliniska situationen.

Relationen mellan INR-värde dag 3 och veckodos visas i Figur 1. Som jämförelse har jag även lagt in de översatta värdena

från den ursprungliga tabellen med PK uttryckt i procent. I syfte att konstruera en ordinationsmall för normalpatienten har jag rensat ut 22 värden som jag betraktat som extrema. Denna modifierade trendkurva får formeln $y = 75,901x^{-1,3067}$ med $R^2 = 0,6627$. 80 procent av patienterna får en sann veckodos som ligger inom ± 30 procent av den veckodos som formeln föreslår.

Känslighet för warfarin – svårt få vägledning

En patient som startar warfarinbehandling för första gången är ett oskrivet kort, och klinikern har små möjligheter att förutsäga vilken veckodos den individuella patienten kan tänkas kräva. Jag har försökt granska de uppgifter som är lätt tillgängliga i den situationen och som dessutom kunnat hämtas ur mitt material. Kön eller behandlingsindikation ger ingen vägledning. Ålder och INR-värde före behandlingsstart uppvisar ett svagt samband på gruppnivå, men överlappningen är alltför stor för att fungera som stöd vid ordination till individen. Detta är också i överensstämmelse med andra publicerade studier [1, 2].

En stor del av den interindividuella variabiliteten i känslighet för warfarin kan förklaras av genetiska faktorer. Analyser av dessa är dock fortfarande långt ifrån klinisk vardag, där i dag endast regionsjukhus torde kunna erbjuda svar inom rimlig tid för att vara till nytta i akutsituationen [2, 3].

I nuläget är det i stället patientens reaktion på warfarin som bäst kan ge besked om patientens reaktion på warfarin. Det finns därför ett stort värde i att starta medicineringen enligt en strikt rutin, som en warfarinprovokation, där utfallet ger stöd för framtida dosering. Denna provokation skall också tjäna ändamålet att med rimlig snabbhet bringa INR inom det terapeutiska intervallet.

Den här metoden leder fram till terapeutiska värden på kort tid och ger en första uppskattning av veckodos efter en enstaka mätning av INR dag 3. Publicerade nomogram med en likartad grundtanke startar med relativt låga doser, når terapeutiska värden först dag 4–5 och stabil veckodos dag 6–9 eller senare efter flera INR-mätningar och dosjusteringar [1, 4, 5].

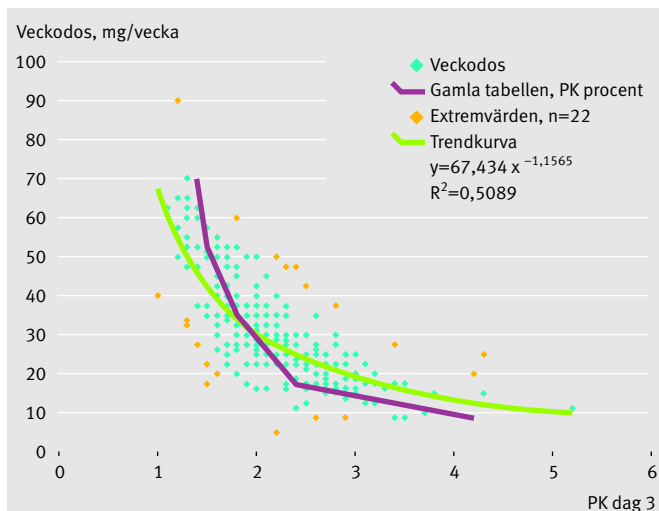
DISKUSSION

Det finns farhågor om ett hyperkoagulerande stadium initialt under warfarinbehandlingen, baserat på ett teoretiskt resonemang [6]. De här relativt höga startdoserna kunde därmed vara riskabla i det hänseendet. Det är dock inte min kliniska erfarenhet att detta utgör ett problem, och en studie av de funktionella effekterna initialt under warfarinbehandlingen kunde

SAMMANFATTAT

Start av warfarinbehandling ska ses som en warfarinprovokation, med fasta doser och mätpunkter för utvärdering. **15 mg warfarin** dag 1 och 7,5 mg dag 2 kan utnyttjas för ap-

proximativ veckodosering dag 3 utan risk för patienten. **Alternativa**, lätt åtkomliga fakta om patienten är av mindre värde för att avgöra warfarindosen.



Figur 1. Veckodos relaterat till INR dag 3 efter start med 15 mg warfarin dag 1 och 7,5 mg dag 2 (n=285).

inte påvisa några tecken till överaktiverad koagulation [7]. I de fall man kan bortse från tidsfaktorn – väsentligen indikationer som inte kräver initial behandling med lågmolekylära hepariner (LMH) – kan man självfallet tänka sig lägre startdoser. Även i dessa fall torde dock principen med provokation och utvärdering vara giltig, och rimligen kan doserna inte sänkas hur lågt som helst om provokationen ska vara meningsfull.

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Inga uppgivna.

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

TABELL 1. Skattning av veckodos av warfarin baserat på INR dag 3 efter start med warfarin 15 mg dag 1 och 7,5 mg dag 2.

PK dag 3, procent	PK dag 3, INR	Veckodos, mg
50	1,4	70
40	1,5	52,5
30	1,8	35
20	2,4	17,5
10	4,2	8,75

REFERENSER

- Oates A, Jackson PR, Austin CA, Channer KS. A new regimen for starting warfarin therapy in outpatients. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:157-61.
- Gage BF, Eby C, Milligan PE, Banet GA, Duncan JR, McLeod HL. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thromb Haemost.* 2004;91(1):87-94.
- Hillman MA, Wilke RA, Yale SH, Vidaillet HJ, Caldwell MD, Glurich I, et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. *Clin Med Res.* 2005;3(3):137-45.
- Signet V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Boddaert J, Mahé I, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: A safe and accurate regimen. *Am J Med.* 2005;118:137-42.
- Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, Morrow B, Kells G, Kovacs J, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:714-9.
- Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med.* 1997;126:133-6.
- Zeuthen EL, Lassen JF, Husted SE. Is there a hypercoagulable phase during initiation of antithrombotic therapy with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation? *Thromb Res.* 2003;109(5-6):241-6.

Inget login eller lösenord

Nu kan du söka fritt i Sveriges mest kompletta medicinska kunskapsbank
<http://ltarkiv.lakartidningen.se/>

Utmanande saklig

Läkartidningen