

DERLEME

REVIEW

SEREBRAL VENÖZ SİNÜS TROMBOZLARININ TEDAVİSİNDE YENİ ORAL ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

Birsen İNCE

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Serebral venöz sinüs trombozunun tedavisi heparin ve vitamin K antagonistleri ile sınırlıdır. Son yıllarda yeni oral antikoagülan tedaviler geliştirilmiştir. Faktör Xa inhibitörleri ve trombin inhibitörleri atrial fibrilasyona bağlı iskemik inmenin önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu doğrudan etkili ilaçlar venöz tromboembolilerin tedavisinde antikoagülasyon için yeni bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Bu yazıda serebral venöz sinüs trombozu olan hastalarda yeni oral antikoagülan ilaçların kullanımı ile ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Serebral venöz sinüs trombozu, antikoagülan tedavi, yeni oral antikoagülan ilaçlar.

NEW ORAL ANTICOAGULANT DRUGS FOR THE TREATMENT OF CEREBRAL VENOUS SINUS THROMBOSIS

ABSTRACT

The therapy of cerebral venous sinus thrombosis is restricted to heparin and vitamin K antagonists. In last years, new oral anticoagulant treatments have been developed. Factor Xa inhibitors and thrombin inhibitors have been extensively used in prophylaxis of the ischemic stroke secondary to the atrial fibrillation. Direct oral anticoagulants have emerged as an option for anticoagulation in treatment of venous thromboembolism. In this review, the data related to the use of new oral anticoagulants in patients with cerebral venous sinus thrombosis has been revised.

Key Words: Cerebral venous sinus thrombosis, anticoagulant treatment, new oral anticoagulants.

Serebral venöz sinüs trombozu (SVST), beyinde arteriyel tıkanma kadar yaygın değildir, ancak kafa içi basıncın artmasına yol açması, venöz infarktların hemorajik dönüşümünün sıklığı, tanı zorlukları nedeniyle, bazen arteriyel inmelerden daha fazla hayati risk taşıyan ve sekel bırakan klinik tablolara neden olabilir. Akut dönemde trombozun ilerlemesini durdurmak, venöz sistemde rekanalizasyonu sağlamak, kafa içi basıncı düşürmek önemlidir. Kılavuzlarda önerilen ve yayın olarak uygulanan tedavi akut dönemde parenteral antikoagülan (heparin) ile tedaviye başlamak, daha sonra oral antikoagülan tedavi ile, uzun yıllardır kullanıldığı şekliyle, vitamin K antagonistleri (VKA) ile hastanın INR düzeyi 2.0-3.0 arasında olacak şekilde, 3-6 ay tedaviyi sürdürmektir (1).

Son yıllarda atriyal fibrilasyona bağlı iskemik inmenin primer ve sekonder profilaksisinde kullanılmaya başlanan yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçların venöz trombozlarda da kullanılıp

kullanılmayacağı konusu araştırılmaya başlanmıştır. Oral direkt trombin inhibitörleri (dabigatran) ve iki yeni faktör Xa inhibitörü (apiksaban ve rivaroksaban) ile yapılan çalışmalar ile, atriyal fibrilasyonlu hastalarda, varfarin ile karşılaştırıldığında, inme gelişiminin benzer oranda (noninferior) veya daha iyi ölçüde (superior) önlenildiği gösterilmiştir (2-4).

Yeni ilaçların, VKA'ya göre daha çabuk etkili olmaları, daha kararlı kan düzeyi nedeniyle sürekli kan takibi gerektirmemeleri gibi avantajları mevcuttur. Buna karşılık YOAK'lar için antidot bulunmaması en önemli dezavantaj olarak ileri sürülmektedir. Günümüzde YOAK'lar için antikoagülan etkiyi giderebilecek molekül arama çalışmaları yoğun bir şekilde sürdürülmektedir (5-7). Yeni grup ilaçların, VKA'lara göre daha kısa ömürlü olmaları, özellikle uyumu az olan hastalarda, dezavantaj sayılabilir. Doz atlanması tromboemboli riskini artırabilir, buna karşılık ilaç kesilmesi

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Birsen İnce, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı İstanbul.

E-mail: birsenince@turk.net **Telefon:** 0212 4143159

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Birsen İnce. Serebral venöz sinüs trombozlarının tedavisinde yeni oral antikoagülan ilaçlar. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2016; 22(2): 49-51 doi: 10.5505/tbdhd.2016.83097.

gereken bazı durumlarda (cerrahi gerekliliği, kanama komplikasyonu gibi) kolaylık sağlayabilir. Yeni ilaçların VKA'lardan belirgin olarak daha pahalı olması önemli bir dezavantajdır. Ancak yapılan maliyet çalışmaları primer korumada olduğu kadar sekonder korumada da maliyet yarar oranını yeterli bulmaktadır (8). Diğer yandan VKA ile karşılaştırılmalı YOAK çalışmaları özellikle sekonder profilakside, yani daha önce inme geçirmiş hastalarda, etki açısından VKA'lardan belirgin bir üstünlük sağlamasalar da, yan etki açısından üstünlük göstermeleri bu ilaçların yaygın kullanımında en önemli etkenlerden biri olmuştur (9-11). YOAK'lar hemorajik inmeye yol açma açısından VKA'lara kıyasla %50'den fazla relatif risk azalması sağlamaktadır (12).

Akut venöz tromboemboli (VTE) tedavisinde YOAK'ların kullanılması ile ilgili randomize çalışmalar mevcuttur. Özellikle apiksaban, dabigatran ve rivaroksaban ile çalışmalar yapılmıştır. AMPLIFY çalışması, 5395 VTE'li hastada apiksaban ile gerçekleştirilen çift-kör ve randomize bir çalışmadır. VTE tedavisinde, apiksaban 10mg (2X1) 7 gün süreyle kullanımı, daha sonra 5mg (2X1) ile 6 ay devamı, konvansiyonel tedavi ile yani subkutan enoksaparin ile başlayıp, VKA ile devam edilecek şekilde planlanan tedavi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlara bakıldığında, sabit doz apiksaban tedavisi konvansiyonel tedavi kadar (noninferior) etkili bulunmuştur. Buna karşılık majör kanama yan etkisi belirgin olarak az (apiksaban ile %0.6, konvansiyonel tedavi ile %1.8) bulunmuştur (13).

Dabigatran ile 2539 hastada yapılan RE-COVER çalışması, rivaroksaban ile 3449 hastada yapılan EINSTEIN çalışması da, birbirine benzer şekilde YOAK'ların VTE de kullanılmasının VKA kullanımından daha uygun bulunduğunu rapor etmiştir (14,15). YOAK'ların VTE tedavisinde kullanımı ile ilgili yayınlar gözden geçirildiğinde, YOAK'ların VKA'lar kadar etkili olduğu, buna karşılık yan etkiler açısından çok daha emniyetli oldukları vurgulanmaktadır. Yeni ilaçları kullanırken doz seçimi, ilaç-ilaç etkileşimi ve ilaç-hastalık etkileşimi konusunda dikkatli olunmalıdır. Son kılavuzlarda kanserli olmayan VTE hastalarında tedavi amacıyla; VKA yerine dabigatran, rivaroksaban, apiksaban (veya edoksaban) kullanımı önerilirken, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımı yerine VKA kullanımı önerilmektedir. Kanserli VTE hastalarında ise VKA yerine DMAH tedavisi önerilmektedir (16,17). Abdominal ven trombozu,

portal ven trombozu gibi nadir görülen trombozlarda YOAK'lar ile anektodal olgu sunumları bulunmaktadır (18).

Bütün bu gelişmeler oral VKA ihtiyacı olan pek çok endikasyonda YOAK'lara doğru bir geçiş olduğunu göstermektedir. Ancak serebral venöz sinüs trombozlarında henüz bu sonuca varmak için erkendir. Küçük olgu serileri ve olgu bildirimleri SVST hastalarında bu yeni ilaçların kullanılabileceğini düşündürmekle birlikte henüz prospektif, kontrollü çalışmaların beklendiği bilinmelidir.

SVST ve direkt trombin inhibitörleri: SVST ile gelen 2 hastada iki hafta süreyle DMAH kullanıldıktan sonra 6 ay süreyle dabigatran (110 mgX2) kullanılmış ve 6 ay sonunda her iki olguda da MR incelemede ve MR venografide tam düzelmeye görülmüştür (19). Diğer bir çalışma, SVST ile gelen 18 hastanın 11'inde dabigatran ile 7'sinde VKA kullanımının karşılaştırması yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmada VKA kullanan 4 hasta INR düzeyinin ayarlanamaması (3 hasta) veya ağır menstruasyon kanaması (1 hasta) nedeniyle dabigatran kullanmaya başlamışlardır. Dabigatran kullanan toplam 15 hasta ortalama 19 ay takip edilmiş, %87'sinde çok iyi düzelmeye, %80'inde rekanalizasyon bildirilmiştir (20).

SVST ve faktör Xa inhibitörleri: SVST ile gelen 16 hastanın 7'sine rivaroksaban, 9'una VKA verilerek yapılan çalışmada, her iki grup hastada da başlangıçta 5-7 gün DMAH ve/veya standart heparin tedavisinden sonra ortalama 8 ay süre ile rivaroksaban veya ortalama 9 ay süre ile VKA kullanılmıştır. Hastaların büyük bir kısmı başağrısı (%69) ile gelen hastalardır, bunu nöbet (%38), afazi (%25), vizüel semptomlar (%25) izlemiştir. En çok etkilenen damarlar transvers sinüs (%68), juguler ven (%50), superior sagittal sinüs (%38) olarak sıralanmıştır. Hastaların %94'ünde düzelmeye çok iyi bulunurken, VKA kullanan bir hastada, rivaroksaban kullanan iki hastada minör kanama görülmüştür. Hastalarda intrakraniyal veya majör kanamaya rastlanmamış, takip edilen ortalama 8 aylık süre içinde tekrarlayıcı bir trombotik olay gelişmemiştir. Ancak bu çalışmada vaka sayısının az olduğu, kontrollü bir çalışma olmadığı ve retrospektif değerlendirme yapıldığı belirtilmektedir (18, 21). Apiksaban, diğer faktör Xa inhibitörüdür. Özellikle kalça ve diz operasyonlarından sonra venöz tromboembolilerin tedavisinde ve önlenmesinde kullanılması onaylanmış olmakla birlikte SVST hastalarında çalışma mevcut değildir. Yeni oral antikoagülan

ilaçlar diğer venöz sistem endikasyonlarında onaylanmış olmalarına rağmen, SVST endikasyonunda yeterli veri ve deneyim bulunmamaktadır (19,22).

Kanada'da nörolog ve hematologlar arasında, SVST hastalarında ilaç seçimi ile ilgili olarak yapılan bir anket çalışmasında; başlangıç tedavisi olarak, hekimlerin %70'i standart heparin, %25'i DMAH, %2'si VKA, %2'si YOAK seçtiğini; idame tedavisi olarak ise; %76'sı VKA, %6'sı YOAK seçtiğini bildirmiştir. YOAK kullanmayan hekimlerin %83'ü yeterli delil olmadığı için, %23'ü mediko-legal sorunlar nedeniyle, %11'i ise ilaçların antidotu olmadığı için bu grup ilaçları seçmediğini belirtmiştir (23).

Heparin ve varfarin 50 yıldan fazla süredir standart tedavi olarak uygulanmasına rağmen, bu ilaçlara bağlı komplikasyonlar, özellikle kanama riskinde artış, serebral venöz sinüs trombozlarında yeni alternatif tedavi arayışlarının sürmesine yol açmaktadır. Diğer yandan atriyal fibrilasyon ve venöz tromboemboli hastalarında yeni oral antikoagulan ilaçların kullanımı ile deneyim artmaktadır ve bu deneyim mutlaka diğer endikasyonlarda kullanımlarda hekimlere avantajlar sağlayacaktır. Ancak günümüzde serebral venöz sinüs trombozlu hastalarda bu ilaçların etkinliğinin geniş çalışmalar ile ortaya konmasının gerekliliği devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Saposnik G, Barinagarmenteria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY. American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Apr;42(4):1158-92.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Rehman A, Awais M, Baloch NU. Idarucizumab: A novel antidote efor reversal of dabigatran. *Asian J Neurosurg*. 2016; 11(1):66-67.
- Ansell JE. Reversing the effect of oral anticoagulant drugs: Established and newer options. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; Feb 12.
- Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag*. 2016; 12: 35-44.
- Kamel H, Johnston SC, Easton JD, Kim AS. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2012;43:881-3.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-63.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315-22.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503-11.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:3298-304.
- Agneli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI and AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 (9): 799-808.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Ericksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.
- The EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510.
- Finks SW, Trujillo TC, Dobesh PP. Management of venous thromboembolism: Recent advances in oral anticoagulation therapy. *Ann Pharmacother*. 2016; Feb 25.
- Kearon C, Aki EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimnez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JR, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016 ;149 (2): 315-52
- Finazzi G, Ageno W. Direct oral anticoagulants in rare venous thrombosis. *Intern Emerg Med* 2016; Feb 13.
- Patel SI, Obeid H, Matti L, Ramakrishna H, Shamoun FE. Cerebral venous thrombosis. Current and newer anticoagulant treatment options. *Neurologist* 2015; 20(5): 80-88.
- Mendonça MD, Barbosa R, Cruz-e-Silva V, Calado S, Viana-Baptista M. Oral direct thrombin inhibitor as an alternative in the management of cerebral venous thrombosis: a series of 15 patients. *Int J Stroke*. 2015 Oct;10(7):1115-1118.
- Geisbüsch C, Richter D, Herweh C, Ringleb PA, Nagel S. Novel factor Xa inhibitor fort he treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. First experience in 7 patients. *Stroke* 2014; 45: 2469-2471.
- Weimar C. Diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; 14: 417
- Field TS, Camden MC, Al-Shimemeri S, Lui G, Lee AYY. Off-label use of novel anticoagulants for treatment of cerebral venous thrombosis: A Canadian survey. *International J of Stroke* Jan 12. 2016.