

# Yeni Antikoagölan İlaçların Özel Durumlarda Kullanılması

**Prof. Dr. Mesut Demir**

**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji AD**

# İçerik

- Doz hatalarında kullanım
- Böbrek hastalığında kullanım
- Cerrahi öncesi kullanım
- Ablasyon
- Kardiyoversiyon
- Koroner arter hastalığı
- Stroke

# Doz hataları ile nasıl başa çıkalım?

Kaçırılan doz:	BID: 6 saate kadar kaçırılan dozu al. Eğer mümkün değilse, diğer doz ile programa devam et. QD: 12 saate kadar kaçırılan dozu al. Eğer mümkün değilse, diğer doz ile programa devam et.
Çift doz ilaç alımı:	BID: planlanan dozu atla, 24 saat sonra programa devam et. QD: normal doz programı
İlaç alımı ile ilgili belirsizlik	BID: normal doz programı QD: normal doz programı
Aşırı doz alımı:	Hastaneye başvuru

# **EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary<sup>†</sup>**

## **KBY hastalarında YOAK için öneriler**

- KBY' nin hem inme riskini hem de kanama riskini artırdığı bilinmektedir
- Bu durum sadece son dönem böbrek hastaları için geçerli olmayıp, düşük klirens hastaları için de geçerlidir
- Doğal olarak kullanılan antikoagülanlar kanama riskini daha fazla artırmaktadır

# **EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary<sup>†</sup>**

## **KBY hastalarında YOAK için öneriler**

- Düşük klirens hastalarında (genellikle CrCl 30-60 ml/dk) kanama açısından YOAK' lar daha avantajlı olabilir
- Kr. Hemodiyaliz hastalarında ve son dönem böbrek hastalarında VKA' lar tek seçenektir

	Dabigatran	Apiksaban	Rivaroksaban
Onaylı KrKI	≥30 ml/dak	≥15 ml/dak	≥15 ml/dak
Doz önerisi	KrKI ≥50 ml/dak ise doz ayarı gerekmez (150 mg BID)	Serum kreatin <1.5 mg/dl, ise doz ayarı gerekmez (5 mg BID)	KrKI ≥50 ml/dak ise doz ayarı gerekmez (20 mg QD)
	<p>KrKI 30-49 ml/dak, 150 mg olabilir kanama riski varsa 110 mg BID <sup>1</sup></p> <p>75 mg BID sadece USA ' da onaylı</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- KrKI15-30 ml/dak</li> <li>- KrKI 30-49 ml/dak ve başka bir turuncu faktör ile (Örn: verapamil)</li> </ul>	<p>KrKI15-30 ml/dak: 2.5 mg BID</p> <p>Serum kreatin ≥ 1.5 mg/dl ve ≥80 yaş ya da ≤60 kg ya da başka bir sarı faktör ile: 2.5 mg BID</p>	<p>KrKI15-49 ml/dak 15 mg QD</p>

1. Camm et al, Eur Heart J 2012;33:2719-47

# AHA/ACC/HRS 2014 AF Kılavuzu: Non-valvüler AF ve kronik böbrek hastalarında OAK doz seçimi

Böbrek fonksiyonları	Varfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Normal/hafif bozukluk	INR 2.0–3.0	150 mg BID (KrKl >30 mL/dk.)	20 mg OD (KrKl >50 mL/dk.)	5.0 veya 2.5 mg BID
Orta düzey bozukluk	INR 2.0–3.0	150 mg BID veya 75 mg BID (KrKl >30 mL/dk.)	15 mg OD (KrKl 30–50 mL/dk.)	5.0 veya 2.5 mg BID
Ağır düzey bozukluk	INR 2.0–3.0	75 mg BID (KrKl 15–30 mL/dk.)	15 mg OD (KrKl 15–30 mL/dk.)	Öneri yok
Diyalize girmeyen son dönem KBH	INR 2.0–3.0	Önerilmez (KrKl <15 mL/dk.)	Önerilmez (KrKl <15 mL/dk.)	Öneri yok
Diyalize giren son dönem KBH	INR 2.0–3.0	Önerilmez (KrKl <15 mL/dk.)	Önerilmez (KrKl <15 mL/dk.)	Öneri yok

Direkt trombin inhibitörleri veya Faktör Xa inhibitörleri ile tedavi başlamadan önce böbrek fonksiyonları ölçülmeli ve klinik olarak gerektiği sürece ve en az yılda bir kez tekrar değerlendirme yapılmalıdır. Kreatinin klirensi Cockcroft-Gault yöntemi ile ölçülmelidir.

# Kronik böbrek hastalarında böbrek fonksiyonları düzenli takip edilmelidir

Yılda bir	Ever I-II (KrKl $\geq$ 60 ml/dak)
6 ayda bir	Evre III (KrKl 30–60 ml/dak) Dabigatran alan yaşlılar (>75 yaş)
3 ayda bir	Evre IV (KrKl $\leq$ 30 ml/dak)



# Acil cerrahi uygulanacak hastalar

- YOAK' yı kes.
- Cerrahiye son dozdan en az 12-24 saat sonrasına kadar ertelemeye çalış.
- Acil cerrahi, elektif cerrahiye göre kanama riskini artırsa da VKA alan hastalara göre bu oran daha düşüktür. <sup>1</sup>
- Pıhtılaşma testleri kullanılabilir (fakat bu sonuçlara göre bir strateji henüz değerlendirilmediğinden önerilemez ve rutin olarak kullanılmamalıdır).

# Planlanmış cerrahi öncesi yaklaşım

- Böbrek fonksiyonu
- Yaş
- Kanama öyküsü
- Ek alınan ilaçlar

# Planlanmış cerrahi girişimlerin kanama riskine göre sınıflandırılması

## Antikoagülan kesilmesini gerektirmeyen girişimler

Son alımından 12-24 saat sonra müdahale düşünün, 6 saat sonra yeniden başlayın (yani BID kullanım için 1 doz atlama),

Diş müdahaleleri:

1-3 diş çekimi

Paradontal cerrahi

Apse Kesisi

İmplant konumlandırma

Oftalmoloji

Katarakt ya da glokom girişimleri

Ameliyat olmadan endoskopi

Yüzeysel cerrahisi (örn. apse kesisi, küçük dermatolojik eksizyon)

## Düşük riskli

24 saat önce

- Endoskopi eşliğinde biyopsi
- Prostat ve mesane biyopsisi
- Elektrofizyolojik çalışma veya supraventriküler taşikardi için radyofrekans kateter ablasyonu (tek transseptal ponksiyonla sol taraflı ablasyon dahil)
- Anjiyografi
- Kalp pili veya ICD implantasyonu (kompleks anatomik durumlar olmadığı sürece örn: konjenital kalp hastalığı)

## Yüksek riskli

- Kompleks sol taraflı ablasyon: pulmoner ven izolasyonu, VT ablasyonu
- Spinal veya epidural anestezi; tanı amaçlı lomber ponksiyon
- Göğüs cerrahisi
- Abdominal cerrahi
- Majör ortopedik cerrahi
- Karaciğer biyopsisi
- Transüretal prostat rezeksiyonu
- Böbrek biyopsisi

48 saat önce

# Planlı bir cerrahi müdahaleden ne kadar önce YOAK kesilmeli

## Elektif cerrahi girişim öncesi ilacın son alımı

	Dabigatran		Apiksaban		Edoksaban		Rivaroksaban	
	<b>Önemli bir kanama riski yoksa ve / veya bölgesel hemostaz mümkünse: son alımından 12-24 saat sonra</b>							
	<b>Düşük riskli</b>	<b>Yüksek riskli</b>	<b>Düşük riskli</b>	<b>Yüksek riskli</b>	<b>Düşük riskli</b>	<b>Yüksek riskli</b>	<b>Düşük riskli</b>	<b>Yüksek riskli</b>
KrKI $\geq$ 80 ml/dak	$\geq$ 24saat	$\geq$ 48saat	$\geq$ 24saat	$\geq$ 48saat	Henüz bilgi yok	Henüz bilgi yok	$\geq$ 24saat	$\geq$ 48saat
KrKI 50–80 ml/dak	$\geq$ 36saat	$\geq$ 72saat	$\geq$ 24saat	$\geq$ 48saat	Henüz bilgi yok	Henüz bilgi yok	$\geq$ 24saat	$\geq$ 48saat
KrKI 30–50 ml/dak	$\geq$ 48saat	$\geq$ 96saat	$\geq$ 24saat	$\geq$ 48saat	Henüz bilgi yok	Henüz bilgi yok	$\geq$ 24saat	$\geq$ 48saat
KrKI 15–30 ml/dak	Endike değil	Endike değil	$\geq$ 36saat	$\geq$ 48saat	Henüz bilgi yok	Henüz bilgi yok	$\geq$ 36saat	$\geq$ 48saat
KrKI <15 ml/dak	kullanımı için resmi endikasyon yok							

# YOAK planlanan bir cerrahi müdahaleden sonra ne zaman başlanmalı

Hemen, tam hemostazın sağlanacağı prosedürler  Atravmatik spinal / epidural anestezi  Temiz lomber ponksiyon	Cerrahiden 6-8 saat sonra
İmmobilizasyona neden olan prosedürler:  Düşük kanama riski olanlarda  Yüksek kanama riskinin olduğu prosedürler:	Hemostaz sağlanmışsa ameliyattan 6-8 saat sonra azaltılmış veya orta doz DMAH  24- saat  Tam hemostaza bağlı olarak cerrahiden 48-72 saat sonra YOAK başla

# AF ablasyonu ve YOAK



- 290 hasta
- 150 mg ve işlem sabahı almıyacak
- ACT ye göre heparin
- Sheat den 3 saat sonra dabigatran
- Ara verilmeyen varfarine göre (INR 2-3.5)  
kanama ve tromboemboli fazla

# Dabigatran ve Ablasyon

- Cleveland Klinik serisi 999 hastayı (376 D 150 mg ve 623 W INR: 2-3)
- Dabigatran işlemden 24 saat önce kesiliyor İşlemden 4 saat sonra başlanıyor
- Embolik komplikasyon sayısı (D 150 %0,26 W % 0,16).
- Majör kanama açısından da her iki grup benzerdi (%1,1 ve %1,6 p=0,48).
- Otörler dabigatran 150 mg'ın PVI (kateter ablasyon) yapılacak hastalarda en az Warfarin kadar etkin ve güvenli

# Dabigatran ve Ablasyon

- Kaseno ve arkadaşlarının 211 hastalık ablasyon serilerinde de (Dabigatran 110 mg 110 hasta ve doz ayarlı Warfarin 101 hasta) dabigatranın sonuçları incelenmiştir.
- Dabigatran grubunda 31, warfarin grubunda da 29 hastaya kraniyel MRI uygulanmış ve her iki grupta da birer hastada sessiz iskemi bulguları saptanmıştır.
- D grubunda 5, W grubunda ise 11 hastada minör kanama
- Total kanama ise D grubunda %4,5, W grubunda ise %12,9 oranında ( $p < 0,05$ ).
- **Dabigatran'ın ablasyon işlemlerinde kullanılmasını daha güvenli, embolik komplikasyonlar açısından düşük riskli olarak bulmuş ve etkin**

# YOAK alan hastada kardiyoversiyon

- > 48 saat süreli AF hastalarında, oral antikoagülanlar kardiyoversiyondan önce en az 3 hafta boyunca verilmeli.
- Oral antikoagülan tedavi, kardiyoversiyondan sonraki 4 hafta boyunca zorunludur.
- Klinik çalışma verileri, YOAK ile tedavi edilen hastalarda VKA' ya göre anlamlı ek risk göstermemektedir.<sup>1</sup>

1. Nagarakanti et al Circulation 2011;123:131-6;

2. Piccini et al Circulation 2012;126:A19281

- RE-LY çalışmasına göre stroke ve LA trombus benzer
- ARISTOTLE ilk 90 günde tromboembolik olay yok
- ROCKET-AF de stroke ve sistemik emboli benzer

- Hastanın YOAK uyumu tam ise kardiyoversiyon güvenlidir.
- Uyum konusunda şüphe varsa, önce TEE düşünün.<sup>2</sup>

# AHA/ACC/HRS 2014 AF Kılavuzu: Kardiyoversiyon önerileri

AF/Atriyal flutter	Tromboembolizm profilaksisi	Sınıf	Düzyey
≥48 saat veya bilinmeyen süre	Kardiyoversiyondan önce ≥3 hafta ve sonra ≥4 hafta boyunca varfarin	I	B
≥48 saat veya bilinmeyen süre	Kardiyoversiyondan önce ≥3 hafta ve sonra ≥4 hafta boyunca dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban ile antikoagülasyon uygundur.	IIa	C
>48 saat veya acil kardiyoversiyon gerektiren bilinmeyen süre	En kısa zamanda antikoagülasyona başlayın ve ≥4 hafta boyunca sürdürün.	I	C
<48 saat ve yüksek inme riski	Kardiyoversiyondan önce veya hemen sonra IV heparin, düşük molekül ağırlık heparin, direkt trombin inhibitörü veya Faktör Xa inhibitörü verilmesi ve sonrasında uzun dönem antikoagülasyon önerilir.	I	C
≥48 saat veya bilinmeyen süre ve izleyen 3 hafta boyunca antikoagülasyon verilmemesi	Önce TEE yapılması ve sol atriyumda trombüs belirlenmediği sürece kardiyoversiyon yapılması uygundur. TEE öncesinde antikoagülasyon sağlanmalı ve kardiyoversiyon sonrası ≥4 hafta boyunca sürdürülmelidir.	IIa	B
<48 saat ve düşük tromboembolik risk	IV heparin, düşük molekül ağırlık heparin, YOAK veya antitrombotik verilmemesi seçeneklerinden biri uygundur.	IIb	C
AF kardiyoversiyonundan sonra uzun dönem antikoagülasyon tromboembolik riske göre belirlenmelidir.		I	C

# AKS ile karşımıza çıkan YOAK alan AF hastalarının yönetimi

- Geçici olarak YOAK ara ver.
- Kanama riski yüksek değil ise ikili antitrombosit tedaviye başla (yoksa sadece aspirin ver, YOAK etkisi azalana kadar ikili başlama).
- Düşük doz aspirin (150-300 mg yükleme, daha sonra 75-100 mg) ile birlikte ADP reseptör inhibitörü (ticagrelor veya prasugrel, klopidogrelden daha çok tercih) uygulayın.
- YOAK etkisi azaldıktan sonra paraenteral antikoagülasyonu başlatın (NSTE-AKS'de fondaparinuxs tercihen).



# AKS ile karşımıza çıkan YOAK alan AF hastalarının yönetimi

## STEMI:

Trombolitik yerine primer PKG (radyal yaklaşım) kullanın

Trombolitik mevcut tek tedavi stratejisiyse, YOAK etkisi kaybolana kadar UFH veya enoksaparinden kaçının

## NSTE-AKS:

Acil değilse, YOAK etkisi azalana kadar koroner anjiyografiyi erteleyin, peri-prosedürel antikoagülan (UFH veya bivalirudin tercih)

# AKS ile karşımıza çıkan YOAK alan AF hastalarının yönetimi

## PKG:

- Radyal yaklaşım tercihen
- Endikasyonu varsa stent uygulamadan balon anjiyoplasti
- Çıplak metal stent kullanın
- Ek parenteral antikoagölasyon kullanın (YOAK son dozunun alınma zamanından bağımsız)
- Periprocedürel bivalirudin tercih. PKG sonrası hemen durdurun.
- Bail-out durumlar olmadıkça glikoprotein IIb / IIIa inhibitörlerinden kaçının

# AKS öyküsü (<1yıl) olan hastalarda yeni başlangıçlı AF ile ilgili öneriler

- Düşük aterotrombotik riski (GRACE skoru < 118) olan hastalarda, 1-3 ay sonra monoterapide VKA tedavisi düşünün, özellikle kanama riski yüksekse (HAS-BLED  $\geq 3$ ) .
- Yüksek GRACE skoru (> 118) olan hastalarda, akut olaydan 6-12 ay sonrasına kadar ek bir antitrombosit (tercih edilen klopidogrel) kullanın.
- Düşük CHA2DS2-VASc skorlu (örn.  $\leq 1$ ) ama yüksek aterotrombotik riski (GRACE risk skoru >118) olan hastalar için ikili antiplatelet tedavi düşünülebilir.

# AKS öyküsü (>1yıl) olan hastalarda yeni başlangıçlı AF ile ilgili öneriler

- Ek antitrombosit ajan olmadan antikoagülanlar, stabil KAH'ı olan çoğu AF hastasında yeterlidir
- YOAK, VKA'ya etkili ve güvenli bir alternatif olabilir.<sup>1</sup>
- YOAK arasında tercihen fark yoktur (dabigatran ile MI'da küçük artış net klinik yararı etkilememiştir).
- Dabigatran kullanıyorsanız, düşük doz (110 mg BID) ile düşük doz aspirin (aspirin alerjisi durumunda klopidoğrel).<sup>2</sup>

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

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

# YOAK tedavisi alan hastalarda akut inme

## Akut iskemik inme

- YOAK son dozundan 48 saat sonrasına kadar trombolitik tedavi verilemez.
- Son dozun alım zamanı belli değil ise uzamış aPTT (dabigatran) ve PT (FXa inhibitörleri) saptanan hastalara trombolitik verilmemelidir.
- Tıkalı damarın mekanik olarak rekanalizasyonu düşünülebilir.

# YOAK tedavisi alan hastalarda akut inme

## Akut hemorajik inme

- Hastaların koagülasyon durumu hızlıca düzeltilmelidir.
- YOAK tedavisini kes
- PCC, aktive edilmiş PCC, aktive edilmiş faktör VII kullanımını destekleyen sınırlı veri mevcut
- PCC ve taze donmuş plazma kullanımı düşünülebilir.
- Re-Ly çalışmasında akut hemorajik inme geçiren hastalarda prognoz, varfarinin antidotu olması ancak dabigatranın antidotu olmamasına rağmen benzer derecede bulundu. (K vit yavaş etki başlangıcı)<sup>1</sup>

# İnme hastaları

## Akut faz sonrası

### Hemorajik inme

- Eğer kardiyoembolik risk yüksek ve yeni kanama riski düşük ise kanamadan 10-14 gün sonra YOAK tedavisine yeniden başlanabilir.
- Düşük kardiyoembolik riski ve yüksek kanama riski olan hastalarda YOAK tedavisine yeniden başlama dikkatlice değerlendirilmelidir. Kanama riski devam ettiği sürece kontrendikedir.
- Farmakolojik olmayan yaklaşımlar düşünülebilir (atrial apendiksin oklüzyonu ve ablasyon)

### İskemik inme

- Enfarktüs boyutunun, intraserebral kanama riskini artırdığı düşünülüyorsa yeniden başlama süreleri:
- - geçici iskemik ataktan 1 gün sonra
- -küçük, araz bırakmayan bir enfarktten 3 gün sonra
- -orta derece bir enfarktten 6 gün sonra
- - büyük enfarktlarda 2-3 hafta sonra

