

Hasta YOAK kullanırken GIS kanaması ile geldi. İlk andan itibaren ilaç yönetimi

Antalya 2017

Dr. Ümit GÜRAY

**Ankara Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi**

AF ve GİS KANAMASI

- AF hastaları GİS kanama açısından yüksek risklidir.
 - Yıllık GİS kanama oranları %0.3-05.
 - Vitamin K antagonistleri (VKA) varlığında bu oran 3 katına çıkıyor.
 - ASA eklendiğinde VKA'ya göre olan risk 2 kat daha yüksek.
- Tüm akut GİS kanamalarının % 8 – 10 sistemik antikoagülasyon ile ilişkili.
- En sık kanama sebepleri (üst GİS/alt GİS):
 - Peptik Ülser, gastrit
 - Divertikül, neoplazi

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

Summary

Background Four new oral anticoagulants compare favourably with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation; however, the balance between efficacy and safety in subgroups needs better definition. We aimed to assess the relative benefit of new oral anticoagulants in key subgroups, and the effects on important secondary outcomes.

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 71 683 participants included in the RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, and ENGAGE AF-TIMI 48 trials. The main outcomes were stroke and systemic embolic events, ischaemic stroke, haemorrhagic stroke, all-cause mortality, myocardial infarction, major bleeding, intracranial haemorrhage, and gastrointestinal bleeding. We calculated relative risks (RRs) and 95% CIs for each outcome. We did subgroup analyses to assess whether differences in patient and trial characteristics affected outcomes. We used a random-effects model to compare pooled outcomes and tested for heterogeneity.

Findings 42 411 participants received a new oral anticoagulant and 29 272 participants received warfarin. New oral anticoagulants significantly reduced stroke or systemic embolic events by 19% compared with warfarin (RR 0·81, 95% CI 0·73–0·91; $p < 0·0001$), mainly driven by a reduction in haemorrhagic stroke (0·49, 0·38–0·64; $p < 0·0001$). New oral anticoagulants also significantly reduced all-cause mortality (0·90, 0·85–0·95; $p = 0·0003$) and intracranial haemorrhage (0·48, 0·39–0·59; $p < 0·0001$), but increased gastrointestinal bleeding (1·25, 1·01–1·55; $p = 0·04$). We 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; $p = 0·045$).

Interpretation This meta-analysis is the first to include data for all four new oral anticoagulants studied in the pivotal phase 3 clinical trials for stroke prevention or systemic embolic events in patients with atrial fibrillation. New oral anticoagulants had a favourable risk–benefit profile, with significant reductions in stroke, intracranial haemorrhage, and mortality, and with similar major bleeding as for warfarin, but increased gastrointestinal bleeding. The relative efficacy and safety of new oral anticoagulants was consistent across a wide range of patients. Our findings offer clinicians a more comprehensive picture of the new oral anticoagulants as a therapeutic option to reduce the risk of stroke in this patient population.

Published Online

December 4, 2013

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

See Online/Comment

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

Brigham and Women's Hospital

and Harvard Medical School,

Boston, MA, USA (C T Ruff MD,

R P Giugliano MD,

Prof E Braunwald MD,

E B Hoffman PhD,

N Deenadayalu MPH,

Prof E M Antman MD); Jefferson

Medical College, Philadelphia,

PA, and Cardiovascular

Research Foundation,

New York, NY, USA

(Prof M D Ezekowitz MChB);

St George's University, London,

UK (Prof A J Camm MD);

Maastricht University and the

Thrombosis and

Atherosclerosis Research

Institute, Hamilton, ON,

Canada (Prof J I Weitz MD);

Lady Davis Carmel Medical

Center, Haifa, Israel

(Prof B S Lewis MD); Institute of

Cardiology, Kiev, Ukraine

(Prof A Parkhomenko MD); and

The Cardiovascular Institute,

Tokyo, Japan

(Prof T Yamashita MD)

Correspondence to:

Dr Christian T Ruff, Thrombolysis

in Myocardial Infarction (TIMI)

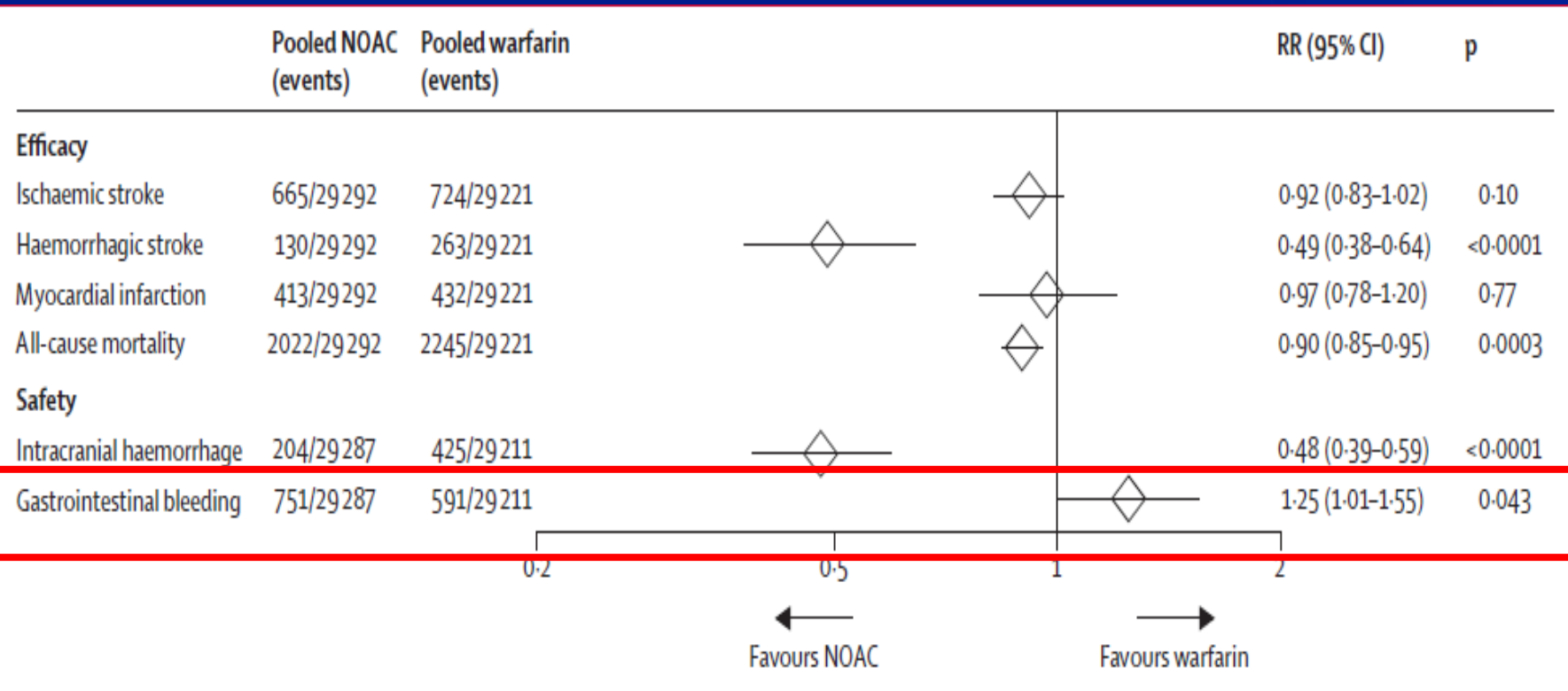
Study Group, 350 Longwood

Avenue, 1st Floor Office,

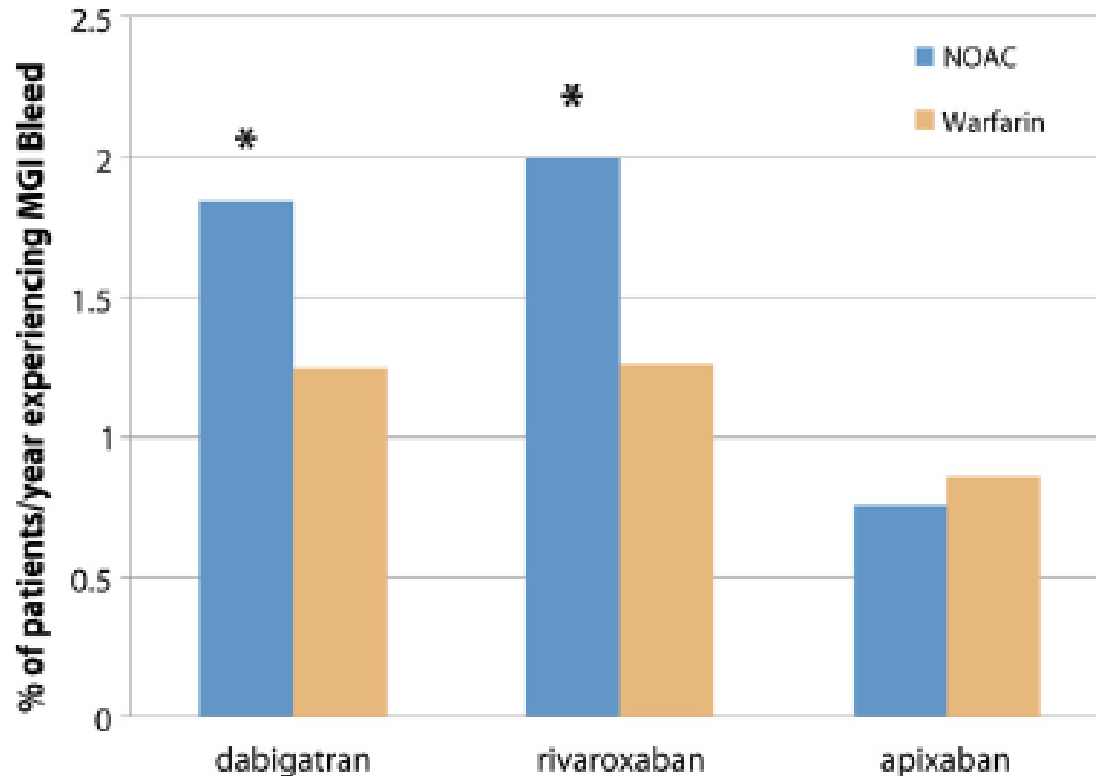
Boston, MA 02115, USA

cruff@partners.org

YOAK vs VKA: Etkinlik ve Güvenlik



GIS KANAMASI: YOAK vs VKA



* Statistically significant increased rate of gastrointestinal bleeding compared to warfarin

DABIGATRAN (RELY^{1,2})

- 150 mg dabigatran VKA'ya göre daha yüksek GİS kanama ile birlikte (%1.85 vs %1.36/yıl; p=0.002; RR 1.49 [1.21-1.84]).
 - Genelde tedavinin ilk aylarında majör GİS kanamaya yol açıyor ve hayatı tehdit eden ciddi GİS kanama dabigatranla daha fazla (%0.76 vs. %0.48).
 - ASA ve klopidogrel tedavisi kanama sıklığını artırıyor.
- RELY çalışmasında >75 yaş'da majör GİS kanama dabigatran 150 mg ile daha fazla iken; <65 yaş hastalarda VKA ile majör GİS kanama daha fazla.
- Alt GİS kanaması dabigatranla daha sık (dabigatran: %53 vs VKA:%25)

RIVAROKSABAN (ROCKET-AF^{1,2})

- VKA' lara göre rivaroksaban daha fazla majör GİS kanama ile birlikte (2.00% vs 1.24%/ yıl; HR 1.61 [CI, 1.30-1.99]).
 - Rivaroksaban ile 1000 hasta yılı başına 8 daha fazla majör GİS kanama.
- Hayatı tehdit eden (>4 Ü kan transfüzyonu) majör GİS kanama benzer ancak fatal kanama rivaroksaban ile daha az.
- Tüm popülasyonda kanama riskini arttıran durumlar:
 - Eşzamanlı antiplatelet kullanımı
 - İleri yaş
 - Düşük GFR
 - Anemi
 - Sigara öyküsü
 - İnme öyküsü
 - Erkek cinsiyet

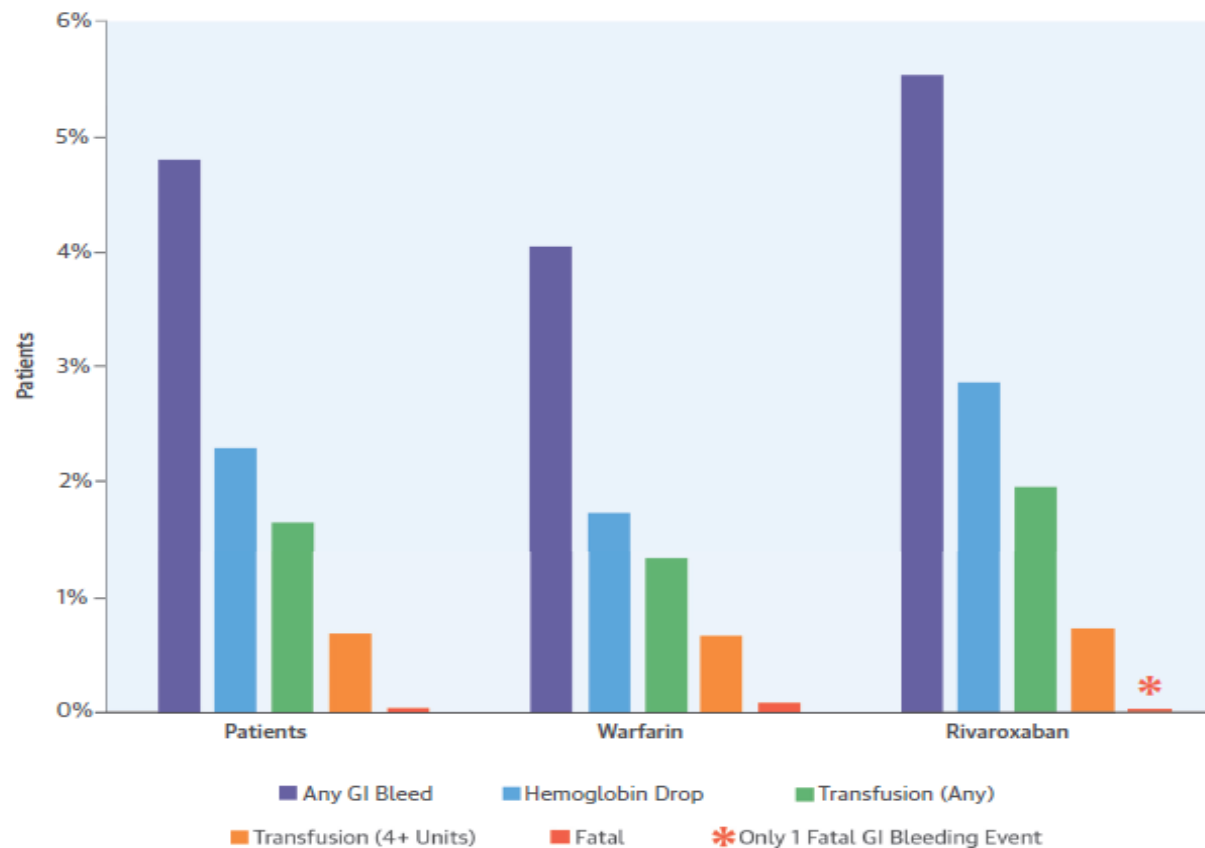
¹Patel MR et al. N Engl J Med. 2011;365:883–891.

²Sherwood MW et al. J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 1;66(21):2271-81.

Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin

ROCKET AF Trial

CENTRAL ILLUSTRATION GI Bleeding in ROCKET AF Trial: Histogram of the Distribution of GI Bleeding Stratified by Treatment Arm



Sherwood, M.W. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(21):2271-81.

Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin

ROCKET AF Trial

TABLE 2 Anatomical Locations of GI Bleeding Events

GI Bleed Location	All With GI Bleeds (n = 684)	Rivaroxaban (n = 394)	Warfarin (n = 290)
Upper (hematemesis or melena)	328 (48)	190 (48)	138 (47)
Lower	156 (23)	87 (22)	69 (24)
Rectal	200 (29)	117 (30)	83 (29)

Values are n (%).

GI = gastrointestinal.

Apixaban (ARISTOTLE):

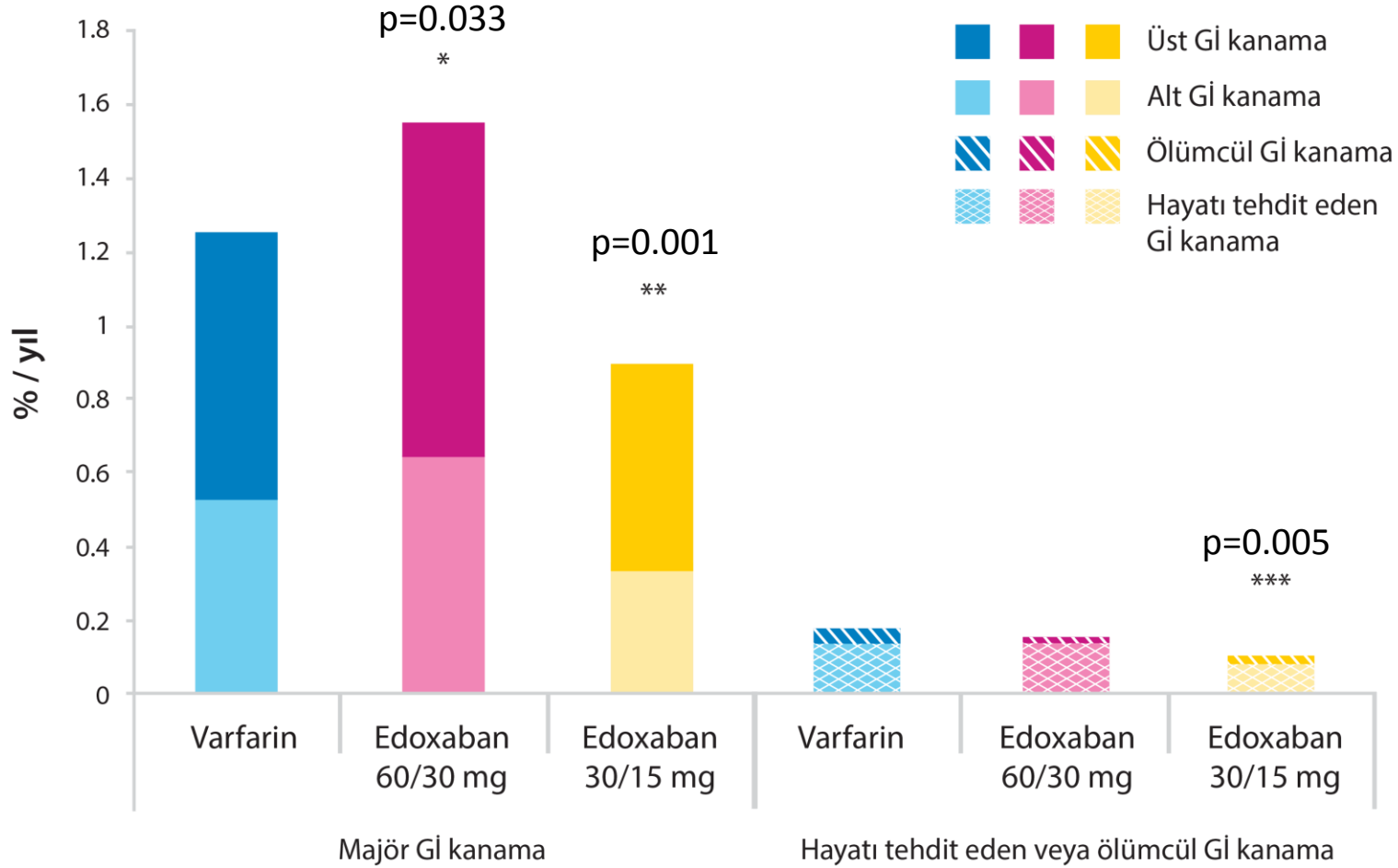
- Apiksaban ve VKA. GİS majör kanama oranları benzer
 - (% 0.76 vs % 0.86/yıl; HR 0.89 [CI, 0.70-1.15]; p= 0.37).¹
- VKA için uygun görülmeyen hastaların alındığı AVERROES çalışmasında düşük doz ASA ve apiksaban GİS kanama oranları benzer (%0.35 vs. % 4/yıl).²

1. Granger ve ark. N Engl J Med 2011;365:981-92.

2. Connolly ve ark. N Engl J Med 2011;364:806-817.

Edoxaban 60/30 mg

Hayatı tehdit eden veya ölümcül GIS kanama:



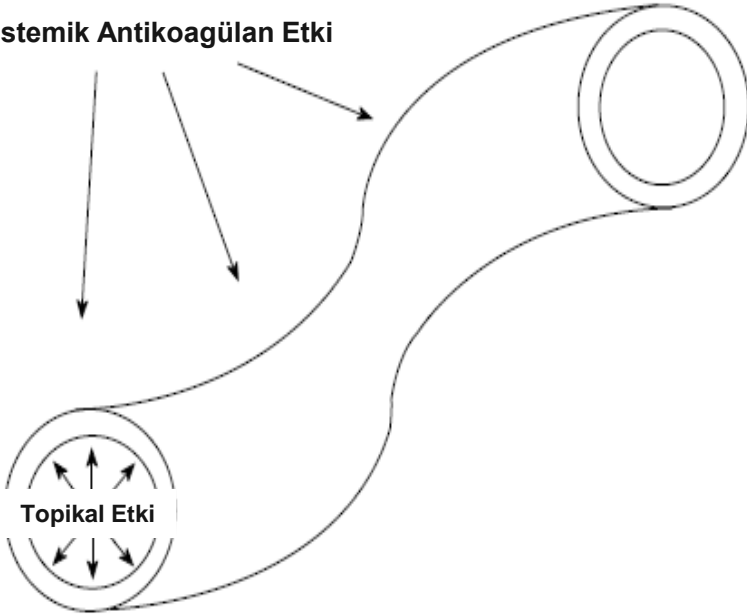
Edoxaban vs Varfarin : *RR 1.23(% 95 GA 1.02-1.48) p=0.033, **0.70 (0.56-0.87) p=0.001, *** 0.37 (0.19-0.75) p=0.005

ESC AF kılavuzu: 2016

Recommendations	Class	Level
Blood pressure control in anticoagulated patients with hypertension should be considered to reduce the risk of bleeding.	IIa	B
When dabigatran is used, a reduced dose (110 mg twice daily) may be considered in patients >75 years to reduce the risk of bleeding.	IIb	B
In patients at high-risk of gastrointestinal bleeding, a VKA or another NOAC preparation should be preferred over dabigatran 150 mg twice daily, rivaroxaban 20 mg once daily, or edoxaban 60 mg once daily.	IIa	B
Advice and treatment to avoid alcohol excess should be considered in all AF patients considered for OAC.	IIa	C
Genetic testing before the initiation of VKA therapy is not recommended.	III (no benefit)	B
Reinitiation of OAC after a bleeding event should be considered in all eligible patients by a multidisciplinary AF team, considering different anticoagulants and stroke prevention interventions, improved management of factors that contributed to bleeding, and stroke risk.	IIa	B
In AF patients with severe active bleeding events, it is recommended to interrupt OAC therapy until the cause of bleeding is resolved.	I	C

YOAK'lar ve GİS kanama: Olası mekanizmalar

Sistemik Antikoagölan Etki



- Lümende bulunan aktif antikoagölan ilacın duyarlı bölgelerde GİS kanamayı kolaylaştırması (mukozal erozyon, angiodisplazi..vb).
 - Dabigatran biyoyararlanım %7
 - Faktör Xa inh. biyoyaralanım yaklaşık \geq % 50
 - Vit K antagonisti biyoyararlanım $>$ %95 ve lümendeki ilaç aktif değil.
- Doğrudan hasar: Dabigatran kapsüllerinde mevcut tartarik asid (????).
- Anti - Faktör Xa arasındaki farklar:
 - Tek doz kullanım
 - Fonksiyonel ve kimyasal farklılıklar
 - Çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar

YOAK vs VKA: KANAMA

	Dabigatran		Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	
	RE-LY		ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48	
NOAC regimen	110 mg bid	150 mg bid	20 mg od ^a	5 mg bid ^b	30 mg od ^c	60 mg od ^c
Comparator arm	Warfarin		Warfarin	Warfarin	Warfarin	
Total number of patients randomized	18,113		14,264	18,201	21,105	
Major bleeding^d						
DOAC vs. warfarin (%/y)	2.92 vs. 3.61	3.40 vs. 3.61	3.6 vs. 3.4	2.13 vs. 3.09	1.61 vs. 3.43	2.75 vs. 3.43
HR (95% CI)	0.80 (0.70–0.93) ^e	0.94 (0.82–1.08) ^e	1.04 (0.90–1.20)	0.69 (0.60–0.80)	0.47 (0.41–0.55)	0.80 (0.71–0.91)
p-Value	0.003	0.41	0.58	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Intracranial bleeding						
DOAC vs. warfarin (%/y)	0.23 vs. 0.76	0.32 vs. 0.76	0.5 vs. 0.7	0.33 vs. 0.80	0.26 vs. 0.85	0.39 vs. 0.85
HR (95% CI)	0.30 (0.19–0.45) ^e	0.41 (0.28–0.45) ^e	0.67 (0.47–0.93)	0.42 (0.30–0.58)	0.30 (0.21–0.43)	0.47 (0.34–0.63)
p-Value	< 0.001	< 0.001	0.02	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Bleeding						
DOAC vs. warfarin (%/y)	1.15 vs. 1.07	1.56 vs. 1.07	3.15 vs. 2.16 ^d	0.76 vs. 0.86	0.82 vs. 1.23	1.51 vs. 1.23
HR (95% CI)	1.08 (0.85–1.38) ^e	1.48 (1.18–1.85) ^e		0.89 (0.70–1.15)	0.67 (0.53–0.83)	1.23 (1.02–1.50)
p-Value	0.52	0.001	< 0.001	0.37	< 0.001	0.03
Fatal bleeding						
DOAC vs. warfarin (%/y)	0.2 vs. 0.3	0.2 vs. 0.3	0.2 vs. 0.5	34 vs. 55 patients	0.13 vs. 0.38	0.21 vs. 0.38
HR (95% CI)	0.70 (0.43–1.14) ^e	0.58 (0.35–0.97) ^e	0.50 (0.31–0.79)		0.35 (0.21–0.57)	0.55 (0.36–0.84)
p-Value	0.15	0.039	0.003		< 0.001	0.006

GİS kanaması ile gelen YOAK kullanan hasta

YOAK alan hastada akut GİS kanaması

Klinik Değerlendirme

- Anamnez (son YOAK doz zamanı)
- Vital bulgular, biyokimya, CBC
- Koagülasyon parametreleri

Minör Kanama

YOAK ve antiplatelet ajan
dozunu ertele
Takip et
Elektif Endoskopi planla

Orta- Ciddi Kanama

- Hemodinamik destek
 - Monitorizasyon
 - Eritosit trans.
- YOAK ve antiplatelet kesilmeli
- YOAK <2 saat alınmışsa aktif kömür verilebilir.
 - Endoskopi düşünülebilir

Hemodinami stabil ise

- Laboratuvar ve klinik takip
 - Destekleyici tedavi
- 12-24 saat sonra endoskopik değerlendirme

Hemodinami stabil değilse

- Acil endoskopi
- Geri çevirici ajanlar veya PCC
- Antiplatelet ajan alıyorsa platelet transfüzyonu
- Renal disfonksiyonu olan dabigatran kullanan hastada hemodiyaliz
 - Cerrahi kons.

YOAK'lar ve GIS kanama: Tedavi

- Hafif kanamalarda özellikle normal böbrek ve karaciğer fonksiyonu olan hastalarda destekleyici tedavi ile birlikte antikoagölan etkinin kaybolmasını beklemek yeterli olabilir.
- Özellikle dabigatran etkisi böbrek yetmezliğinde artacaktır.
- Koagülasyon testleri ilaç etkinliğini öngörmeye fayda sağlayabilir.

Pıhtılaşma Testleri ve YOAK'lar

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
PT	X	✓	X	X
aPTT	✓	X	X	X
dTT	✓	X	X	X
ECT	✓	X	X	X
Anti-FXa assays	X	✓	✓	✓

PT: Protrombin zamanı

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

dTT: Dilue trombin zamanı

ECT: Ekarin pıhtılaşma zamanı

YOAK ve GIS kanama: Ek tedbirler

- Kanaması olan hasta antiplatelet almışsa platelet transfüzyonundan fayda görebilir.
- Akut renal yetmezlik ve ciddi kanaması olan bir hasta dabigatran kullanıyorsa hemodiyalizden düşünülebilir.
 - Faktör Xa inh. >%90 proteine bağlanır ve hemodiyalizden daha az etkilenir.
- Son dönem renal yetmezliği olan hastalarda tek doz dabigatran sonrası 4 saatlik hemodiyaliz, serum ilaç konsantrasyonunun 2/3 oranda azaltmış.

YOAK ve GIS kanama: Endoskopik Tedavi

- Endoskopinin aciliyeti kanamanın ciddiyetine göre belirlenmelidir.
- Ciddi hipotansiyon ve organ hipoperfüzyonu varlığında destekleyici tedaviye yanıt yok ise acil üst ve alt endoskopi yapılmalıdır.
- Acil olmayan durumlarda 12-24 saat beklenmelidir.
 - YOAK etkisinin geçer ve koagülasyon normalleşir.
 - Daha iyi kolon temizliği ve daha iyi görüntü kalitesi sağlanır.
 - Özellikle YOAK'larda alt GIS kanamaları sıktır ve kolonoskopi ve gerekirse ince barsak enteroskopi de yapılmalıdır.
 - Mekanik kompresyon (örn endo-klip) ve termal yaklaşım ile tedavi denenebilir.

Antikoagülan Tedavinin Tekrar Başlanması:

- Kanamanı ciddiyeti ve tromboz riski değerlendirilerek karar verilmeli.
 - *Küçük bir tümör rezeksiyonu sonrası tekrar kanama riski düşüktür ancak multiple ince barsak angiodisplazisi olan ve kanama sebebi ile sadece bir tanesi koterize edilen hastada kanama riski yüksektir.*
- YOAK'lar kesildiğinde 12-24 saat içerisinde koagülasyon normalleşir, 5-6 yarı ömür sonra tamamen normale döner.
- Nonvalvüler AF'de antikoagülasyonu 1 haftalık kesilmesi ile inme/SE riski düşüktür (<%0.5/gün) ancak akut kanamalı bir hastada tromboz/inme riskini değerlendiren bir veri yoktur.

Antikoagulan Tedavinin Tekrar Başlanması:

GIS kanaması geçirmiş bir hastada inmeden korunma için yapılacaklar:

- Aynı dozda YOAK tedavisine devam etmek
- Doz azaltmak (Dabigatran 150 mg yerine 110 mg)
- Başka bir YOAK'a geçmek (dabigatran 150 yerine apiksaban)
- VKA'ya geçmek (daha yüksek intrakraniyal kanama riski göz önünde bulundurulmalı)
- Mümkünse antiplatelet tedavinin kesilmesi ve diğer kanamayı kolaylaştırıcı faktörlerin modifikasyonu (alkol..vb)
- Tekrar kanama riskini azaltmak için farmakolojik tedavi (PPI ve Helicobakter Pylori tedavisi)
- LAA kapama cihazları

ORIGINAL ARTICLE

Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding—could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions?

Andreas Clemens^{1,2}, Andreas Strack³, Herbert Noack⁴, Stavros Konstantinides¹, Martina Brueckmann^{2,5} & Gregory Y. H. Lip⁶

¹Center for Thrombosis and Hemostasis, University Medical Center, Mainz, Germany, ²CDM, Global Therapeutic Area Cardiovascular, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Headquarters, Ingelheim, Germany, ³Private Practice for Invasive Surgery, Marienhospital Darmstadt, Darmstadt, Germany, ⁴Global Biostatistics and Data Management, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Headquarters, Ingelheim, Germany, ⁵Faculty of Medicine Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany, and ⁶University of Birmingham, Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, UK

Gizli (Okült) GİS kanama Tedavisi

- YOAK tedavisi başlanmasından 2-4 hafta sonra Hgb takibi ve fekal kan testi GİS patolojilerinin erken tanısı ve özellikle tümöral oluşumların erken tedavisini sağlayabilir
 - Faz III çalışmalarda gizli (okült) kanama izlenen hastaların büyük kısmında GİS tümörü saptanmış.
- YOAK tedavisine bağlı yüksek intraluminal antikoagülan etkinlik GİS için 'kanama stres testi' şeklinde değerlendirilebilir.

Peri-endoskopik YOAK Tedavisi:

- Düşük riskli işlemler için YOAK kesilmeyebilir veya sabah dozu atlanabilir (örn. Biyopsi ile birlikte endoskopi veya kolonoskopi).
- İlaç en düşük serum seviyesindeyken işlem yapılabilir (BID ilaçlar için son doz sonrası >10 saat, tek doz ilaçlar için [örn. Rivaroksaban] >20 saat)
- Daha yüksek riskli girişimlerde (örn. Kolonoskopik polipektomi, perkutan endoskopik gastrotomi tüp yerleştirmesi, bilier sfinkterektomi..vb) ilaç 2-3 yarı ömür öncesi kesilmeli.
 - Normal böbrek fonksiyonu olanlarda 27-48 saat
 - GFR 30-50 ml/dk olanlarda ise dabigatran alan bir hastada 3-5 gün önce ilaç kesilmeli.
 - Renal klirens için uygun sıvı tedavisine dikkat edilmeli

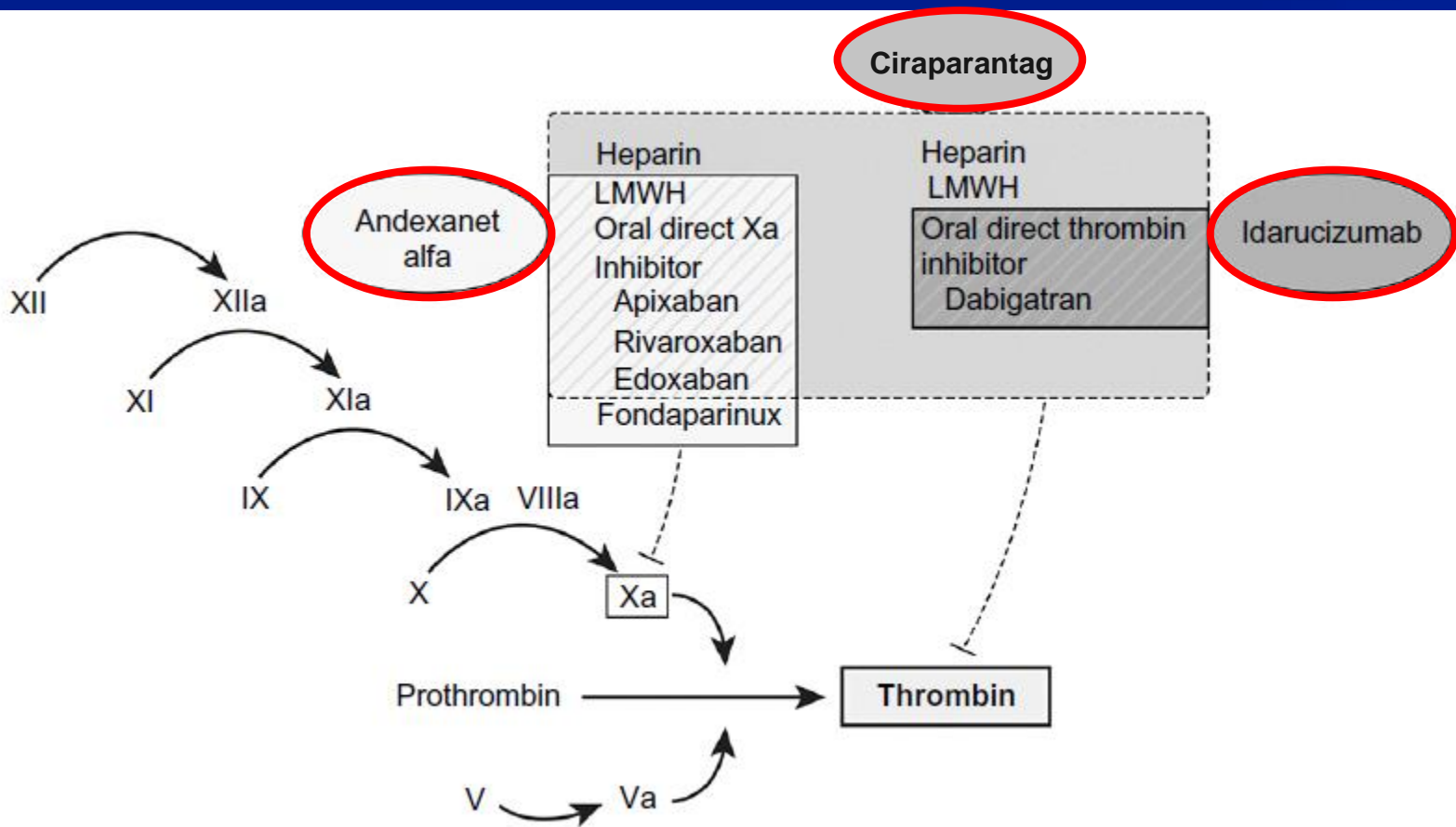
Antikoagölasyonun Geri Çevrilmesi:

- Kapalı boşluklara (beyin, retroperiton, perikard..vb) kanama daha katastrofik sonuçlarla birlikte.
- Gİ lümen açık bir alandır ve nadiren YOAK ilişkili kanamalarda antikoagölasyonu geri çevirmek gerekir.
- Kısa ilaç yarı ömrü sebebi ile GİS kanamaları durumunda sadece YOAK'ları kesmek çoğunlukla yeterli.
- Faz III YOAK çalışmalarında nadiren ilacın etkisini çevirmeye ihtiyaç duyulmuş ve çoğu ilaç eliminasyonun bozulması (akut böbrek hasarı) veya kapalı boşluk kanamaları vb durumlar...

YOAK Etkinliğini Geri evrilme Endikasyonları:

- Hayatı tehdit eden kanama (örn. İntrakraniyal)
- Kritik organ veya kapalı boşluğa kanama (örn. intraoküler, perikardiyal, retroperitoneal)
- Destekleyici tedaviye rağmen devam eden kanama
- Normal hemostaz sağlanmasında beklenen gecikme (akut böbrek hasarı durumunda dabigatran ile aşırı antikoagölasyon)
- En az 8 saat süreyle geciktirilemeyecek acil cerrahi veya girişim

YOK ANTIDOT'LARI:



YOKAK ANTİDOTLARI:

Features	Idarucizumab	Andexanet	Ciraparantag
Storage	Refrigerated	Refrigerated	Room temperature
Stability	2 y	2 y	2 y
Number of vials	2	9-18	1
Preparation	No reconstitution needed	Requires reconstitution	No reconstitution needed
Administration	Intravenous bolus	Bolus followed by 2 h infusion	Intravenous bolus
Cost	Similar to PCC	Unknown	Unknown

REVERSE-AD:

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S.,
Stephan Glund, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D.,
Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D.,
Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D.,
Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., M.M.E.,
Bushi Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

N ENGL J MED 373;6 NEJM.ORG AUGUST 6, 2015

YOKAK ANTİDÖT'LARI:

- İdarucizumab: Monoklonal antikor. Trombine göre 350 kat daha fazla afinite ile dabigatrana bağlanır.
- Reverse AD çalışmasında dabigatran ile tedavi edilen ve ciddi kanaması olan veya 8 saatten fazla geciktirilemeyecek cerrahi/girişim gereken *90 hastada* idarucizumabın dabigatranın etkinliğini geri çevirmesi değerlendirilmiş (*dTT ve ECT'e göre).
- İdarucizumab dakikalar içerisinde dabigatranın antikoagülan etkinliğini tamamen geriye çevirmiş.
- Şu an için birçok acil merkezde mevcut ve FDA onayı var.

ANNEXA-4

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

Stuart J. Connolly, M.D., Truman J. Milling, Jr., M.D., John W. Eikelboom, M.D.,
C. Michael Gibson, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Alex Gold, M.D.,
Michele D. Bronson, Ph.D., Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D.,
Peter Verhamme, M.D., Ph.D., Jeannot Schmidt, M.D., Saskia Middeldorp, M.D.,
Alexander T. Cohen, M.D., Jan Beyer-Westendorf, M.D., Pierre Albaladejo, M.D.,
Jose Lopez-Sendon, M.D., Shelly Goodman, Ph.D., Janet Leeds, Ph.D.,
Brian L. Wiens, Ph.D., Deborah M. Siegal, M.D., Elena Zotova, Ph.D.,
Brandi Meeks, B.Eng., Juliet Nakomya, Ph.D., W. Ting Lim, M.Sc.,
and Mark Crowther, M.D., for the ANNEXA-4 Investigators*

N ENGL J MED 375:12 NEJM.ORG SEPTEMBER 22, 2016

Andexanet Alfa

- İnsan Faktör Xa'nın rekombinant varyantıdır. Katalitik aktivitesi yoktur ve oral Faktör Xa inhibitörlerine (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) Faktör Xa'ya benzer afinite ile bağlanır.
 - Antitrombin-heparin kompleksi için Faktör Xa ile yarışarak heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve fondaparinux'un antikoagulan etkisini de geriye çevirir.
- Annexa- 4 çalışmasında akut majör kanama ile başvuran ve Faktör Xa inhibitörü kullanan (rivaroksaban, apiksaban ve enoksaparin) *67 hastada* andexanet alfa anti-faktör Xa aktivitesini önemli oranda azaltmış ve % 79 hastada etkin hemostaz sağlamış.

Ciraparantag (PER 977):

- Sentetik katyonik küçük molekül yapısında ve unfraksiyone heparin, enoksaparin ve YOAK'lara bağlanarak hedef molekülleri ile etkileşime girmelerini engeller.
 - Toksikoloji çalışmalarında nörolojik, kardiyovasküler ve respiratuar yan etkisi bulunmamış.
- Standart pıhtılaşma testleri ile etkisini monitörize etmek mümkün değil.
- 'Whole-blood clot time' (WBCT) testi ile etkinliği değerlendirilebilir.
- Enoksaparin ve edoksaban ile yapılmış faz II çalışmalarında WBCT üzerindeki etkilerini geri çevirmiş.

YOAK spesifik olmayan ajanlar:

- Prortrombin kompleks konsantreleri (PCC): 3- 4 faktörlü
- Aktive PCC (Faktör VIII inhibitör bypass edici aktivite)
- Rekombinant Faktör VIIa
- Traneksamik asid (Antifibrinolitik: kompetitif plazminojen inhibitörü – yüksek konsantrasyonda plazmin inhibitörü)
 - Hiçbir ajanın kontrollü etkinlik çalışması yok.
 - Spesifik antitodlar olmadığında majör kanamalar hayati ise ve diğer yöntemlerle kontrol edilemediğinde kullanılmalı.
- **Protrombotik etkileri göz önünde bulundurulmalı (en fazla Faktör VIIa>aktive PCC>PCC).**
 - Faz III YOAK çalışmalarında kanama kontrolü için çok az kullanılmışlar.

TEŞEKKÜRLER...