

Yeni Oral Antikoagülanlar İlaçlar ve Gerçek Hayattaki Sonuçları

Dr. Umut Kocabaş



olduğu randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak terapötik aralığının dar olması, monitörizasyon gereksinimi göstermesi, besin ve ilaç etkileşimleri nedeniyle kullanımı oldukça zor ve yorucu bir süreçtir. Varfarin etkinliğinin kanıtlanmış olmasına rağmen suboptimal ve düşük kullanım oranı nedeniyle yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçlar geliştirilmiştir.

👉 Ülkemizde kullanıma giren yeni oral antikoagülan (Dabigatran, Rivaroksaban, Apiksaban) özellikleri ve klinik araştırma sonuçları

👉 Bir hayat kurtarmak için kaç hasta tedavi edilmeli?

👉 Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin güncel önerileri

👉 İlaçların monitörizasyonu ve kanama yönetimi

👉 Pre-operatif yaklaşım ve ilaç etkileşimleri

Varfarin 50 yılı aşkın süredir AF'ye bağlı inmeleri önlemede kullanılan K vitamini antagonisti bir ilaçtır. İnmeyi önlemede varfarinin; plasebo, aspirin ve aspirin–klopidogrel kombinasyonuna

göre daha üstün

👉 AF'li hastaların sadece %50-60'ı varfarin tedavisi almakta ve bu hastalarında %30-50'sinde varfarin kan düzeyi terapötik aralığın dışında kalmaktadır.

Ülkemizde Mevcut YOAK'nin Özellikleri ve Klinik Araştırma Sonuçları:

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Etki mekanizması	Faktör IIa	Faktör Xa	Faktör Xa
Doz / pozoloji	110 - 150 mg BID	20 mg/gün	5 mg BID
Renal atılım (%)	80	66	27
	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Tedavi grubu	Dabigatran 110 mg 2x1 Dabigatran 150 mg 2x1	Rivaroksaban 20 mg 1x1	Apiksaban 5 mg 2x1
Kontrol grubu	Varfarin TTR: % 64	Varfarin TTR: % 55	Varfarin TTR: % 62
Olgu sayısı	18.113	14.264	18.201
Dahil edilme kriteri	AF ve ≥ 1 risk faktörü	AF ve ≥ 2 risk faktörü	AF ve ≥ 1 risk faktörü
Ort. CHADS ₂ skoru	2.1	3.5	2.1

- İnme ve sistemik embolizmden oluşan birincil birleşik sonlanım noktasını önlemede üç yeni oral antikoagülanın varfarinden daha kötü olmadığı gösterilmiştir.
- Ek olarak, dabigatran 150 mg. kolunda varfarine göre %34'lük ve apiksaban kolunda varfarine göre %21'lik göreceli risk azalması saptanmış ve bu iki ilaç birincil sonlanım noktasını önlemede varfarinden üstün bulunmuştur.
- İnme nedenleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise, iskemik inmeyi önlemede sadece dabigatran 150 mg. kolunun varfarine daha üstün olduğu kanıtlanmıştır (RRR %24). Diğer taraftan hemorajik inme, üç yeni oral antikoagülan ilaçta varfarine göre belirgin olarak daha az görülmüştür.
- Tüm nedenlere bağlı mortalite oranları açısından baktığımızda ise sadece apiksabanın varfarine göre daha üstün olduğu saptanmıştır (p=0.047).
- Güvenlik sonlanım noktalarında kanama verileri göstermektedir ki; majör kanamalar açısından dabigatran 110 mg. ve apiksaban varfarine göre üstün, dabigatran 150 mg. ve rivaroksaban ise varfarin ile benzerdir.
- Majör kanamalar, kanama lokalizasyonuna göre analiz edildiğinde; intrakraniyal kanamalarda üç yeni oral antikoagülan varfarine göre belirgin olarak daha üstündür. Ancak gastrointestinal sistem kanamaları, dabigatran 110 mg. ve apiksaban kolunda varfarin ile benzer saptanırken, dabigatran 150 mg. ve rivaroksaban kolunda varfarine göre daha sık gözlenmiştir.

Bir hayat kurtarmak için kaç hasta tedavi edilmeli (NNT)?

Farklı CHADS ₂ ve CHA ₂ DS ₂ -VASc skorlarında YOAK için 'number needed to treat' (NNT) değerleri									
CHADS₂ skoru									
	Tedavisiz	Varfarin	NNT	Dabigatran 150	NNT	Rivaroksaban	NNT	Apiksaban	NNT
0	0.20	0.10	1000	0.06	732	0.08	812	0.08	805
1	1.00	0.50	200	0.33	149	0.44	167	0.40	165
2-6	3.01	1.65	74	1.09	52	1.45	60	1.30	59
CHA₂DS₂-VASc skoru									
0	0.07	0.04	3333	0.03	2315	0.04	2665	0.03	2637
1	0.10	0.05	2000	0.03	1464	0.04	1623	0.04	1611
2-9	2.00	1.08	109	0.71	78	0.95	88	0.85	87
Tüm	1.00	0.53	213	0.35	154	0.47	174	0.42	172

Non-valvüler AF'de tromboemboliden korunmada ESC 2012 kılavuz önerileri

	Sınıf	Kanıt
Non-valvüler AF hastalarında inme riskinin belirlenmesi için CHA ₂ DS ₂ -VASC skorunun kullanılması önerilmelidir.	I	A
Düşük risk (CHA ₂ DS ₂ -VASC=0) grubundaki hastalara (65 yaş altı, risk faktörü taşımayan kadın hastalar dahil) antikoagülan tedavi önerilmemektedir.	I	B
CHA ₂ DS ₂ -VASC skoru 1 olan hastalarda varfarin (INR:2-3), dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban düşünülebilir.	IIa	A
CHA ₂ DS ₂ -VASC skoru ≥2 olan hastalarda varfarin (INR:2-3), dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban önerilmelidir.	I	A
OAK tedavi endikasyonu olan hastada terapötik aralıkta doz stabilizasyonu sağlanamaması, yan etki gözlenmesi ya da monitörizasyon zorluğu nedeniyle VKA kullanılmıyorsa dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban önerilmelidir.	I	B

Yeni oral antikoagülan ilaçların monitörizasyonu:

Yeni oral antikoagülan ilaçların varfarinin aksine rutin monitörizasyon gereksinimi yoktur. Ancak bazı klinik durumlarda YOAK ilaçların etkinliğini belirlemek gerekmektedir. Bu durumlar şunlardır; YOAK ilaç kullanımı sırasında kanama gelişen hastada, ilacın normal terapötik aralıkta ya da doz aşımı olup olmadığının belirlenmesi önem taşır ve bu nedenle monitörizasyon gereksinimi vardır. Ek olarak, yeni gelişen ya da kötüleşen renal yetmezlik durumunda ve YOAK ilaç kullanımı sırasında gelişen inme yada sistemik embolizm durumunda tedavi yeterliliğinin belirlenmesi açısından monitörizasyon gereklidir.

YOAK ilaçların etkinliğini belirlemeye yönelik spesifik koagülasyon testi bulunmamaktadır. Bu amaçla; dabigatran kullanan hastalarda trombin zamanının ya da 'ecarin clotting time' belirlenmesi en faydalı yaklaşım olarak görülmektedir. Dabigatran tedavisi sırasında –özellikle acil durumlarda- kullanılacak bir başka test aktive parsiyel tromboplastin zamanıdır. Ancak ilacın yüksek kan düzeylerinde aPTZ'nin yanlış sonuçlar verebileceği akılda tutulmalıdır. Rivaroksaban kullanan hastalarda kullanılacak koagülasyon testi protrombin zamanıdır. Gerek rivaroksaban, gerekse apiksaban monitörizasyonu için kullanılacak bir diğer test ise faktör Xa düzeyinin belirlenmesidir.

YOAK'ların kullanımı sırasında kanama yönetimi:

Yeni oral antikoagülan ilaç kullanımı sırasında gelişen kanama durumunda, ilaç etkilerini antagonize etmek amacıyla kullanılacak antidot ilaç bulunmamaktadır. Kanama durumunda plazma tedavisi, ortamda faktör eksikliği olmaması ve hasta kanında trombin veya faktör Xa inhibitörü varlığı nedeniyle etkisiz kalmaktadır. Dabigatran kanamalarında kryopresipitat, apiksaban ve rivaroksaban kanamalarında ise protrombin konsantrelerinin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak şimdiye kadar faydalı olabileceği gösterilmiş tek acil yaklaşım dabigatran kanamalarında aktif kömür kullanımı ve takiben hemodiyaliz ile dabigatranın vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Günümüzde yeni nesil oral antikoagülanlar ile ilişkili major kanamalarda kullanılacak bir antidot olmaması nedeniyle, klinisyenler açısından en önemli nokta hastalarda yeni nesil ajanlar için doz seçiminin uygun olarak yapılmasıdır.

ESC önerileri:


İlk olarak hemodinamik durumu kontrol et, böbrek fonksiyon testleri ile bazal koagülasyon testlerini iste	
Minör kanama	Bir sonraki dozu atla ya da tedaviye ara ver
Orta – ciddi kanama	Destekleyici/semptomatik tedavi başla, mekanik kompresyon uygula, sıvı replasmanı ve kan transfüzyonu sağla, eğer dabigatran dozu yeni alınmış ise aktif kömür kullanımı açısından değerlendir.
Çok ciddi kanama	Aktive rekombinan FVII veya protrombin konsantresi başla. Dabigatran kullanan hastalarda aktif kömür ve hemodiyaliz uygula.

Peri-prosedürel Yaklaşım:

Üzerinde durulması gereken bir başka nokta da, perioperatif dönemde YOAK ilaç tedavisine ne zaman ara verileceği konusudur. Burada unutulmaması gereken ve belirleyici olan nokta hastanın böbrek işlev kapasitesidir.

Post-operatif dönemde kanama kontrolü sağlandıktan sonra en erken dönemde YOAK ilaç tedavisinin yeniden başlanması önerilmektedir.

yeniden başladığında 2 saat içinde terapötik etkinlik göstermesinden dolayı perioperatif dönemde intravenöz heparin ya da subkutan DMAH ile köprüleme tedavisi gerekmemektedir.

 En az 7 gün önce ölçülen kreatinin klirensinin düzeyine göre karar verilmesi önerilmektedir.

Etkilerinin hızlı sonlanması ve

YOAK ilaç kullanan hastalarda pre-operatif yaklaşım

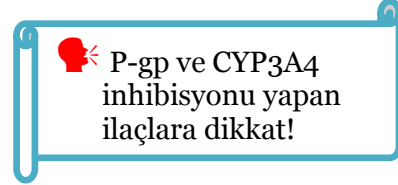
	Standart kanama riski	Yüksek kanama riski
Dabigatran		
KrKl \geq 50 ml/dk	1-2 gün önce kes	2-4 gün önce kes
KrKl <50 ml/dk	3-5 gün önce kes	>5 gün önce kes
Rivaroksaban		
KrKl >30 ml/dk	24 saat önce kes	48 saat önce kes
KrKl <30 ml/dk	48 saat önce kes	72 saat önce kes
Apiksaban		
Serum Kr < 1.5 mg/dl	24 saat önce kes	48 saat önce kes
Serum Kr > 1.5 mg/dl	48 saat önce kes	72 saat önce kes

İlaç etkileşimleri:

YOAK ilaçların etkileşim gösterdiği ilaçlar bilinmeli ve hastaya bu ilaçlar reçete edilirken kullandığı diğer ilaçlar dikkatlice sorgulanmalıdır.

Dabigatran'ın içeriğindeki tartarik asid nedeniyle emilimi için asidik bir ortam gerekmektedir. Antiasitler ve H₂ reseptör antagonistleri dabigatran'ın emilimini etkilemezken, bir proton pompa inhibitörü olan pantoprazol asidik ortam oluşumunu engelleyerek dabigatranın emiliminin azalmasına yol açar.

Amiodaron, verapamil, kinidin, ketokanozol gibi P-gp (permeability glycoprotein) inhibisyonu yapan ilaçlar kullanan hastalarda dabigatran tercih edilmemeli ya da düşük dozda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Öte yandan P-gp indüksiyonu yapan eş zamanlı rifampisin kullanımında ilacın terapötik etkinliğinin azalabileceği akılda tutulmalıdır. CYP3A4 inhibisyonu yapan ketokanozol, klaritromisin, ritonavir ve diğer proteaz inhibitörleri kullanan hastalarda rivaroksaban ve apiksaban kan düzeyi ve etkinliği artacağı için dikkatli olunmalıdır.



Kaynaklar:

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31:2369-429.
2. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2008;133:546-592.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. Arch Intern Med. 1987;147:1561-4.
4. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med. 1999;131:492-501.
5. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370:493-503.
6. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:1903-12.
7. Connolly SJ, Eikelboom J, O'Donnell M, Pogue J, Yusuf S. Challenges of establishing new antithrombotic therapies in atrial fibrillation. Circulation 2007;116:449-455.
8. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. Chest 2006;129:1155-1166.
9. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. Clin Pharmacokinet 2009;48:1-22.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
11. Cabral KP, Ansell J, Hylek EM. Future directions of stroke prevention in atrial fibrillation: the potential impact of novel anticoagulants and stroke risk stratification. J Thromb Haemost 2011;9:441-9.

12. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363–72.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883– 891.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
15. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
16. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet neurology* 2012;11:225-31
17. Xarelto [prescribing information]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2011.
18. Pfizer. FDA accepts Eliquis® (apixaban) new drug application for review for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Nov. 29,2011.
19. Xu B, Whitbourn R. Novel anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation. *Heart Lung Circ*. 2012;21:463-7.
20. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669-76.
21. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:584-89.
22. Tran H, Joseph J, Young L, McRae S, Curnow J, Nandurkar H, et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Intern Med J*. 2014;44:525-36.
23. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116–1127.
24. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012;107:838–847.
25. Harenberg J, Erdle S, Marx S, Kramer R. Determination of rivaroxaban in human plasma samples. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:178–84.
26. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2013;110:283–94.
27. Baş DF, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Yeni antikoagulanlar perspektifinde atriyal fibrilasyon ve inme. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases* 2013;19: 35-45.
28. Hankey GJ. Anticoagulant therapy for patients with ischaemic stroke. *Nature reviews. Neurology* 2012;8:319-28.
29. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American

College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). CHEST. 2012;141:e326S-e350S.

30. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American Colelge of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th edition). CHEST. 2012;141:e44S-e88S
31. Pradaxa [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2012.
32. Xarelto [package insert]. Gurabo, PR: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2012.
33. Eliquis [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Meyers Squibb, Inc; 2012 Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. Journal of thrombosis and thrombolysis 2010;29:182-91.
34. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. Int J Clin Pract 2010;64:956-67.
35. Tran H, Joseph J, Young L, McRae S, Curnow J, Nandurkar H, et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. Intern Med J. 2014;44:525-36.