

## ORAL ANTİKOAGÜLAN KULLANIMI ALTINDA KANAMAYA VAKALAR EŞLİĞİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM

Savaş ÖZER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Antikoagülanlar, yeni trombüs oluşumunu ve mevcut trombüsün büyümesini önlemek için kullanılan tedavilerdir. Oral antikoagülanlar (OAK), vitamin K antagonisti (VKA) varfarin ve yeni kuşak antikoagülanlar olarak isimlendirilen dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksabanı içermektedir. OAK'lar, atriyal fibrilasyon (AF), intrakardiyak trombüs mevcudiyeti, iskemik inme, pulmoner tromboemboli, venöz trombozlar gibi ciddi durumlarda sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>(1-5)</sup>

Oral antikoagülan tedavi, AF'ye bağlı gelişen iskemik inmelerde etkili bir koruma sağlamakta ve hastalarda yaşam süresini uzatabilmektedir.<sup>(5,6)</sup> Net klinik faydaları gösterilmesine rağmen VKA tedavinin terapötik aralığının darlığı, izlemi ve doz regülasyonu için gerekli şartların sağlanmasındaki zorluklar ile OAK tedavilerine bağlı kanama riskinden dolayı hastaların yakından takip edilmesi gerekmektedir. OAK tedaviye bağlı gelişen kanamanın kontrol altına alınması, kanama kontrolü sonrasında tekrardan OAK tedavinin başlanıp başlanılmayacağı ve nasıl bir tedavi protokolü izleneceği önem kazanmaktadır. Bu bölümde oral antikoagülan kullanımı altında kanamaya vakalar eşliğinde güncel yaklaşımı ele alacağız.

### VAKA

82 yaşında kadın hasta merdivenden düşme sonrası sağ gluteal bölgede ağrı ve şişlik şikayeti ile acil servise başvurdu. Acil serviste alınan öyküde hastanın hipertansiyon, diyabet ve AF tanıları ile takipli olduğu bilgisi alındı. Hastanın AF nedeniyle varfarin tedavisi kullandığı öğrenildi. Hastanın varfarin tedavisini düzenli kullanmadığı ve 3 aydır uluslararası düzeltme oranı (INR) takibi yaptırmadığı öğrenildi. 3 ay önceki laboratuvar sonuçlarında INR değeri 2,9, hemoglobini:13,4 mg/dL ve kreatinin:1,2 mg/dL olduğu izlendi. Hastanın yapılan muayenesinde lomber alt bölgeden başlayan, sağ gluteal bölgeye uzanan ekimoz ve sağ gluteal bölgede ele gelen şişlik olduğu izlendi. Hastanın biyokimyasal parametreleri çalışıldı ve hastaya ultrasonografi (USG) yapıldı. USG sonucunda sağ gluteal bölgede 52 x 68 mm boyutlarında hematoma olduğu görüldü. Hastadan alınan kan sonuçlarında INR:7,2, hemoglobin 9,8 mg/dL ve kreatinin:1,9 mg/dL olarak bulundu. Hasta acil uzmanı tarafından varfarin tedavi düzenlenmesi amacıyla kardiyolojiye danışıldı. Kardiyoloji önerileri doğrultusunda hastanın varfarin tedavisi kesildi. Hastaya 2 ünite taze donmuş plazma (TDP) ve 10 mg intravenöz (IV) K vitamini yapıldı. Kreatinin değerlerinde yükselme olduğu izlenen hasta akut

<sup>1</sup> Uzman Doktor, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, savasozer87@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-7073-4021

PKK'lerin TDP' ye göre 2 önemli avantajı vardır: 1) TDP deki gibi kan tiplerine bağlı değildir ve çözülme gereksinimi olmadığı için daha hızlı uygulanabilir; ve 2) Aşırı volüm yükü riski yoktur. TDP'ye göre dezavantajları ise daha pahalıdır ve tüm hastanelerde bulunmamasıdır. (15) PKK'lar 3-faktörlü ve 4-faktörlü olarak ikiye ayrılmaktadır. Her iki PKK cinsinde de INR azalması sağlandığı görülmeye rağmen son veriler 4-faktörlü PKK'lerin daha güvenilir INR azalması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. (16) Varfarine bağlı kanamaların tedavisinde, 4-faktörlü PKK'lerin kullanılması, plazma veya TDP'ye kıyasla INR'de daha önemli bir azalma sağladığı izlenmiştir. (17)

Her ne kadar öncelikli amaç INR değerleri düşürmek olsa da, kanama genişlemesini sınırlamada INR'nin rolünün belirsiz olduğunu belirtmek gereklidir. Çünkü bazı çalışmalarda tedavi sonrası 1 saat içerisinde INR değeri < 1.5 olmasına rağmen hematoma genişlemesinin devam ettiği gösterilmiştir. (18) Bu nedenle, birçok hastada ölüm riskini azaltmak için tek başına INR düzeltmesinin yeterli olmadığı düşünülmektedir.

Dabigatran etexilate (dabigatran), direkt trombin inhibitörüdür. 1 ila 3 saat arasında maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır ve yarılanma ömrü 12 ila 17 saat arasındadır. (19) Dabigatran, varfarine göre daha düşük oranda ciddi kanama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (20-22) Ancak dabigatran tedavisi kullanan hastalarda hayatı tehdit eden kanama meydana gelebilir. Kanama durumunda, dabigatran düzeylerini değerlendirmek için trombin zamanı ve ecarin pıhtılaşma süresi kullanılabilir, ancak bu testler standartize edilememiş ve kolayca temin edilememektedir. (23) Dabigatran kullanıma bağlı kanamalarda, son ilaç dozunun alınımından 2 saat geçmemişse aktif kömür uygulanabilir. (24) Gerekli durumlarda kandaki dabigatran miktarını azaltmak için acil diyaliz yapılabilir. (24) Dabigatranın trombin üzerinde yaptığı inhibasyonu ortadan kaldırmak için PKK' ların kullanımı düşünülebilir. (24,25) Dabigatrana bağlı ciddi kanamalarda, bir monoklonal antikör fragmanı olan idarucizumab kullanılması önerilmektedir. Idarucizumab, dabigatran'ı trombin ile gözlemlenenden 350 kat daha yüksek bir afinite ile bağlar. (26,27) Sonuç olarak idarucizumab, serbest ve trombine bağlı dabigatranı bağlar ve aktivitesini nötralize eder. (28)

Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban gibi doğrudan faktör Xa inhibitörleri, trombin oluşumunu inhibe etmek için aktif faktör Xa'ya geri dönüşümlü olarak bağlanır. (23) Edoksaban, 2 ila 4 saat arasında maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır ve yarılanma ömrü 9 ila 11 saat arasındadır. (29) Rivaroksaban, 3 saatte maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır ve yarılanma ömrü 5 ila 13 saat arasındadır. (30) Apiksaban, 3 saatte maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır ve yarılanma ömrü 9 ila 14 saat arasındadır. (31) Faktör Xa inhibitörlerine bağlı kanamalarda ilaç kullanımı durdurmak ilk önlem olmalıdır. Apiksaban kullanımının üzerinden 3 saat, rivaroksaban kullanımının üzerinden 2 saat geçmemişse aktif kömür uygulanabilir. (32,33) Faktör Xa inhibitörlerine bağlı ciddi kanamalarda, kanama kontrolü sağlanması amacıyla PKK'ler kullanılabilir. (34,35) Faktör Xa inhibitörlerine bağlı ciddi kanamalarda, andexanet alfa kullanılması düşünülmelidir. Andexanet alfa, anti-faktör Xa aktivitesini hızlı bir şekilde azaltan, insan faktörü Xa'nın modifiye edilmiş inaktif bir şeklidir. (36,37) Faktör Xa inhibitörlerine bağlı ciddi kanamalarda, kanama kontrolü sağlanmasında etkili olduğu gösterilmiştir. (38)

## KAYNAKÇA

1. Hart RG, Pearce LA, & Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*, 2007;146(12), 857-867.
2. Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 2010;363(26), 2499-2510.
3. Einstein-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 2012;366(14), 1287-1297.
4. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N engl j med*, 2013;369, 799-808.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383: 955-962.
6. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:6-14.
7. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007;100:599-607.

8. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;110:1087–1107
9. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–1100.
10. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, et al. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:159–166.
11. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:160S–198S
12. Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol*. 2012;259:212–224.
13. Masotti L, Di Napoli M, Godoy DA, et al. The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Int J Stroke*. 2011;6:228–240.
14. Deringer MN, Zazulia AR. Hemostatic therapy should be used for acute treatment of anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43:2535–2536
15. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011;106:429–438.
16. Voils SA, Baird B. Systematic review: 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate for warfarin reversal: does it matter? *Thromb Res*. 2012;130:833–840.
17. Kerebel D, Joly LM, Honnart D, et al. A French multicenter randomised trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Crit Care*. 2013;17:R4.
18. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke*. 2012;43:1812–1817.
19. Wittkowsky AK. Novel oral anticoagulants and their role in clinical practice. *Pharmacotherapy*. 2011;31:1175–1191.
20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51. 2.
21. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood* 2014; 124: 1020–8. 3.
22. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–64.
23. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1–22.
24. Lauer A, Pfeilschifter W, Schaffer CB, et al. Intracerebral haemorrhage associated with antithrombotic treatment: translational insights from experimental studies. *Lancet Neurol*. 2013;12:394–405.
25. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*. 2011;42:3594– 3599.
26. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–27. 5.
27. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554–62.
28. Pollack JCV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373.6: 511–520.
29. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104
30. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
31. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
32. Steiner T, Bohm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:399–412
33. Fawole A, Daw HA, Crowther MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Cleve Clin J Med*. 2013;80:443–451.
34. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573– 1579.
35. Martin AC, Le Bonniec B, Fischer AM, et al. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4228–4233.
36. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446–51.
37. Ghadimi K, Dombrowski KE, Levy JH, et al. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. *Expert Rev Hematol* 2016; 9: 11522.
38. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 2019, 380.14: 1326–1335.