

Yeni Nesil Oral Antikoagülanların Birinci Basamakta Kullanımı The Use of New Generation Oral Anticoagulants in Primary Care

Didem Oğuz¹, Ayşen Kutan Fenercioğlu²

Kardiyoloji Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Hastanesi, Uzm. Dr. İstanbul.

Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Hastanesi, Doç. Dr., İstanbul.

İLETİŞİM

Doç.Dr.Ayşen Kutan Fenercioğlu

Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Oymacı sok. No:7 34662 Altunizade/İstanbul

e-posta: aysenfenerci@hotmail.com

Yeni Nesil Oral Antikoagülanların Birinci Basamakta Kullanımı
The Use of New Generation Oral Anticoagulants in Primary Care

ÖZET

Atriyal fibrilasyon (AF); inme ve felç riskini yaklaşık 5 kat arttıran bir hastalıktır. Bu nedenle bu hastalarda inme ve sistemik emboli profilaksisi oldukça önemlidir. Yakın zamana kadar uzun dönem oral antikoagülasyon tedavisi olarak vitamin K antagonisti olan varfarin kullanılmaktaydı. Ancak son zamanlarda yeni oral antikoagülanlar (YOAK); dabigatran eteksilat, rivaroksaban, apixaban pratik kullanıma ve tedavi kılavuzlarına girmiştir. Yapılan son çalışmalara göre yeni nesil antikoagülanlar hemorajik inme ve intrakraniyal kanama riskinde anlamlı olarak azalmaya neden olmuş, majör kanama riskinde belirgin bir artışa sebep olmamıştır. Metaanalizlerin sonuçları da ana çalışmalarını destekler niteliktedir, YOAK ile inme veya sistemik emboli ve hemorajik inme açısından belirgin düşüş tespit edilmiştir. Artmış intrakraniyal kanama riski olan hastalarda yeni nesil oral antikoagülanlar daha güvenli gözükürken gastrointestinal kanama riski yüksek veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda varfarin daha ön plana çıkmaktadır. Sonuç olarak yeni nesil oral antikoagülanları daha çok varfarin kullanamayacak veya INR dalgalanmaları olan hastalarda tercih etmeliyiz. Atriyal fibrilasyon dışında bir antikoagülasyon durumu mevcutsa (protez kapak, hiperkoagülabilite gibi) yeni oral antikoagülanların kullanımı şu aşamada kontrendikedir.

Anahtar kelimeler: Emboli profilaksisi, yeni oral antikoagülanlar, birinci basamak

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is a disorder that increases the risk of stroke and thromboembolism 5 times more compared to healthy individuals. Therefore, thromboembolism prophylaxis is very important in these patients. Vitamin K antagonist warfarin was the first choice for this purpose until the new oral anticoagulants (NOACs) such as rivaroxaban, dabigatran, and

apixaban have been developed and took their place in the guidelines for emboli and stroke prophylaxis. According to recent studies, NOACs showed a lower risk of hemorrhagic stroke or intracranial hemorrhage and did not cause an evident increase in the risk of major bleeding. Meta-analysis are supporting these studies; the risks of stroke and of thromboembolism decreased more with NOACs. NOACs are safer in patients with increased risk of intracranial hemorrhage, and warfarin is more preferable in patients with increased risk of gastrointestinal hemorrhage and/or impaired renal function. In conclusion, we should prefer NOACs in patients who can not use warfarin because of INR fluctuations. For instance, NOACs are contraindicated for any other need of anticoagulation like hypercoagulability and after heart valve replacement.

Key words: Thromboembolism prophylaxis, new oral anticoagulants, primary care

Yeni Nesil Oral Antikoagülanların Birinci Basamakta Kullanımı The Use of New Generation Oral Anticoagulants in Primary Care

gözlenmeyip yüksek dozda gözlenen önemli bir yan etki artmış gastrointestinal kanamalardır.

Rivaroxaban

Rivaroxaban (Xarelto® 20mg tablet, Bayer Health Care) oral, direkt aktive trombin inhibitörüdür, başlangıç etkisi hızlı başlar.⁴ (Şekil 1). Rivaroxabanın büyük bir kısmı karaciğerden metabolize edilerek idrar ve gaita yoluyla atılır. Çift kör, randomize, çok merkezli ROCKET-AF çalışmasında nonvalvüler AF hastalarında varfarin ve rivaroxaban kıyaslanmıştır.⁴ Bu çalışmada bir grup hastaya kreatinin klerens değerine göre rivaroxaban günde tek doz 20mg veya 15mg, diğer gruba da INR 2-3 arasında tutulacak şekilde varfarin verilmiştir. Primer sonlanım noktası açısından her iki grupta bir fark gözlenmemiştir. Majör kanamalar açısından da belirgin bir fark gözlenmezken gastrointestinal majör kanamaları rivaroxaban grubunda (%3,2) varfarin grubuna (%2,2) kıyasla daha sık gelişmiştir. Rivaroxaban 2011 yılında FDA onayı almıştır.

Apixaban

Apixaban (Eliquis® 5mg tablet, Bristol Myers Squibb); oral yolla alınan direkt ve kompetitif faktör Xa inhibitörüdür. Apixabanın varfarin kullanamayan hastalarda aspirin ile karşılaştırmalı çift kör, randomize AVERROES çalışmasında apixabanın inme ve sistemik embolinin primer erken korunmasında apixabanın üstünlüğü görülmüş, çalışma erken sonlandırılmıştır.^{5,8} Ayrıca majör kanama sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Apixabanın AF hastalarında varfarin ile kıyaslandığı randomize, çift kör ARISTOTLE çalışmasında bir gruba apixaban 2x5mg, diğer gruba INR 2-3 arasında olacak şekilde varfarin verilmiştir. İnme ve sistemik emboliyi içeren primer sonlanımlarda apixabanın varfarinden üstün olduğu ortaya çıkmıştır. Majör kanama ise varfarin grubunda apixaban grubuna kıyasla daha fazla görülmüştür.^{5,11} Alt grup analizlerinde de primer sonlanımdaki üstünlüğü gösterilmiştir. FDA 2012 yılında AF tedavisinde kullanılmak üzere apixabana onay vermiştir.

Sonuç

Tüm bu çalışmaları değerlendirecek olursak, tüm yeni nesil antikoagülanlar hemorajik inme ve intrakraniyal kanama riskinde anlamlı olarak azalmaya neden olmuş, majör kanama riskinde belirgin bir artışa sebep olmamıştır.²⁻⁵ Metaanalizlerin sonuçları da

ana çalışmaları destekler niteliktedir, inme veya sistemik emboli ve hemorajik inme açısından belirgin düşüş tespit edilmiştir.³⁻¹¹ Çalışmaların subgrup analizlerinde de daha önceden varfarin kullanımı, atriyal fibrilasyonun tipi primer sonuçları değiştirmemiştir.¹²⁻¹⁶ CHADS2 veya CHA2DS2VAScC skorlamasına göre alt gruplar tekrar analiz edildiğinde ise inme açısından yüksek riskli grupta yeni oral antikoagülanların daha faydalı olduğu söylenebilir fakat majör kanama riskinde artış olabileceğine dair veriler de tespit edilmiştir.^{14,18,19} 75 yaş üzerinde dabigatran günde 2 doz 150mg varfarin ile kıyaslandığında majör kanama riskini arttırdığı gösterilmiştir.¹⁵ Apixabanın varfarin kullanamayan hastalarda aspirine üstünlüğü ispatlanmıştır. Yeni nesil antikoagülanları birbiri ile kıyaslayan çalışma henüz yoktur. Bu nedenle hangisinin kullanılacağına karar verirken hasta ile ilişkili faktörler gözönüne alınmalıdır.

Tablo 1. CHA₂DS₂-VASc skorlaması

CHA, DS,- VASc Skoru	Düzeltilmiş stroke oranı, %/ Y	Tavsiye olunan tedavi (tavsiye düzeyi)
0	0	ASA 75-325 mg/gün veya ilaçsız tedavi (seviye 1B)
1	1,3	Ağızdan antikoagülan (seviye 1A) veya ASA75-325 mg/gün (seviye 1B)
2	2,2	Ağızdan antikoagülan (seviye 1A)
3	3,2	
4	4,0	
5	6,7	
6	9,8	
7	9,6	
8	6,7	
9	15,2	

Konjestif kalp yetmezliği (CHA) 1 puan, hipertansiyon 1 puan, 75 yaş ve üzeri 2 puan, diabetes mellitus (D)1 puan, hastada inme (S) veya TIA (Geçici İskemik Atak) hikayesi 2 puan, hastada damar hastalığı hikayesi (VAS) (önceki miyokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı veya aortada ateroskleroz plağı) 1 puan, yaşın 65-74 arası olması 1 puan ve cinsiyet (erkek/kadın) 1 puan

ğına karar verirken hasta ile ilişkili faktörler gözönüne alınmalıdır. Kompliyans problemi olan hastalarda günde tek doz rivaroxaban, gastrointestinal kanama açısından riskli hastalarda apixaban uygun seçenek olabilir. Bunun yanında koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü hikayesi olanlarda dabigatran tercih edilmeyebilir. Yemeklerle ve ilaçlarla belirgin etkileşime girmezler, rivaroxaban ile midazolam, digoksin ya da atorvastatin arasında etkileşim yoktur. Buna karşın HIV proteaz inhibitörleriyle (ritonavir gibi) eş zamanlı sistemik tedavi alanlarda rivoroxaban önerilmemektedir. Ayrıca ve-

Yeni Nesil Oral Antikoagülanların Birinci Basamakta Kullanımı
The Use of New Generation Oral Anticoagulants in Primary Care

Tablo 2. Avrupa Kalp Ritmi Derneğinin Pratik Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanım Kılavuzu¹⁹

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
PT	Kullanılmaz	Uzamış olması bu ilaca bağlı kanama riskini gösterir	Uzamış olması bu ilaca bağlı kanama riskini gösterir
INR	Kullanılmaz	Kullanılmaz	Kullanılmaz
aPTT	Uzamış olması bu ilaca bağlı kanama riskini gösterir	Kullanılmaz	Kullanılmaz
dTT	Uzamış olması bu ilaca bağlı kanama riskini gösterir	Kullanılmaz	Kullanılmaz
Anti-faktör Xa	Kullanılmaz	Henüz veri yok	Kantitatif olarak kanama takibinde kullanılabilir
ECT	Uzamış olması bu ilaca bağlı kanama riskini gösterir	Kullanılmaz	Kullanılmaz

PT: Protrombin Zamanı, aPTT: aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, dTT: dilüe Trombin Zamanı, ECT: Ecarin Pıhtılaşma Zamanı.
Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34(27):2094-106.

rapamil, amiodaron, kinidin gibi p glikoprotein inhibitörü kullanan hastalarda yeni oral antikoagülanlardan kaçınılmalı veya düşük doz kullanılmalıdır.¹⁶ Dabigatranın emilimi asidik ortamda daha iyi olur, proton pompa inhibitörlerinden pantoprazol dabigatranın biyoyararlanımını azaltırken antiasitleri ve H2 reseptör antagonisti ilaçları etkilemez.^{16,17} Varfarin tedavisinden yeni oral antikoagülan tedavisine geçerken INR, 2 nin altına düşene kadar beklenmeli, yine oral antikoagülanı geçişte INR 2 oluncaya kadar tedaviye devam edilmelidir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinden yeni oral antiko-

agülanı geçerken bir sonraki heparin dozundan 2 saat önce yeni oral antikoagülan verilmeli, heparin kesilmelidir.^{18,19} Düşük molekül ağırlıklı heparine geçerken ise son yeni oral antikoagülan dozundan 12 veya 24 saat sonra heparin yapılır, yeni oral antikoagülan kesilir.

Yeni oral antikoagülanlar kullanılırken INR, aPTT, PT, Trombin zamanı gibi parametreler rutin kullanılmaz. Sadece kanama durumunda veya ilaç etkinliği ile ilgili kuşku varsa bunlara bakılabilir. Apixaban ve rivaroxaban uzamış protrombin zamanı, dabigatran ise aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTT) uzamasıyla kısmen değerlendirilebilir.^{18,19} (Tablo 2). Kanamalarda destek tedavisi uygulanabilir fakat bununla ilgili yeterince veri elimizde yoktur. Dabigatran kanamalarında acil yaklaşım aktif kömür sonrasında hemodiyaliz uygulanmaktadır. Yeni oral antikoagülanlarla aspirin veya klopidogrel birlikte kullanımı ile ilgili fayda veya zararlar hakkında veriler henüz yeterli değildir.^{17,18} Bunun yanında terapötik plazma seviyesindeyse fibrinolitik tedavi uygulanmamalıdır.

Bütün bu çalışmalar ışığında yeni oral antikoagülanları daha çok varfarin kullanamayacak veya INR dalgalanmaları olan hastalarda tercih etmeliyiz. Artmış intrakraniyal kanama riski olan hastalarda yeni oral antikoagülanlar daha güvenli gözükürken gastrointestinal kanama riski yüksek veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda varfarin daha ön plana çıkmaktadır.

Atriyal fibrilasyon dışında bir antikoagülasyon durumu mevcutsa (protez kapak, hiperkoagülabilite gibi) yeni oral antikoagülanların kullanımı şu aşamada kontrendikedir.

KAYNAKLAR

- 1- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
- 2- A. Lai, N. Davidson , S. W. Galloway and J. Thachil. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br J Surg.* 2014;101(7):742-9.
- 3- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- 4- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- 5- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- 6- Camm AJ, Lip GYH, Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
- 7- Valentinis A, Ivers N, Bhatia S, Meshkat N, Leblanc K, Ha A, Morra D. Atrial fibrillation anticoagulation care in a large urban family medicine practice. *Canadian Family Medicine* 2014;60:e173-e179.
- 8- Kosar L, Jin M, Kamrul R, Schuster B. Oral anticoagulation in atrial fibrillation, Balancing the risk of stroke with the risk of bleed. *Canadian Family Medicine* 2012;58:850-8.
- 9- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292-303.
- 10- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363(19):1875-6.
- 11- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17.
- 12- Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-k-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43(12):3298-304.
- 13- Flaker G, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59(9):854-5.
- 14- Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Annals of internal medicine* 2011;155(10):660-7.
- 15- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, 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(21):2363-72.
- 16- Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010;64(7):956-67.
- 17- Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2010;29(2):182-91.
- 18- Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2013;127(5):634-40
- 19- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34(27):2094-106.