



YENİ NESİL ANTİKOAGULANLARLA WARFARİN KARŞILAŞTIRMASI

DR. SEDAT ÖZBAY
SİVAS NUMUNE HASTANESİ ACİL SERVİS

SUNUM PLANI

- 
- 01 PIHTILAŞMA MEKANİZMASI
 - 02 YENİ NESİL ANTİKOAGÜLANLAR
 - 03 WARFARİN
 - 04 ENDİKASYON FARKLARI
 - 05 SONUÇ

Anti-koagülanlar

WARFARIN-VİT K ANTAGONİSTİ-
COUMARİN BİTKİ DERİVESİ-

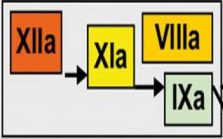
HEPARİN VE DERİVESİ SUBSTRATLAR;
GENELDE DOMUZ BARSAĞINDAN
ELDE EDİLEN BİR BİYOLOJİK AJAN

DMAH-APTT TAKİBİ GEREKTİRMEYEN
DAHA GELİŞMİŞ BİR ÜRÜN

FONDA-IDRAPARINUX; FXa'nın
SENTETİK PENTASAKKARİT
INHİBİTÖRLERİ

NOAC; FXa'nın DİREK İNHİBİTÖRLERİ

İntrensek Yol



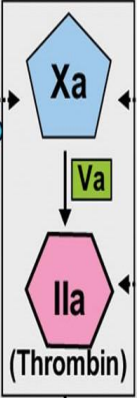
Ekstrensek Yol



Parenteral

Semuloparin
Idraparinux
Idrabiotaparinux

AT



Oral

Rivaroxaban
Apixaban
Edoxaban
Betrixaban

Dabigatran

Fibrinojen

Thrombus
Formation

Fibrin
(soluble)

XIIIa

Fibrin
(insoluble)
Trombüs

WARFARIN

VITAMIN K EPOKSİT
REDUKTAZİ İNHİBE
EDER

DABIGATRAN ; DIREKT OLARAK
FIIA İNHİBİSYONU YAPAR
RIVAROXABAN, APIXABAN, EDO
XABAN ; DIREKT OLARAK FXA
İNHİBİSYONU YAPAR

ANTİKOAGÜLASYON TEDAVİSİ

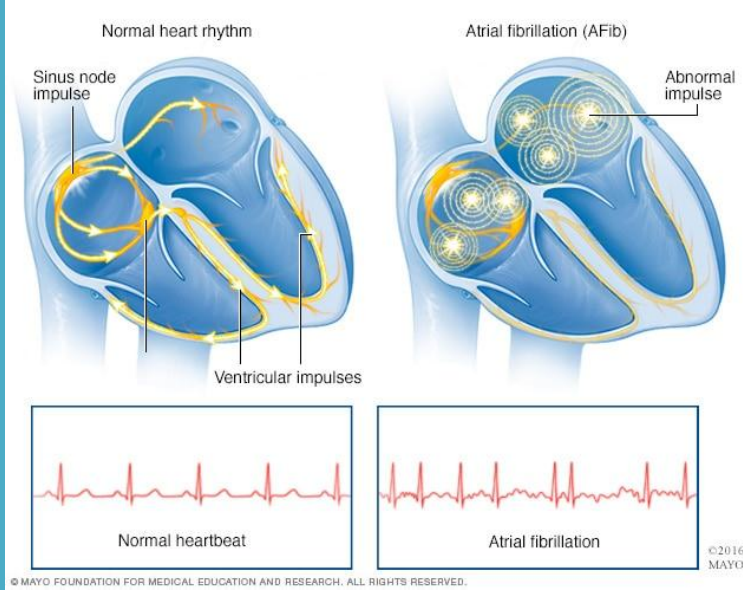
Geniş bir spektrum
oluşturan tromboembolik hastalıkların profilaksi ve tedavisinde
yaşamsal önem taşıyan vazgeçilemez bir tedavi yöntemidir.

Tromboembolik hastalıklar

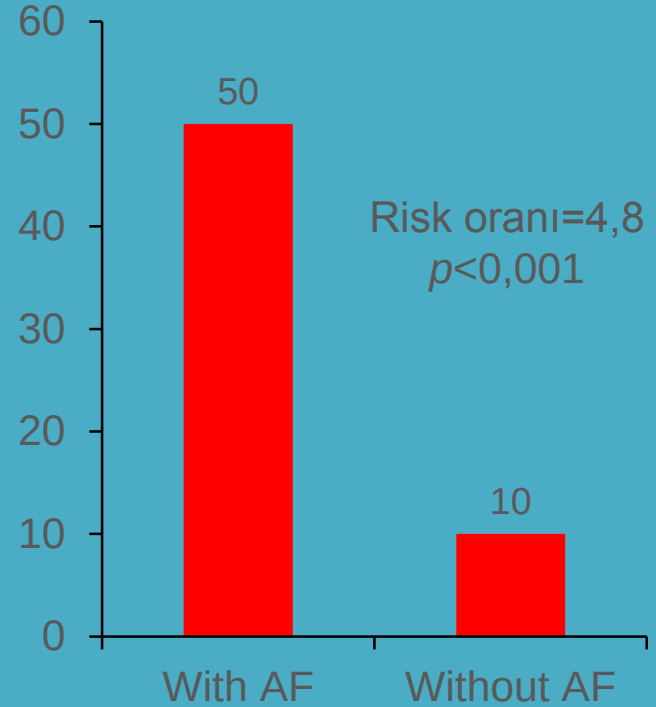
- Tromboembolik hastalıklar
 - Sıktır!!
- Venöz tromboembolizm. Koroner kalp hastalıkları ve stroke'ten sonra sık görülen kardiovasküler olaylardan üçüncüsüdür.
 - Fataldır!!
- Tedavide önemli değişiklikler var
 - Antikoagülan ilaçlar parenteral veya oral olarak kullanılmaktadır

ATRIAL FİBRİLASYON VE İNME

- AF'nin en ciddi komplikasyonu tromboembolizmdir
 - İnme riskini 3-6 kat artırır
- Tüm inmelerin yaklaşık %15-20'sinden sorumlu
 - >80yaş-%25
 - AF ile ilişkili inmeler ciddi seyreder
- Sesiz ve paroksizmal AF'de inme riski diğer AF türlerinden farksızdır.
- İnme geçiren olguların AF'li olguların %60'ı engellikle, %20'si ölümlle sonuçlanmaktadır.



2 yıllık, yaşa göre ayarlanmış inme insidansı/1.000 kişi



Framingham Kalp Çalışması (N=5.070)

Af li hastalarda iskemik stroke riski yaklaşık beş kat daha yüksektir

İNMEDE KORUYUCU TEDAVİLER

- Aspirin(ASA)
- ASA+Klopidogrel
- Vit K Antagonistleri(Varfarin)
- Yeni Oral Antikoagülanlar(NOACs)
 - Direkt Trombin(FIIa) inhibitörleri-
 - DABİGATRAN
 - Faktör Xa inhibitörleri
 - RİVAROXABAN
 - APIXABAN
 - EDOXABAN

YENİ ORAL ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR (NOACs)

Yeni oral antikoagülan ilaçlar koagülasyon kaskadındaki TROMBİN (Faktör IIa) ve aktive Faktör Xa üzerine selektif ve spesifik etkili yeni ilaçlardır.

- Non valvüler Atrial fibrilasyonda stroke ve sistemik emboliyi önleme,
- yakın geçmişte elektif kalça ve diz artroplasti operasyonlarından sonra Venöz Tromboembolizm (VTE) önlenmesinde
- DVT/VTE’de rekuren pulmoner emboli profilaksisinde
- FDA, EMA ve dünyanın değişik ülkelerinde onay almış ilaçlardır.

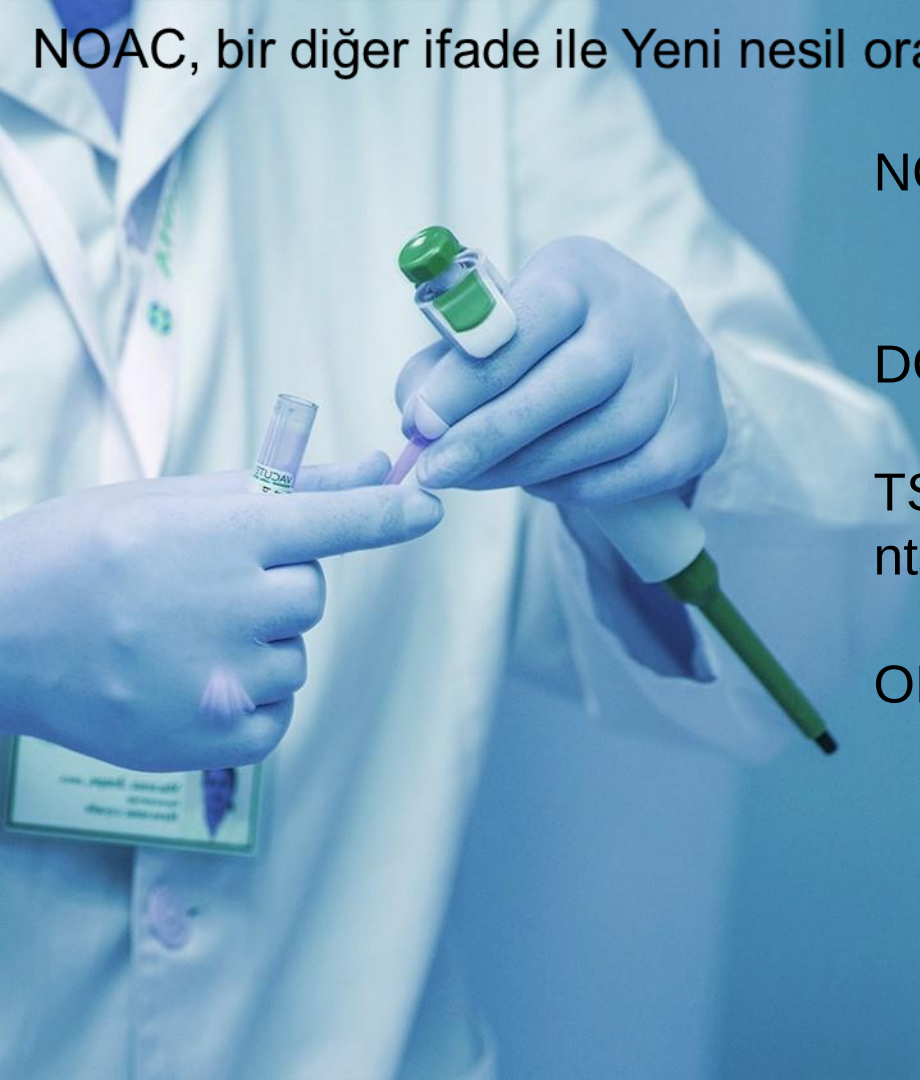
NOAC, bir diğer ifade ile Yeni nesil oral antikoagülanlar;

NOAC (New Oral Anti Coagulants)

DOACs (Direct Oral Coagulants)

TSOACs (Target-Specific Oral Anticoagulants)

ODIs (Oral Direct Inhibitors)



NOACs

**Rivaroxaban
2011**

Fxa inhibisyonu-Antidotu yok-Renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekli

**Apixaban
2012**

Fxa inhibisyonu-Antidotu yok

**Edoxaban
2015**

Fxa inhibisyonu-Antidotu yok

**Dabigatran
2010**

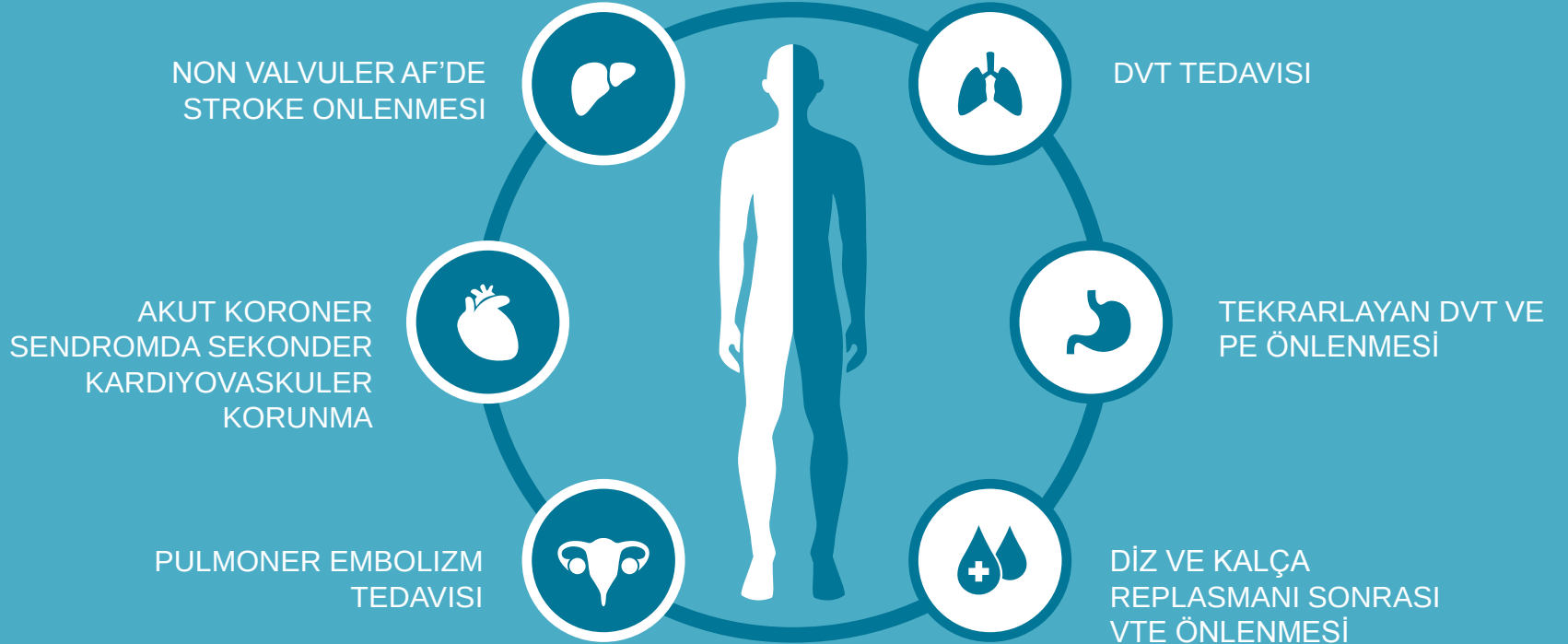
Trombin inhibisyonu-karaciğer toksisitesi yok- uzun süreli çalışmalarda kesilme planı warfarine benzer –antidotu yok

Idraparinux

Fxa inhibisyonu- renal yetmezlikte doz ayarlanması-biyotin rezidü kombine formlarında reversibilite mümkün

ENDİKASYONLAR

ONAYLI ENDİKASYONLAR





Dabigatran Eteksilat **Pradaxa**

Bir direkt trombin inhibitörü
150 mg tek doz
110mg tek doz

Rivaroksaban **Xarelto**

Bir direkt faktör Xa inhibitörü
20 mg tek doz

Apiksaban **Eliquis**

Direkt faktör Xa inhibitörüdür.
5 mg, günde 2 kere

Endoksaban **Endoxan**

Direkt faktör Xa inhibitörüdür.
30 mg tek doz
60 mg tek doz



DABİGATRAN- Pradaxa®

- İlk onay alan NOAC ilaç olup 2008 yılında EU ve 2010 yılında da Randomied Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy (RELY) çalışmasında dabigatran ile warfarinin karşılaştırıldığı çalışma sonucunda FDA tarafından da onaylandı.
- Dabigatran direkt olarak serbest ve bağlı trombin'i(FIIa) inhibe ederek fibrinojenin fibrine dönüşümünü önleyerek pıhtı formatının oluşumunu engeller.
- Plazma pik konsantrasyonu 1,5-2 saat
- Yarılanma ömrü 14-17 saat
- Hepatik dönüşüm sonrası atılımın yaklaşık 80%' i böbreklerden
- NVAf'de sistemik emboli ve pulmoner emboli riskini azaltmada ve diz kalça eklemlerinde venöz trombofilaksi için endikedir.
- Dabigatran aynı zamanda Venöz tromboemboli de kullanım onayı almıştır

RİVAROKSABAN-XARELTO®

- Geri dönüşümlü Faktör Xa inhibitörüdür.
- European medicine agency(EMA) ve FDA tarafından 2008 yılında Rivaroxaban versus warfarin in non valvüler atrial fibrillation (ROCKET AF) çalışmasından sonra onay almıştır.
- Yarılanma ömrü 7-13 saat
- Oral biyoyararlanımı > 80%
- 2/3 karaciğer ve 1/3'ü böbrekle değişmeden atılır

APIXABAN-(ELIQUIS®)

- Oral yolla alınan direkt ve kompetitif faktör Xa inhibitörüdür.
- Organ toksisitesi veya KCFT enzim yüksekliğine neden olmaz
- Oral biyoyararlanımı iyidir
- Yiyeceklerden etkilenmez
- Dengeli eliminasyon (~ %25 renal)
- Yarılanma ömrü ~12 saat
- Apixaban FDA ve European Medicine Agency(EMA) tarafından 2011 yılında ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) çalışmasının sonuçlarına dayandırılarak onaylanan 3. yeni oral antikoagülandır.

EDOXABAN-(SAVAYASA®)

- Oral yolla alınan direkt ve spesifik faktör Xa inhibitörüdür.
- %50'si böbrekle atılır
- 1-2 saat içinde max konsantrasyona ulaşır
- Yarılanma ömrü 9-11 saatir.



NOACs vs Warfarin

NOACs

- Vitamin K içerikli diyetlerden etkilenmezler
- Daha tutarlı farmakokinetikleri vardır
- Daha az ilaç etkileşimine girerler
- Görece olarak daha hızlı etki başlangıcına sahiptirler
- VTE kullanımında heparin uygulamasına gerek duyulmaz

Warfarin

Warfarin

- Vitamin K içerikli diyetlerden etkilenir
- Dar terapötik indekse sahiptir
- Farmakodinamik başlangıcı geç meydana gelir.
- INR takibi gereklidir.

KANAMA RİSKİ

GIS kanaması; Diğer NOACslarda belirgin fark olmamasına rağmen

Dabigatranın %28-41 oranında warfarinden daha yüksek riski mevcut

İntrakranial Kanamalar; NOAClar warfarine oranla daha üstün

Total Diğer Kanamalar; NOAClar daha üstün

Klinik Perspektif

Neler Yeni?

Karşılaştırma analizlerinde valvüler olsun ya da olmasın AF'li hastalarda, NOACların warfarine oranla daha düşük mortalite riskine sahip oldukları vurgulanmıştır.

Rivaroxaban'ın warfarine oranla daha düşük stroke riskine sahip olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.



Gastrointestinal sistem dışı kanamalarda riskin NOAClarda daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Klinik maliyet etkinlik oranları uzun süreli kullanımlarda warfarine oranla daha efektif olarak bulunmuştur

Sütun1	Sütun2	Sütun3	Sütun4	Sütun5	Sütun6	Sütun7
ÖZELLİKLER	WARFARIN	DABIGATRAN	APIXABAN	RIVAROXABAN	BETRIXABAN	EDOXABAN
MOLEKÜLER AĞIRLIK (Da)	308	628	460	436	452	548
BİYOYARARLANIM %	98	6_7	66	63-79	40-80	50
tmax (saat)	72-120	2_3	1_3	2_4	NR	1_3
t1/2 (saat)	20_60	7_17	8_15	7_13	5	9_11
PROTEİNLERE BAĞLANMA %	99	35	87	95	NR	54
BESLENME-ABSORBSİYON	EVET	gecikmiş absorbsiyon	HAYIR	gecikmiş absorbsiyon	HAYIR	HAYIR
DOZ REJİMİ	GÜNDE BİR	GÜNDE İKİ	GÜNDE İKİ	GÜNDE BİR	GÜNDE BİR	GÜNDE BİR
METABOLİZMA-ELİMİNASYON	%100 KARACİĞER	%80 RENAL %20 KC	%25RENAL %75FECAL	1/3 RENAL 2/3 KC	%5 RENAL %95 KC	%35 RENAL %65 KC
CYP SUBSTRATI	2C9, 3A4	NO	3A4	3A4, 2J2	NO	3A4
P-gp SUBSTRATI	HAYIR	EVET	EVET	EVET	HAYIR	EVET
YİYECEKLERLE ETKİLEŞİMİ	EVET	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR	NR
KAN KONTROLÜ	INR	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
HEDEF	II, VII, IX, X, P-S, P-C	II	Xa	Xa	Xa	Xa
ANTİDOT	EVET	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
EFEKTİF DOZ	INR TAKİBİ İLE	*GÜNDE BİR DEFA 150 mg VEYA 220 mg (PROPHYLAXİS) *GÜNDE İKİ DEFA 75mg VEYA 150mg (AF)	2.5/GÜN (VTE PROPHYLAXİS)	*GÜNDE BİR DEFA 10 mg (VTE PROPHYLAXİS) *GÜNDE İKİ DEFA 15 mg (1-21) BUNU TAKİBEN GÜNDE 20 mg (DVT RECURRENT DE KORUNMA/TEDAVİ VTE) *GÜNDE BİR DEFA 20 mg (AF)	GELİŞTİRİLME AŞAMASINDA	30 mg (VTE PROPHYLAXİS)

ANALİZLER

ACC.16 2013 META-ANALİZ (Ruff et al.)

2016 Nisan American Kardioloji Birliğinin kabul ettiği bir meta analizde;

- i. NOAC'lar hemorajik stroke riskini %51 oranında azaltmışlardır
- ii. Genel mortalite %10 azalmıştır.
- iii. İntracranial hemoraji %52 azalmıştır.
- iv. Ancak gastrointestinal sistem kanamalarında %25 bir artış gözlemlenmiştir.

Çalışmanın sonucunda;

- i. Dabigatran iskemik stroke riskini en fazla azaltan ajan olarak tespit edilmiştir.
- ii. En fazla renal atılım gösteren ilaçlar dabigatran (%80) ve edoxaban (%50) dir.
- iii. CrCl 95 ml/dk nın üzerinde olan hastalarda edoxaban kullanımından kaçınılmalıdır.
- iv. Böbrek fonksiyonları sınırda olan hastalar için doz ayarlaması yapılabilen ilaçlar edoxaban ve rivaroxabandır

ROCKET-AF: NVAF'si olan hastalarda Yüksek Etkililik ve Güvenlilik⁴

Etkililik

ROCKET AF



14.143

İNME VEYA SİSTEMİK
EMBOLİZM

$p=0,02^a$

RRA

%21

ARA=%0,5/YIL

Ortalama
CHADS₂
skoru:

3,5

Tedavi sırasında güvenlik popülasyonu analizi. ^aÜstünlük için p değeri

Çalışmada varfarine karşı primer sonlamın noktası olan inme veya sistemik embolizmde benzer etkililik amaçlanmıştır

Güvenlilik

ROCKET AF



14.236

KRİTİK ORGAN
KANAMALARI

$p=0,007$

RRA

%31

ARA=%0,4/YIL

İNTRAKRANİYAL
KANAMALAR

$p=0,02$

RRA

%33

ARA=%0,2/YIL

ÖLÜMCÜL
KANAMALAR

$p=0,003$

RRA

%50

ARA=%0,3/YIL

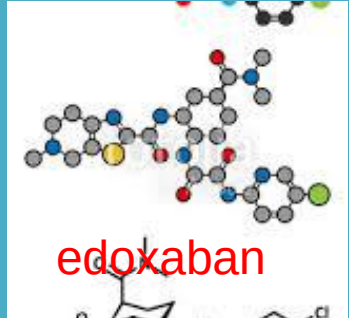
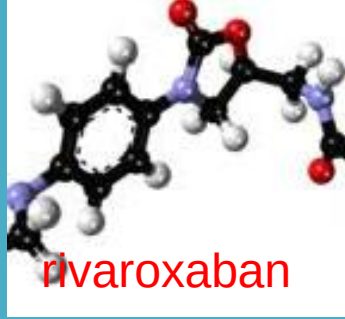
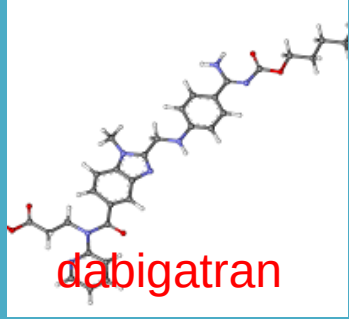
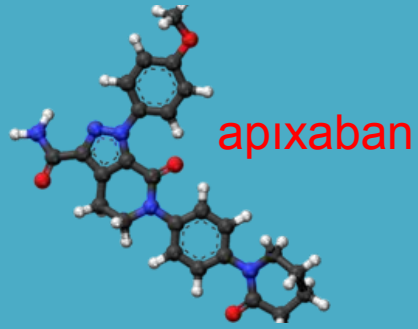
Ortalama
CHADS₂
skoru:

3,5

Primer güvenlik sonlamın noktası olan majör ve klinik açıdan anlamlı majör olmayan kanamalarda varfarine kıyasla anlamlı bir fark görülmemiştir

Öneriler	Sınıf	Kanıt Düzeyi
NOAK'lar için uygun olan hastalarda antikoagülan tedavi başlanırken NOAK'lar (apiksaban,dabigatran,edoksaban,rivaroksaban) Vitamin K antagonistlerine göre öncelikli olarak önerilir.	I	A
Halihazırda Vitamin K antagonisti tedavisi altında olan hastalarda tedaviye uyum iyi olsa bile TTR kontrol altında değilse ya da kontrendikasyonu olmayan (örn.protez kapak) hastanın tercihi NOAK kullanımı yönündeyse NOAK kullanımı düşünülebilir.	II b	A
İnme riskinden bağımsız olarak, antiplatelet monoterapisi önerilmez.	III (zarar)	A

Sonuc Olarak NOACs'lar



EMA-FDA ONAYI
NON VALVÜLER KAPAK
HASTALIKLARINDAKİ AF
DURUMUNDA ENDİKE



**ENDİKE OLABİLECEK
VALVULER KAPAK
HASTALIKLARI**

- DOĞUMSAL AORTİK KAPAK
- TRİKÜSPİT KAPAK HASTALIĞI
- MİTRAL REGÜRJİTASYON
- CHA2DS2-VASc SCORU 2 VE ÜZERİNDE İSE



ÖNERİLMEZ

- ROMATOLOJİK MİTRAL STENOZ
- MEKANİK YA DA BIYO-PROSTETİK KALP KAPAGI
- MİTRAL VALV TAMIRI

ÖZETLE

NOAC

**RUTIN KAN TAKIBİ
GEREKMEZ**

**DAHA AZ STROKE VE ÇOK
DAHA AZ INTRAKRANIAL
HEMORAJI RISKİ TASIRLAR**

**HASTALARA DAHA İYİ BİR
YASAM KALİTESİ SUNARLAR**

**GENEL MORTALİTE ÇOK
DAHA DUSUKTUR**

NOAC

**YİYECEKLERLE
ETKİLESİMLERİ YOKTUR**

**DAHA AZ İLAC ETKİLESİMİNE
GİRERLER**

**BİR ÇOK DURUMDA DAHA
COST-EFEKTİF
DURUMDADIRLAR**

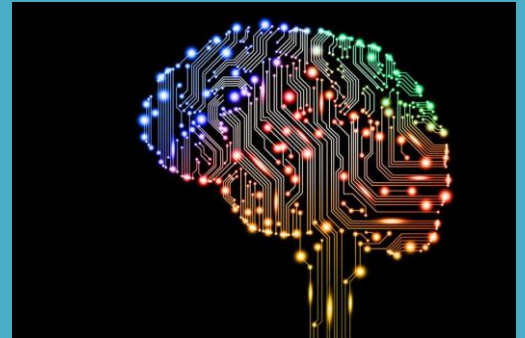
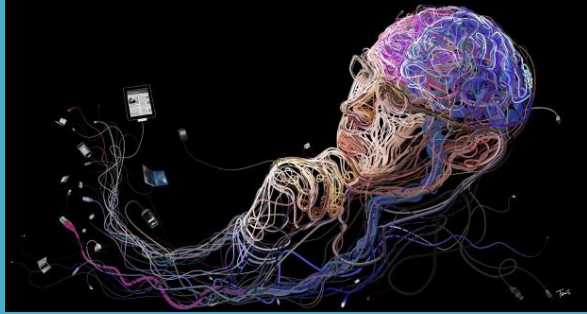
**ESC AF KILAVUZLARINDA
WARFARİNE ÜSTÜNLÜĞÜ
KABUL EDİLMİŞTİR.**

NOAC

**ETKİLERİ KOLAYCA GERİ
DONDURULEBİLİR.**

**DAHA GÜVENLİ
FARMAKOKİNETİK VE DAHA
HIZLI BASLAYAN VE HIZLI
SONLANAN
FARMAKODİNAMİK ETKİLERİ
VARDIR.**

NOAC?? WARFARIN??



SONUÇ OLARAK

- NOAC'lar NVAF'li hastalarda stroke ve sistemik emboliyi önlemede varfarine benzer hata daha iyi sonuçlar sağlamakta ve kılavuzlarda daha çekici, alternatif olarak tercih edilmektedir.
- Halen süren ve ön sonuçları yayınlanan çalışmalar etkili antidotlarla yeni oral antikoagülan ilaçların etkileri başarılı bir şekilde ters çevirilebilmekte, yakın gelecekte mevcut olması mümkün görünmektedir
- Tüm NOAC'lar intrakranial kanamaların önlenmesinde varfarine kıyasla etkilidir.
- NOAC'ların geçerliliği ispatlanmış izlem metodu yok
- Yeni oral antikoagülan ilaçlar AF li hastalarda stroke'u önleme için dünya çapında onay almasına ve etkinliğine rağmen KBH'daki kullanımları iyi tanımlanmamıştır.
- Bu ilaçların orta ve ağır KBH'da etkili bir şekilde kullanımı ve güvenirliliği için daha öte iyi tanımlanmış araştırmalar gerekmektedir.

BU SORUYA KESİN BİR
CEVAP VERİLEMEZ

HASTANIN TÜM
PARAMETRELERİ GÖZDEN
GEÇİRİLDİKTEN SONRA
HER İKİ SEÇENEĞİN DE
DEĞERLENDİRİLMESİ
DAHA UYGUN
OLACAKTIR



TESEKKÜRLER

DR. SEDAT ÖZBAY