

Emergency Service Management of Bleeding Due to New Generation Oral Anticoagulants

Yeni Kuşak Oral Antikoagülanlara Bağlı Kanamalarda Acil Servis Yönetimi

Özlem Köksal¹, Vahide Aslıhan Durak¹

ABSTRACT

New generation oral anticoagulant (NOAC) drugs are widely used today, as they have more advantages in some clinical situations and they do not require close monitoring for their dosage.

Rarely, they increase the risk of bleeding like the other anticoagulant drugs and are not able to be monitored in the high dose intakes. Due to these reasons, the management of these patients in emergency department should be specific.

In this article, the emergency service management of patients with bleeding associated with the use of NOAC drugs will be discussed.

Key words: New generation oral anticoagulants, bleeding, management, emergency department

ÖZ

Bazı klinik durumlarda avantajlı oldukları ve dozları açısından yakın izlem gerektirmediği için yeni kuşak oral antikoagülan (YOAK) ilaçlar günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Nadir de olsa tüm antikoagülan ilaçlar gibi kanama riskini arttırmaları ve yüksek doz maruziyetlerinde laboratuvar olarak monitörizasyonları mümkün değildir. Bu yüzden hastaların acil serviste yönetimi özellik arz etmektedir.

Bu yazıda YOAK kullanımına bağlı kanamalı hastaların acil servis yönetiminden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Yeni kuşak oral antikoagülanlar, kanama, yönetim, acil servis

Giriş

Yeni kuşak oral antikoagülan (YOAK)'ların ortaya çıkışı, tromboembolik olayların önlenmesi ve tedavisi için mevcut seçenekleri genişletmiştir. Bu yeni ilaçlar spesifik olarak ya doğrudan trombin ya da aktif haldeki faktör Xa (FXa)'yı bloke etmektedir. Terapötik dozlarda kullanıldıklarında, antikoagülan ajanların birincil toksisitesi kanamadır. Bu risk doza bağlı olup, yaşla birlikte artış gösterir (1,2). Akut doz aşımında kanama komplikasyonları ortaya çıkabilir (3). Ancak YOAK ilaçların akut aşırı dozdan sonra kanama komplikasyonlarının ne sıklıkta olduğu bilinmemektedir. Bu ajanlarla akut doz aşımını içeren literatürlerin çoğu olgu raporları şeklindedir (4-15). YOAK ile kanama riskinin daha yüksek olduğunu gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur (16).

Yeni kuşak antikoagülanlar etki mekanizmalarına göre Direkt Trombin İnhibitörleri (DTİ) ve FXa İnhibitörleri şeklinde iki gruba ayrılırlar.

Direkt Trombin İnhibitörleri: Heparinden farklı olarak antitrombin aktiviteyi artırmak yerine, doğrudan trombine bağlanarak trombinin fibrinojene ve fibrine ayrılmasını engellerler. Parenteral (*Bivaluridin*, *Argotroban*, *Desirudin*) ya da oral (*Dabigatran*) formda olabirler (17).

Dabigatran, oral yolla kullanılan direkt ve reversibl etkili trombin inhibitörü olup hem fibrine bağlı olan hem de fibrine bağlı olmayan trombinin inaktive eder. *Dabigatran* etkisiz bir ön ilaçtır; hızla emilir, bağırsaklarda, plazma ve karaciğerde spesifik olmayan esterazlarla hidrolize olarak aktif form olan *Dabigatran*'a çevrilir. Oral alımda biyoyararlanımı %6-7 olup, yiyeceklerden etkilenmez ve 2-4 saatte plazma pik düzeyine ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 8-12 saattir ve %35'i proteine bağlıdır. Sadece %10-15'i biliyer yoldan absorbe edilerek metabolize edilirken, %80-85'i değişmeden idrarla atılır (18-21).

Direkt Faktör Xa İnhibitörleri: Spesifik olarak endojen antitrombinden bağımsız etki ederek, FXa'yı geri dönüşümlü olarak bloke ederler. DTİ ile karşılaştırıldığında; biyoyararlanımları yüksek, plazma pik konsantrasyona ulaşma süreleri kısa ve yarılanma ömürleri de daha kısadır. Parenteral formları olmayıp, oral formları (*Rivaroksaban*, *Apiksaban*, *Edoksaban*, *Betriksaban* vb.) mevcuttur. Rutin uygulamada klinik olarak izlemelerine gerek olmadan sabit dozda kullanılırlar. Yüksek doz alımı şüphesine bağlı kanama durumlarında koagülasyon testlerine (PT, aPTT, INR) bakılabilir. *Apiksaban* ve *Rivaroksaban* proteinlere yüksek oranda bağlandıkları için, uzaklaştırılmalarında diyaliz faydalı değildir (18, 19, 22, 23).

- *Apiksaban* FXa direkt inhibitörüdür, hem serbest hem de fibrine bağlı FXa ve aktif protrombinazı inhibe eder. Oral yoldan hızla absorbe olur, biyoyararlanımı %66'dır ve çoklu dozlarda doz orantılı olarak artar. Yiyeceklerle etkileşimi olmayıp, aç ya da tok alınabilirler. Yarılanma ömrü 8-15 saattir. Metabolitleri renal (%25), hepatik (%15) ve

bağırsaklar (%55) yoluyla olmak üzere çoklu eliminasyonla atılır. %87 oranında proteinlere bağlanır. Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı ilacın farmakokinetiğine etki etmez. CYP-3A4 bağımlı mekanizma ile metabolize edildiğinden, bu mekanizma üzerinden etki eden ilaçlar *Apiksaban*'ın farmakodinamiğine etki ederler (19, 20, 23-26).

- *Rivaroksaban*, FXa direkt inhibitörüdür ve endojen antitrombinden bağımsız etki gösterir. Hızlı absorbe olur, 2-4 saatte maksimum konsantrasyona ulaşır. Açlıkta oral biyoyararlanımı %80-100'e ulaşır. Etkisi doza bağımlıdır, aç ya da tok alınabilir. Yarılanma ömrü 5-13 saattir ve yarısı renal yoldan, yarısı da hepatobiliyer yoldan elimine olur. %90'dan fazla oranda proteinlere bağlanır. Çoklu doz sonrası ciddi birikime neden olmaz. CYP-3A4, CYP-2J2, CYP-bağımsız mekanizmalar ile metabolize olur. Bu sistemleri etkileyen ilaçlarla farmakokinetik olarak etkileşir ve kanama riski artar (19, 20, 23-26).
- *Edoksaban*, oral yoldan etkili FXa inhibitörüdür ve yarı ömrü 10-14 saattir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme gelişiminin önlenmesinde, venöz tromboemboli gelişiminin önlenmesi ve tedavisinde kullanılır. *Edoksaban* alan hastalar için pıhtılaşma sürelerinin rutin izlenmesi gerekli değildir, çünkü ilaç seviyeleri nispeten öngörülebilir ve belirlenmiş bir terapötik aralık yoktur. *Edoksaban* alan ve doz aşımı şüphesi olan kanamalı bir hastada pıhtılaşma testleri (PT, aPTT, INR) yardımcı olabilir. Renal yoldan atıldığı için, serum kreatinin klirensine göre doz ayarı gerekir (19).
- *Betriksaban*, oral yoldan etkili FXa inhibitörüdür ve yarı ömrü 19-27 saattir. Renal yoldan atılır ve serum kreatinin klirensine göre doz ayarı gerekir. Pıhtılaşma testlerinin rutin izlenmesi gerekli değildir, ilaç seviyeleri nispeten öngörülebilir. Tüm diğer antikoagülanlarda olduğu gibi kanama riskini artırır (19).

Genel olarak direkt etkili oral antikoagülanlar ve direkt trombin inhibitörlerine bağlı kanama riski warfarine oranla daha düşüktür. Kanama riski ilacın ilk kullanılmaya başlandığı dönemde daha yüksektir ve genellikle doza bağımlıdır. Ancak terapötik dozlarda bile kanama olabileceği unutulmamalıdır (20, 27).

PT, aPTT, TT ve Ecarin Pıhtılaşma Testi (ECT) ile etkinlik kontrolleri yapılırsa da bu testler yüksek doz maruziyetlerde rutin kullanım için uygun testler değildir. Bu testler bu ilaçların varlığını kalitatif olarak göstermede etkindir, ancak antikoagülan etkilerinin kantitatif olarak gösterilmesinde yetersizdir. *Dabigatran* kullanımında aPTT ve TT düzeylerinde artış görülür. *Rivaroksaban* kullanımında PT uzarken, *Apiksaban* için PT kullanışlı değildir. Hem *Apiksaban*

hem de *Rivaroksaban* için aPTT kullanışlı değilken, AntiFXa ölçümü etkindir (26). *Bivaluridin* ve *Argotroban* için antikoagülasyon derecesinin tahmininde genellikle seri aPTT ölçümleri kullanılır. Ancak aPTT antikoagülasyonun derecesiyle lineer bir ilişki göstermediği için iyi bir test değildir. Bu yüzden bu ilaçların yüksek doz maruziyetlerinde bu testlerin rutin kullanımlarının klinik olarak bir anlamı olmayacaktır (20).

Bu ilaçlara bağlı kasıtlı alım sonrası yüksek doz maruziyeti nadir görülür, hastalar daha çok terapötik dozlarda intrakranial kanama, gastrointestinal kanama, hematüri, hemoptizi, epistaksis vb. gibi çeşitli kanamalar ya da akut böbrek hasarı gelişimiyle acil servise başvururlar. Özellikle gastrointestinal kanamalar daha sık görülmektedir.

Acil Servis Tedavisi: Destek tedavi, gastrik lavaj, aktif kömür, antidot tedavisi, hemodiyaliz, Protrombin Kompleks Konsantreleri (PCC) ve Taze Donmuş Plazma (TDP)'dan oluşur.

- **Destek Tedavi:** Hastanın ABC stabilizasyonunun sağlanması ve genel destek tedavisi önceliklidir. Yarı ömürleri kısa olduğu için alınan ilaçların bir süre kesilmesi hafif olgularda çoğunlukla yeterlidir. Ciddi olgularda ise ek olarak transfüzyonlar ve hemostatik ajanlar kullanılabilir. Kanama kontrolü için; lokal bası, mekanik kompresyonlar, endoskopik tedavi, anjiyografik embolizasyon ya da cerrahi yöntemler uygulanabilir (18).
- **Gastrik Lavaj (GL) ve Aktif Kömür (AK):** Akut toksik dozda maruziyet varsa ilk 2 saat içinde GL yapılır ve 0.5-1 g/kg dozunda AK verilir.
- **Antidot Tedavisi:** Antidot tedavisi hayatı tehdit eden durumlarda ve destek tedaviye yanıt vermeyen olgularda verilmelidir. *Idarucizumab*, *Dabigatran*'ın antidotu ve *Andeksanet alfa*, *Apiksaban* ve *Rivaroksaban*'ın antidotudur.
- **Hemodiyaliz:** Özellikle plazma proteinlerine düşük oranda bağlanan *Dabigatran* ile olan zehirlenmelerde ve hayatı tehdit eden kanamalarda yararlıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan *Apiksaban* ve *Rivaroksaban* için ise hemodiyaliz etkili değildir (18, 22, 23).
- **Diğer Tedavi Ajanları:** PCC, Aktive PCC (APCC) ve TDP'dir. PCC ve APCC, spesifik olmayan prokoagülan ilaçların etkilerinin geri döndürülmesinde kullanılan ilk seçenektir. *Dabigatran* için 100 Ü/kg verilir, gerekirse 50 Ü/kg tekrar dozu verilir. Hastanın durumuna göre diyaliz düşünülebilir. *Bivaluridin* ve *Argotroban* için ise 15 ml/kg dozunda TDP verilir. *Rivaroksaban* ve *Apiksaban* için verilecek PCC dozu 50 Ü/kg olup gerekirse 25 Ü/kg dozda tekrarlanır (20, 28).

Direkt etkili oral antikoagülanlar FXa ve trombini reversibl olarak inhibe ettikleri için, TDP transfüzyonu çok etkili değildir (22, 23).

YOAK İlişkili Kanamaların Acil Servis Yönetimi

1. Majör kanaması olan tüm hastalara destek tedavi verilmelidir. Antidotların kullanımı hayatı tehdit eden kritik organ kanamalarında ya da destek tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tercih edilmelidir.
2. *Dabigatran*'a bağlı kanamalarda antidot olarak *Idarucizumab* 5 gr IV önerilir. Eğer antidot yoksa 50 U/kg APCC IV yoldan verilir.
3. Geri döndürücü ajan kullanımı gereken FXa ilişkili kanamalarda FDA önerisi şu şekildedir:
 - En son alınan doz *Rivaroksaban* için ≤ 10 mg, *Apiksaban* için ≤ 5 mg ya da alımın üstünden ≥ 8 saat geçtiyse düşük doz (30 mg/dk hızında 400 mg IV bolus, takiben 120 dk boyunca 4 mg/dk dozda infüzyon) *Andeksanet alfa* verilmesi önerilir.
 - En son alınan doz son 8 saat içerisinde ve *Rivaroksaban* için > 10 mg, *Apiksaban* için > 5 mg ise yüksek doz (30 mg/dk hızında 800 mg IV bolus, takiben 120 dk boyunca 8 mg/dk dozda infüzyon) *Andeksanet alfa* verilmesi önerilir.
 - *Andeksanet alfa* yoksa her iki durumda da 2000 U 4 faktör PCC verilmesi önerilmektedir.
 - Geri döndürücü ajan gerektiren *Edoksaban* ve *Betriksaban* ilişkili kanamalarda kılavuzun önerisi; yüksek dozda (30 mg/dk hızında 800 mg IV bolus, takiben 120 dk boyunca 8 mg/dk dozda infüzyon) *Andeksanet alfa* ya da 2000 U 4 faktör PCC verilmesi şeklindedir.
4. İnvaziv girişim gereken YOAK kullanan hastalarda geri döndürücü ajanların kullanımı hasta antikoagülasyon etkisi altında iken işlem güvenli şekilde gerçekleştirilemeyecekse, işlem ertelenemeyecekse ve hastada plazma YOAK seviyesinin belirgin yüksek olduğu düşünülüyorsa verilmelidir.
 - *Dabigatran* kullanan hastalarda acil invaziv girişimler öncesi geri döndürücü ajan gerektiren bir durum varsa 5 g IV *Idarucizumab* önerilir. *Idarucizumab* yoksa APCC 50 U/kg IV önerilir.
 - FXa inhibitörü kullanan hastalarda acil invaziv girişimler öncesi geri döndürücü ajan gerektiren bir durum varsa majör kanamalar için olan dozda *Andeksanet alfa*

verilmesi önerilir. *Andeksanet alfa* yoksa 2000 U 4 faktörlü PCC verilmesi önerilmektedir.

5. Kanamanın eşlik etmediği YOAK overdozu olan hastalarda geri döndürücü ajanların rutin kullanımı önerilmez. Benzer şekilde YOAK kullanan ve travma ile başvuran, kanamanın eşlik etmediği hastalarda da geri döndürücü ajanların rutin kullanımı önerilmez (29).

Hafif klinik bulgularla başvuran olgularda, 12. saatte bakılan laboratuvar değerlendirmede pıhtılaşma testleri normale ilaç konsantrasyonunun yüksek olmadığı varsayılarak, klinik bulgular da düzeldiyse ilaç kesilerek taburcu edilebilir (30). Ciddi klinik bulguları olan ya da toksik dozda alımın olduğu olguların yatış açısından değerlendirilmeleri gereklidir. Klinik durumun ciddiyetine ve kişisel risk faktörlerinin varlığına göre prognozun değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; yeni kuşak oral antikoagülanların kullanımında doz aşımına bağlı hayatı tehdit eden kanamalar nadir olarak görülse de bu hastaların acil servis yönetiminin özellik arz ettiği unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek Beyanı: Yazarlar finansal destek bildirmemiştir.

Yazarların Katkısı: ÖK; derlemenin planlanması ve yazımında görev almıştır. VAD; yazım düzeltilmesi ve çeviri kısmında görev almıştır.

Kaynaklar:

1. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with two 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.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361: 1139-1151.
3. Levine M, Goldstein JH. Bleeding complications of targeted oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;1:504-509.
4. Levine M, Pizon AF, Padilla-Jones A, et al. Warfarin overdose: a 25 year experience. *J Med Toxicol*. 2014;10:156-164.
5. Pfeiffer H, Herbst L, Schwarze B, et al. Massive intoxication with rivaroxaban, phenprocoumon, and diclofenac: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5343.
6. Replinger DJ, Hoffman RS, Nelson LS, et al. Lack of significant bleeding despite large acute rivaroxaban overdose confirmed with whole blood concentrations. *Clin Toxicol*. 2016;54:647-649.
7. Lehmann T, Hofer KE, Baumann M, et al. Massive human rivaroxaban overdose. *Thromb Haemost*. 2014;112:834-836.
8. Sajkov D, Gallus A. Accidental rivaroxaban overdose in a patient with pulmonary embolism: some lessons for managing new oral anticoagulants. *Clin Med Insights Case Rep*. 2015;8:57-59.
9. Barton J, Wong A, Gaudins A. Anti-X activity in apixaban overdose: a case report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54:871-873.

10. Peetermans M, Pollack CJr, Reilly P, et al. Idarucizumab for dabigatran overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54:644-646.
11. Shapiro S, Bhatnagar N, Khan A, et al. Idarucizumab for dabigatran overdose in a child. *Br J Haematol*. 2018;180(3):457-459. doi: 10.1111/bjh.14371.
12. Vlad I, Armstrong J, Ridgley J, et al. Dabigatran deliberate overdose: two cases and suggestions for laboratory monitoring. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54:286-289.
13. Mumoli N, Cei M, Fiorini M, et al. Conservative management of intentional massive dabigatran overdose. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26:225-229.
14. Chiew AL, Khamoudes D, Chan BS, et al. Use of continuous veno-venous haemodiafiltration therapy in dabigatran overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52:283-287.
15. Woo JS, Kapadia N, Phanco SE, et al. Positive outcome after intentional overdose of dabigatran. *J Med Toxicol*. 2013;9:192-195.
16. Kocabay G, Okcular I, Akkaya V, et al. Suicide attempt with clopidogrel. *Hum Exp Toxicol*. 2006;25:731-734.
17. Michael Levine, Michael C. Beuhler, et al. Assessing Bleeding Risk in Patients With Intentional Overdoses of Novel Antiplatelet and Anticoagulant Medications. *Annals of Emergency Medicine*. 2018;71(3): 273-8.
18. Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2013; 26:191-202.
19. https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-and-parenteral-direct-thrombin-inhibitors-dosing-and-adverse-effects?search=new%20anticoagulants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
20. Goldfrank's Toxicologic Emergencies.pdf. 2015. Betty C Chen, Marc Su. Chapter 60: Antithrombotics, 1383-1395.
21. Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1617-33.
22. Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R et al. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol*. 2015;19:389-404. doi:10.1111/ejh.12610.
23. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnel M, et al. Assesment of Anticoagulation Intensity and Management of Bleeding With Old and New Oral Anticoagulants. *Canadian Journal of Cardiology* 29 (2013) S34eS44
24. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *ThrombHaemost* 2008; 99:830.
25. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000; 20:318.
26. Graetz TJ, Tellor BR, Smith JR, et al. Desirudin: a review of the pharmacology and clinical application for the prevention of deep vein thrombosis. *ExpertRevCardiovascTher* 2011; 9:1101.
27. https://www.uptodate.com/contents/risks-and-prevention-of-bleeding-with-oral-anticoagulants?search=edoxaban&topicRef=1370&source=see_link
28. Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC), Editör: Y.Çete, Medical Network. S:45-58.
29. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol*. 2019 Jun;94(6):697-709. doi: 10.1002/ajh.25475
30. Vlad I, Armstrong J, Ridgley J, et al. Dabigatran deliberate overdose: two cases and suggestions for laboratory monitoring. *Clinical Toxicolog*, 2016 Vol. 54, No. 3, 286–289. doi.org/10.3109/15563650.2015.1126287