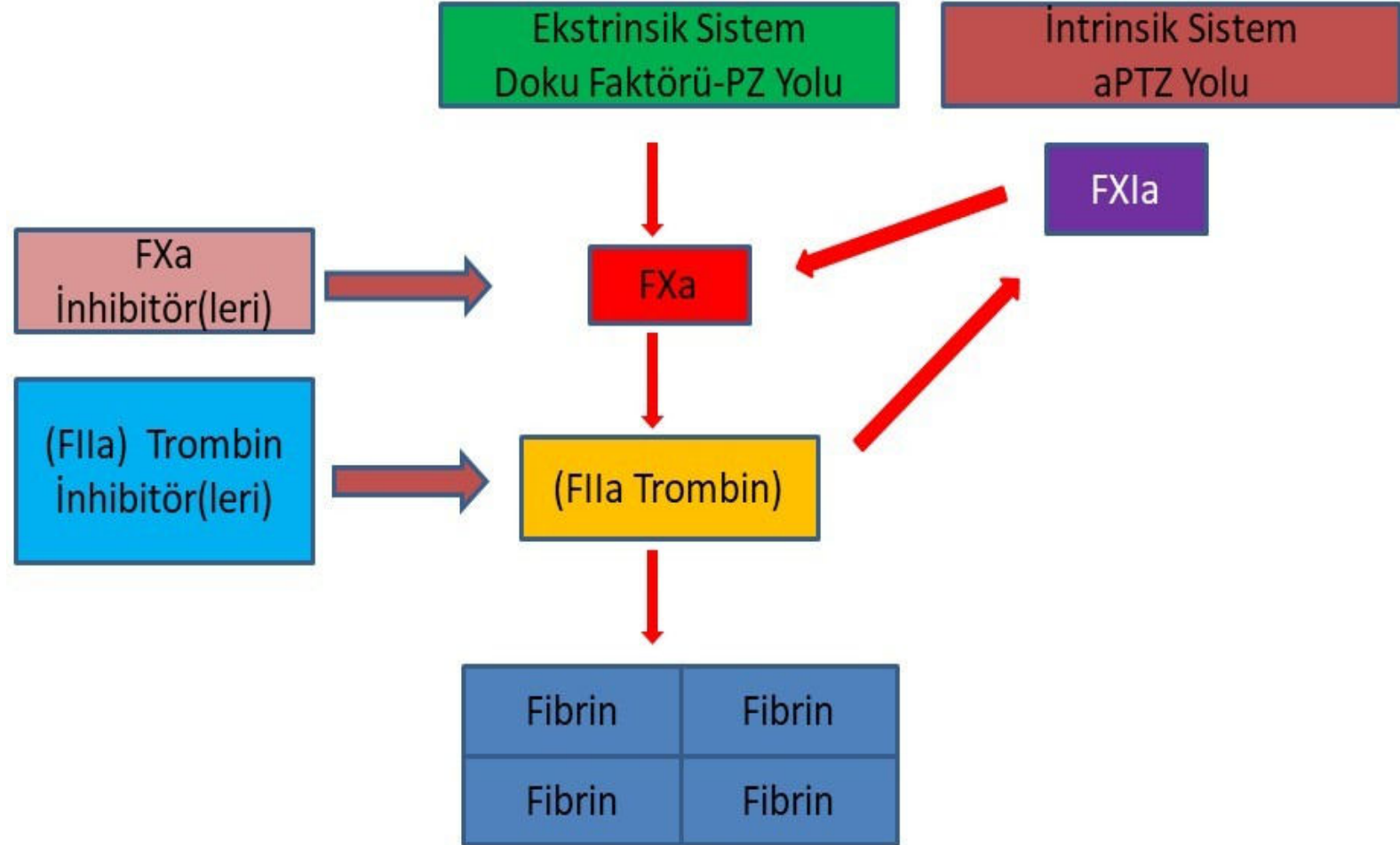


# Akılcı Yeni Nesil Oral Antikoagölan (YOAK) Kullanımı

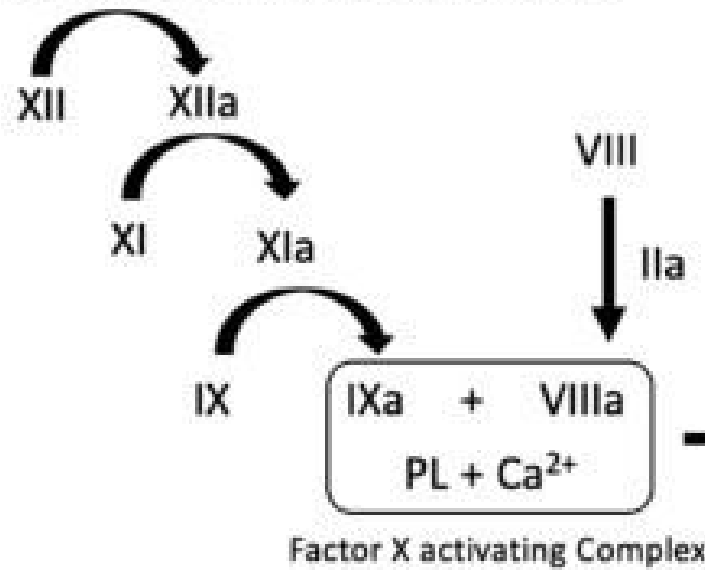
*Doç. Dr. Emin GEMCİOĞLU*  
*Ankara Etlik Şehir Hastanesi*  
*İç Hastalıkları Kliniği*  
*29.04.2023*

# Koagülasyon Şeması



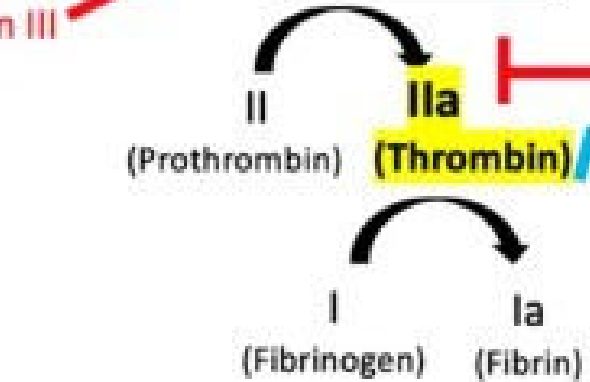
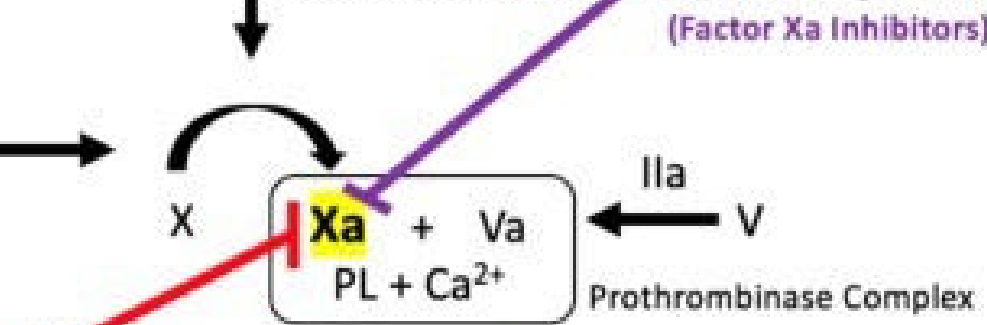
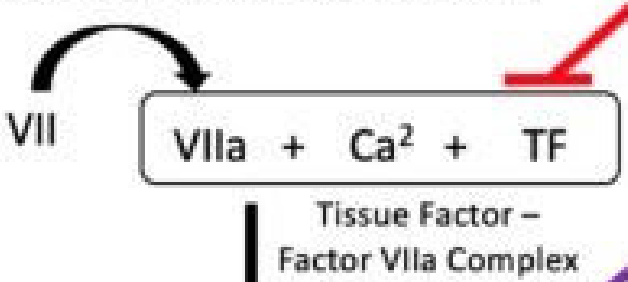
# Intrinsic Pathway

Initiated by exposed endothelium → exposure to a negatively charged surface



# Extrinsic Pathway

Initiated by tissue factor (factor III) → caused by vascular injury or trauma



Tissue Factor Pathway Inhibitor

Andexanet Alfa

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban, (Factor Xa Inhibitors)

Heparin, LMWH (Indirect Thrombin Inhibitors)

Antithrombin III

Antithrombin III

Fondaparinux (Indirect Factor Xa Inhibitor)

Argatroban, Bivalirudin, Desirudin, Dabigatran (Direct Thrombin Inhibitors)

Idarucizumab

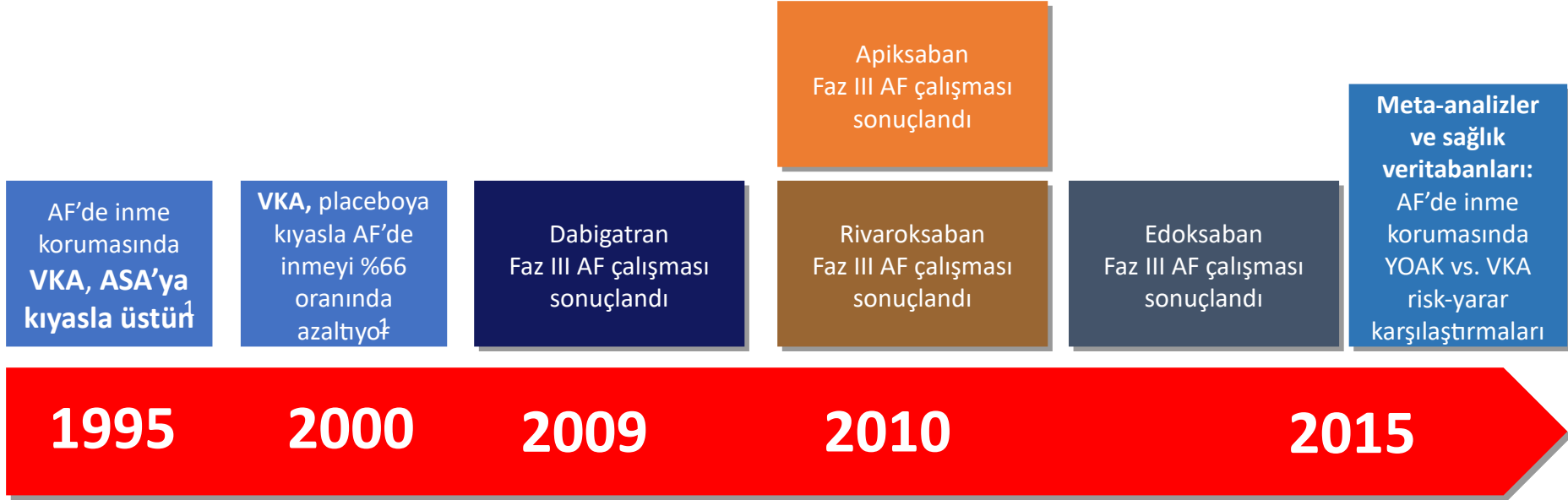
# Yeni Oral Antikoagülanlar

- Dabigatran  
-Trombin (FIIa) İnhibitörü
- Rivaroksaban  
-FXa İnhibitörü
- Apiksaban  
-FXa İnhibitörü
- Edoksaban  
-FXa İnhibitörü

**ETKİ İÇİN YARDIMCI MOLEKÜLE (Antitrombin gibi)  
İHTİYAÇ YOK**

**DİREKT ETKİ-DİREKT ORAL ANTİKOAGÜLANLAR**

# OAK'ların tarihsel gelişimi



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 15, 2011

VOL. 365 NO. 11

Apixaban versus Warfarin in Patients  
with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Geraldes, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators\*

ABSTRACT

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators\*

ABSTRACT

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 10

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators\*

ABSTRACT

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban versus Warfarin in Patients  
with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D., Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Yukihiko Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirali P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D., James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators\*

ABSTRACT

# Neden yeni bir OAK'a ihtiyaç doğdu?

Dar terapötik aralığı

Kanama riskinde artış

Diğer ilaçlarla etkileşim

Diyetteki değişikliğin etkisi

Süregelen INR monitorizasyonu ve doz ayarlama gerekliliği

Yavaş etki başlangıcı ve etkinin geç kayboluşu

*Circulation* 115:2689, 2007

1. 2014 AHA/ACC/HRS Practice Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Jacc* Vol. 2014 Dec 2;64(21):e1-76
2. Yao et al. *Am Heart Assoc.* 2016;5:e003725.

# YOAK Ortak Özellikler

---

- Oral alım sonrası hızlı etki
  - *2/4 saat içinde pik plazma düzeyi*
  - *Parenteral ilaçlarla aynı süre*
  - *Sabit doz; öngörülen antikoagülan etkili plazma düzeyi*
- Kısa yarılanma ömrü 8-12 saat
  - *Etki kaybı*
  - *Güvenilirlik açısından iyi*
- Besinlerle etkileşmesi yok
  - *Besinle alınımı emilimi arttırmakta, rivaroxaban*
- İlaç etkileşimi minimal düzeyde



# YOAK Farmakokinetik

- Biyoyararlanım
  - Fxa İnhibitörleri – Lipofilik moleküller
    - . *Apiksaban ve edoksaban %50*
    - . *Rivaroksaban %80 – besinle alınması emilimi artırır*
  - Dabigatran – hidrofilik molekül
    - . En düşük biyoyararlanım - %7-10
    - . Dispepsi nedeni
    - . Emilimi artsın diye prodrug-dabigatran eteksilat

# YOAK

- **Avantajları**

- ✓ Direkt etkili
- ✓ Hızlı etki başlangıcı
- ✓ Yarılanma ömrü kısa
- ✓ Besinle etkileşim yok
- ✓ İlaçlarla etkileşim az
- ✓ Geniş terapötik indeks
- ✓ Laboratuvar izlemine gerek yok

- **Dezavantajları**

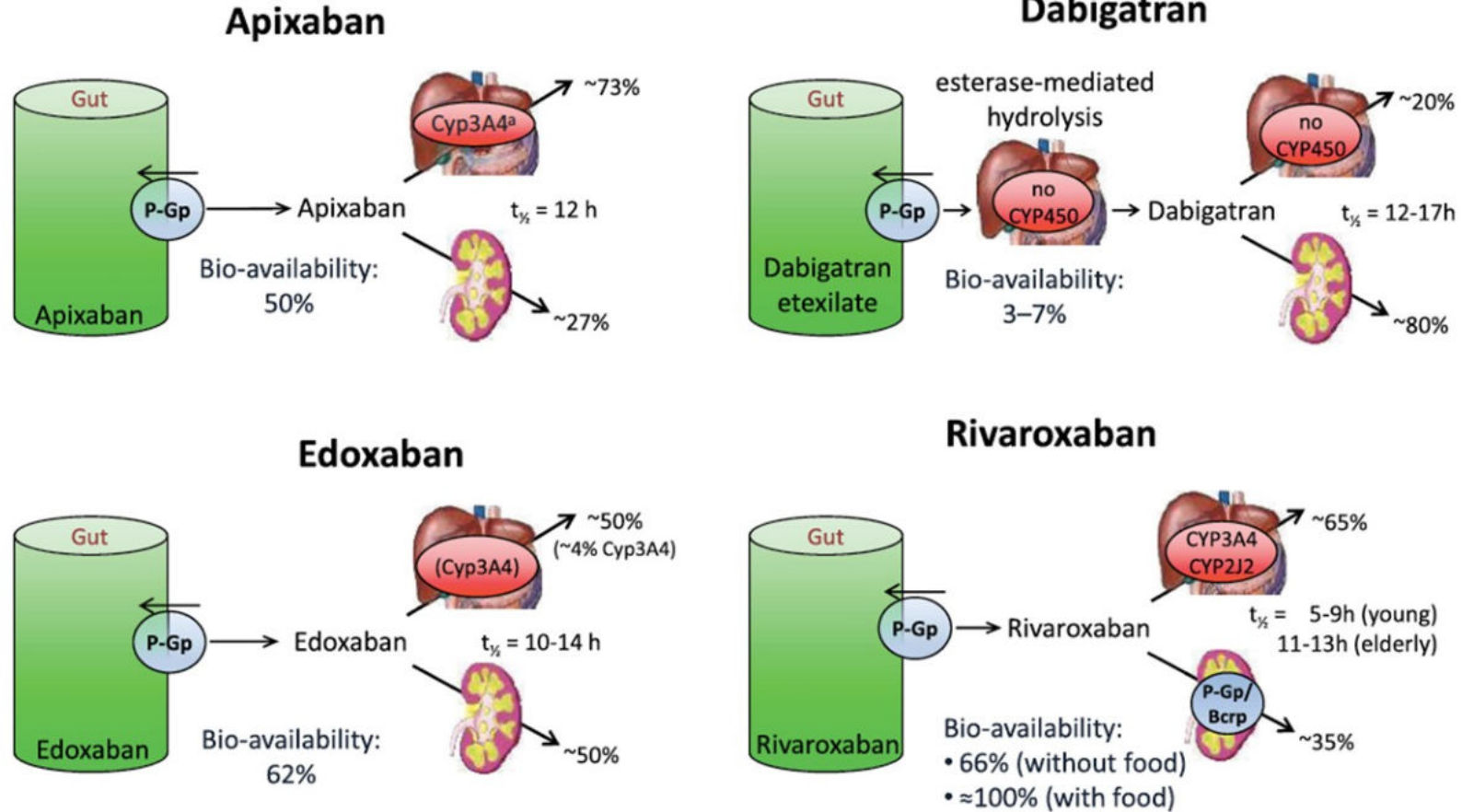
- Nötralizasyon sorunu
- İzlem gerekmiyor-monitörizasyon istenirse standart test ?
- Antikoagülasyonun gerektiği her endikasyonda etkili mi ?
- Antidot/yüksek maliyet

# YOAK Farmakokinetik

- Metabolizma
  - *FXa İnhibitörleri*
    - . CYP 450-CYP 3A4
  - *Dabigatran*
    - . CYP450 yi kullanmaz
- Renal Atılım
  - *Dabigatran %80*
  - *FXa inhibitörleri-yaklaşık %50 veya daha az*

	Dabigatran <sup>106,376</sup>	Apixaban <sup>517</sup>	Edoxaban <sup>518</sup>	Rivaroxaban <sup>519,520</sup>
Bioavailability	3–7%	50%	62%	15 mg/20 mg 66% without food, 100% with food
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Plasma protein binding	35%	87%	55%	95%
Dialysability	50–60%	14%	NA	NA
	(In part dialysable)	(Not dialysable)	(Not dialysable)	(Not dialysable)
Metabolism	Glucuronic acid conjugation	CYP3A4 (25%), CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19	CYP3A4 (<4% of elimination)	CYP2A4 (18%) <sup>519</sup> , CYP2J2
Absorption with food	No effect	No effect	6–22% more; minimal effect on exposure	+39% more (see above)
Absorption with H2B/PPI	–12% to 30% (not clinically relevant)	No effect	No effect	No effect
Time to peak levels (h)	3	3	2–4	2–4
Elimination half-life (h)	12–17	12	10–14	5–9 (young) 11–13 h (elderly)

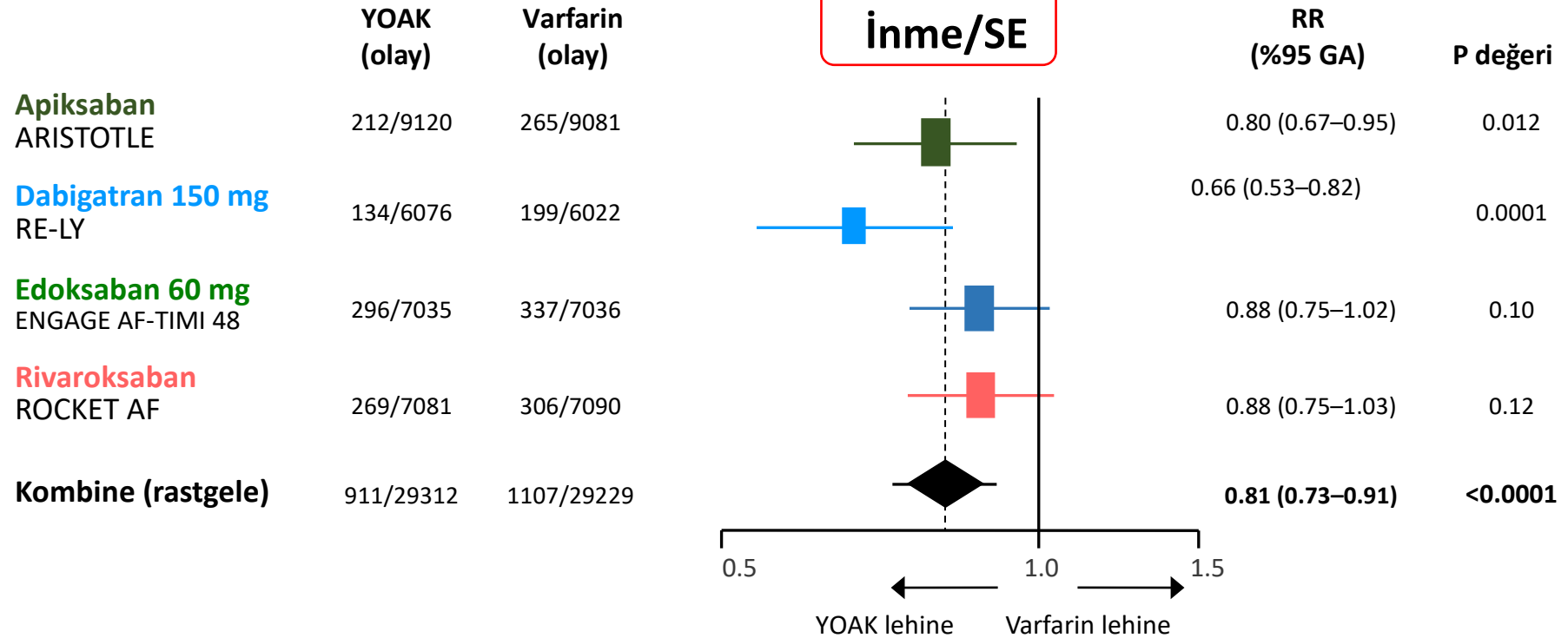
# YOAK'ların Farmakokinetikleri



# 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

**YOAK'lar, Varfarin'e kıyasla inme/SE riskini anlamlı düzeyde azaltır.**



Bire bir çalışma mevcut olmadığından ilaçlar arasında doğrudan karşılaştırma yapılamayabilir.

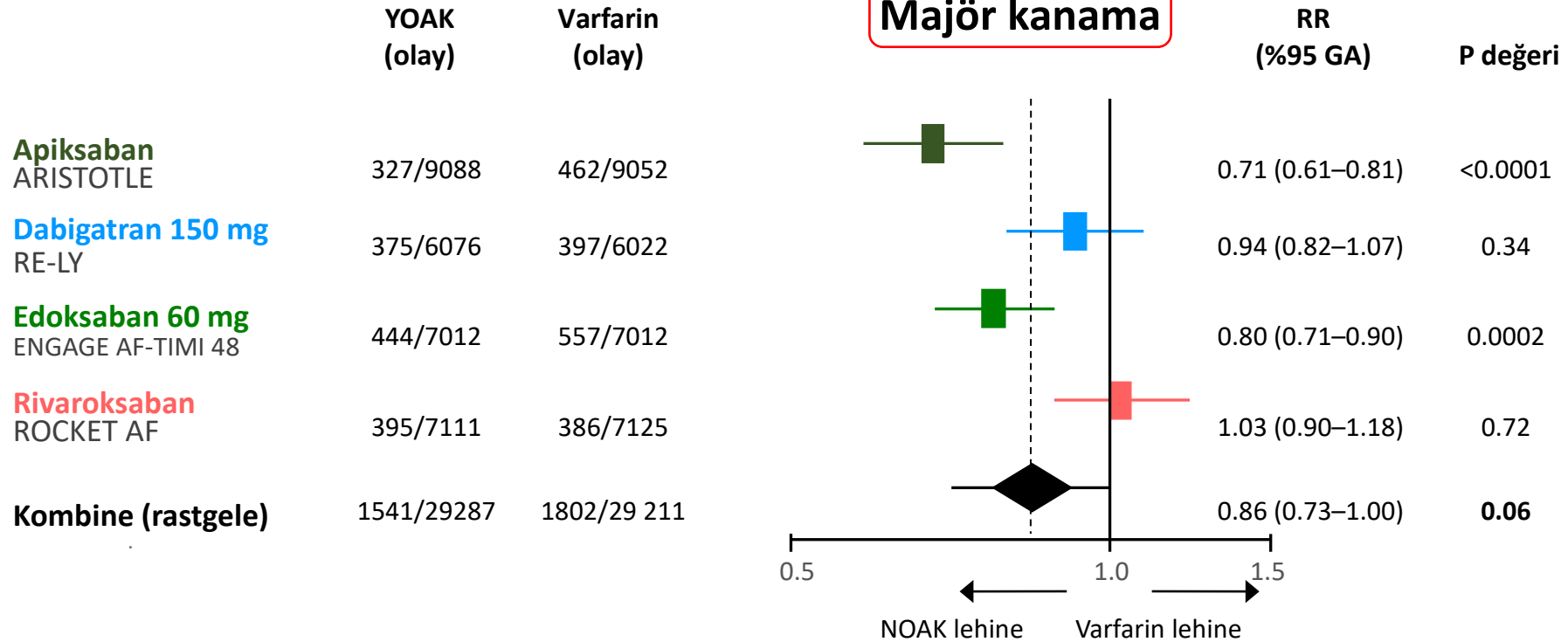
GA: Güven Aralığı; NOAK: Non-Vitamin K Antagonist Oral Antikoagulan; RR: Risk Oranı; SE: Sistemik Emboli

Referans: Ruff et al. Lancet 2014;383:955-62

# 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

**YOAK'lar majör kanama açısından en az varfarin kadar güvenlidir.**



Bire bir çalışma mevcut olmadığından ilaçlar arasında doğrudan karşılaştırma yapılamayabilir.

GA: Güven Aralığı; NOAK: Non-Vitamin K Antagonist Oral Antikoagulan; RR: Risk Oranı

Referans: Ruff et al. Lancet 2014;383:955-62

## Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients

S. SCHULMAN\* and C. KEARON† ON BEHALF OF THE SUBCOMMITTEE ON CONTROL OF ANTICOAGULATION OF THE SCIENTIFIC AND STANDARDIZATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS

\*Coagulation Unit, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden and Department of Medicine, HHS-General Hospital, Hamilton, ON, Canada; and †Henderson General Hospital, Hamilton, ON, Canada

### Major Kanama

Majör kanama aşağıdaki **3 kriterden birini** sağlamalıdır.<sup>1</sup>

1

Fatal kanama ve/veya

2

İntrakraniyal, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, intraartiküler, perikardiyal veya intramusküler gibi kritik bölge veya organda semptomatik kanama ve/veya

3

Hemoglobin değerinin  $20 \text{ g L}^{-1}$  ( $1,24 \text{ mmol L}^{-1}$ ) veya daha fazla düşmesine neden olan; iki veya daha fazla ünite tam kan ya da eritrosit transfüzyonuna yol açan kanama olarak tanımlanır.



# YOAK Kullanan Hastalar Nerelerden Kanıyor ? Kanama Öncesi Risk Değerlendirmesi Yapmak Mümkün müdür ?

CMAJ

RESEARCH

**Rates of hemorrhage during warfarin therapy  
for atrial fibrillation**

**Ontario, 1997-2008  
n= 125 195**

Type of hemorrhage				
Intracranial	549 (5.1)	0.4 (0.4-0.5)	0.2 (0.2-0.2)	0.2 (0.2-0.2)
Upper gastrointestinal	2 829 (26.1)	4.0 (3.8-4.2)	0.9 (0.8-0.9)	1.0 (1.0-1.0)
Lower gastrointestinal	3 956 (36.5)	4.6 (4.4-4.9)	1.2 (1.2-1.3)	1.4 (1.4-1.4)
Other	4 190 (38.7)	4.7 (4.5-5.0)	1.3 (1.3-1.3)	1.5 (1.5-1.5)

**%63**

# Majör GIS Kanama Riskini Artıran Faktörler



Yaş >65

Eşzamanlı  
NSAİi veya  
ASA kullanımı



Helicobacter  
pylori

Sigara ve alkol  
kullanımı



Geçirilmiş üst veya  
alt GIS kanama



- 1.Castellsague J et al. *Drug Saf.* 2012; 35(12): 1127-1146
- 2.Desai J et al. *Thromb Haemost.* 2013 Aug;110(2):205-12.
- 3.Zullo A et al. *Drugs Aging.* 2007;24(10):815-28

ÇALIŞMA ADI	TEDAVİ	İnme Koruması*	Major Kanama Riski*	GIS Kanama Riski*
RE-LY	Dabigatran <sup>2</sup> (150 mg BD)			
	Dabigatran <sup>2</sup> (110 mg BD)			
ROCKET AF	Rivaroksaban <sup>3</sup> (20 mg OD)			
ENGAGE AF-TIMI	Edoksaban <sup>4</sup> (30 mg)			
	Edoksaban <sup>4</sup> (60 mg OD)			
ARISTOTLE	ELIQUIS <sup>5,6</sup> (apiksaban; 5 mg BD)			

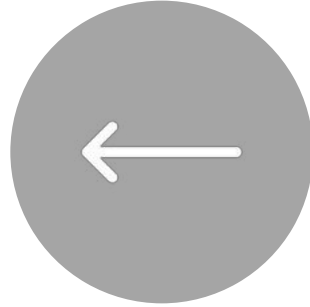
\*Karşılaştırılan varfarin'e kıyasla yapılmıştır.

 Üstün Etkililik     Daha Düşük Risk     Daha Yüksek Risk     Benzer Risk / Benzer Etkililik

# Doğru Doz, Doz Ayarlamada en etkili fakt6rler



YAŞ



BÖBREK  
FONKSİYONLARI



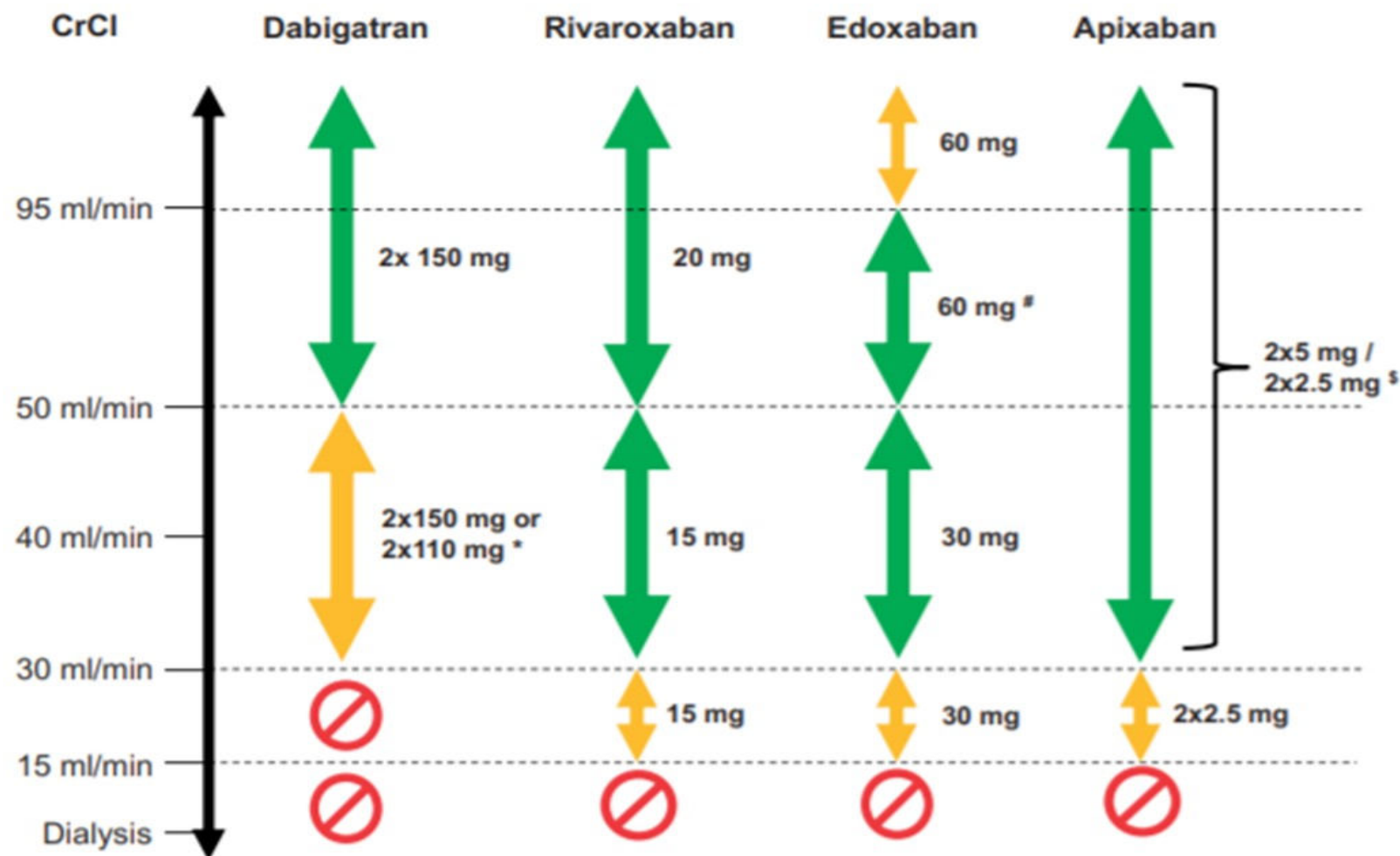
KİLO (<60KG)



İLAÇ – İLAÇ  
ETKİLEŞİMLERİ

**Table 11 Dose selection criteria for NOACs**

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>
<b>Standard dose</b>	150 mg b.i.d.	20 mg o.d.	5 mg b.i.d.	60 mg o.d.
<b>Lower dose</b>	110 mg b.i.d.			
<b>Reduced dose</b>		15 mg o.d.	2.5 mg b.i.d.	30 mg o.d.
<b>Dose-reduction criteria</b>	Dabigatran 110 mg b.i.d. in patients with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age ≥80 years</li> <li>• Concomitant use of verapamil, or</li> <li>• Increased bleeding risk</li> </ul>	CrCl 15–49 mL/min	At least 2 of 3 criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age ≥80 years,</li> <li>• Body weight ≤60 kg, or</li> <li>• Serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L)</li> </ul>	If any of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CrCl 15–50 mL/min,</li> <li>• Body weight ≤60 kg,</li> <li>• Concomitant use of dronedarone, ciclosporin, erythromycin, or ketoconazole</li> </ul>



**Figure 4** Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants according to renal function. \*2 × 110 mg in patients at high risk of bleeding (per SmPc). #Other dose reduction criteria may apply (weight ≤60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy). §2 × 2.5 mg only if at least two out of three fulfilled: age ≥80 years, body weight ≤60 kg, creatinine ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L). Orange arrows indicate cautionary use (dabigatran in moderate renal insufficiency, FXa inhibitors in severe renal insufficiency, edoxaban in 'supranormal' renal function); see text for details.

# YOAK'lar Doz Azaltımı

DOAK	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Apiksaban	Doz azaltımı yok	Dikkatli kullan	Kontrendike
Dabigatran	Doz azaltımı yok	Dikkatli kullan	Kontrendike
Edoksaban	Doz azaltımı yok	Dikkatli kullan	Kontrendike
Rivaroksaban	Doz azaltımı yok	Kontrendike	Kontrendike

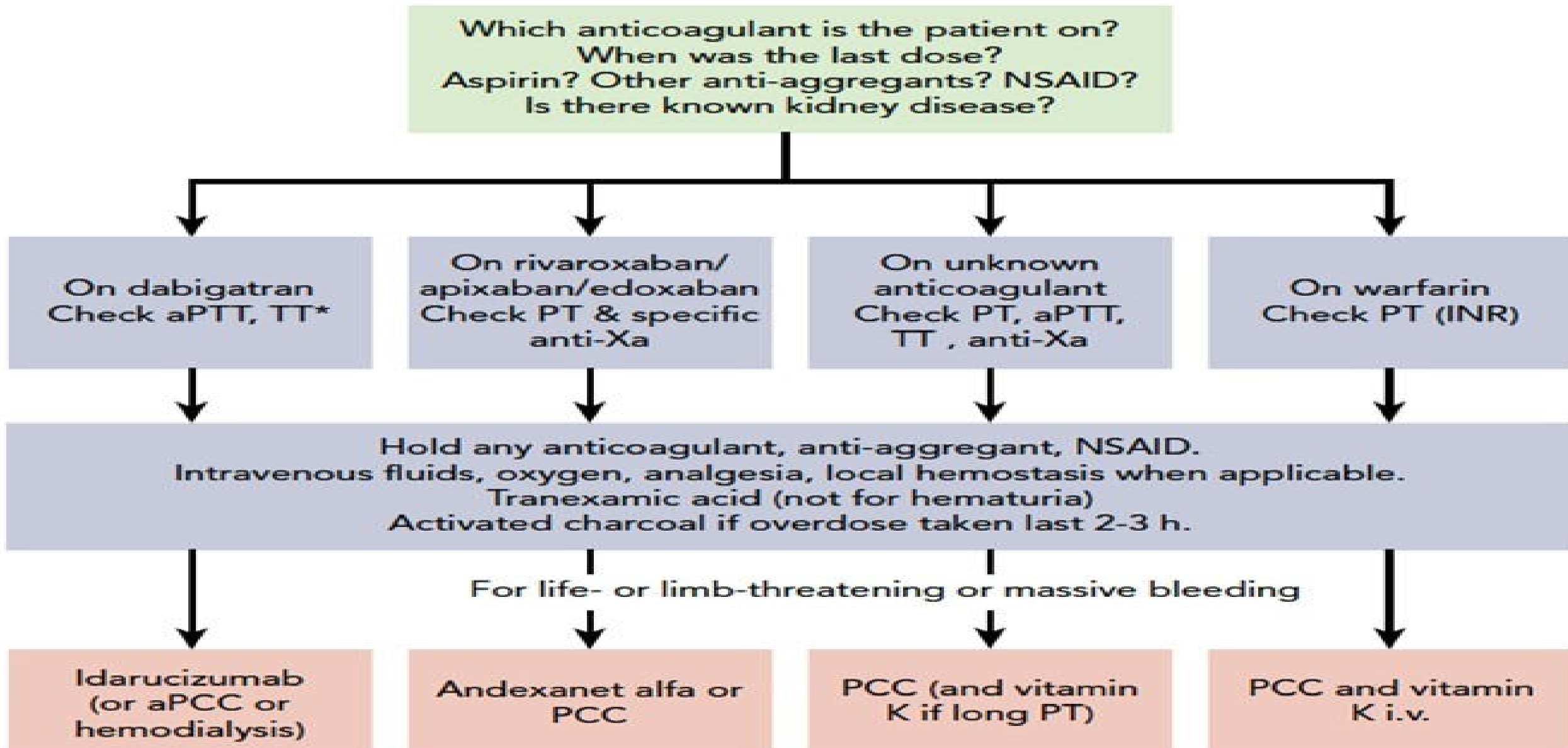
# YOAK kullanımında klinisyeni zorlayan durumlar

**KANAMA**

**TROMBOSİTOPENİ**



# YOAK – Major Kanama

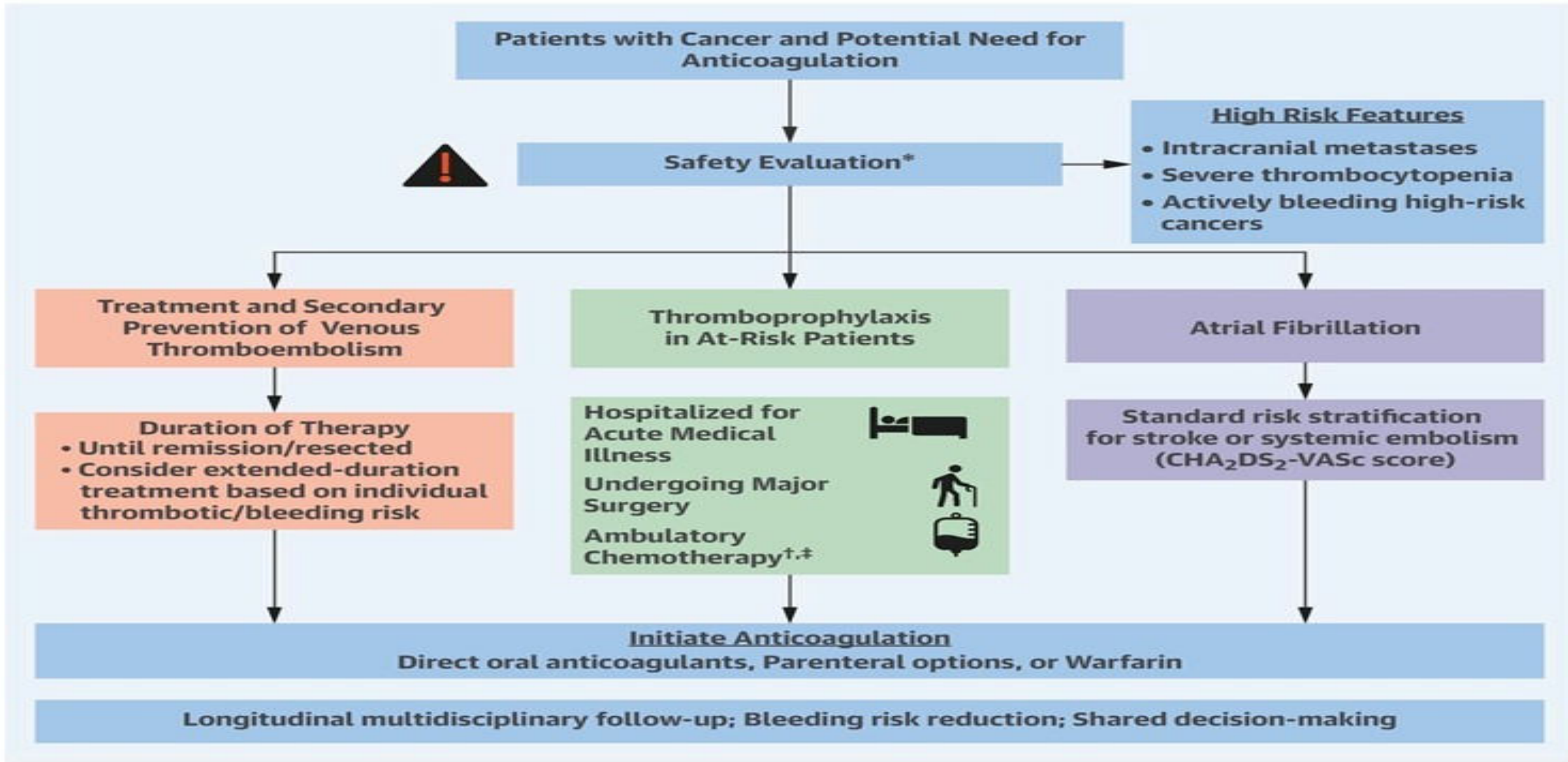


# Yaşlıda YOAK Kullanımı

---

- Yaşlı hastalarda YOAK'lar warfarine göre daha yararlı
- >75 yaş; Akut VTE ve inme profilaksisi
- ✓ YOAK' lar eşit etkinlikte
- ✓ Kanama riski açısından
  - . *Major Kanama; apixaban ve edoxaban da belirgin az*
  - . *Rivaroxaban-warfarine eşdeğer*
  - . *Dabigatran da GIS kanaması daha sık*

# CENTRAL ILLUSTRATION: Approach to Anticoagulation in Patients With Active Cancer



# Kanser / YOAK

Tüm kanser tiplerinde AF ve tromboemboli oluşum riskinin kanser olmayan kişilere göre artmış olduğu ifade edilmektedir.

Kanser tedavisi sırasında AF gelişim oranı %2-16 arasında değişmektedir.

YOAK'lar (mekanik kalp kapağı ve orta-ciddi mitral yetersizlik haricinde) kanama riski yüksek olmayan ve önemli ilaç etkileşim olmayan AF ve tromboemboli tanılı hastalarda DMAH ve VKA 'ya alternatif olarak değerlendirilmelidir (Sınıf IIa, Düzey: B).

# Kanser, VTE ve YOAK'lar

Kanser hastalarında semptomatik veya insidental VTE gelişmesi durumunda eğer kontraendikasyon yoksa apiksaban, edoksaban veya rivaroksaban kullanımı önerilmektedir. Sınıf I, Düzey A.

Kateter ilişkili VTE de antikoagölan kullanım süresi 3 ay olarak önerilmektedir. Sınıf I, Düzey C.

Yüksek tromboz riski olan kanser hastalarına primer profilaksi amaçlı YOAK (apiksaban veya rivaroksaban) veya DMAH kullanımı önerilebilir (Sınıf IIB, Düzey B).

VTE risk faktörleri olan Multipl Myelom tanılı hastalarda DMAH ve aspirine alternatif olarak düşük doz apiksaban veya rivaroksaban kullanılabilir (Sınıf IIB, Düzey C).

# Preoperatif YOAK Kullanımı

DOAC	Surgical Procedure-Associated Bleeding Risk	Preoperative DOAC Interruption Schedule				
		Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1
Apixaban	High	→				
	Low	→				
Dabigatran etexilate (CrCl ≥50 mL/min)	High	→				
	Low	→				
Dabigatran etexilate (CrCl <50 mL/min) <sup>a</sup>	High	→				
	Low	→				
Rivaroxaban	High	→				
	Low	→				



# Postoperatif YOAK Kullanımı

DOAC	Surgical Procedure-Associated Bleeding Risk	Day of Surgical Procedure (No DOAC)	Postoperative DOAC Resumption Schedule			
			Day +1	Day +2	Day +3	Day +4
Apixaban	High	Day of Surgical Procedure (No DOAC)				
	Low					
Dabigatran etexilate (CrCl ≥50 mL/min)	High					
	Low					
Dabigatran etexilate (CrCl <50 mL/min) <sup>a</sup>	High					
	Low					
Rivaroxaban	High					
	Low					

# Antikoagülanlar Arası Geçiş

## VKA-to-DOAC Conversion

INR  $\leq 2$

Start DOAC immediately

INR 2–2.5

Start DOAC immediately or preferably the next day

INR 2.5–3

Postpone DOAC  
Recheck INR in 1–3 d

INR  $\geq 3$

Postpone DOAC  
Recheck INR in 3–5 d

## DOAC-to-VKA Conversion

INR  $\leq 2$

Continue DOAC (half-dose for edoxaban) while INR remains  $\leq 2$   
Recheck INR in 1–3 d (before DOAC intake)

INR  $> 2$

Stop DOAC  
Recheck INR 1 d after discontinuing DOAC



# DVT ve Pulmoner emboli tedavisinde

## Treatment of DVT/PE

	Initial therapy	Remainder of treatment phase
Apixaban <sup>498</sup>	10 mg BID, 7 days	5 mg BID, no dose reduction
Dabigatran <sup>499</sup>	Heparin/LMWH	150 mg BID, no dose reduction <sup>a</sup>
Edoxaban <sup>500</sup>	Heparin/LMWH	60 mg QD, same dose reduction as for SPAF (see above)
Rivaroxaban <sup>501,502</sup>	15 mg BID, 21 days	20 mg QD, no dose reduction <sup>b</sup>

BID, twice daily; GI, gastrointestinal; LMWH, low molecular weight heparin; QD, once daily; SPAF, stroke prevention in atrial fibrillation.

<sup>a</sup>Per SmPC: 110 mg BID if age  $\geq 80$  years, concomitant verapamil, increased risk of GI bleeding [based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analyses; not studied in this setting].

<sup>b</sup>Per SmPC: 15 mg if risk of bleeding outweighs risk for recurrent DVT and PE (based on PK/PD analyses; not studied in this setting).

## Long-term prevention of recurrent DVT/PE

	Standard dose	Comments/dose adjustment
Apixaban <sup>503</sup>	2.5 mg BID	
Dabigatran <sup>504</sup>	150 mg BID	No pre-specified dose-reduction criteria in clinical trial
Edoxaban <sup>473,500,505</sup>	60 mg QD <sup>b</sup>	
Rivaroxaban <sup>506</sup>	10 mg QD	<sup>c</sup>

## VTE prevention post-major orthopaedic surgery

	Standard dose	Comments/dose reduction
Apixaban <sup>507</sup>	2.5 mg BID	
Dabigatran <sup>508,509</sup>	220 mg QD/150 mg QD	<sup>a</sup>
Edoxaban <sup>510,511</sup>	30 mg QD	Not approved in Europe (only studied in Asia)
Rivaroxaban <sup>512-515</sup>	10 mg QD	

BID, twice daily; QD, once daily.

<sup>a</sup>SmPc: 1 × 150 mg if CrCl 30–50 mL/min; concomitant verapamil, amiodarone, quinidine; age >75 years.

# YOAK kullanımında klinisyeni zorlayan durumlar

**KANAMA**

**TROMBOSİTOPENİ**

# YOAK / Trombositopeni

## 1. Reason for thrombocytopenia?

- Decreased production (bone marrow disorder, liver disease)
- Chronic liver disease +/- hypersplenism
- Drug-induced (incl. HIT / HITT)
- Immune thrombocytopenia (ITP)
- Autoimmune disorders
- Others (incl. infection, alcohol, malignancy, pregnancy)

## 2. Platelet count and dynamics?

### 3. Bleeding risk?

- Recent major bleeding
- H/o hematopoietic stem cell transplant
- Coagulation abnormalities
- Platelet function defects
- General bleeding risk factors (e.g., HAS-BLED score)

**< 20'000 /  $\mu$ l**

- Avoid (N)OAC therapy
- Risk of spontaneous bleeding

**20'000-50'000 /  $\mu$ l**

- Proceed with great caution
- Very close clinical + platelet count monitoring
- Consider half-dose NOAC, esp. if  $\geq 1$  bleeding risk factor
- Multidisciplinary team evaluation

**> 50'000 /  $\mu$ l**

- Proceed with caution
- Close clinical + platelet count monitoring

# Dabigatran

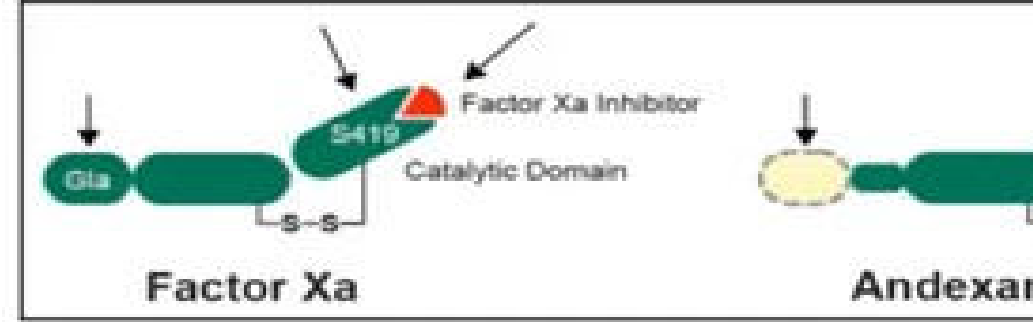
## Etkisinin Geri Döndürülmesi

- Destek tedavisi
  - İlacın kesilmesi
  - Transfüzyon (Eritrosit, Trombosit..)
  - Tranexamic acid (antifibrinolitik, plazmin inhibitörü)
- Gastrik lavaj ve aktif kömür
  - 30 mg/ml (rivaroxaban ve apixabanda da etkili)
- Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon
  - Dabigatran düzeyinde %75-80 azalma
- Idarucizumab

# Rivaroxaban, Apixaban..

## Etkisinin geri döndürülmesi

- Destekleyici tedavi
  - Dabigatrana benzer
- Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon
  - Etkili değildir.
- **Andexanet alfa** (ANNEXA-A ve ANNEXAR;NCT02207725 ve NCT02220725; Portola Pharmaceuticals,USA)
  - İnaktif rekombinant protein
  - FXa inhibitörlerine bağlanır
- **Aripazine** (PER-977, Ciraparantag; Perosphere Inc.)





# NOAK kılavuzuna göre antikoagülan alan AF hastalarının takip ve kontrol listesi

<b>TEDAVİYE BAĞLILIK</b>	<b>HER VİZİTTE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Hastaya NOAK kartı ve ilaçların tam listesini getirmesini söyleyiniz: Not ediniz ve uyumu değerlendiriniz.</li><li>Tedaviye uyum konusunda tekrar eğitim veriniz.</li><li>Uyuma yardımcı araçlar (hasta takip günlüğü, kutular, akıllı uygulamalar, vb.) konusunda bilgilendiriniz.</li><li>Minör kanamalar (diş eti, burun kanaması, küçük ekimoz) hakkında bilgi veriniz ve herhangi bir dozu atlamaması gerektiğini söyleyiniz.</li><li>Bilişsel işlevi değerlendiriniz.</li></ul>
<b>TROMBOEMBOLİZM</b>	<b>HER VİZİTTE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Sistemik dolaşım (geçici istemik atak, inme, periferik)</li><li>Derin ven trombozu, pulmoner emboli</li></ul>
<b>KANAMA</b>	<b>HER VİZİTTE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Her kanamanın sebebini araştırınız. Kanser? Ülser? Diğer nedenler, lezyonlar vs. Tedavi veya önleme mümkün mü?</li><li>Minör (rahatsız edici) kanama: Sebep? Tedavi/önleme?</li><li>Yaşam kalitesine etkisini değerlendiriniz.</li></ul>
<b>DİĞER YAN ETKİLER</b>	<b>HER VİZİTTE</b>	NOAK ile ilişkiyi dikkatlice değerlendiriniz: Devam etme (ve motive etme) veya antikoagülan ilacın değiştirilmesi konularında karar verirsiniz.
<b>EŞ ZAMANLI İLAÇLAR</b>	<b>HER VİZİTTE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Reçeteli veya reçetesiz ilaç kullanımına dikkat ediniz.</li><li>Dikkatli interval hikayesi (geçici kullanım da riskli olabilir, örn. NSAİİ)</li></ul>
<b>KAN ÖRNEĞİNİN ALINMASI</b> (hemogloblin, böbrek ve karaciğer fonksiyonları)	<b>YILLIK</b>	Aşağıda belirtilenler dışındaki hastalar
	<b>4 AYDA BİR</b>	≥75 yaş (özellikle dabigatran) veya kırılğan* hastalar
	<b>DEĞİŞKEN</b>	Eğer renal fonksiyon ≤60 mL/dk ise tekrar değerlendirme aralığı=Kırkl/10
	<b>LÜZUM HALİNDE</b>	Özellikle renal veya hepatik fonksiyon üzerinde potansiyel etkisi olan (örn. enfeksiyon, NSAİİ kullanımı, dehidrasyon vb.) eşzamanlı koşullar olması durumunda
<b>İNME RİSKİNİN YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ</b>	<b>HER VİZİTTE</b>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skoru, mevcut kılavuzlar tarafından önerildiği şekilde
<b>KANAMA İÇİN MODİFİYE EDİLEBİLİR RİSK FAKTÖRLERİNİN MİNİMİZE EDİLMESİ</b>	<b>HER VİZİTTE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Kılavuzdaki öneriler dikkate alınmalıdır.</li><li>Özellikle: Kontrolsüz hipertansiyon (sistolik&gt;160 mmHg), kanamaya neden olabilecek ilaçlar (örn. Aspirin, NSAİİ'ler), değişken INR (VKA'da ise), aşırı alkol alımı, düşme.</li></ul>
<b>UYGUN NOAK VE DOZUNUN SEÇİMİ</b>	<b>HER VİZİTTE</b>	Yukarıdaki bilgilere dayanarak yeniden değerlendiriniz: a. Seçilen NOAK, hasta için en iyisi mi? b. Seçilen doz doğru mu?

AF: Atriyal Fibrilasyon; EHRA: Avrupa Kalp Ritmi Derneği (European Heart Rhythm Association); NOAK: Non-Vitamin K Antagonist Oral Antikoagülan

Referans: 1. Steffel J, et al. Europace (2021) 23, 1612–1676.



# Önemli Noktalar



Dabigatran – PTT , Xaban'lar – PT/INR uzatabilir, doz ile ilgili bilgi vermez, onun için rutin takipte kullanılmaz



GİS kanama sonrası, yüksek riskli hasta ise ( CHADSVASC skoru yüksek veya son 3 ayda stroke öyküsü ) kanama kontrolü ile YOAK başla



GİS kanama sonrası düşük riskli hasta 5-7 gün beklenebilir



İntrakranial kanama gelişen hastalarda nöroloji ile birlikte hastayı değerlendirip karar !!, 4-6 hafta kesilebilir.



Anti – FXa düzeyi, standardizasyon ? Rutin kullanımı yok

# Önemli Noktalar

Diş çekimi öncesi eğer cerrahi bir müdahale gerekmeyecek ise YOAK kesilmesi önerilmez

Hemodiyaliz hastalarında doz ? yeterli kanıt henüz yok

Gebe ve emzirende kullanılmaz

Kalp kapak hastalığında, Valvüler AF, AFAS da yeterli veri bulunmamaktadır

YOAK lar düşük dozda değil, etkin dozda kullanılmalı

**Teşekkürler...**