

Kronik atriyal fibrilasyonda ximelagatran warfarin'in alternatifi olamaz/Atriyal fibrilasyonda ximelagatran ile antitrombotik tedavi: Ximelagatran warfarin'e alternatif olabilir mi?

Ximelagatran cannot be an alternative to standard warfarin therapy in chronic atrial fibrillation/ Antithrombotic therapy in atrial fibrillation with ximelagatran: can it be an alternative to warfarin?

Sayın Editör,

Kronik atriyal fibrilasyonda (AF), strok ve tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için ilk basamak tedavide önerilen etkinliği kanıtlanmış ilaçlar warfarin ve aspirindir (1). Warfarin, aspirin ve plasebonun karşılaştırıldığı AFASAK, SPAF I, BAATAF, SPINAF, EAFT, SPAF II çalışmalarında, warfarin ve aspirin tedavilerinin her birinin plaseboya göre strok riskini anlamlı azalttığı, warfarinin ise aspirin ile karşılaştırıldığında çok daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir (1). Strok için risk faktörlerine (hipertansiyon, diyabet, kalp yetersizliği, >75 yaş, daha önce geçirilmiş strok ya da geçici iskemik atak öyküsü) sahip kronik AF'li olgularda warfarinin alternatifi bulunmamaktadır. Aspirin, strok için ilave bir risk faktörü bulunmayan 75 yaş altındaki düşük riskli olgularda önerilmektedir (1). SPAF III çalışmasında, aspirine ilave düşük doz warfarin uygulaması, tek başına warfarin tedavisine üstünlük sağlamadığından klinik uygulamada yer bulamamıştır (1). Benzer şekilde ACTIVE-W çalışmasında, aspirine ilave clopidogrel kullanımıyla sağlanan dual antiplatelet tedavi rejimi tek başına warfarin uygulaması karşısında başarısız kalmıştır.

Kronik AF'ye bağlı gelişen strok ve tromboembolinin önlenmesinde bugün için tartışılmaz üstünlüğüne karşın warfarinin klinik uygulamada, antikoagülan etkinliğinin düzenli laboratuvar takibi ile kontrolü gereksinimi, dar terapötik penceresi, öngörülemez ve değişken olabilen farmakolojik yanıtı, antitrombotik etkisinin geç başlaması, pek çok ilaç ve yiyeceklerle etkileşimi gibi sınırlılıkları söz konusudur. Bu sınırlamalar warfarin etkisinin subterapötik düzeylerde kalmasına ya da majör/minör kanama komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olabilecek kadar artmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle, etkinliği hemen ortaya çıkabilen, öngörülebilir bir doz-yanıt profiline sahip, diğer ilaçlarla etkileşimi az olan ve sürekli ve düzenli laboratuvar takibine gereksinimi olmayan daha ideal antikoagülan ajan arayışları devam etmektedir. Anadolu Kardiyoloji Dergisi'nin Mart 2007 sayısında Selçuk ve ark.nın (2), bir oral direkt trombin inhibitörü olan ximelagatranın daha ideal bir antikoagülan ajan olarak kronik AF'de warfarinin alternatifi olabileceğine ilişkin bir derlemeleri yayınlanmıştır.

Melagatranın bir ön formu olan ximelagatran sadece serbest trombin değil aynı zamanda pıhtıya bağlanmış trombinde inhibe

edebilen bir antikoagülandır. Oral alımından sonra hızla bağırsaklardan emilip 2-3 saat içinde maksimal kan konsantrasyonuna ulaşarak kısa süre içinde antitrombotik etkisinin ortaya çıkması, öngörülebilir doz-etkinlik ilişkisine sahip olması, renal atılım ile etkisinin kısa sürede ortadan kalkması, monitörizasyona ihtiyaç göstermemesi ve belirgin bir ilaç ve yiyecek etkileşiminin olmaması, ximelagatranı kronik AF'de tromboembolik olayların önlenmesinde ideal bir antikoagülan olarak warfarinin alternatifi olabileceğini düşündürmüştür. Ortopedik cerrahi uygulanan olgularda venöz tromboembolinin önlenmesine yönelik ximelagatran ile düşük moleküler ağırlıklı heparinin karşılaştırıldığı METHRO I, METHRO II ve THRIVE çalışmaları, ximelagatranın majör/minör kanama oranlarını artırmadan, venöz tromboemboli görülme sıklığını azaltmada düşük moleküler ağırlıklı heparinler kadar etkin olduğu göstermiştir (2). Böylece, 2004 yılında 7 Avrupa ülkesinde, ortopedik cerrahi uygulanan olgularda venöz tromboemboli profilaksisi amacıyla kısa süreli uygulanmasına izin verilmiş ve üretici firma tarafından kullanıma sunulmuştur.

Ximelagatranın, kronik nonvalvüler AF'de etkinliğinin warfarin ile karşılaştırılmalı olarak araştırıldığı 7000'den fazla olguyu içeren 2 büyük çalışması olan SPORTIF III (3) ve SPORTIF V (4) çalışmalarının sonuçları, ximelagatranın strok ve sistemik tromboembolik olayların önlenmesinde en az warfarin kadar etkin olduğunu göstermiştir. Genel olarak majör kanama oranları ximelagatran grubunda warfarine göre bir miktar daha düşük olsa da her iki antikoagülan ajan arasında istatistiksel bir fark gözlenmemektedir. Bura kadar etkinlik ve güvenilirlik açısından ximelagatran ve warfarin arasında karşılaştırılabilir sonuçlar olduğu açıktır. Ancak warfarinden farklı olarak ximelagatranla ilişkili önemli bir güvenlik problemi vardır. Bu da Selçuk ve ark.nın derlemelerinde (2) üzerinde fazlaca durulmayan ve geri planda kalan hepatotoksisitedir.

Ximelagatran kullanan olguların yaklaşık %6-10'unda alanin transaminaz (ALT) düzeylerinin normal sınırın 3 katından fazla artış gösterdiği bildirilmektedir (4). Bu beklenmedik hepatik yan etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Genellikle ilk 6 içinde görüldüğü ve ilaç kesilsin ya da kesilmesin kendiliğinden normale döndüğü rapor edilse de, hepatik yetmezlik nedeniyle ölüm görülen olguların bulunması ximelagatranın kullanımıyla ilgili şüpheleri arttırmıştır. SPORTIF III ve SPORTIF V çalışma popü-

lasyonunda takipteki 6948 olgudan 3'ünde karaciğer yetmezliği nedeniyle ölüm gözlenmiştir (5). Ximelagatran ile >3 kat ALT yükselme oranının %6 olarak bulunduğu SPORTIF V çalışmasında bir olgunun hepatik nekroz nedeniyle kaybedildiği ve >11 kat ALT yüksekliğinin gözlemlendiği diğer bir olguda ise fatal gastrointestinal hemoraji geliştiği bildirilmiştir. THRIVE çalışmasında, olguların %9.6'ında ALT >3 kat artış göstermiş ve %6 olguda >5 kat ALT yükselmesi nedeniyle ximelagatran tedavisi kesilmiştir. O'Brien ve Gage ximelagatran ile ilgili büyük çalışmalardan elde edilen verilerle yaptıkları analizlerde; ximelagatranın ilk 6 aylık tedavisi sırasında her bir ay için %1 oranında, sonraki aylarda %0.08 oranında karaciğer enzimlerinde yükselme olacağını ve ximelagatran alan her 2300 olgudan birinde fatal hepatik hasar beklendiğini bildirmişlerdir (5). Uzun süreli kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda seçilmiş hasta gruplarında ximelagatran ile görülen karaciğer enzim yüksekliği oranı yüksek kabul edilmektedir. Her ne kadar ciddi hepatotoksisite nadir olsa da fatal seyirli olabileceğine dair gözlemler ilaca olan güveni ciddi etkilemiştir. Kısa süreli kullanımıyla ilgili çalışmalarda hepatotoksisite ile ilişkili kanıt yoktur. Bu nedenle bazı Avrupa ülkeleri yalnızca kısa süreli kullanımını onaylamıştır. Food and Drug Administration (FDA) komitesi SPORTIF çalışmalarını ve diğer veriler çerçevesinde hepatotoksisite ile ilgili şüpheleri dikkate alarak ximelagatranın riskinin yararından daha ön planda olduğu düşüncesiyle ilacın Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımına izin vermemiştir. İki bin altı yılının Şubat ayında, üretici firma ilacın hepatotoksik yan etkileri nedeniyle ximelagatranı piyasadan geri çekmiş ve ilacın kullanımına ilişkin gelişmeleri durdurduğunu açıklamıştır. Böylece ximelagatranın AF'deki serüveni şimdilik askıya alınmıştır.

Sonuç olarak, ximelagatran ideale yakın bir farmakokinetik profil ve klinik uygulama kolaylığına sahip bir antikoagülan ajan ol-

masına karşın, kronik AF'de strok ve tromboembolik komplikasyonların önlenmesi amacıyla yıllardır ilk basamak tedavide kullanılan warfarinin yerini alamamıştır. Klinik uygulamada pek çok sınırlılıklarının bulunması nedeniyle warfarinin yerini alabilecek daha ideal antikoagülan ajan arayışları devam edecek gibi görünmektedir.

Yüksel Çavuşoğlu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Kaynaklar

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary. Eur Heart J 2006; 27: 1979-2030.
2. Selcuk H, Selcuk MT, Maden O. Atriyal fibrilasyonda ximelagatran ile antitrombotik tedavi: Ximelagatran warfarin'e alternatif olabilir mi? Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 54-8.
3. Olsson SB. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): a randomized controlled trial. Lancet 2003; 362: 1691-8.
4. Albers GW, Diener HC, Frison I, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005; 293: 690-8.
5. O'Brien CL, Gage BF. Costs and effectiveness of ximelagatran for stroke prophylaxis in chronic atrial fibrillation. JAMA 2005; 293: 699-706.

Yazarın yanıtı

Sayın Editör,

Anadolu Kardiyoloji Dergisi Mart 2007 sayısında yayınlanan "Atriyal Fibrilasyonda Ximelagatran ile Antitrombotik Tedavi: Ximelagatran Warfarin'e Alternatif Olabilir mi?" başlıklı derlemem için yapılan değerli eleştiriler ve tamamlayıcı bilgilerden dolayı yazarlara (1-3) teşekkür ederiz.

Bilindiği gibi atriyal fibrilasyon, beraberinde getirdiği inme ve tromboembolik komplikasyonlar nedeniyle yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan klinik bir durumdur. Kullanımına ait bütün dezavantajlara rağmen, atriyal fibrilasyonun neden olabileceği inme ve tromboembolik komplikasyonların önlenmesi amacıyla warfarin halen en sık kullanılan antitrombotik ajandır. Oral bir antitrombin inhibitörü olan ximelagatranın öncelikle ortopedik cerrahi uygulanan venöz tromboemboli riski taşıyan hastalarda, ardından da atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolinin önlenmesi amacıyla kullanımı gündeme gelmiş ve klinik kullanımındaki kolaylıklar nedeniyle warfarine alternatif olabileceği düşünülmüştür (4). İki bin beş yılının başlarına kadar olan karşılaştırmalı çalışmalar, ximelagatranın warfarin kadar etkin olduğunu ortaya çıkarmış ve bu nedenle ximelagatran, warfarin kullanımından dolayı güçlükler yaşayan hastalar ve klinisyenler için ümit verici bir ilaç olarak düşünülmüştür (5, 6).

Derlememizde, yazılmış olduğu dönemdeki güncel literatür bilgilerinden yola çıkılarak, ximelagatranın klinik kullanımından kaynaklanan avantajları nedeniyle atriyal fibrilasyonla ilişkili komplikasyonların önlenmesinde warfarine alternatif olabilir mi, sorusu tartışılmıştır. Çalışmamız, Mart 2005 tarihinde değerlendirilmek üzere ilk olarak Anadolu Kardiyoloji Dergisi'ne gönderilmiş, hakemler tarafından yapılan değerlendirmeler doğrultusunda uygun olan değişiklik ve eklemeler yapılarak Ekim 2005 tarihinde düzeltilmiş ve Şubat 2006 tarihinde, yayınlanmak üzere kabul edildiği bildirilmiştir.

Derlememize yönelik gönderilen 'Kronik atriyal fibrilasyonda ximelagatran warfarinin alternatifi olamaz' başlıklı editöre mektupta ximelagatranla ilgili yan etkilerin yeterince incelenmediği ve gözardı edildiği eleştirisi yer almaktadır. Yazımızda, ximelagatran alan hastalarda alanın transaminaz ve bilirubin seviyelerinin yükseldiği, fakat bu etkinin ximelagatranın klinik kullanımını sınırlayan bir etki olup olmadığına ilişkin olarak Faz 4 çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir. Ayrıca, yazımızda sonuç cümlesi olarak ximelagatranın warfarine daha üstün olduğunu ortaya koyan bir bilginin mevcut olmadığı ve gelecekte ximelagatranın warfarinin yerini alacağını söyleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Başka bir deyişle, derlememiz anafikir olarak ximelagatranın güvenilirliğine ait yetersiz kanıtlar nedeniyle warfarinin yerini alabilmesi için erken olduğu görüşü vurgulanmaktadır. Bu ifadelerden açıkça anlaşıl-

cağı üzere derlememizin yazıldığı dönemde ximelagatranın güvenilirliğine ait yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Derlememizin yazım tarihi ve yayınlanma süreci dikkate alındığında 2005 yılı ilk aylarından sonrasındaki değişiklikleri ve güncel literatür bilgilerini içermemesi doğaldır. Yazımızın yazılma tarihinden bu zamana kadar geçen süre zarfında, değerli yazarların da belirttiği gibi, ximelagatranın güvenilirliği konusundaki bilgiler artmış ve yan etkileri nedeniyle üretici firma tarafından piyasadan çekilmiştir (7).

Saygılarımızla.

Hatice Selçuk, M. Timur Selçuk, Orhan Maden
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Kaynaklar

1. Kirac S. Atriyal fibrilasyonda ximelagatran ile antitrombotik tedavi: Ximelagatran warfarin'e alternatif olabilir mi? Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 214-5.
2. Tandoğan İ. Atriyal fibrilasyonda ximelagatran ile antitrombotik tedavi: Ximelagatran warfarin'e alternatif olabilir mi? Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 216.
3. Cavusoglu Y. Kronik atriyal fibrilasyonda ximelagatran warfarin'in alternatifi olamaz/Atriyal fibrilasyonda ximelagatran ile antitrombotik tedavi: Ximelagatran warfarin'e alternatif olabilir mi? Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 217-8.
4. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, Lotke PA, Ginsberg JS, Lieberman JR, et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. Ann Intern Med 2002; 137: 648-55.
5. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 1691-8.
6. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005; 293: 690-8.
7. Melagatran/ximelagatran: market withdrawal. Prescrire Int 2006; 15: 108.