



YENİ ORAL ANTİKOAGÜLANLARIN GÜNLÜK PRATİKTE KULLANIMI: KLİNİK SENARYOLAR

Dr. Bülent ÖZİN
Başkent Üniversitesi, ANKARA

Yeni Oral Antikoagülanlar

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Etki	Direkt trombin inhibitörü	Aktive Faktör Xa inhibitörü	Aktive Faktör Xa inhibitörü	Aktive Faktör Xa inhibitörü
Doz	2*150 mg 2*110 mg	1*20 mg 1*15 mg	2*5mg 2*2.5 mg	2*30 mg 2*60 mg
Faz 3 çalışma	RELY	ROCKET-AF	AVERROES AROSTOTLE	ENGAGE AF TIMI 48

Connolly et al, N Engl J Med 2009; 361:1139-51
Granger et al, N Engl J Med 2011; 365:981-92 Connolly et al, N Engl J Med 2011; 364:806-17
Ruff et al, Am Heart J 2010; 160:635-41
Patel et al, N Engl J Med 2011;365:883-91

OLGU

- 67 yaşında kadın hasta 7 yıldır bilinen hipertansiyonu var ve ACEİ/diüretik kombinasyonu ile tedavi ediliyor
- Son zamanlarda başlayan çarpıntı atakları
- Bu ataklar sırasında çekilen EKG'de atriyal fibrilasyon saptanıyor.
- Böbrek fonksiyonları normal
- Oral antikoagülasyon için uygun bir aday mıdır?
- Eğer uygunsa hangi oral antikoagülan grubu tercih edilmeli?

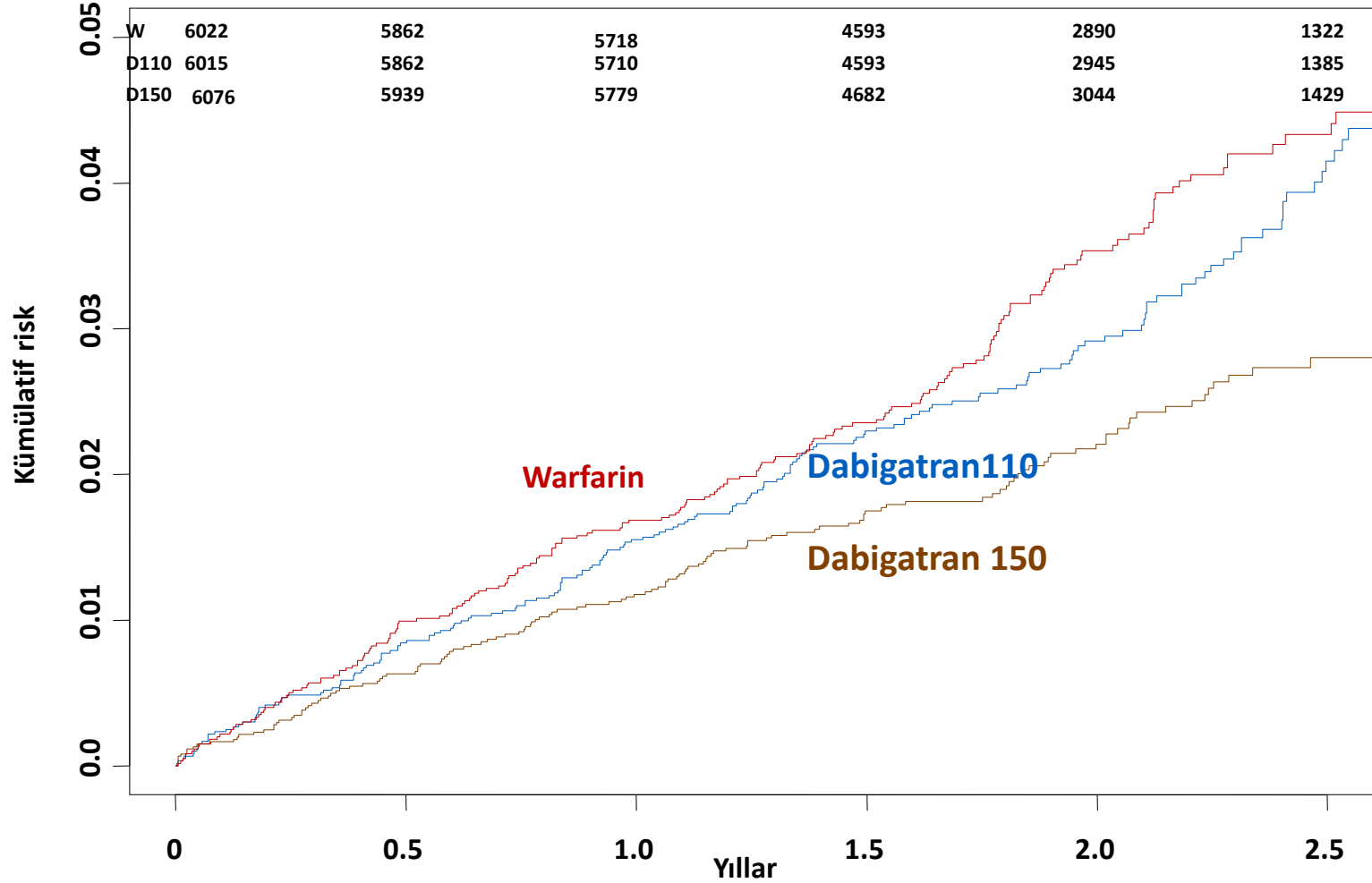
CHA₂DS₂-VASc Skorlaması

Atriyal fibrilasyonda inme riski skorlaması

Kesin risk faktörleri	Kombinasyon risk faktörleri	
Geçirilmiş inme, GiA ya da embolizm	Kalp yetersizliği ya da orta – ağır sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu[LV EF ≤40%]	Kadın cinsiyet
Yaş ≥ 75 y	Hipertansiyon	Yaş 65-74
	Diabetes mellitus	Vasküler hastalık

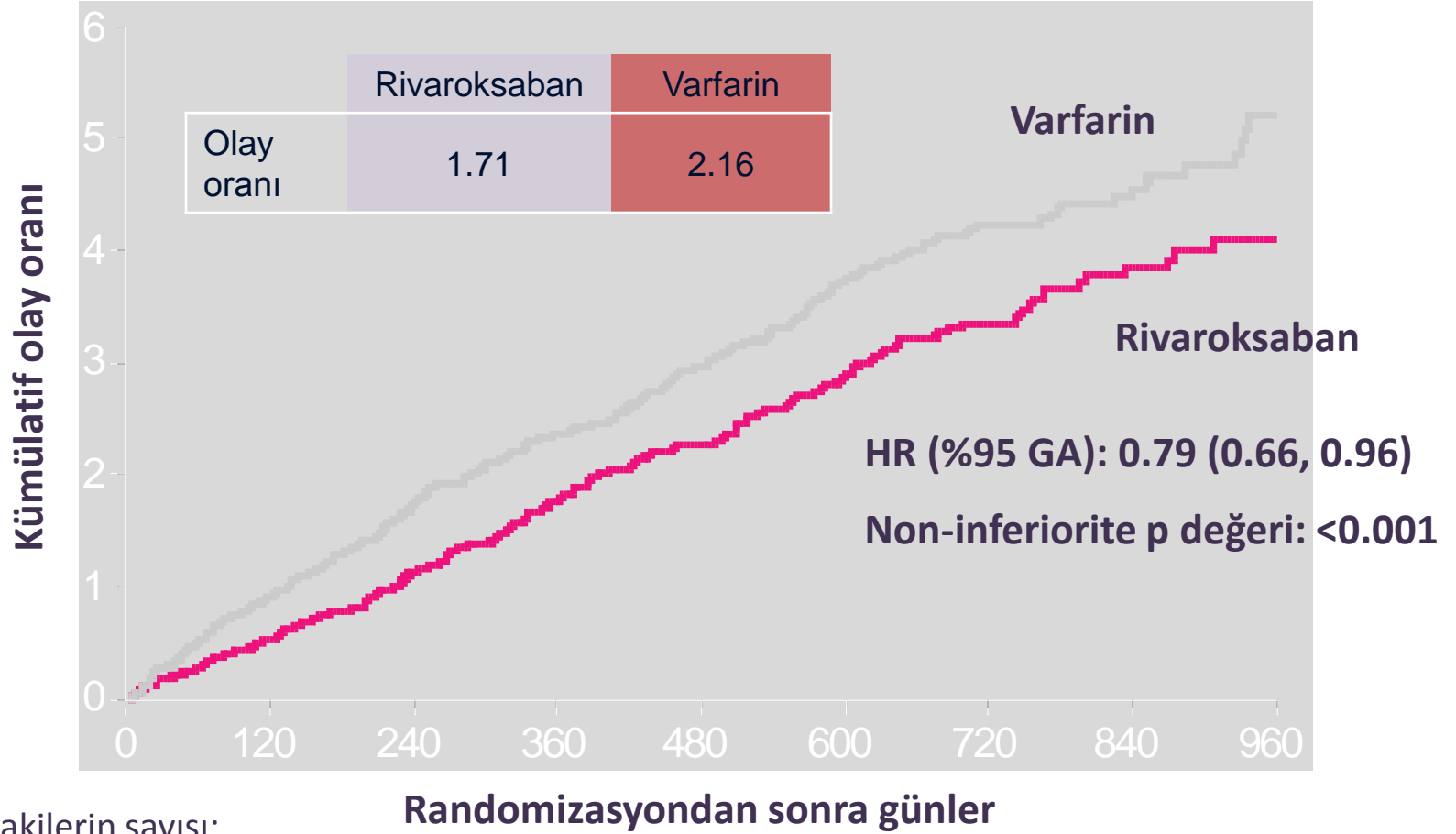
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Score
<u>C</u> ongestive heart failure/ LV dysfunction	1
<u>H</u> ypertension	1
<u>A</u> ge≥75	2
<u>D</u> iabetes mellitus	1
<u>S</u> troke/TIA/TE	2
<u>V</u> ascular disease [prior MI, PAD, or aortic plaque]	1
<u>A</u> ge 65-74	1
<u>S</u> ex <u>c</u> ategory [Female]	1

İnme / sistemik emboli



Primer etkinlik sonlanım noktası

İnme ve MSS dışı embolizm

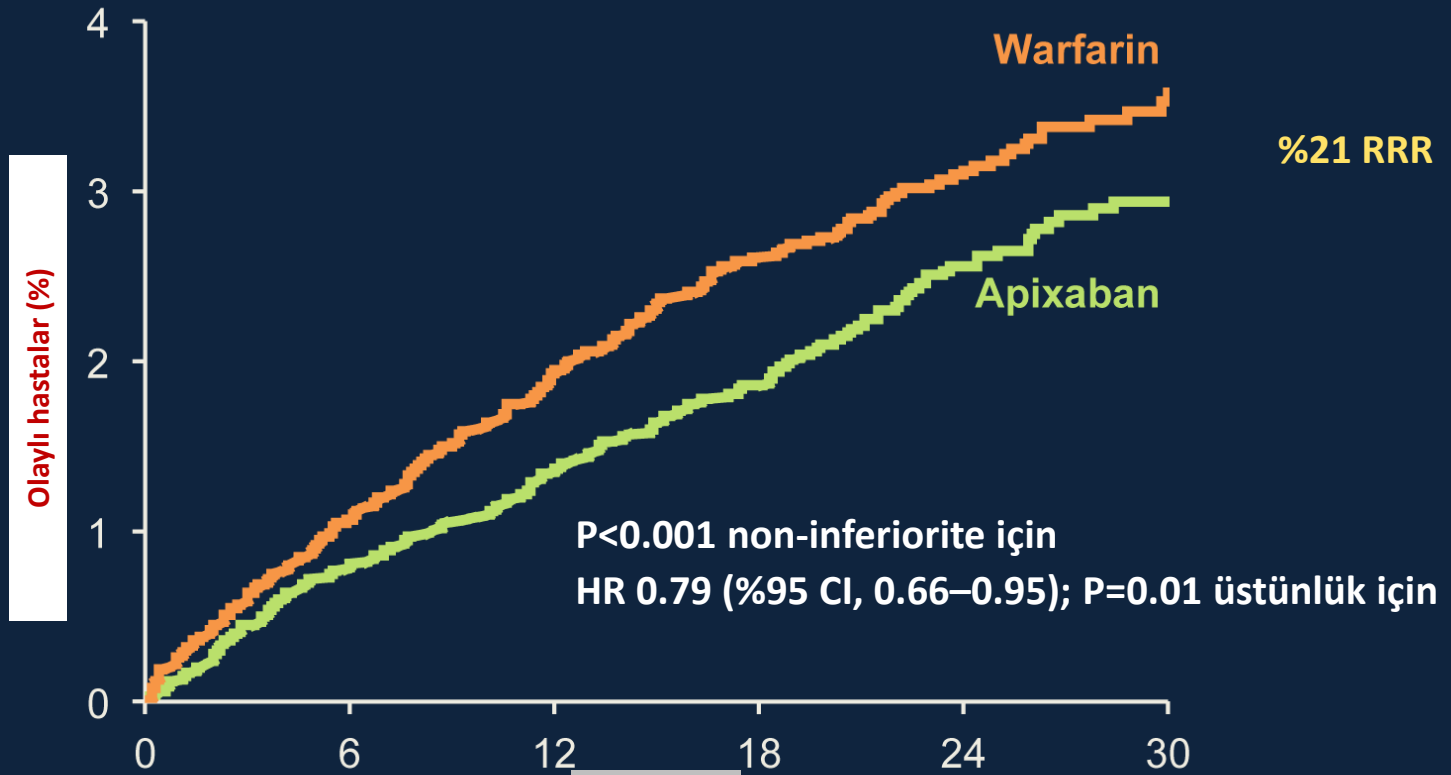


Risk altındakilerin sayısı:

Rivaroksaban	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496	634
Varfarin	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538	655

Olay oranları 100 hasta yılına aittir. Protokole uyumlu tedavi popülasyonu

Primer etkililik sonlanımı: İNME veya sistemik embolizm



Riskli sayı

Apiksaban

9120

8726

8440

6051

3464

1754

Warfarin

9081

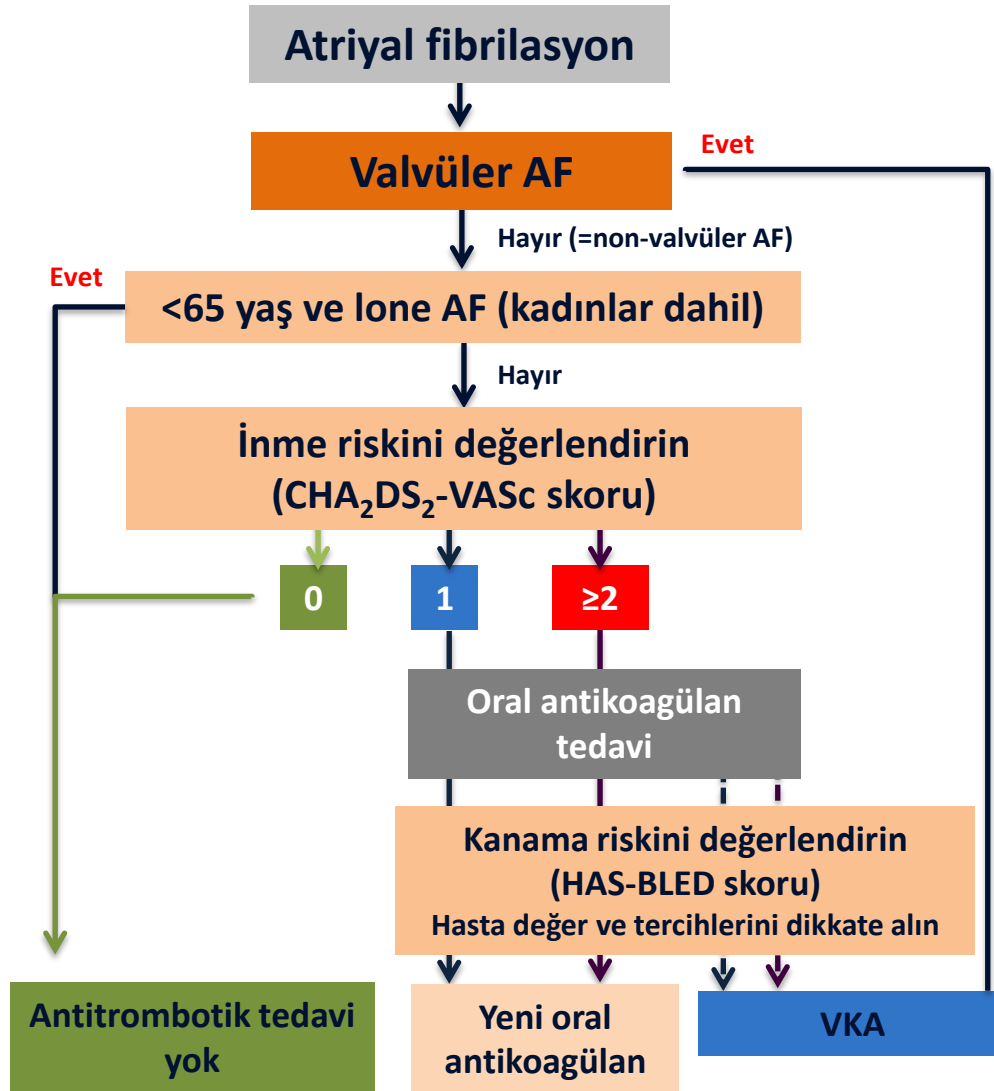
8620

8301

5972

3405

1768



Oral antikoagulan almayı reddeden veya kanamayla ilişkili olmayan nedenlerden ötürü tolere edemeyen ya da Oak veya antitrombotik tedavi kontrendikasyonu bulunan, sol atriyal apendiks tıkanması-kapanması veya eksizyonu olan hastalara ASA ve klopidoğrel ile antitrombotik tedavi veya – daha az etkili olan – yalnızca ASA verilmesi düşünülmelidir.

Renk CHA₂DS₂-VASc yeşil:0, mavi: 1, kırmızı≥2. Düz çizgi: en iyi seçenek; kesintili çizgi: alternatif seçenek

OLGU

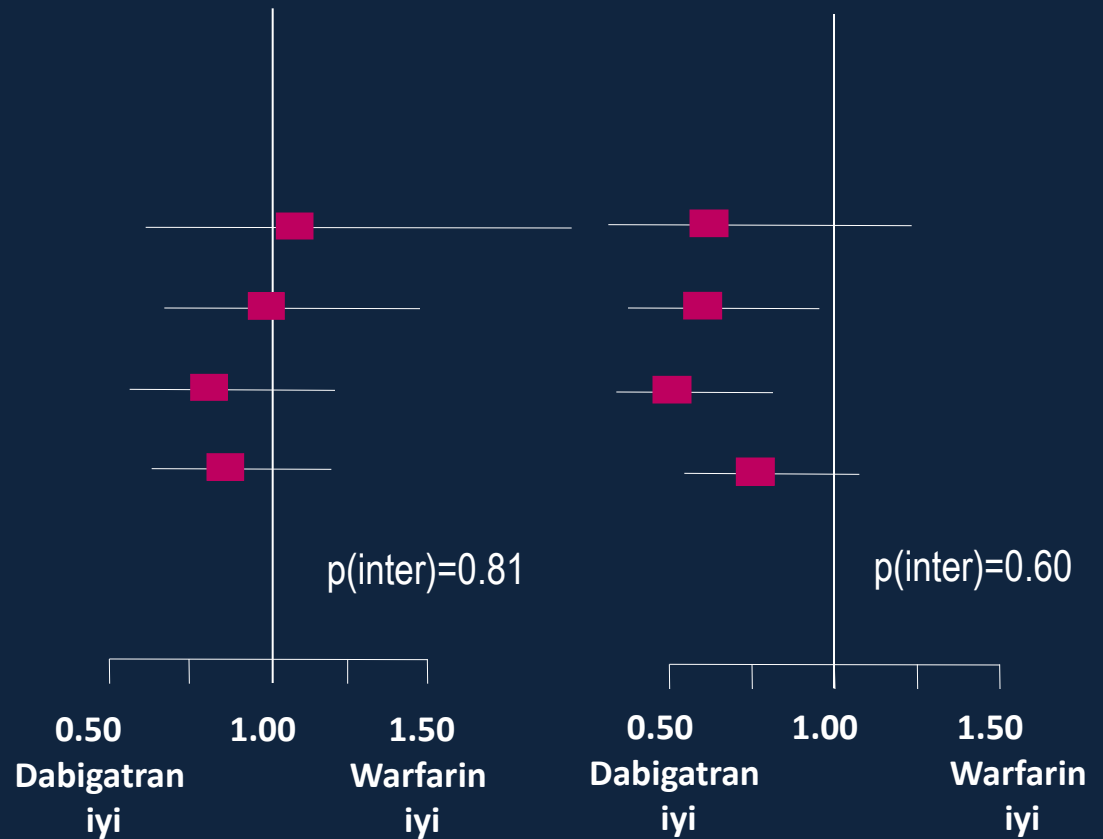
- 76 yaşında erkek hasta
- Hipertansiyon ve Diabetes Mellitus tanılarıyla izleniyor.
- 2 yıl önce hemorajik inme geçirmiş
- Kalıcı atriyal fibrilasyonu var. Beta blokerle hız kontrolü sağlanmış
- Warfarin kullanıyor ve TTR %~50
- Yeni oral antikoagülanları teklif edelim mi, yoksa warfarine devam edelim mi?

İnme ve sistemik emboli

D110 BID vs. warfarin

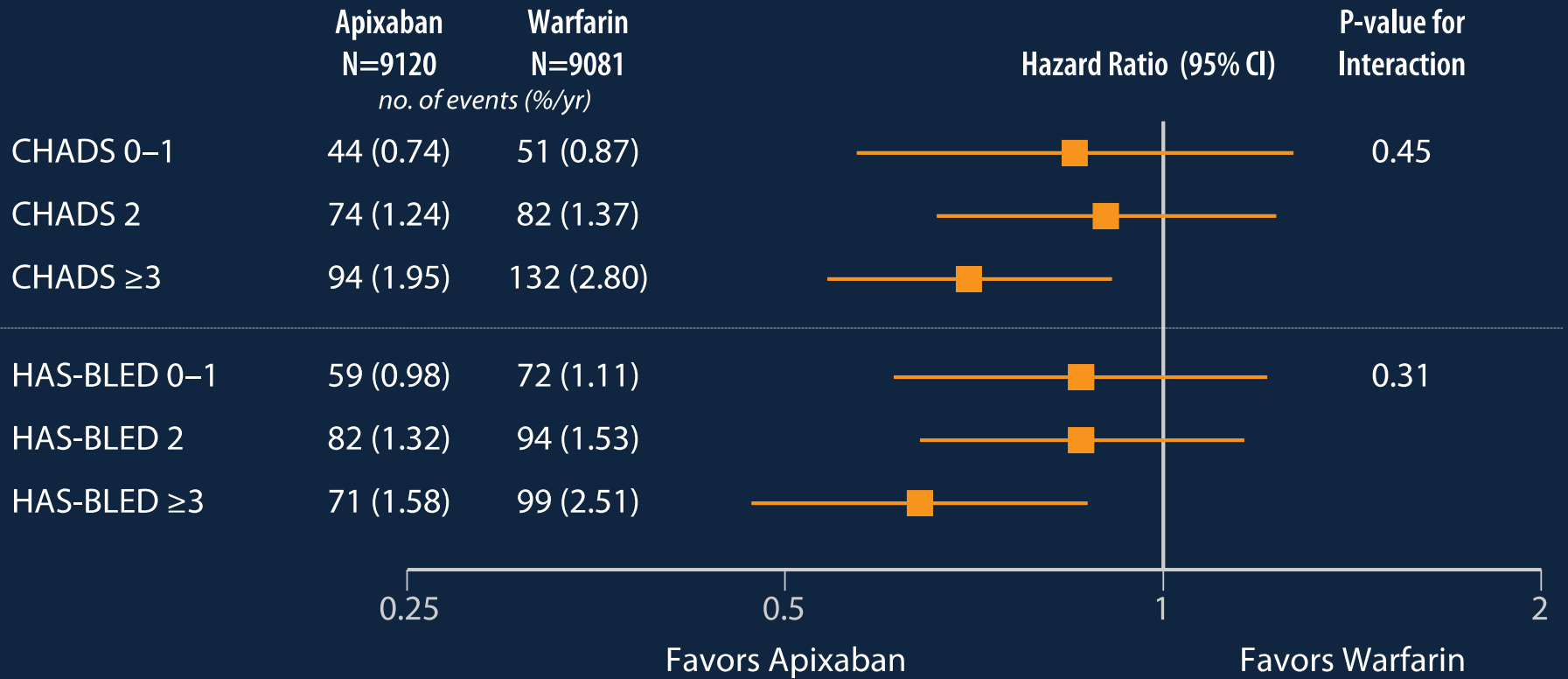
D150 BID vs. warfarin

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Yıllık hız, %		
	D110	D150	Warfarin
≤2	0.9	0.5	0.8
3	1.3	0.8	1.4
4	1.6	1.0	2.0
5-9	2.4	2.1	2.8



	Rivaroxaban (N=7081)	Warfarin (N=7090)
CHADS ₂ Score (ortalama)	3.48	3.46
2 (%)	13	13
3 (%)	43	44
4 (%)	29	28
5 (%)	13	12
6 (%)	2	2
VKA kullanımı (%)	62	63
KKY (%)	63	62
Hipertansiyon (%)	90	91
Diabetes Mellitus (%)	40	39
İnme / SE (%)	55	55
Mİ(%)	17	18

İNME SİSTEMİK EMBOLİ



KANAMA

	D 110mg	D 150mg	warfarin	D 110mg vs. Warfarin		D 150mg vs. Warfarin	
	Yıllık hız	Yıllık hız	Yıllık hız	RR 95% CI	p	RR 95% CI	p
Total	14.6%	16.4%	18.2%	0.78 0.74-0.83	<0.001	0.91 0.86-0.97	0.002
Major	2.7 %	3.1 %	3.4 %	0.80 0.69-0.93	0.003	0.93 0.81-1.07	0.31
Hayatı tehdit eden	1.2 %	1.5 %	1.8 %	0.68 0.55-0.83	<0.001	0.81 0.66-0.99	0.04
Majör GI	1.1 %	1.5 %	1.0 %	1.10 0.86-1.41	0.43	1.50 1.19-1.89	<0.001

İNTRAKRANİYAL KANAMA

D110 BID vs. warfarin

D150 BID vs. warfarin

CHA₂DS₂-VASc

Yıllık hız, %

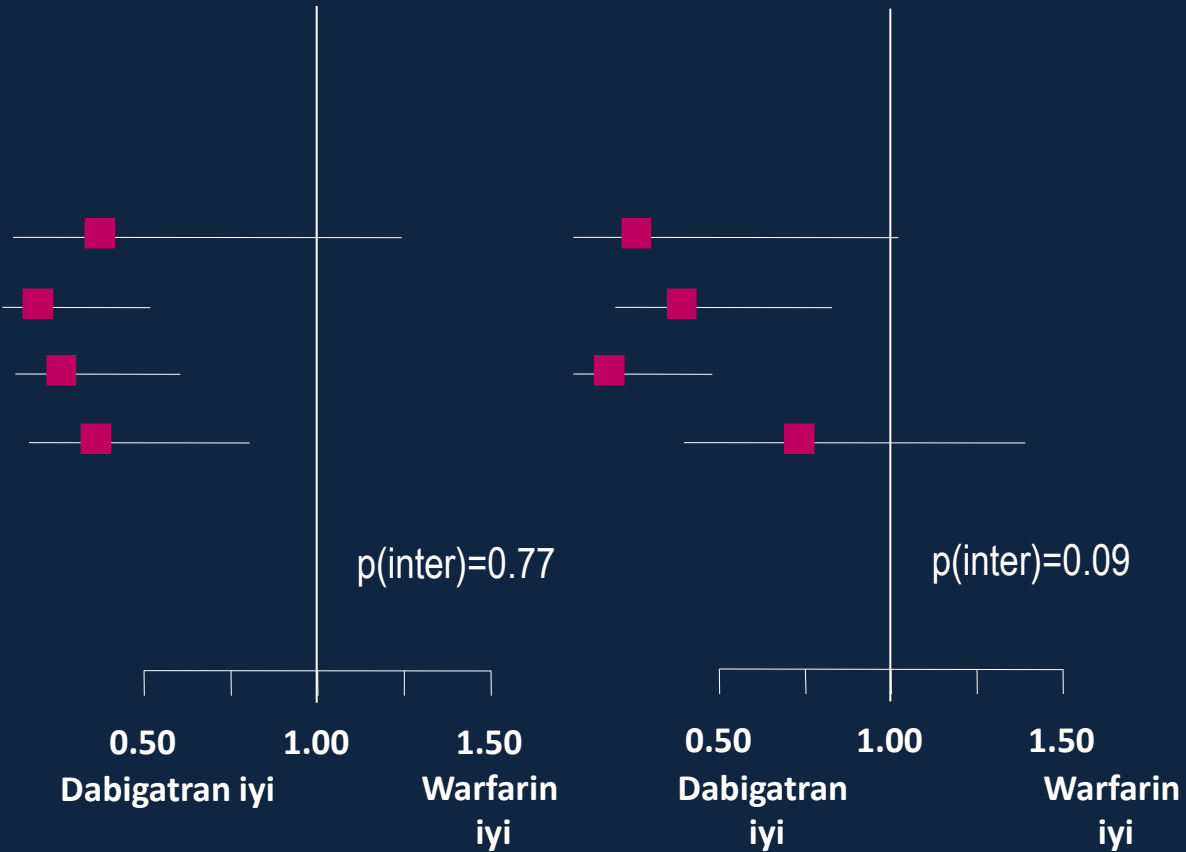
D110 D150 Warfarin

≤2 0.15 0.11 0.38

3 0.16 0.32 0.76

4 0.29 0.21 1.04

5-9 0.32 0.63 0.84



Rivaroxaban

Warfarin

Olay hızı

Olay hızı

HR
(95% CI)

P-
value

Klinik olarak önemli
kanamalar

14.91

14.52

1.03 (0.96, 1.11)

0.442

Majör

3.60

3.45

1.04 (0.90, 1.20)

0.576

Non-majör

11.80

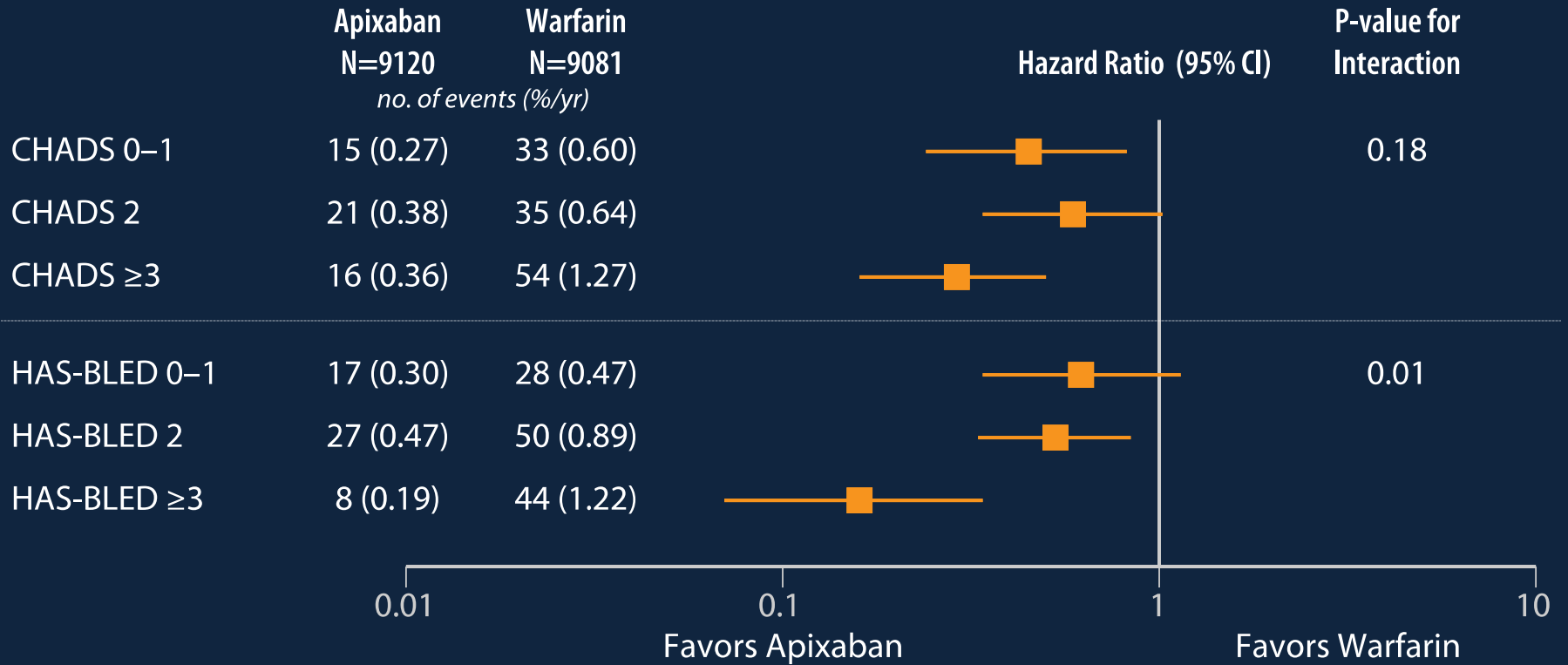
11.37

1.04 (0.96, 1.13)

0.345

	Rivaroxaban	Warfarin		
	Olay hızı	Olay hızı	HR (95% CI)	P- value
Majör	3.60	3.45	1.04 (0.90, 1.20)	0.576
≥2 g/dL Hgb düşme	2.77	2.26	1.22 (1.03, 1.44)	0.019
Transfüzyon (> 2 ünite)	1.65	1.32	1.25 (1.01, 1.55)	0.044
Kritik organ kanaması	0.82	1.18	0.69 (0.53, 0.91)	0.007
Ölüme yolaçan kanama	0.24	0.48	0.50 (0.31, 0.79)	0.003
Intrakraniyal kanama	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47, 0.94)	0.019
Intraparankimal	37 (0.33)	56 (0.49)	0.67 (0.44, 1.02)	0.060
Intraventriküler	2 (0.02)	4 (0.04)		
Subdural	14 (0.13)	27 (0.27)	0.53 (0.28, 1.00)	0.051
Subaraknoid	4 (0.04)	1 (0.01)		

İNTRAKRANİYAL KANAMA



YOAK ajanların antikoagölan etkileri nasıl ölçölür?

Bu ilaçlarla rutin antikoagölasyon izlemi önerilmemektedir ancak bazı acil durumlarda ilaç etkinliđinin kantitatif analizi gerekebilir

- Ciddi kanama ve trombotik olaylar
- Acil cerrahi
- Karaciğer ya da böbrek yetersizliği
- Potansiyel ilaç etkileşimi
- Yüksek doz alım şüphesi

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Plazma tepe	2 saat	2-4 saat	1-4 saat	1-2 saat
Plazma vadi	12-24 saat	16-24 saat	12-24 saat	12-24 saat
PT	kullanılmaz	Uzamıştır: artmış kanama riskini gösterebilir ancak lokal kalibrasyon gereklidir	kullanılmaz	Uzamıştır ancak kanama riski ile ilişkisi bilinmemektedir
INR	kullanılmaz	kullanılmaz	kullanılmaz	kullanılmaz
aPTT	Vadi saatlerinde >2x ÜL artmış kanama riskini gösterebilir	kullanılmaz	kullanılmaz	Uzamıştır ancak kanama riski ile ilişkisi bilinmemektedir
dTT	Vadi saatlerinde >200ng/ml ≥ 65s: artmış kanama riskini gösterebilir	kullanılmaz	kullanılmaz	kullanılmaz
Anti-FXa ölçümü	Uygulanmaz	Kanama ya da tromboz için düzey sınırları bilinmiyor	veri yok	Kanama ya da tromboz için düzey sınırları bilinmiyor
Ecarin clotting time	Vadi saatlerinde >2x ÜL artmış kanama riskini gösterebilir	etkilenmez, kullanılmaz	etkilenmez, kullanılmaz	etkilenmez, kullanılmaz

YOAK ajanların metabolizması

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Biyoyararlanım	3-7%	66% (w/o food) ~100% with food	50%	62%
Ön ilaç	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Klerens: Non renal/renal abzorbe edilen doz (normal böbrek fonksiyonları)	20%/80%	65%/35%	73%/27%	50%/50%
KC metabolizması: CYP3A4	no	Evet	Evet	dkimal
Yemek ile emilim	Etkisi yok	+%39	Etkisi yok	+%6-22
Yemekle alınmalı mı?	Hayır	Kesinlikle	Hayır	Bir öneri yok
H2B/PPI ile absorbsiyon	Plazma düzeyinde 12 to 30% azalma	Etkisi yok	Etkisi yok	Etkisi yok
Eliminasyon yarı ömrü	12-17 s	5-9 s (genç)/11-13 s (yaşlı)	12 s	9-11 s

OLGU

- 76 yaşında erkek hasta
- Diabetes Mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, romatoid artrit ve ülseratif kolit tanılarıyla izleniyor.
- Yeni gelişen asemptomatik paroksizmal atriyal fibrilasyonu var
- Ataklar sırasında hız beta blokerlerle kontrol altında
- Oral antikoagölan olarak hangi grup ilacı önerelim

İlaç etkileşimleri

		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp/ CYP3A4	+%18		etki yok	etki yok
Digoxin	P-gp	etki yok		etki yok	etki yok
Verapamil	P-gp/ CYP3A4	+%12–180		+ 53% (slow release)	
Diltiazem	P-gp/ CYP3A4	etki yok	+40%		
Quinidine	P-gp	+%50		+80%	+50%
Amiodarone	P-gp	+%12–60		etki yok	
Dronedarone	P-gp/CYP3A4	+%70–100			
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole;	P-gp ve CYP3A4	+%140–150	+100%		up to +160%

Kırmızı – kontrendike, turuncu – doz azaltılmalı , sarı – başka bir sarı faktör varsa doz azaltılmalı, taralı alan – veri yok, öneri farmakokinetik değerlendirmelere göre yapılmıştır

İlaç etkileşimleri

	Interaction	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fluconazole	CYP3A4	veri yok	veri yok	veri yok	+%42
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp	veri yok	veri yok	veri yok	+%50
Clarithromycin; erythromycin	P-gp/ CYP3A4	+%15–20	veri yok	veri yok	+%30–54
HIV proteaz inhibitörleri	P-gp / CYP3A4	veri yok	kuvvetli artış	veri yok	up to +%153
Rifampicin; St John's wort; carbamezepine; phenytoin; phenobarbital	P-gp and BCRP/ CYP3A4/CYP2J 2	-%66	-%54	-%35	-%50
Antiasitler	GI emilim	-%12-30	veri yok	etki yok	etki yok

Kırmızı – kontrendike, turuncu – doz azaltılmalı , sarı – başka bir sarı faktör varsa doz azaltılmalı, taralı alan – veri yok, öneri farmakokinetik değerlendirmelere göre yapılmıştır

Antikoagülanlararası geçiş

VKA → YOAK	INR <2.0: hemen INR 2.0–2.5: hemen ya da bir sonraki gün INR >2.5: INR'nin 2.5'in altına ineceği zamanı hesaplamaya çalış
Parenteral antikoagülanlar → YOAK: IV anfraksiyone heparin (UFH) Düşük molekül ağırlıklı heparin	UFH kesilir kesilmez başla ($t_{1/2}=2s$). Bir sonraki doz zamanında başla
YOAK → VKA	INR uygun düzeye gelinceye kadar birlikte kullan YOAK kullanılma saatinden hemen önce INR ölçümü YOAK son dozundan 24 saat sonra tekrar kontrol Sık aralıklı INR izlemi
YOAK → parenteral antikoagülan	YOAK bir sonraki dozun zamanı geldiğinde başla
YOAK → YOAK	Bir sonraki dozun zamanı geldiğinde yeni ilacı başla
Aspirin veya klodiprogel → YOAK	Hemen

Kanama yönetimi

Hayati tehlike yaratmayan

Dabigatran	FXa inhibitors
<p>Hastanın kullanım şeklini, dozunu ve son doz alım saatini belirleyin</p> <p>Hemostazın normale geleceği zamanı hesaplayın</p> <p>Normal böbrek fonksiyonları: ± 24 s</p> <p>CrCl 50-80 ml/dk: 24-36 s</p> <p>CrCl 30-50 ml/dk: 36-48 s</p> <p>CrCl <30 ml/dk: ≥ 48 s</p> <p>Diürez sağlayın</p> <p>Lokal hemostatik önlemler</p> <p>Sıvı replasmanı (gerekirse kolloid)</p>	<p>Hastanın kullanım şeklini, dozunu ve son doz alım saatini belirleyin</p> <p>Hemostazın normalizasyonu ± 24 s</p> <p>Lokal hemostatik önlemler</p> <p>Sıvı replasmanı (gerekirse kolloid)</p>

Kanama yönetimi

Hayati tehlike yaratmayan

Dabigatran	FXa inhibitors
<p>Gerekirse eritrosit suspansiyonu</p> <p>Trombositopeni varsa ($\leq 60 \times 10^9 /L$ ya da trombopati) trombosit Tx</p> <p>Taze donmuş plazma (Etkinin geriye döndürülmesi amaçlı değil, plazma ekspansiyonu için)</p> <p>Tranexamik asit düşünülebilir</p> <p>Özel durumlarda desmopressin düşünülebilir</p> <p>Diyaliz düşünülebilir</p>	<p>Gerekirse eritrosit suspansiyonu</p> <p>Trombositopeni varsa ($\leq 60 \times 10^9 /L$ ya da trombopati) trombosit Tx</p> <p>Taze donmuş plazma (Etkinin geriye döndürülmesi amaçlı değil, plazma ekspansiyonu için)</p> <p>Tranexamik asit düşünülebilir</p> <p>Özel durumlarda desmopressin düşünülebilir</p>

Kanama yönetimi

Hayati tehlike yaratan

Dabigatran	FXa inhibitors
<p>Protrombin kompleks konsantresi (PCC) 25 U/kg (bir ya da iki kez tekrarlanabilir ancak bu konuda veri yok)</p> <p>Aktive PCC 50IE/kg; max 200 IE/gün: PCC'den daha üstün olduğuna ilişkin veri yok</p> <p>Aktive faktör VII (rFVIIa; 90µg/kg); ek bir yarar sağladığına ilişkin kanıt yok ve pahalı</p>	<p>Protrombin kompleks konsantresi (PCC) 25 U/kg (bir ya da iki kez tekrarlanabilir ancak bu konuda veri yok)</p> <p>Aktive PCC 50IE/kg; max 200 IE/gün: PCC'den daha üstün olduğuna ilişkin veri yok</p> <p>Aktive faktör VII (rFVIIa; 90µg/kg); ek bir yarar sağladığına ilişkin kanıt yok ve pahalı</p>

Kofakt 250U/10 ml

Kaskadil 250 U/10 ml

Cerrahi girişim öncesi hazırlık

Antikoagülanların kesilmesini gerektirmeyen işlemler

İşlemi ilacın vadi düzeyinde yapın. Daha sonra 6-12 saat sonra ilacı yeniden başlayın (1 doz atlaması)

- Dental girişimler
 - 1 – 3 diş çekimi
 - Paradontal cerrahi
 - Abse drenajı
 - İmplant yerleştirilmesi
- Oftalmoloji
 - Katarakt ya da glukom girişimi
- Cerrahi işlem olmadan endoskopi
- Yüzeysel cerrahi (abse insizyonu, küçük dermatolojik insizyonlar)

Cerrahi girişim öncesi hazırlık

Düşük risk

- Endoskopi ve biyopsi
- Prostat ya da mesane biyopsisi
- Supraventriküler taşikardiler için elektrofizyolojik çalışma – radyofrekans ablasyon (tekli transseptal ponksiyonlu işlemler dahil)
- Koroner anjiyografi
- Kalıcı kalp pili ya da ICD implantasyonu (kompleks anatomi – konjenital kalp hastalıkları hariç)

Yüksek risk

- Kompleks sol ablasyonlar (AF ablasyonu, VT ablasyonu)
- Spinal ya da epidural anestezi, lomber tanısal işlemler
- Torasik cerrahi
- Abdodkal cerrahi
- Majör ortopedik cerrahi
- Karaciğer biyopsisi
- TUR
- Böbrek biyopsisi

Cerrahi girişim öncesi hazırlık

Elektif cerrahi girişimden önceki son doz

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban		Rivaroxaban	
	Eğer önemli bir kanama riski yoksa ve/veya lokal hemostaz kolaylıkla yapılabilecekse işlemi ilacın vadi düzeyinde yapabilirsiniz (Son dozdan 12 – 24 saat sonra)							
	Düşük risk	Yüksek risk	Düşük risk	Yüksek risk	Düşük risk	Yüksek risk	Düşük risk	Yüksek risk
CrCl ≥80 ml/dk	≥24s	≥48s	≥24s	≥48s	henüz veri yok	henüz veri yok	≥24s	≥48s
CrCl 50–80 ml/dk	≥36h	≥72s	≥24s	≥48s	henüz veri yok	henüz veri yok	≥24s	≥48s
CrCl 30–50 ml/dk	≥48s	≥96s	≥24s	≥48s	henüz veri yok	henüz veri yok	≥24s	≥48s
CrCl 15–30 ml/dk	endike değil	endike değil	≥36h	≥48s	henüz veri yok	henüz veri yok	≥36h	≥48s
CrCl <15 ml/dk	kullanım uygun değil							

AF nedeniyle YOAK kullanan hastalarda akut koroner sendrom yönetimi

- YOAK'ları hasta başvurduğunda geçici olarak kesin
- Çok yüksek kanama riski yoksa dual antiplatelet tedavi hemen başlanmalıdır
- Düşük doz aspirin (150-300 mg yükleme, 75-100 mg idame) tercihan bir ADP reseptör inhibitörü ile birlikte (tikagrelor, prasugrel ya da klopidoğrel)
- Parenteral antikoagölasyon başla (tercihan fondaparinux)

STEMI:

- Öncelikli olarak primer PCI (radyal) tercih edilmeli
- YOAK etkisi geçene kadar UFH ya da enoxaparinden kaçınılmalı

NSTE-ACS:

- Eğer acil bir durum yoksa YOAK etkisi geçene kadar koroner anjiyografi ertelenebilir
- İşlem sırasında antikoagölasyon (UFH ya da bivaluridin) yapılmalı

Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)

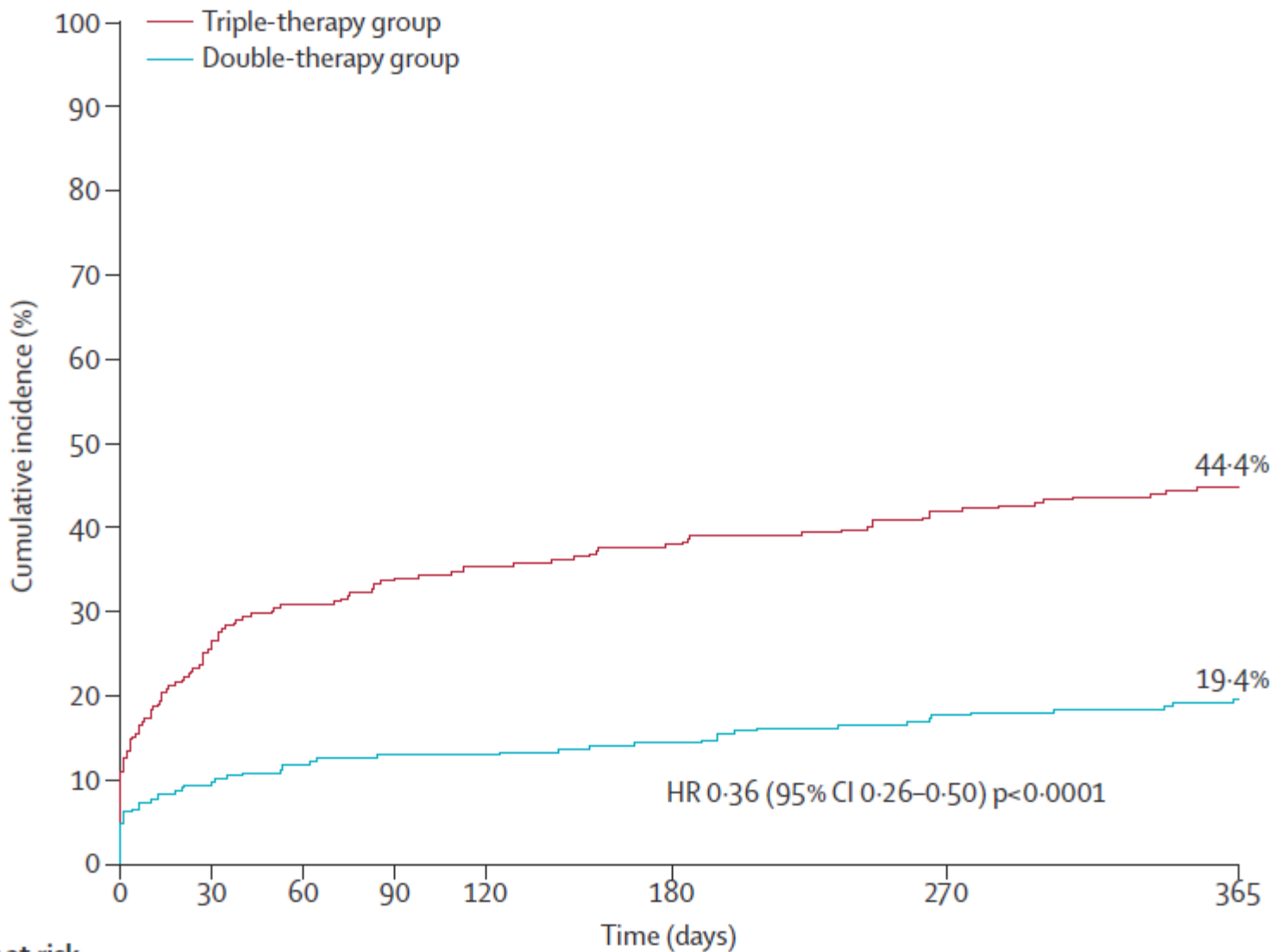
Table 2 Recommended antithrombotic strategies following coronary artery stenting in patients with atrial fibrillation at moderate-to-high thrombo-embolic risk (in whom oral anticoagulation therapy is required)

Haemorrhagic risk	Clinical setting	Stent implanted	Recommendations
Low or intermediate	Elective	Bare metal	1 month: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin \leq 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone
	Elective	Drug eluting	3 (-olimus group) to 6 (paclitaxel) months: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin \leq 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day) ^a Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone
	ACS	Bare metal/drug eluting	6 months: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin \leq 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day) ^a Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone
High	Elective	Bare metal ^b	2–4 weeks: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin \leq 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone
	ACS	Bare metal ^b	4 weeks: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin \leq 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day); mg/day) ^a Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone

INR, international normalized ratio; ACS, acute coronary syndrome.

^aCombination of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin \leq 100 mg/day may be considered as an alternative.

^bDrug-eluting stents should be avoided.



Number at risk

Triple therapy	284	210	194	186	181	173	159	140
Double therapy	279	253	244	241	241	236	226	208

AKS sonrası (>1 yıl) AF gelişen hastada antikoagülasyon

- Stabl KAH ve AF'si olan hastaların çoğunda sadece oral antikoagülan (antiagregan ilaç kullanmadan) yeterlidir
- YOAK ajanların VKA ile karşılaştırıldığında olan avantajlar muhtemelen bu durumda da devam etmektedir. YOAK ajanlar bu durumda da VKA göre daha etkili ve güvenilir bir alternatif olabilir¹
- YOAK'lar arasında bir tercih söz konusu değildir.
- Dabigatran kullanılacaksa düşük doz (2*110 mg) kullanılması ve ona düşük doz aspirin eklenmesi düşünülebilir.

1. Hohnloser et al, Circulation 2012;125:669-675;

2. Dans et al Circulation 2013;127:634-40