

Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar

Dr. Nur Soyer

19/09/2019

16. Ege Romatoloji Günleri

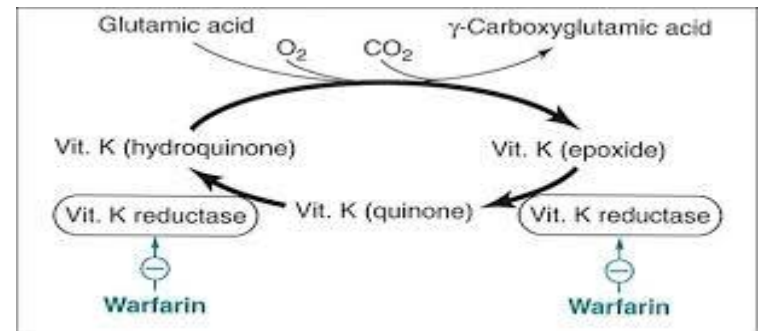
Sunum Planı

- Vitamin K bağımlı antikoagülanlar
- NOAK'lar, etki mekanizmaları ve koagülasyon yolağı
- NOAK'ların gelişimi ve özellikleri
- NOAK'ların endikasyonları
- NOAK etkisinin geriye döndürülmesi
- İlaç etkileşimleri
- Girişimsel işlemlere hazırlık

Vitamin K bağımlı antikoagülanlar

VKA'lar, vitamin K epoksit redüktaz enziminin C1 parçasını (VKOR-C1) inhibe ederek etkili

- Avantajları:
- Ucuz
- PO kullanım
- Koagülasyon sisteminin değişik noktalarına etkili olması (faktör II, VII, IX, X, protein C ve protein S)
- Antikoagülan etkinin ölçülebilir olması
- Antidotu (K vitamini) olması
- Dezavantajları:
- CYP2C9 ve VKOR-C1 enzim polimorfizmleri
- Gıda ve diğer ilaçlardan etkilenme
- INR takibi gerekliliği
- Kanama riski
- INR düzeyinde dalgalanmalar



NOAK'lar

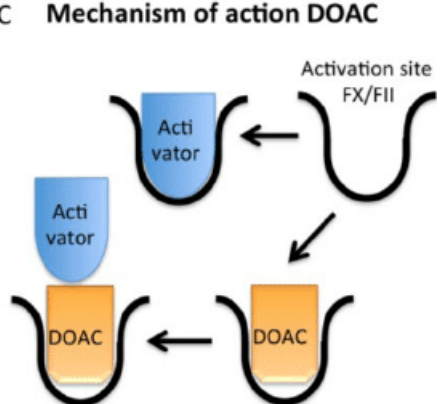
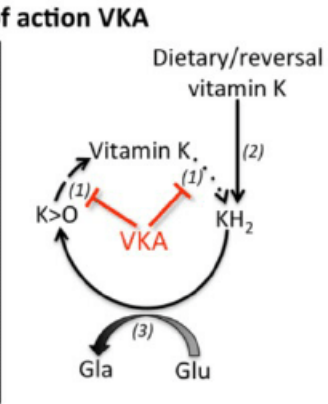
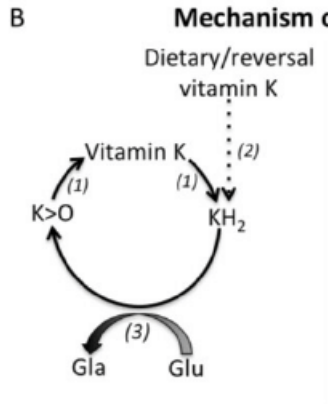
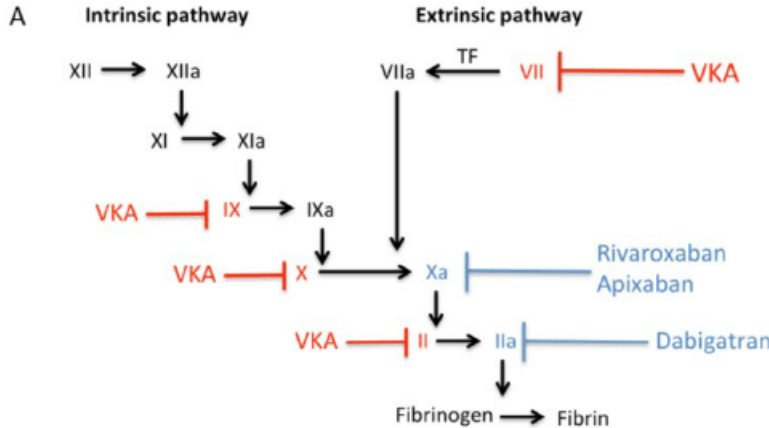
Faktör Xa inhibitörleri

- Apiksaban
- Betriksaban (yok)
- Edoksaban
- Rivaroksaban

Direkt trombin inhibitörleri

- Dabigatran

NOAK'ların etki mekanizmaları



NOAK'ların gelişimi ve özellikleri

- Ciddi ilaç ve gıda etkileşimi yok
- PO alınırlar
- Sabit dozda kullanılırlar
- Monitorizasyon gerekmez
- Gebelik ve emzirmede kullanılmazlar
- Etkisi hızlı başlar ve sonlanır

NOAK'ların dezavantajları

- Fiyatı
- Böbrek yetmezliğinde kullanım görece sınırlı
- Etkinliğini ölçen yaygın ve hızlı testlere ulaşım sınırlı
- Antidotlara ulaşım sınırlı

Dabigatran

- Yarışmalı ve geriye dönüşlü olarak hem serbest hem de pıhtıya bağlı trombine bağlanır
- Pik etkisi 2 saat ve $t_{1/2}$ 12-17 saat
- KC'de metabolize edilir. HD ile uzaklaştırılabilir.
- PZ, APTZ, trombin zamanı ve ecarin TZ uzar





Apiksaban

- Hem serbest hem de pıhtıya bağılı FXa'ya seçici ve geri dönüşümlü bağlanır.
- Pik etkisi 3-4 saat ve $t_{1/2}$ 10-14 saat
- KC'de metabolize edilir ve HD ile uzaklaştırılmaz
- PZ ve APTZ'yi değışken miktarda uzatır
- Anti-FXa testleri ile değerlendirilir.
- SDBY hastalarında onaylıdır
- GİS kanama riski varfarine kıyasla daha dūşüktür

Edoksaban

- Yarışmalı ve geriye dönüşlü olarak hem serbest hem de pıhtıya bağlı FXa'yı inhibe eder.
- Pik etkisi 1- 2 saat ve $t_{1/2}$ 10-14 saat
- HD ile uzaklaştırılmaz. Çoğu değişmeden atılır
- PZ ve APTZ'yi değişken miktarda uzatır
- Anti-FXa testleri ile değerlendirilir.





Rivaroksaban

- Yarışmalı ve geriye dönüşlü olarak hem serbest hem de trombositte bağlı FXa'yı inhibe eder.
- Pik etkisi 2- 4 saat ve $t_{1/2}$ 5- 9 saat (yaşlıda 9-13)
- KC'de metabolize edilir. HD ile uzaklaştırılmaz.
- PZ ve APTZ'yi değişken miktarda uzatır
- Anti-FXa testleri ile değerlendirilir.
- % 100 biyoyararlanım için yiyeceklerle alınmalı

Table 1 | NOAC targets, licensed indications, and considerations^{4,7,64}

| Parameter | Apixaban | Betrixaban | Dabigatran | Edoxaban | Rivaroxaban |
|--------------------------|---|---|---|---|---|
| Target | Factor Xa | Factor Xa | Thrombin | Factor Xa | Factor Xa |
| FDA-approved indications | Nonvalvular AF, VTE (treatment*, secondary prevention, prophylaxis [‡]) | VTE (prophylaxis [§]) | Nonvalvular AF, VTE (treatment , secondary prevention, prophylaxis) | Nonvalvular AF, VTE (treatment [§]) | Nonvalvular AF, VTE (treatment*, secondary prevention, prophylaxis [‡]) |
| Safety in nonvalvular AF | Lower risk of major bleeding than with warfarin | Lower risk of major bleeding than with warfarin | Higher risk of GI bleeding than with warfarin | Lower risk of major bleeding than with warfarin; higher risk of GI bleeding (60 mg dose) than with warfarin | Higher risk of GI bleeding than with warfarin |
| Specific reversal agent | Andexanet alfa | Andexanet alfa | Idarucizumab | Andexanet alfa | Andexanet alfa |
| Half-life (h) | 12 | 20 | 8–15 | 10–14 | 7–11 |
| Renal clearance (%) | 25 | 6–13 | 80 | 50 | 33 |
| Dialysable | No | No | Yes | No | No |
| Prodrug | No | No | Yes | No | No |
| Bioavailability (%) | 60 | 34 | 6 | 62 | 60–80 |
| Time to peak effect (h) | 1–2 | 3–4 | 1–3 | 1–2 | 2–4 |

AF, atrial fibrillation; GI, gastrointestinal; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; VTE, venous thromboembolism.

*Twice daily for the first 21 days of VTE treatment; once daily for other indications for rivaroxaban or twice daily for apixaban.

[‡]Approved for VTE prophylaxis after knee or hip surgery only. [§]Prophylaxis of VTE in adult patients hospitalized for an acute medical illness and for extended use. ^{||}After 5–10 days of parental anticoagulant treatment only.

NOAK'ların endikasyonları

- Non- valvüler atrial fibrilasyonda (AF) inmenin engellenmesinde
- Total diz ve kalça protezi sonrasında venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisinde
- Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) tedavisinde ve uzun süreli sekonder profilaksisinde onay almışlardır.

NOAK'ların izlemi

- Rutin izlem gerekli değil
- Ancak,
 - Zayıf kişilerde
 - Yaşlılarda
 - İlaça uyum sorunu olanlarda
 - Böbrek yetersizliğinde
 - Tedavi sırasında kanama veya tromboz gibi komplikasyonlar geliştiğinde
 - İntoksikasyonda kan düzeyi belirlemek gerekir
- Altın standart likit kromatografi/ardışık kütle spektrometri yöntemi
- FXa inhibitörleri için anti-FXa testi kullanılır
- Dabigatran için TZ ve dilue TZ kullanılabilir

NOAK etkisinin geriye döndürülmesi

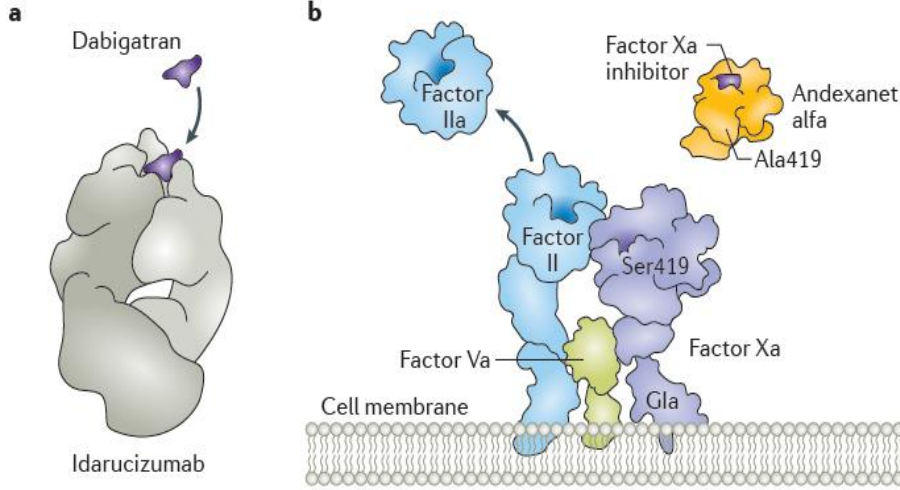
- Kanama veya intoksikasyon durumunda kullanılan spesifik ve non-spesifik antidotlar
- Non-spesifik antidotlarda sonuçlar değişken ve tomboz riski mevcut
 - Protrombin kompleks konsantresi (PCC)
 - aPCC
 - TDP
- Aktif kömür ve hemodiyaliz (dabigatran için)

Table 3: Bypass agents

| Agent | Pharmacology | NOAC | Dosage and titration | Titration |
|-------------------|---|--|---|---|
| 3 factor PCC | Inactivated PCC (FII, FIX and FX) | Rivaroxaban, apixaban and Edoxaban. Variable evidence for Dabigatran | 25-50IU/Kg | PT |
| 4 factor PCC | Inactivated PCC (FII, FVII, FIX and FX) | Rivaroxaban, apixaban and Edoxaban. Variable evidence for Dabigatran | 25-50IU/Kg | PT |
| Activated PCC | Activated FII, FVIIa, FIX and FX | Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban | 50 IU/kg. Maximum single dose of 100 Units/kg or maximum daily dose 200 Units/kg. | Not amenable to titration against standard coagulation assays |
| Recombinant FVIIa | Activated FVII | In-vitro data inconclusive for benefit in NOAC reversal | 0.5-1mg/Kg | Currently not recommended due to poor in vitro efficacy and pro-thrombogenicity |

PCC: Protein complex concentrate, F: coagulation factor, PT: Prothrombin time, NOAC: Non-vitamin K oral anti-coagulant

Spesifik antidotlar



- İdarucizumab: dabigatrana afinitesi 350 kat daha fazla
- Andexanet alfa: katalitik aktivitesi olmayan FXa molekülü
- Ciraparantag: sentetik inorganik moleküldür. Non-kovalan hidrojen bağları ve yük etkileşimi ile tüm antikoagülanları inaktive eder

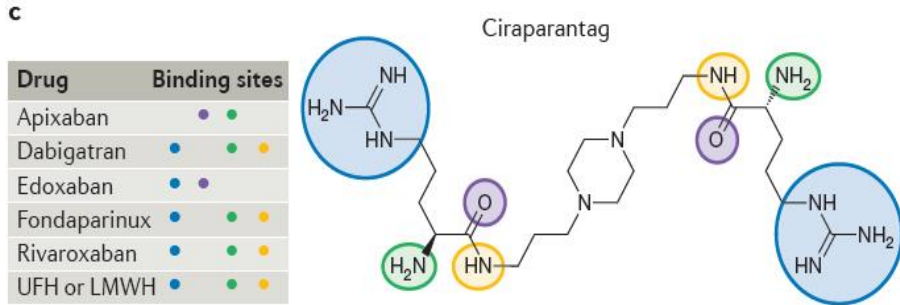


Table 4: Direct Reversal agents

| Agent | Pharmacology | NOAC | Dosage and titration | Titration | Time to onset | Adverse reactions |
|----------------------------------|--|---|---|--|--|--|
| Idarucizumab | Monoclonal antibody fragment with high affinity to Dabigatran (free and bound) | Dabigatran | 2.5g IV x2 administered 15 minutes apart. | TT and serum dabigatran levels | 2-3 minutes (TT). Initial half-life 45 minutes. Terminal half-life 10.3 hours. Renal clearance | Headache, hypokalaemia, fever, constipation, pneumonia |
| Andexanet alfa | Modified recombinant factor Xa (rFXa). Decoy receptor for oral FXa inhibitors devoid of enzymatic activity | Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban | Apixaban: 400mg IV bolus and 4mg/min infusion over 120 minutes Rivaroxaban: 800mg IV bolus and 8mg/min infusion over 120 minutes | Plasma FXa activity | 2-5 minutes (FXa activity). Initial half-life 15 minutes Pharmacodynamic half-life ~1 hour | Thrombotic events in 18% however controlled studies are required |
| Aripazine (Ciraparantag, PER977) | Pan-antagonist small cation with multiple non-covalent binding sites | Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Heparin and LMWH | Edoxaban: IV 100-300mg bolus (dose titration study) | Whole blood clotting time | Rapid onset within 10 min. Duration of effect 24 hrs. (WBCT) | Peri-oral and facial flushing. Dysgeusia. |
| Modified thrombin (T-S195A-IIa) | Trypsinized derivative of site mutated thrombin. Sequestration of dabigatran | Dabigatran | Proof of concept. 6mg/kg IV restored thrombus formation in dabigatran treated mice | Dabigatran reversal in vitro (bleeding time) and thrombus restoration in vivo (mice) | Investigational, pre-clinical | Investigational, pre-clinical |

TT: Thrombin time, WBCT: whole blood clotting time, F: coagulation factor

FDA ve EMA onaylı

İlaç etkileşimleri

Table 2. Drug-Drug Interactions^{a10-13}

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban |
|-----------------------------|---|---|--|---|
| P-gp substrate | Yes | Yes | Yes | Yes |
| CYP3A4 metabolism | None | Yes | Yes | Minimal |
| P-gp inhibitors | Avoid use: patients taking P-gp inhibitors and CrCl <50 mL/min (VTE only) Avoid use: patients with CrCl <30 mL/min No dose adjustment: patients taking ticagrelor | No dose adjustment | No dose adjustment | No dose adjustment |
| Dual P-gp/CYP3A4 inhibitors | Consider reduced dose of 75 mg twice daily: patients with moderate renal impairment (CrCl 30-50 mL/min) and concomitant ketoconazole or dronedarone (AF only) No dose adjustment required for clarithromycin, amiodarone, quinidine, verapamil | Avoid use: P-gp and strong CYP3A4 inhibitors ketoconazole, itraconazole, lopinavir/ritonavir, indinavir, conivaptan | Recommended 50% dose reduction for patients receiving >2.5 mg twice daily: when coadministered with strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp (ketoconazole, itraconazole, ritonavir, or clarithromycin); avoid use of these drugs when dosage is 2.5 mg twice daily | Reduce dose to 30 mg once daily: patients taking P-gp inhibitors verapamil and quinidine or the short-term concomitant administration of azithromycin, clarithromycin, erythromycin, oral itraconazole, or oral ketoconazole ^b |
| Dual P-gp/CYP3A4 inducers | Avoid coadministration with rifampin | Avoid strong dual inducers of P-gp and CYP3A4 carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort | Avoid strong dual inducers of P-gp and CYP3A4 carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort | Avoid concomitant use of rifampin |

Girişimsel işlemlere hazırlık

- Perioperatif tromboz ve kanama riski belirlenir

| Table 1 Classification of patient thromboembolic risk | | |
|---|--|---|
| Low | Moderate | High |
| ▶ CHADS2 score of 0–2 (and no prior stroke or TIA) | ▶ CHADS2 score of 3 or 4 | ▶ CHADS2 score of 5 or 6 ▶ Recent stroke or TIA (<3 months) ▶ Rheumatic valvular heart disease |
| ▶ Bileaflet mechanical aortic valve without major risk factors for stroke | ▶ Bileaflet mechanical aortic valve with major risk factors for stroke | ▶ Any mechanical mitral valve |
| ▶ VTE more than 12 months ago | ▶ Previous VTE (3–12) months ▶ Recurrent VTE ▶ Non-severe thrombophilia ▶ Active cancer | ▶ Recent VTE (<3 months) ▶ Severe thrombophilia ▶ Deficiency of protein C, protein S or antithrombin ▶ Antiphospholipid antibodies |

CHADS, cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled); TIA, transient ischaemic attack; VTE, venous thromboembolism.

| Table 2 Classification of procedural bleeding risk | | |
|---|---|---|
| Low | Moderate | High |
| ▶ Minor dental procedures ▶ Superficial surgery ▶ Cataract and glaucoma surgery ▶ Endoscopy without biopsy | ▶ Bronchoscopy biopsy ▶ Endoscopy with biopsy ▶ Prostate or bladder biopsy ▶ Arthroscopy ▶ Shoulder/foot/hand surgery ▶ Coronary angiography ▶ Abdominal hysterectomy ▶ Laparoscopic cholecystectomy | ▶ Major surgery with intensive tissue injury ▶ Liver/kidney biopsy ▶ Cancer surgery ▶ Urologic or gastrointestinal surgery ▶ Transurethral prostate resection, bladder resection, or tumour ablation ▶ Surgery in highly vascular organs (kidneys, liver, spleen) ▶ Cardiac, intracranial or spinal surgery ▶ Any major operation (procedure duration >45 min) |

Girişimsel işlemlere hazırlık

- Düşük kanama riski \Rightarrow Renal yetmezlik yok
- NOAK'a devam edilebilir ya da o günkü doz atlanır
- Düşük kanama riski \Rightarrow Renal yetmezlik var
- Kullanılan ilaç ve yetmezlik derecesine uygun süre ilaca ara verilir

Girişimsel işlemlere hazırlık

- Yüksek kanama riski \Rightarrow Renal yetmezlik yok
- NOAK'a ≥ 48 saat önce ara verilir

- Yüksek kanama riski \Rightarrow Renal yetmezlik yok ve tromboz riski yüksek \Rightarrow
- NOAK'a ara verilip heparin köprü tedavisi yapılır
- Hemostaz sağlanınca tekrar başlanır
- İşlem sonrası en erken 24- 48 saat sonra başlanır
- Kanama riski yüksekse 7 güne kadar ertelenebilir

Sabrınız için teŝekkürler