

ATRİYAL FİBRİLASYONDA YENİ ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Doç.Dr.Nihal AKAR BAYRAM

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.B.D.

3. Atrial Fibrilasyon Zirvesi

2014

Atrial Fibrilasyon Neden Önemli??

En sık karşılaştığımız klinik aritmi

Sıklığı yaşla birlikte artar, >80 yaş yaklaşık %10

Aritmi nedeni ile hospitalizasyonların en sık nedeni

AF İNMEYE YOLAÇAR !!

Atrial Fibrilasyon - İnme

- AF hastalarında yaklaşık 5 kat artmış inme riski
- Embolik SVO'ların 1/5'i AF'ye bağlı
- Sessiz ve paroksizmal AF'de risk diğerlerinden farksız
- AF'ye bağlı inme daha mortal
- AF'ye bağlı inmenin morbiditesi daha yüksek

KORUNMA ŞART!!

AF'de Tromboprofilaksi

Antiplatelet Ajanlar

ASA

Klopidogrel

Oral Antikoagülanlar

VKA

YOAK

F IIa inhibitörleri

- Dabigatran

F Xa inhibitörleri

- Rivaroksaban

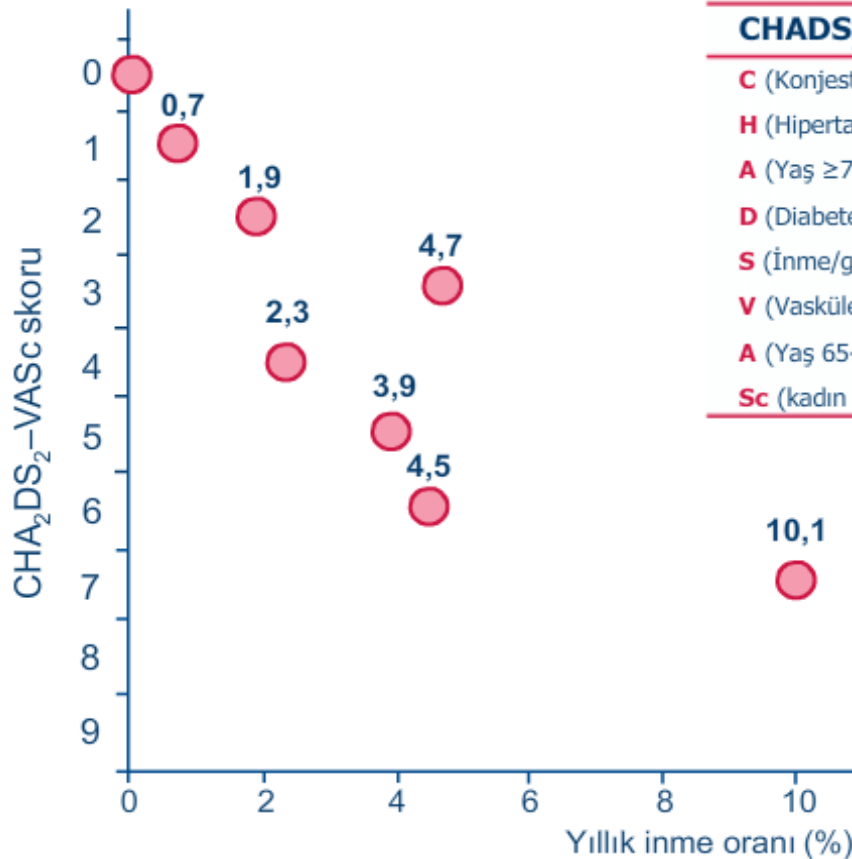
- Apiksaban

LAA OBLİTERASYONU

RİTM KONTROLÜ ??

AF'de Tromboprofilaksi

CHA₂DS₂-VASc inme riski deęerlendirmesi



CHADS ₂ -VASc kriterleri	Skor
C (Konjestif kalp yetersizliği)	1
H (Hipertansiyon)	1
A (Yaş ≥75)	2
D (Diabetes mellitus)	1
S (İnme/geçici iskemik atak/tromboembolizm)	2
V (Vasküler hastalık)	1
A (Yaş 65-74)	1
Sc (kadın cinsiyeti)	1

Skor	Yıllık inme riski%
0	0,84
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	14,2
8	100
9	100

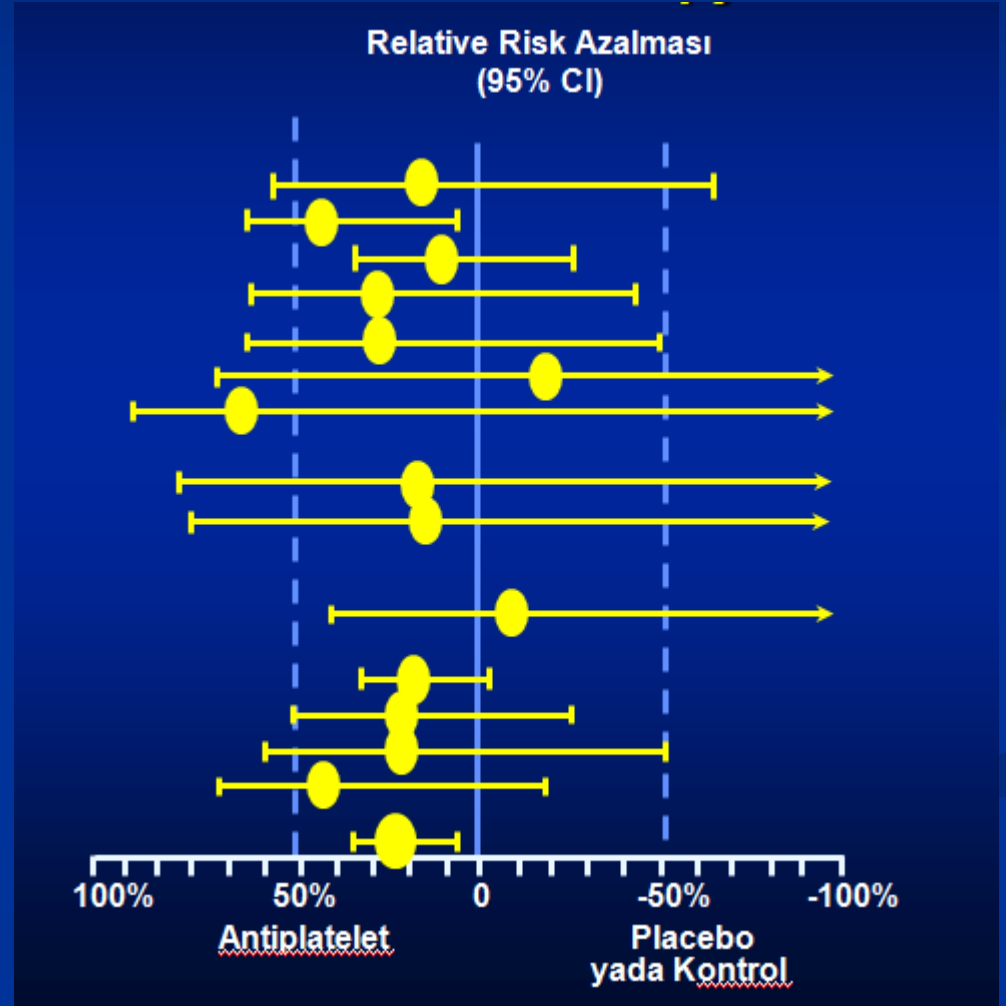
1. Lip G, et al. Chest 2010;137:263-72.
2. Lip G, et al. Stroke 2010;41:2731-8.
3. Camm J, et al. Eur Heart J 2010;31:2369-429.
4. Hart RG, et al. Ann Intern Med 2007;146:857-67.

Antiplatelet Ajanlar

Afib Antiplatelet Ajanların Etkililiği : Metaanaliz

Antiplatelet ajanlar vs placebo yada kontrol

Çalışma	Yıl
AFASAK I	1989; 1990
SPAF I	1991
EAFT	1993
ESPS II	1997
LASAF	1997
UK-TIA 300 mg günlük 1200 mg günlük	1999
JAST Aspirin çalışması (n=7)	2006
SAFT	2003
ESPS II <u>Dipyridamole</u> <u>Kombinasyon</u>	1997
Tüm antiplatelet çalışmaları (n=8) N=4,876	



Non-valvüler AF'ye bağlı inmenin önlenmesinde antitrombotik tedavi

1. Ajan Daha İyi

2. Ajan Daha İyi

ASA vs. Plasebo

RRR = %22

Varfarin vs. Plasebo

RRR = %64

Varfarin vs. ASA

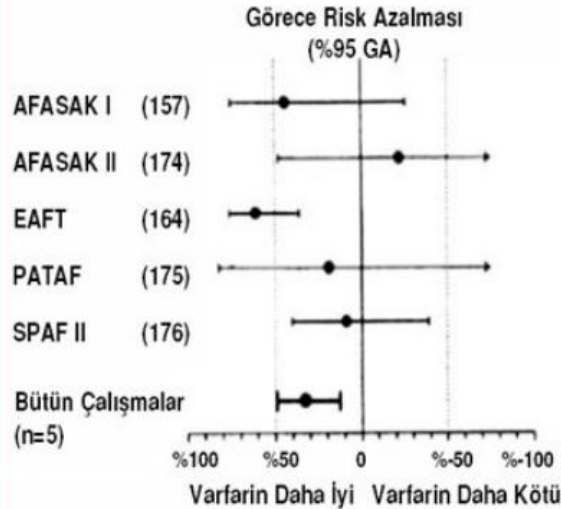
RRR = %39

100

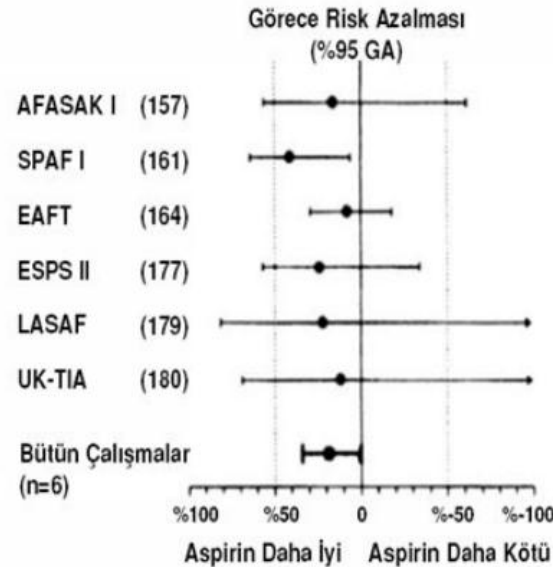
50

Hart RG, et al. Ann Intern Med 2007;146:857-67.

Varfarin Aspirin Karşılaştırması



Aspirin Plasebo Karşılaştırması



Warfarin

Öngörülemeyen yanıt

Etki başlama ve bitişinin
yavaş oluşu

Dar terapötik aralık
(INR:2,0-3,0)

Warfarin
kullanımının
kısıtlılıkları

Yiyeceklerle etkileşimi

Monitörizasyon ihtiyacı

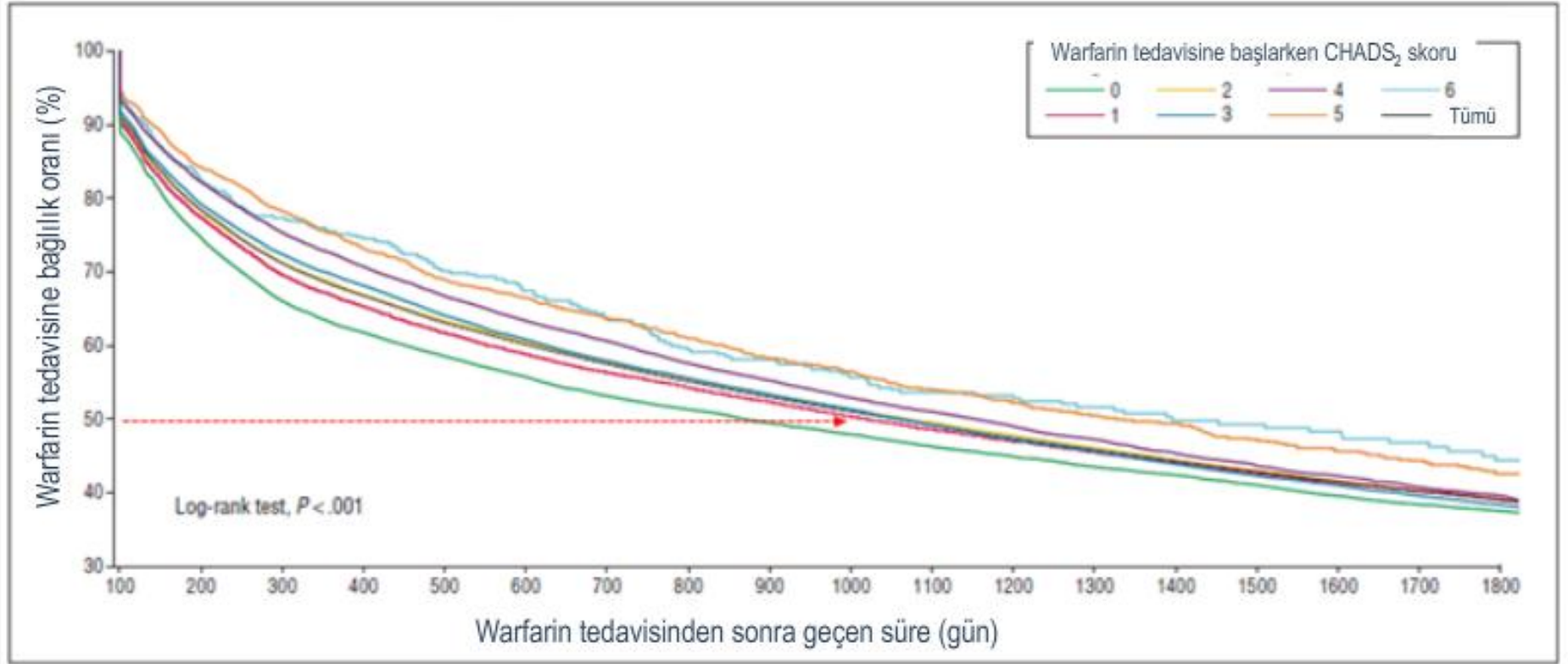
İlaç-ilaç etkileşimi

Kanama riski

Warfarin-Dar Terapötik Aralık



Persistence With Therapy Among Patients Treated With Warfarin for Atrial Fibrillation



Warfarin tedavisine bağlılık yıllar içinde giderek azalır!

**İnme /Emboli Riskinin
Değerlendirilmesi**

**Kanama Riskinin
Belirlenmesi**

AF' de 'ETKİN' inme önleyici tedavi için

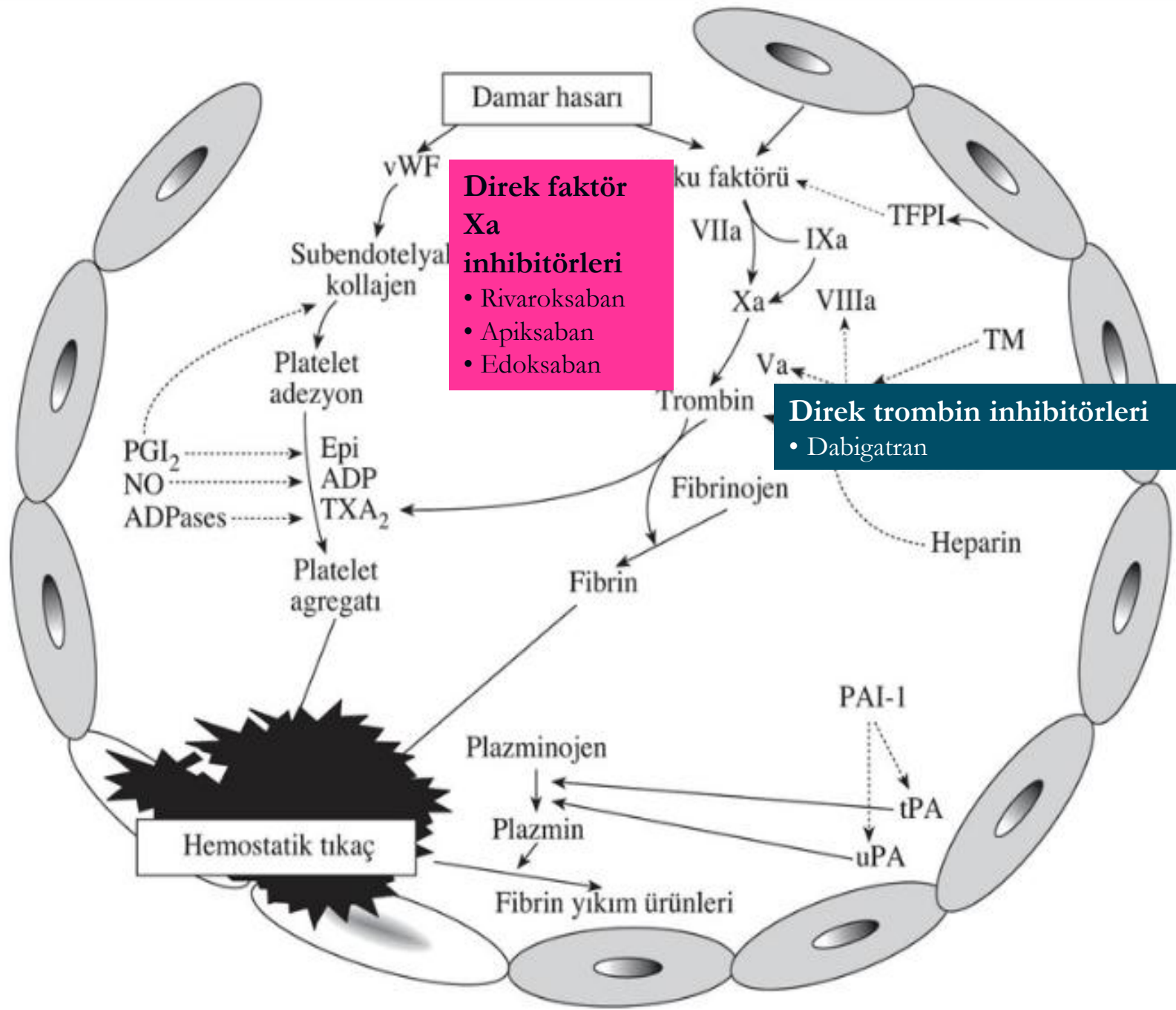
➤ İyi kontrollü VKA tedavisi (INR 2,0-3,0 ve Terapötik aralıkta geçen süre en az %70) ya da

➤ Yeni Oral Antikoagülan Ajanlar

**Tromboza Karşılı
Kanama Riskini
Dengelenmesi**

**Tromboz Riski (VKA ,
DOAK)**

Yeni Oral Antikoagölan Ajanlar



Direk faktör Xa inhibitörleri

- Rivaroksaban
- Apiksaban
- Edoksaban

Direk trombin inhibitörleri

- Dabigatran

Faz 3 Çalışmalar

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Geraldes, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D. for the ARISTOTLE Committees and Investigators

N Engl J Med 2011; 365:981-992 | [September 15, 2011](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1107039

Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators

N Engl J Med 2011; 365:883-891 | [September 8, 2011](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1009638

Dabig

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators

N Engl J Med 2009; 361:1139-1151 | [September 17, 2009](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa0905561

ation

, M.D.,

AF'de YOAK'lar ile Yapılan Çalışmalar

	RELY	ARISTOTLE	ROCKET-AF
HASTA SAYISI	18.113	18.209	14.000
YAŞ	71	70	73
İLAC	Dabigatran 150 2x1 Dabigatran 110 2x1	Apixaban 5 2x1	Rivaroxaban 20 1x1
KONTROL	Warfarin 2-3	Warfarin 2-3	Warfarin 2-3
Ort TTR	%67	%66	%57,8
ORT.CHADS2	2,1	2,1	3,5

Dışlama Kriterleri – Valvüler AF

- **RELY:** Protez Kapak, Hemodinamik Anlamlı Kapak Hastalığı
- **ARISTOTLE:** Protez Kapak, Orta- Ciddi MD
- **ROCKET AF:** Protez Kapak, Romatizmal Kapak Hastalığı

Primer Sonlanım Sonuçları (İnme, Sistemik Emboli)

RE-LY	Dabigatran 150 %1,1	Warfarin %1,69	Superior RR 0.66 95% CI 0.53-0.82 P < 0.001
	Dabigatran 110 %1,53	Warfarin %1,69	Non-Inferior
ARISTOTLE	Apixaban %1,27	Warfarin %1,6	Superior HR 0.79 95% CI 0.66-0.95 P= < 0.001 Non- I P= 0.01
ROCKET-AF	Rivaroxaban %1,7	Warfarin %2,2	Non-Inferior HR 0.79 95% CI 0.66-0.96 P = <0.001

İnme Sonuçları

	DABI 150 mg	DABI 110 mg	RIVA 20 mg	APIX 5 mg	EDOX High	EDOX Low
SSE RR (95% CI)	0.66 (0.53-0.82)	0.91 (0.74-1.11)	0.79 (0.66-0.96)	0.79 (0.66-0.95)	0.79 (0.63-0.99)	1.07 (0.87-1.31)
Ischemic stroke RR (95% CI)	0.76 (0.60-0.98)	1.11 (0.89-1.40)	0.94 (0.75-1.17)	0.92 (0.74-1.13)	1.00 (0.83-1.19)	1.41 (1.19-1.67)
Hemorrhagic stroke RR (95% CI)	0.26 (0.14-0.49)	0.31 (0.17-0.56)	0.59 (0.37-0.93)	0.51 (0.35-0.75)	0.54 (0.38-0.77)	0.33 (0.22-0.50)

Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.
Patel MR, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.
Granger CB, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.
Giugliano RP, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104.

Major Kanama

MAJOR KANAMA % / YIL			
RE-LY	Dabigatran 150	Warfarin	RR 0.93
	%3,11	% 3,36	95% CI 0.81-1.07 P = 0.31
	Dabigatran 110	Warfarin	P=0.003
	%2,71	% 3,36	
ARISTOTLE	Apixaban	Warfarin	HR 0.69
	%2,1	% 3,1	95% CI 0.60-0.8 P = < 0.001
ROCKET-AF	Rivaroxaban	Warfarin	HR 1.04
	%3,6	% 3,4	95% CI 0.90-1.20 P = 0.58

Intrakraniyal Kanama

	İNTRAKRANİYAL KANAMA		
RE-LY	Dabigatran 150 %0,32	Warfarin % 0,76	RR 0.40 95% CI 0.27-0.60 P= <0.001
	Dabigatran 110 %0,23	Warfarin % 0,76	RR 0.31 95% CI 0.17-0.56 p<0.001
ARISTOTLE	Apixaban %0,33	Warfarin % 0,8	HR 0.42 95% CI 0.30-0.58 P = <0.001
ROCKET-AF	Rivaroxaban %0,5	Warfarin % 0,7	HR 0.67 95% CI 0.47-0.93 P = 0.02

Mortalite

	MORTALITE		
RE-LY	Dabigatran 150 %3,64	Warfarin % 4,13	p: 0,051
	Dabigatran 110 %3,75	Warfarin % 4,13	p: 0,13
ARISTOTLE	Apixaban %3,52	Warfarin % 3,94	p: 0.047
ROCKET-AF	Rivaroxaban %4,5	Warfarin % 4,9	P = 0.15

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

Methods We searched Medline from Jan 1, 2009, to Nov 19, 2013, limiting searches to phase 3, randomised trials of patients with atrial fibrillation who were randomised to receive new oral anticoagulants or warfarin, and trials in which both efficacy and safety outcomes were reported. We did a prespecified meta-analysis of all

Lancet 2014; 383: 955–62

Yeni Oral antikoagülanların Warfarinle karşılaştırıldığı bu metaanalizde;

- YOAK'lar ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve intrakranial kanamalarda istatistiksel olarak anlamlı azalma;
- Gastrointestinal kanamalarda ise artış saptamıştır

noted no heterogeneity for stroke or systemic embolic events in important subgroups, but there was a greater relative reduction in major bleeding with new oral anticoagulants when the centre-based time in therapeutic range was less than 66% than when it was 66% or more (0·69, 0·59–0·81 vs 0·93, 0·76–1·13; p for interaction 0·022). Low-dose new oral anticoagulant regimens showed similar overall reductions in stroke or systemic embolic events to warfarin (1·03, 0·84–1·27; p=0·74), and a more favourable bleeding profile (0·65, 0·43–1·00; p=0·05), but significantly more ischaemic strokes (1·28, 1·02–1·60; p=0·045).

Gastrointestinal Kanama Sonuçları

	DABI 150 mg	DABI 110 mg	RIVA 20 mg	APIX 5 mg	EDOX High	EDOX Low
GI bleeding RR (95% CI)	1.50 (1.19-1.89)	1.10 (0.86-1.41)	1.39 (1.19-1.61)	0.89 (0.70-1.15)	1.23 (1.02-1.50)	0.67 (0.53-0.83)

Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.
Patel MR, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.
Granger CB, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.
Giugliano RP, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104.

2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

Nonvalvüler AF'da tromboembolinin önlenmesi için öneriler – Yeni oral antikoagülanlar	Sınıf	Kanıt
OAK endikasyonu olan ancak warfarin(INR=2-3) kullanamayan olgularda; Dabigatran veya Apiksaban veya Rivaroksaban	I	B
OAK endike olduğunda, olguların çoğunda warfarin(INR=2-3) yerine Dabigatran veya Apiksaban veya Rivaroksaban Düşünülmelidir	IIa	A
Dabigatran kullanılacak olursa, olguların çoğunda 150 mg BD dozu düşünülmesi; 110 mg BD dozu aşağıdaki durumlarda önerilmelidir Yaş ≥ 80 İlaç etkileşimi (verapamil gibi) HASBLED skoru ≥ 3 Kreatinin klirensi 30-49 mL/dak	IIa	B
Rivaroksaban kullanılacak olursa, olguların çoğunda 20 mg OD dozu düşünülmesi; 15 mg OD dozu aşağıdaki durumlarda önerilmelidir HASBLED skoru ≥ 3 Kreatinin klirensi 30-49 mL/dak	IIa	C
Yeni oral antikoagülan kullanılan olgularda böbrek fonksiyonları başlangıçta ve izlemde yılda bir kreatinin klirensi hesaplanarak değerlendirilmelidir. Başlangıçta orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda takipte yılda 2-3 değerlendirme önerilir	IIa	B
Kreatinin klirensi 30 mL/dak altında olanlarda yeni oral antikoagülanlar kullanılmamalıdır	III	A

2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

Daha önceden stroke yada TIA öyküsü olan, yada CHA2DS2-VASc Skoru ≥ 2 olan hastalara oral antikoagülan (**Warfarin , Apiksaban, Rivaroksaban, Dabigatran**) başlanmalıdır (Sınıf 1, Kanıt düzeyi A)

Terapötik INR düzeyi idame ettirilemiyorsa, Warfarin yerine Direk Trombin yada Faktör Xa inhibitörleri kullanılabilir. (Sınıf 1, Kanıt düzeyi C)

Direk Trombin yada Faktör Xa inhibitörleri başlanacak ise, başlanmadan önce, klinik endikasyonlar dahilinde ve yıllık olarak renal fonksiyonlar takip edilmelidir. (Sınıf 1, Kanıt düzeyi B)

End-stage böbrek yetersizliğinde (Kr. Kl <15 ml/dk) ise Warfarin tercih edilmelidir. (Sınıf 2a, Kanıt düzeyi B)

Orta-ciddi böbrek yetersizliği olup, CHA2DS2-VASc Skoru ≥ 2 olan hastalarda Direk Trombin yada Faktör Xa inhibitörlerinin doz azaltılması yapılmalıdır (Sınıf 2b, Kanıt düzeyi C)

End-stage böbrek yetersizliğinde Dabigatran ve rivaroksaban tercih edilmemelidir (Sınıf 3 , Kanıt düzeyi C)

Mekanik kalp kapağı olan hastalarda Dabigatran kullanılmamalıdır (Sınıf 3 , Kanıt düzeyi B)

Kardiyoversiyon - YOAK

Öneriler

AF'nin ≥ 48 saatten uzun sürdüğü ya da AF'nin süresinin bilinmediği hastalarda, OAK tedavi (örnek, INR 2–3 arasında olacak şekilde VKA, dabigatran, apiksaban, rivaroksaban) elektriksel ya da farmakolojik (oral ya da i.v.) kardiyoversiyondan ≥ 3 hafta önceden başlamak üzere kardiyoversiyondan ≥ 4 hafta sonrasına kadar önerilmektedir

Sınıf

Seviye

2a

C

İnme açısından risk faktörleri olan ya da AF'si tekrarlayan hastalarda OAK tedavi (INR 2–3 arasında olacak şekilde VKA ya da yeni OAK), kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmi olmasından bağımsız olarak ömür boyu önerilmektedir

1

B

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Walter N. Kernan, Bruce Ovbiagele, Henry R. Black, Dawn M. Bravata, Marc I. Chimowitz, Michael D. Ezekowitz, Margaret C. Fang, Marc Fisher, Karen L. Furie, Donald V. Heck, S. Claiborne (Clay) Johnston, Scott E. Kasner, Steven J. Kittner, Pamela H. Mitchell, Michael W. Rich, DeJuran Richardson, Lee H. Schwamm and John A. Wilson

Stroke, published online May 1, 2014;

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2014 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

	Sınıf	Kanıt
Persistan ya da paroksizmal AF'de rekürren inmenin önlenmesinde ;	1	A
WARFARİN	1	A
APIXABAN	1	B
DABİGATRAN	1	B
RİVAROKSABAN	2a	B
Paroksizmal yada persistan AF olan ve inme öyküsü olup, VKA kullananlarda hedef INR 2,5 olmalıdır (2,0-3,0 aralığında)	1	A
AKS yada PTCA öyküsü olmayan hastalarda VKA ya da YOAK tedavisine ek olarak antiplatelet ajan eklenmesi önerilememektedir	2b	C
İskemik inme yada TIA öyküsü olup AF'si olan hastalarda VKA yada YOAK kullanım kontrendikasyonu var ise yalnızca ASA önerilmektedir	1	A
ASA tedavisine klopidogrel eklenmesi düşünülebilir	2b	B

KBH Olan Hastalarda OAK Doz Şeması

Renal Fonksiyon	Warfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Normal/hafif KBH	INR 2,0-3,0 arasında olacak şekilde	150 mg BID CrCl>50 ml/dk	20 mg QD CrCl >50ml/dk	5 yada 2,5 mg BID
Orta KBH	INR 2,0-3,0 arasında olacak şekilde	150 mg yada 75 mg BID CrCl 30-50 ml/dk	15 mg QD CrCl 30-50 ml/dk	5 yada 2,5 mg BID
Ciddi KBH	INR 2,0-3,0 arasında olacak şekilde	75 mg BID (CrCl 15-30 ml/dk)	15 mg QD CrCl 15-30 ml/dk	Önerilmemekte
Son dönem KBY (diyaliz -)	INR 2,0-3,0 arasında olacak şekilde	Önerilmemekte CrCl <15 ml/dk	Önerilmemekte CrCl <15 ml/dk	Önerilmemekte
Son dönem KBY (diyaliz +)	INR 2,0-3,0 arasında olacak şekilde	Önerilmemekte CrCl <15 ml/dk	Önerilmemekte CrCl <15 ml/dk	Önerilmemekte

Common Questions in Anticoagulation Management in Atrial Fibrillation

Pilar Gallego, MD, PhD^{a,b}, Vanessa Roldán, MD, PhD^b,
Gregory Y.H. Lip, MD^{a,*}

Card Electrophysiol Clin 6 (2014) 79–86

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccep.2013.10.005>

1877-9182/14/\$ – see front matter © 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

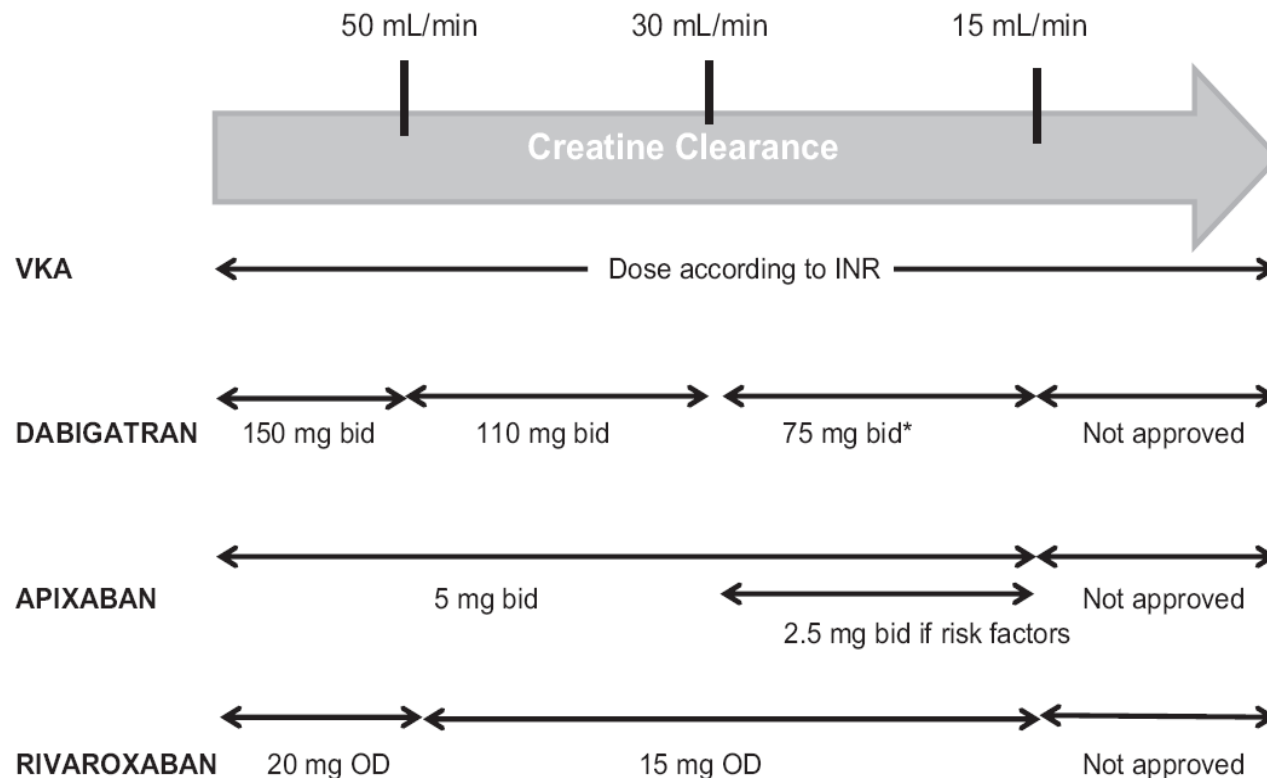


Fig. 1. Dose reduction according to renal function. bid, twice daily; OD, once daily. * Approved in the United States, not in Europe.

YOAK'lar Neler Kazandırdı?

- En az Warfarin kadar etkili
- Terapötik pencereleri geniş
- Kişiler arası değişkenlikleri düşük
- Besin ve ilaç etkileşimleri düşük
- Düzenli monitörizasyon ihtiyaçları yok
- Etki başlangıcı hızlı
- Yarılanma ömürleri kısa

Tartışmalı Konular

- Antidotları ?
- Antikoagulan etkilerinin izlenmesi için valide edilmiş test?
- Uzun süreli güvenlik ?
- İlaç etkileşimi düşük ?
- Yaşlı ve küçük hastalar?
- Cerrahi?
- AKS?

Tartışmalı Konular

- **Antidotları ?**
- Antikoagölan etkilerinin izlenmesi için valide edilmiş test?
- Uzun süreli güvenlik ?
- İlaç etkileşimi düşük ?
- Yaşlı ve küçük hastalar?
- Cerrahi?
- AKS?

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart
Association® 
Learn and Live™

**Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate
: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects**
Elise S. Eerenberg, Pieter W. Kamphuisen, Meertien K. Sijpkens, Joost C. Meijers,
Harry R. Buller and Marcel Levi

COFACT (Prothrombin Complex Concentrate)

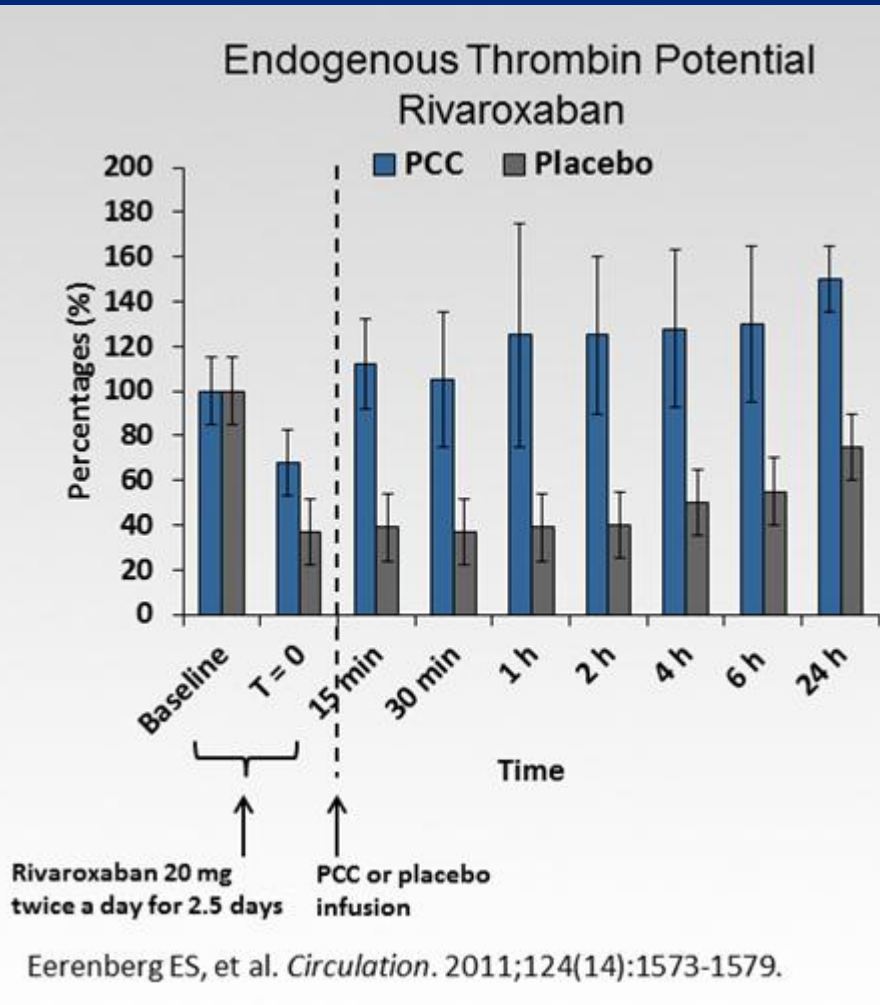
- 1. Non-aktive PCC**
- 2. Faktör II, VII, IX, X**
- 3. Protein C, S, ATIII**
- 4. 50 IU PCC/kg doz**

- Bilinen antidotları yok
- Kılavuzlar destekleyici tedavi önermekte
 - YOAK'ların yarı ömrü rölatif kısa
- Dabigatran;
 - Renal eksresyon
 - Teorik olarak diyaliz edilebilir
 - Kanıta dayalı veri yok

➤ Apiksaban ve rivaroksaban;

- Plazma proteinlerine bağlandığından diyaliz edilemezler
- Protrombin kompleks konsantresi (Beriplex, Octaplex vs.) teorik olarak kullanılabilir
- Klinik data kısıtlı

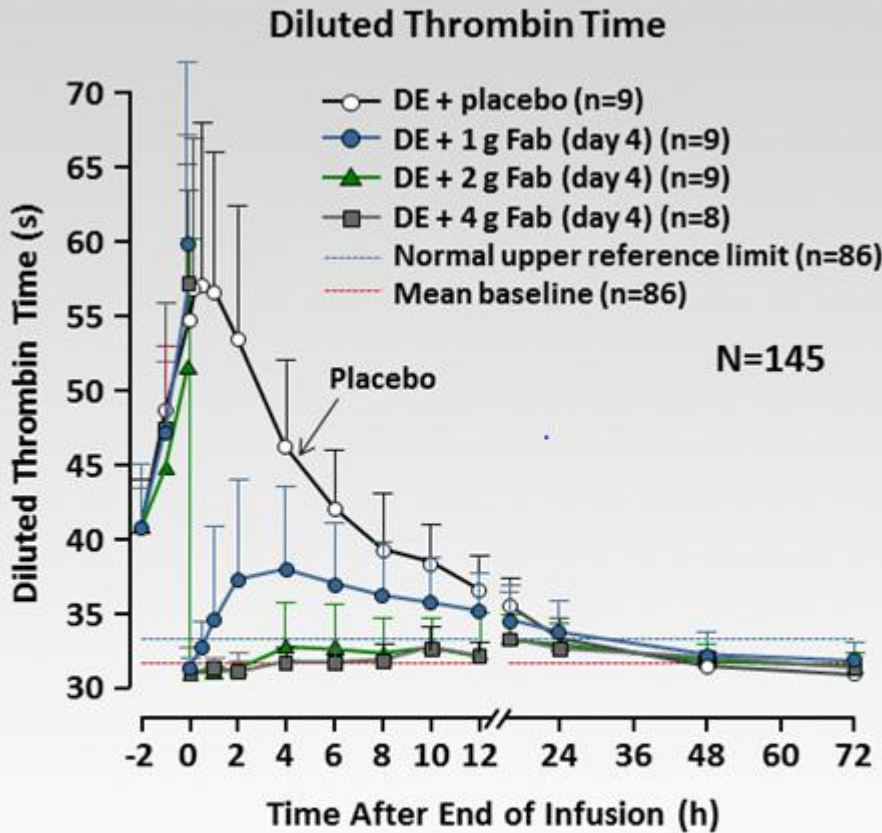
Dabigatran ve Rivaroksaban Kullanan Hastalarda Non-aktive PCC etkisi



✓ Dabigatran üzerine etkisi
konfirme edilememiş

✓ 1 doz PCC kullanımına
bağlı olabilir

Anti-Dabigatran Antibody Fragmanı (Fab)



"Normal upper reference limit" refers to (mean+2*SD) of 86 predose measurements from a total of 51 subjects.

Glund S, et al. AHA 2013. Abstract 17765.

✓ Fab infüzyonundan 5 dk.
sonra pıhtılaşma zamanı
normale dönmüş

✓ 4 gr Fab ile tüm hastalarda,
2 gr Fab ile 9 hastanın 7 sinde
Dabigtran etkisi geriye
çevrilebilmiş

Andexanet Alfa - Apiksaban

- Andexanet alfa, faktör Xa gibi davranarak, faktör Xa inhibitörlerini bağlar
- 420 mg bolus andexanet alfa sonrası, anti-faktör Xa düzeyi ölçülerek apixaban etkinliğinin >%95 azaldığı gözlenmiş
- 2 saat infüzyon sonrası apiksaban etkinliğinin yaklaşık %91 azaldığı ve bunun idame ettiği saptanmış ($p < ,0001$)



Ölümcül kanama, semptomatik intrakraniyal kanama, hemoglobin değerinde en az 5 g/dL azalmaya yol açan kanama, en az 4 ünite tam kan veya kan ürünleri transfüzyonuna neden olan, intravenöz inotropik ajanların kullanılmasını gerektirecek kadar hipotansiyona yol açan kanama, cerrahi girişime ihtiyaç duyulan kanama

** PCC = protrombin kompleks konsantresi; rFVIIa = rekombinant Faktör VIIa, FEIBA: factor eight inhibitor bypass activity

*** Klinik deneyim olmayan teorik yaklaşım.

Tartışmalı Konular

- Antidotları ?
- **Antikoagülan etkilerinin izlenmesi için valide edilmiş test?**
- Uzun süreli güvenlik ?
- İlaç etkileşimi düşük ?
- Yaşlı ve küçük hastalar?
- Cerrahi?
- AKS?

- aPTT ve Trombin zamanı hastanın dabigatran kullandığını anlamamıza yardımcı olabilir
- PT hastanın Rivaroksaban ve apiksaban kullandığı hakkında bilgi verebilir

YOAK'LARIN ANTİKOAGÜLAN ETKİLERİNİN İZLENMESİ

	VKA	Dabigatran	Rivaroksaban yada Apiksaban
aPTT	Uzamış	Uzamış (curvilinear, doz bağımlı)	Uzamış (curvilinear, doz bağımlı)
PT yada INR	Uzamış (lineer ilişki)	Duyarsız	Uzamış (lineer, doz bağımlı)
Trombin zamanı	Duyarsız	Uzamış (lineer ilişki)	Duyarsız

Tartışmalı Konular

- Antidotları ?
- Antikoagulan etkilerinin izlenmesi için valide edilmiş test?
- **Uzun süreli güvenlik ?**
- İlaç etkileşimi düşük ?
- Yaşlı ve küçük hastalar?
- Cerrahi?
- AKS?

ONLINE FIRST

Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events

Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials

Ken Uchino, MD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD

**Dabigatran kontrol grubu ile karşılaştırılmış
(warfarin, enoksaparin, plasebo)**

1. MI yada AKS riskinde artış 0.27%

2. MI yada AKS rölatif riskinde artış 33%

of Science for randomized controlled trials of dabigatran that reported on MI or ACS as secondary outcomes. The fixed-effects Mantel-Haenszel (M-H) test was used to evaluate the effect of dabigatran on MI or ACS. We expressed the associations as odds ratios (ORs) and their 95% CIs.

Results: Seven trials were selected (N=30 514), including 2 studies of stroke prophylaxis in atrial fibrillation, 1 in acute venous thromboembolism, 1 in ACS, and 3 of short-term prophylaxis of deep venous thrombosis. Control arms included warfarin, enoxaparin, or placebo ad-

heterogeneous for an analysis ($I^2=61\%$, $P=.007$) and were consistent using different methods and measures of association.

Conclusions: Dabigatran is associated with an increased risk of MI or ACS in a broad spectrum of patients when tested against different controls. Clinicians should consider the potential of these serious harmful cardiovascular effects with use of dabigatran.

Arch Intern Med.

Published online January 9, 2012.

doi:10.1001/archinternmed.2011.1666

AKS Sonuçları

	DABI 150 mg	DABI 110 mg	RIVA 20 mg	APIX 5 mg	EDOX High	EDOX Low
Myocardial infarction RR (95% CI)	1.38 (1.00-1.91)	1.35 (0.98-1.87)	0.81 (0.63-1.06)	0.88 (0.66-1.17)	0.94 (0.74-1.19)	1.19 (0.95-1.49)

Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.
Patel MR, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.
Granger CB, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.
Giugliano RP, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104.

Tartışmalı Konular

- Antidotları ?
- Antikoagulan etkilerinin izlenmesi için valide edilmiş test?
- Uzun süreli güvenlik ?
- **İlaç etkileşimi düşük ?**
- Yaşlı ve küçük hastalar?
- Cerrahi?
- AKS?

- P-glikoprotein inh (ketakonazol, verapamil, amiodarone, kinidin, klaritromisin) plasma konsantrasyonlarını artırır
- P-glikoprotein stm (fenitoin, karbamazepin, rifampin) plasma konsantrasyonlarını azaltır
 - **Verapamil** dabigatran düzeyini %180e kadar arttırabilir
 - **Dronedaron** ve azol antifungallerin dabigatran ile beraber kullanımını kontrendike
- Rivaroksaban ve apiksaban CYP 3A4 substratı
 - Azol antifungaller ve proteaz inhibitörleri ile beraber kullanımları kontrendike

Tartışmalı Konular

- Antidotları ?
- Antikoagulan etkilerinin izlenmesi için valide edilmiş test?
- Uzun süreli güvenlik ?
- İlaç etkileşimi düşük ?
- **Yaşlı ve küçük hastalar?**
- Cerrahi?
- AKS?

- YOAK'ların eliminasyonu yaşlı hastalarda, özellikle >80 yaş yavaşlar
 - Dabigatran 110 mg
 - Apiksaban 2,5 mg
 - Rivaroksaban – doz değişimi yok

- 60 kg altındaki hastalarda plazma seviyeleri daha yüksek seyreder
 - Dabigatran – doz değişimi yok ama <50 kg yakın takip
 - Apiksaban 2,5 mg
 - Rivaroksaban – doz değişimi yok

Tartışmalı Konular

- Antidotları ?
- Antikoagulan etkilerinin izlenmesi için valide edilmiş test?
- Uzun süreli güvenlik ?
- İlaç etkileşimi düşük ?
- Yaşlı ve küçük hastalar?
- **Cerrahi?**
- AKS?

ELEKTİF CERRAHİ ÖNCESİ YOAK NE ZAMAN KESİLMELİ

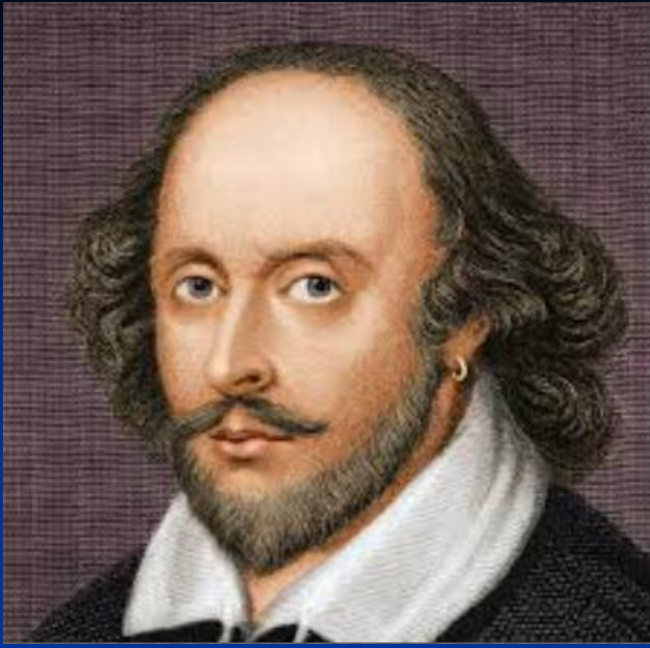
Kreatinin klirensi	<u>Düşük Kanama Riskli Cerrahi</u>		<u>Yüksek Kanama Riskli Cerrahi</u>	
	Dabigatran	Apiksaban yada Rivaroksaban	Dabigatran	Apiksaban yada Rivaroksaban
>80 ml/dk	24 saat	24 saat	48 saat	36 saat
50-80 ml/dk	36 saat		72 saat	
30-50 ml/dk	48 saat	48 saat	96 saat	48 saat

Tartışmalı Konular

- Antidotları ?
- Antikoagulan etkilerinin izlenmesi için valide edilmiş test?
- Uzun süreli güvenlik ?
- İlaç etkileşimi düşük ?
- Yaşlı ve küçük hastalar?
- Cerrahi?
- **AKS?**

AKS

- YOAK-trombolitik tedavi?????
- YOAK-primer PCI ??????
- YOAK-dual antiplatelet tedavi?????



"I have tremor cordis on me: My heart dances; But not for joy; not joy".
William Shakespeare, Winter's Tale Act 1, Scene 2.

TEŞEKKÜRLER...