



## *Phytonadione* Subkutan Efektif dan Aman Menurunkan Peningkatan INR akibat Terapi *Warfarin*



**K**oagulopati yang dikaitkan dengan *warfarin* secara klinis penting karena meningkatkan kejadian perdarahan. Pasien rawat jalan dengan INR (*international normalized ratio*) >6 mempunyai risiko jangka pendek bermakna mengalami perdarahan mayor pada 4,3-15,5% pasien. Lebih dari 8% pasien rawat inap yang diberi *warfarin* akan mengalami kejadian yang tidak diharapkan terkait terapi. Penghentian sementara terapi *warfarin* akan menurunkan INR dari 6,0-10,0 menjadi 4,0 dalam sekitar 2,5 hari. Namun, beberapa pasien memerlukan *INR reversal* lebih cepat.

*Phytonadione* telah menjadi obat *reversal* yang efektif untuk koagulopati terkait *warfarin* dan dapat diberikan secara oral, intramuskuler, intravena, atau subkutan. Panduan *American College of Chest Physicians (ACCP)* mengenai terapi antikoagulan merekomendasikan penggunaan *phytonadione* intravena dibandingkan *phytonadione* oral dan subkutan pada perdarahan mayor karena *onset* kerjanya lebih cepat dan dapat diprediksi. Kebanyakan studi menunjukkan penurunan INR bermakna lebih cepat pada <24 jam dan keseragaman respons yang lebih tinggi jika *phytonadione* diberikan intravena dibandingkan rute

subkutan, meskipun studi-studi tersebut cenderung kecil, retrospektif, atau pada pasien rawat jalan.

Telah dilakukan studi yang menilai efikasi dan keamanan *phytonadione* subkutan untuk terapi pasien dengan nilai INR sangat meningkat asimtomatik, sekunder terhadap terapi *warfarin*. Pasien di suatu klinik rawat jalan dengan INR 8 - <14 mendapat 1 mg *phytonadione* subkutan (n=17), dan pasien

dengan INR 14 - 20 mendapat 2 mg (n=4). Pasien tidak mendapat terapi *warfarin* selama 24 jam berikutnya dan segera melapor jika ada komplikasi perdarahan. Pada kunjungan berikutnya, pasien dengan INR 8 - <14 mendapat tambahan 1 mg *phytonadione* subkutan. Pasien dengan INR <4,5 tidak mendapat terapi *warfarin* selama 24 jam tambahan.

Hasilnya menunjukkan bahwa pada kelompok





INR 8-<14, terjadi penurunan INR rata-rata 49% setelah 24 jam dan 72% setelah 48 jam, serta INR <4,5 pada 93% pasien setelah 48 jam. Pada kelompok INR 14-<20, penurunan INR rata-rata 67% setelah 24 jam dan 85% setelah 48 jam, serta INR <4,5 pada 100% pasien setelah 48 jam. Empat pasien dari kelompok INR 8-<14 dan satu pasien dari kelompok INR 14-<20 mempunyai INR <2 setelah 48 jam. Tidak ada pasien yang melaporkan komplikasi hemoragik atau trombotik. Dari hasil studi tersebut disimpulkan bahwa *phytonadione* subkutan aman menurunkan nilai INR yang sangat meningkat akibat terapi *warfarin*.

Selanjutnya suatu studi *cohort* dilakukan untuk menilai dampak *phytonadione* intravena dibandingkan subkutan pada lama rawat inap pasien yang memerlukan *warfarin reversal* dengan segera. Pasien

dalam studi berusia 18 tahun atau lebih, dengan terapi *warfarin* dan INR antara 3,1-10,0, serta terapi *warfarin* dimulai kembali saat keluar dari rumah sakit. Pasien yang mendapat *phytonadione* intramuskuler atau oral, mendapat *phytonadione* lebih dari 1 rute, *fresh frozen plasma*, atau produk darah lain yang mengandung faktor pembekuan darah, pasien dengan penyakit hati aktif atau berat, serta pasien yang mendapat antikoagulan bentuk lain, dieksklusi. Total 4425 pasien yang mendapat *phytonadione* dinilai dan 79 pasien masuk kriteria inklusi studi. Karakteristik basal sama antara kelompok intravena dan subkutan dalam hal usia rata-rata, jenis kelamin, indikasi *warfarin*, indeks komorbiditas Charlson, dan indikasi *phytonadione*.

Hasilnya menunjukkan bahwa lama rawat inap rata-rata pada kelompok intravena

adalah 211,7 jam, dibanding 191,0 jam pada kelompok subkutan ( $p=0,47$ ). Meskipun pemberian *phytonadione* intravena menyebabkan INR secara bermakna lebih rendah pada semua titik waktu <36 jam, namun waktu rata-rata untuk mulai kembali terapi *warfarin* tidak dipengaruhi (66,3 jam vs 64,1 jam,  $p=0,72$ ) (Tabel).

Tabel. Perbandingan hasil terapi *phytonadione*

	Intravenous	Subcutaneous	P
Length of stay, h			
Geometric mean (95% confidence interval)	211.7 (172.6 - 259.5)	191 (155.8-234.1)	0.47
Time to restart of warfarin, h			
Geometric mean (95% confidence interval)	66.3 (52.7-83.5)	64.1 (50.2-81.9)	0.84
Time to INR $\leq 1.5$ , h			
Geometric mean (95% confidence interval)	21.4 (17.1-26.9)	44.4 (37.9-52.1)	<0.001
Dose required to achieve INR $\leq 1.5$ , mg			
Mean (SD)	9.3 (6.1)	7.7 (5.0)	0.19
Mean (SD) INR after <i>phytonadione</i> dose			
<12 h*	2.1 (1.3)	3.8 (2.0)	0.002
12-24 h†	1.5 (0.76)	2.6 (1.1)	<0.001
>24-36 h‡	1.3 (0.20)	1.6 (0.44)	0.02
>36-48 h§	1.3 (0.24)	1.4 (0.43)	0.17

\*Data available for 67% of intravenous and 35% of subcutaneous *phytonadione* patients.

†Data available for 59% of intravenous and 78% of subcutaneous *phytonadione* patients.

‡Data available for 49% of intravenous and 45% of subcutaneous *phytonadione* patients.

§Data available for 39% of intravenous and 60% of subcutaneous *phytonadione* patients.

Meskipun penurunan INR secara bermakna lebih besar pada pemberian *phytonadione* intravena, namun lama rawat inap di rumah sakit dan waktu untuk kembali memulai terapi *warfarin* pada *phytonadione* intravena tidak lebih baik dibanding *phytonadione* subkutan. (EKM)

REFERENSI:

- Mottice BL, Soric MM, Legros E. Effect of intravenous versus subcutaneous *phytonadione* on length of stay for patients in need of urgent *warfarin* reversal. *Am J Ther.* 2016; 23(2):345-9. doi: 10.1097/ MJT.0000000000000170.
- Byrd DC, Stephens MA, Hamann GL, Dorko C. Subcutaneous *phytonadione* for reversal of *warfarin*-induced elevation of the International Normalized Ratio. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56(22):2312-5.