

Frequency of coagulation test results being in the therapeutic range in patients using warfarin treatment

Varfarin tedavisi alan hastalarda koagülasyon testlerinin terapötik aralıkta olma oranı

Engin ERDEMOĞLU, Mehmet UZUNLULU, AYTEKİN OĞUZ, Osman KÖSTEK, Özge TELCİ ÇAKLIL

SUMMARY

Time in therapeutic range (TTR) is a method used to assess the efficacy of anticoagulant treatment in patients using warfarin. Aim of this study was to determine the rate of patients in TTR who were under warfarin treatment and to determine whether there is a difference in TTR according to age, gender and indications of warfarin use. A total of 155 patients (63 male, 92 female, mean age: 68±12) under warfarin treatment for any reason and with a value of at least 4 INR were recruited retrospectively from both Cardiology and Internal Medicine Clinics of Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital. TTR levels of each patient were calculated with Rosendaal method. A TTR level above 60% was considered as warfarin blood concentration being in the therapeutic range. TTR levels were compared according to age groups (≥60 and <60), gender and indications of warfarin use. Indications of warfarin use were as follows: atrial fibrillation (77.4%), cerebrovascular disease (13.5%), valve replacement (5.8%), and deep vein thrombosis (3.3%). In all patients mean TTR level was 57.2±22.5% (58.86±22.10% female and 56.06±22.78% male, p=0.44). Nearly half (45.8 %) of the patients had a TTR value higher than 60%, and 51.7% of the patients had INR values within therapeutic range. There was no significant difference in TTR values according to gender, age groups and indications of warfarin therapy. Warfarin blood concentrations of more than half of the patients under warfarin therapy were not in the therapeutic range. Drug interactions, socioeconomic and sociocultural characteristics and inadequate informing of the patients may have a role in these results.

Key words: Anticoagulation treatment, time in therapeutic range, warfarin

ÖZET

Terapötik aralıkta olma zamanı (time in therapeutic range-TTR), varfarin kullanan hastalarda antikoagülan tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı, varfarin tedavisi altındaki hastaların ne kadarının TTR ile belirlenen terapötik aralıkta bulunduğunu belirlemek ve yaş, cinsiyet ve varfarin endikasyonlarına göre TTR değerlerinin farklılık gösterip göstermediğini araştırmaktır. Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji polikliniklerinde takip edilmekte olan, herhangi bir nedenle varfarin tedavisi alan ve en az 4 INR ölçümü bulunan 18 yaş ve üzeri toplam 155 hasta (63 erkek, 92 kadın, yaş ortalaması:68±12) retrospektif olarak alındı. Tüm olguların Rosendaal yöntemi ile TTR değerleri hesaplandı. TTR değerlerinin >% 60 bulunması hastaların hedeflenen varfarin terapötik aralığında olması olarak kabul edildi. TTR değerleri cinsiyete, yaş gruplarına göre (≥60 ve <60) ve varfarin endikasyonlarına göre karşılaştırıldı. Olguların %77.4'ü atrial fibrillasyon, %13,5'i serebrovasküler hastalık, %5.8'i kalp kapak replasmanı ve %3.3'ü derin ven trombozu nedeniyle varfarin kullanmaktaydı. Tüm hastalarda ortalama TTR değeri %57.2±22.5 (kadınlarda %58.86±22.10, erkeklerde %56.06±22.78, p=0.44) bulundu. TTR >%60 olan hasta sıklığı %45.8, INR değeri terapötik aralıkta bulunan hasta sıklığı %51.7 idi. TTR değerleri cinsiyete, yaş gruplarına ve varfarin endikasyonlarına göre anlamlı farklılık göstermedi. Varfarin tedavisi altındaki hastaların yarısından fazlasında koagülasyon testlerinin terapötik aralıkta bulunmadığı görüldü. TTR değerlerinin düşük bulunmasında varfarin ile etkileşen durum ve tedavilerin, sosyo-ekonomik ve sosyokültürel özelliklerin ve varfarin kullanımı hakkında hastaların yetersiz bilgilendirilmelerinin rolü olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Antikoagülan tedavi, terapötik aralıkta olma zamanı, varfarin

GİRİŞ

Bir K vitamini antagonisti olan warfarin, protez kalp

kapağı, atrial fibrilasyon (AF), pulmoner emboli, derin ven trombozu ve tromboza eğilimi arttıran (antifosfolipid antikor sendromu, faktör V leiden mutasyonu

Received: 04.06.2015

Accepted: 23.06.2015

Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Yazışma adresi: Doç. Dr. Mehmet Uzunlulu, Rasimpaşa Mahallesi, Meltem Sokak, Meltem Apartmanı, Numara: 5/10, Kadıköy-İstanbul

e-mail: mehmetuzunlulu@yahoo.com

vb.) durumlarda profilaksi ve tedavi amaçlı kullanılan bir antikoagulandır^{1,2}. Warfarinin doz takibi ve doz ayarlaması International Normalised Ratio (INR) takibi ile yapılır³. Warfarin tedavisi sürecinde karşılaşılan en önemli sorunlar; hedef INR değerine ulaşamama sonucu gelişebilecek tromboembolik olaylar veya doz aşımı sonucu oluşabilecek kanamalardır. Warfarin, ilaçlarla ve besinlerle çok kolay etkileşime girebildiğinden terapötik aralığı çok dar bir moleküldür ve kronik karaciğer hastalığı ve hipo-hipertiroidi gibi hastalıklar da warfarinin terapötik aralığını etkilemektedir⁴. Time in therapeutic range (TTR); doz ayarlaması bazı laboratuvar ölçümlerine göre belirlenen ilaçlar için (L-tiroksin, warfarin, digoksin, teofilin vb) uygun doz titrasyonu, hastanın tedaviye uyumu ve tedavinin başarısını değerlendirmeye yarayan nicel bir veridir. Warfarin tedavisi altında olan hastalara uygulandığında, hastaların tedaviye uyumunu ve tedavinin etkinliğini değerlendirmekte kullanılır. Rosendaal yöntemi ile TTR hesaplanmasında, hastanın INR değerindeki değişikliğin iki ziyaret arasında geçen güne oranıyla yaklaşık olarak günlük INR değişimi bulunur ve iki ziyaret arasında kaç gün hedef aralıkta kaldığı hesaplanır⁵.

AF'li hastalarda TTR değerlerinin % 70'in üzerinde bulunmasının inme riskini azalttığı, bazı çalışmalarda ise % 60-65'in üzerinde bulunmasının tromboembolik olaylarda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁶⁻⁹. Bu çalışmanın amacı, Kadıköy bölgesinde warfarin tedavisi altındaki hastaların ne kadarının TTR ile belirlenen terapötik aralıkta bulunduğunu belirlemek ve yaş, cinsiyet ve warfarin endikasyonlarına göre TTR değerlerinin farklılık gösterip göstermediğini araştırmaktı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji polikliniklerine Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında başvuran, herhangi bir nedenle warfarin tedavisi alan, 18 yaş ve üzeri hastalar alındı. Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Ku-

rulu (Tarih: 11/02/2014 Karar no: 2014/0038) onayı alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyuldu.

Çalışmaya alınma kriterleri: Warfarin tedavisi için endikasyon alan, 1 aydan daha sık ve 2 aydan daha uzun aralıklarla bakılmamış olması kaydı ile en az 4 INR ölçümü bulunan hastalar dâhil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri: Bir aydan daha sık ve 2 aydan daha uzun aralıklarla INR ölçümü olan hasta ile 4'ten az INR ölçümü bulunan hastalar.

Çalışma tasarımı: Çalışmamızın tipi tanımlayıcı tip olup, veriler retrospektif olarak hasta kayıt dosyalarından ve hastane bilgi işlem ve otomasyon sisteminden elde edildi. Hazırlanan hasta kayıt formlarına hastalara ait yaş, cinsiyet, hangi endikasyon dahilinde tedavi aldığı ve INR değerleri kaydedildi. Tüm olguların Rosendaal formülü kullanılarak TTR hesaplamaları yapıldı. Rosendaal yöntemi ile hastanın INR değerindeki değişikliğin iki ziyaret arasında geçen güne oranıyla günlük INR değişimi bulundu ve iki ziyaret arasında kaç gün hedef aralıkta kaldığı hesaplandı. Olgular endikasyonlarına göre kapak replasmanı olan, non-valvüler AF'si olan, derin ven trombozu olan ve serebrovasküler hastalığı olanlar olarak gruplara ayrıldı ve TTR değerlerine göre karşılaştırıldı. TTR değerleri yaş ve cinsiyet özelliklerine göre de ayrıca karşılaştırıldı.

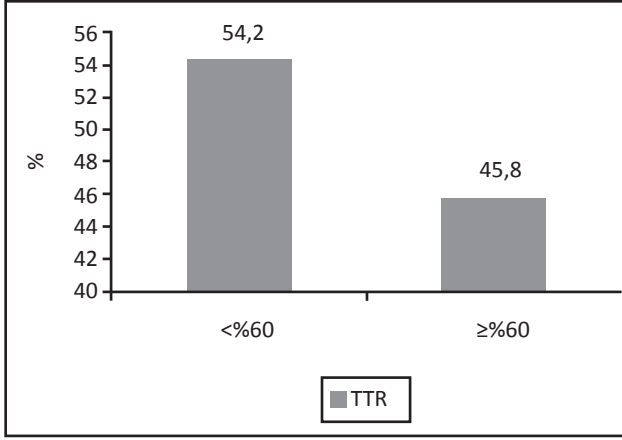
TTR değerlerinin yapılan çalışmalarda, eşik değerinin % 58 - % 65 aralığında olması gerektiği belirtildiği için biz de çalışmamızda hedef terapötik değer olarak TTR'nin % 60 ve üstü olmasını kabul ettik¹⁰.

İstatistiksel analiz: SPSS for Windows V.21.0 programı ile yapıldı. Analizler öncesinde değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Sürekli değişkenler \pm SD şeklinde belirtildi. Sınıflandırılabilir veriler ki-kare testi kullanılarak; sayısal veriler ise Student's t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık açısından % 95 güven aralığında $p < 0.05$ bulunan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

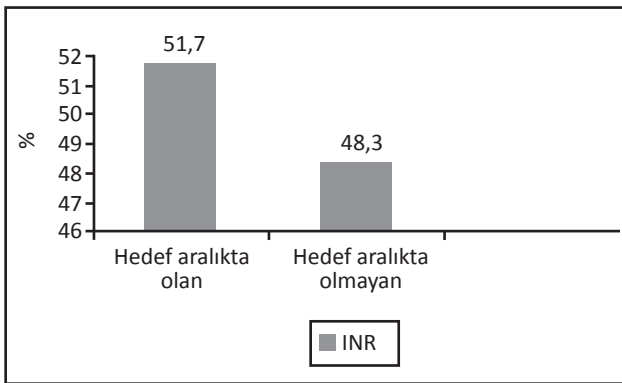
BULGULAR

Çalışmaya toplam 155 olgu (63 erkek, 92 kadın, ortalama yaş: 68 ± 12 , min=25 max=93) alındı. Hastaların % 77.4'ü non-valvüler AF (n=120), % 5.8'i kalp kapak replasmanı (n=9), % 3.3'ü derin ven trombozu (n=5), % 13,5'i serebrovasküler hastalık (n=21) nedeniyle warfarin kullanmaktaydı.

Tüm olgularda TTR ortalaması % 57.2 ± 22.5 (kadınlarda % 56.06 ± 22.78 , erkeklerde % 58.86 ± 22.10 , $p=0.44$) bulundu. Altmış yaş ve üzeri hastalarda ortalama TTR değerleri % 58.3 ± 21.6 , <60 yaş olanlarda ise % 52.7 ± 25.4 idi ($p=0.21$). Olguların % 54.2'sinde TTR değerleri >60'ın altında bulundu (Figür 1).



Figür 1. Olguların TTR değerlerine göre hedefte olma oranları.



Figür 2. Hastaların INR değerlerine göre hedefte olma oranları.

Warfarin endikasyonlarına göre ortalama ve medyan TTR değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Ortalama ve medyan TTR değerleri kalp kapak replasmanı, non-valvüler AF, derin ven trombozu ve serebrovasküler hastalık alt gruplarında anlamlı farklılık göstermedi.

Tüm hastalarda INR ölçüm değerleri 2'nin altında olan hasta sıklığı % 28.8, INR ölçüm değeri 3'ün üstünde olan hasta sıklığı ise % 19.5 olarak bulundu (Figür 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre warfarin tedavisi altındaki hastaların yarısından fazlasında TTR ile belirlenen koagülasyon testlerinin terapötik aralıkta bulunmadığı görüldü.

Hem venöz tromboembolik hastalık hem de AF'de TTR değerleri ve sonlanımlar arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir^{7,9}. Veeger ve ark.'nın¹¹ yaptığı bir çalışmada, TTR değerinin % 45'in altında olmasının % 65'in üzerinde olması ile kıyaslandığında, yinelenen venöz tromboemboli ve kanama riskinin arttığı rapor edilmiştir. Oral antikoagülasyonun etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda, TTR değerlerinin popülasyonlar arası değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Yusuf S. ve ark.¹⁰ yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada, AF nedeniyle warfarin kullanan hastalarda TTR ortalaması % 63.4 olarak bulunmuştur. O çalışmada, en düşük TTR değerleri % 46.3 ile Güney Afrika olarak belirtilmiş iken, en yüksek TTR değerleri % 77.8 ile İsveç olarak bildirilmiştir. Warfarin kullanan ve inme riski yüksek 6983 olgunun dâhil edildiği ROCKET AF (Rivaroxaban-Once Daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) çalışmasında ise ortalama TTR değerleri % 55.2 bulunmuştur. O çalışmada en düşük TTR değerleri % 35.9 ile Hindistan, en yüksek TTR değerleri ise % 64.1 ile Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde öl-

Tablo 1. Warfarin endikasyonlarına göre TTR değerlerinin karşılaştırılması

	Kalp kapak replasmanı	Non-valvüler atriyal fibrilasyon	Derin ven trombozu	Serebrovasküler hastalık	P
TTR (ortalama ve medyan değerleri)	42.6 (30.8)	60.3 (35.5)	61 (17.4)	48.3 (31.4)	0.06

çülmüştür¹². TTR ölçümlerindeki bölgesel farklılıkların hasta özelliklerinden daha çok warfarin doz değişikliklerinden, INR hedefine ulaşmadaki stratejik farklılıklardan ve INR ölçüm sıklığını etkileyen bölgesel bariyerlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Türk erişkinlerinde oral antikoagulan kullanan hastalarda antikoagülasyon hedefine ulaşan hasta sıklığının genel olarak düşük bulunduğu bildirilmektedir. Ertaş F ve ark. Türkiye'nin 7 farklı bölgesindeki 17 referans hastanede yürüttükleri AFTER (Atrial Fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry) çalışmasında^{13,14}, AF nedeniyle hastaneye yatırılan 2245 hastanın (ortalama yaş: 69.2) 1745'inde non-valvüler AF, 497'sinde valvüler AF saptanmıştır. Non-valvüler AF saptanan olguların % 40'ünün oral antikoagulan kullandığı ve bunların % 37'sinde INR düzeylerinin hedeflenen aralıkta bulunduğu (2.0-3.0), valvüler AF saptanan olguların ise % 83.1'nin oral antikoagulan kullandığı, bunların % 36.1'inde INR düzeylerinin hedeflenen aralıkta bulunduğu ve % 19.1'inde INR'nin labil seyrettiği bildirilmiştir. Aksan G ve ark.¹⁵ çalışmasında ise, oral antikoagulan kullanan 180 AF'li hastada ortalama TTR değerleri % 47.4 bulunmuştur. Çalışmamızda ise warfarin kullanan hastalarımızda TTR ortalaması 57.2±22.5, bulunmuştur. TTR değerlerinin % 60 olması en uygun tedavi aralığı olarak değerlendirildiğinde olgularımızın % 54.2'sinin bu değer altında kaldığı görülmektedir. Bu sonuçlar AFTER çalışması ve Aksan G ve ark.¹⁵ çalışmalarının sonuçları ile uyumludur. Diğerlerine benzer şekilde bizim araştırmamız da, warfarin tedavisi alan Türk erişkinlerinde, bu ilacın antikoagulan etkinliğinin düşük bulunduğu bilgisini desteklemektedir. Diğer taraftan, çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak sadece atriyal fibrilasyon nedeniyle değil, aynı zamanda kalp kapak replasmanı, derin ven trombozu ve serebrovasküler hastalık nedeniyle warfarin tedavisi alan hastalarda çalışmaya dâhil edilmiştir. TTR ortalamaları non-valvüler AF, kalp kapak replasmanı, derin ven trombozu ve serebrovasküler hastalık gruplarında her 2 yönetime göre de anlamlı farklılık göstermemiştir. Türk popülasyonunda TTR değerlerinin düşük bulunmasının altında yatan faktörlerin düşük sosyoekonomik ve sosyokültürel durumlar ile hekimlerin warfarin kullanımı hak-

kında hastaları bilgilendirmedeki yetersizliği olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Çalışma tasarımının retrospektif olması nedeniyle olguların alışkanlıklarının, tedavi ve beslenme özelliklerinin, komorbid durumlarının, sağlık hizmetlerine ulaşabilme olanaklarının ve tromboemboli riski (CHA2DS2VASc) ve kanama riski (HASBLED) skorlarının değerlendirilmemiş olması çalışmanın en önemli kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca hastaların ağırlıklı olarak non-valvüler AF vakalarından oluşması ve bu hasta grubunda yeni jenerasyon oral antikoagulanların da bir tedavi alternatifi olabileceği göz önüne alındığında kapak hastalığı veya serebrovasküler hastalık nedeniyle warfarin kullanan hasta sayısının daha fazla olması ve bunlardaki uyum oranlarının değerlendirilmesi daha yararlı olabilirdi. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle tedaviye uyumsuzluğun nedenleri net olarak belirlenememiş olup, benzer şekilde ve daha fazla sayıda hasta içeren bir çalışmanın prospektif olarak dizayn edilip özellikle ülkemiz koşullarında tedavi uyumsuzluk oranlarının düşük olmasının nedenlerinin irdelenmesi daha yararlı olabilir.

SONUÇ

Warfarin tedavisi altındaki hastaların yarısından fazlasında antikoagulan tedavi etkinliğinin düşük bulunması bu hastalarda gelecekteki tromboembolik olay riskinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Warfarin kullanan hastalarda warfarin ile etkileşen durum ve tedavilerin, sosyoekonomik ve sosyokültürel özelliklerin ve hastaların antikoagulan tedavi hakkındaki farkındalıklarının artırılması en öncelikli yaklaşım gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kamali F. Genetic influences on the response to warfarin. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 357-361. <http://dx.doi.org/10.1097/01.moh.0000239708.70792.4f>
2. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? the ATRIA study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 297-304. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.830232>

3. Poller L. A simple nomogram for the derivation of international normalised ratios for the standardisation of prothrombin times. *Thromb Haemost* 1988; 60: 18-20.
4. Ginsberg JS, Crowther MA, White RA et al. Anticoagulation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001; 339-57.
<http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2001.1.339>
5. Caldeira D, Cruz I, Morgado G, et al. Evaluation of time in the therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study. *BMC Res Notes* 2014; 7: 891.
<http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-891>
6. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.22.2864>
7. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029-2037.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000>
8. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 968-977.
<http://dx.doi.org/10.1160/TH11-05-0353>
9. White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: Results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007; 167: 239-245.
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.3.239>
10. Nieuwlaat R, Connolly BJ, Hubers LM, et al. ACTIVE Investigators. Quality of individual INR control and the risk of stroke and bleeding events in atrial fibrillation patients: a nested case control analysis of the ACTIVE W study. *Thromb Res* 2012; 129: 715-719.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.08.024>
11. Veeger N, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, et al. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome: a retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005; 128: 513-519.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05348.x>
12. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al. ROCKET AF Investigators. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000067.
<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.112.000067>
13. Ertas F, Eren NK, Kaya H, et al. AFTER Investigators. The atrial fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry (AFTER). *Cardiol J* 2013; 20: 447-52.
<http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2013.0055>
14. Kaya H, Ertaş F, Kaya Z, et al. Epidemiology, anticoagulant treatment and risk of thromboembolism in patients with valvular atrial fibrillation: Results from Atrial Fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry (AFTER). *Cardiol J* 2014; 21: 158-62.
<http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2013.0085>
15. Aksan G, Soyulu K, Demircan S, et al. Oral anticoagulant therapy and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: a pilot study from a single center registry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25: 688-694.
<http://dx.doi.org/10.1097/MBC.000000000000127>