

Atriyal fibrilasyonda ximelagatran ile antitrombotik tedavi: Ximelagatran warfarin'e alternatif olabilir mi?

*Antithrombotic therapy in atrial fibrillation with ximelagatran:
can it be an alternative to warfarin?*

Sayın Editör,

Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2007 yılı Mart sayısında yayınlanmış olan Selçuk H. ve arkadaşlarına ait "Atriyal fibrilasyonda ximelagatran ile antitrombotik tedavi: ximelagatran warfarin'e alternatif olabilir mi?" başlıklı derleme yazısını ilgi ile okudum (1). Derlemede, valvüler olmayan atriyal fibrilasyon (AF) hakkında açıklayıcı özet bilgiler verilirken düzensiz atriyal kontraksiyonlar sonucu trombus oluşma olasılığının arttığı ve en önemli komplikasyonun tromboemboli olduğu irdelenmektedir. Atriyal fibrilasyonlu olgularda inme riskini azaltmada sinüs ritminin elektriksel veya farmakolojik olarak sağlanmasının yanı sıra antitrombotik tedavinin önemi vurgulanmaktadır. Valvüler olmayan AF'li olgularda tromboemboli risk sınıflaması tanımlanmakta ve bu risk sınıflamasına göre antitrombotik tedavi seçiminin yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Tromboemboli gelişimini önlemede etkinliği kanıtlanmış düşük molekül ağırlıklı heparin ve warfarin ilaçlarının klinik uygulaması sırasında karşılaşılan sorunlar açıklanmaktadır. Yeni geliştirilmiş oral direkt trombin inhibitörü ximelagatran'ın uygulama kolaylığı açısından perioperatif dönemde ve uzun süreli antitrombotik tedavi için warfarin'e alternatif olarak kullanımı tartışılmaktadır. Bu konuda yapılmış SPORTIF (Stroke Prevention using an Oral Direct Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation) II-III-IV çalışmaları, METHRO (Melagatran For Thrombin Inhibition In Orthopaedic Surgery) I-II çalışmaları ve THRIVE (Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) III çalışmasının sonuçları özet olarak okuyucuya aktarılmaktadır. Bu çalışmaların sonucunda, büyük ortopedik ameliyat uygulanan venöz tromboz riski taşıyan olgularda ve valvüler olmayan AF olgularında tromboemboli ve inme gelişimini önleme ve riski azaltmada ximelagatran'ın warfarin kadar etkili olduğu bildirilmektedir. Klinik çalışmalarda Ximelagatran'ın ciddi yan etkisinden söz edilmemekte yalnız tedavinin ilk 6 ayında normalin 3 katına ulaşan serum alanin transferaz enzim yüksekliği gözlemlendiği açıklanmakta ve bu etkinin önemli olup olmadığının anlaşılabilmesi için faz IV çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmektedir. Faz III çalışmalar sonucunda ximelagatran'ın ilaç ve gıda etkileşimi olmaması, koagülasyon izlemi ve doz ayarlaması gerekmemesi gibi klinikte kullanım kolaylıkları nedeni ile riskli olgularda tromboemboli ve inmenin ivedi ve süregelen tedavisinde warfarin'e alternatif ilaç olabileceği belirtilmektedir. Ancak, yazarlar derlemenin sonunda ximelagatran'ın klinik uygulamada warfarin'in yerini alıp alamayacağını söylemek için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu görüşünü okuyucu ile paylaşmaktadır (1).

Atriyal fibrilasyona bağlı gelişen hemodinamik bozulma ve tromboembolik olaylar morbidite, mortalite ve tedavi giderlerinde

belirgin artışa neden olur. Romatizmal kapak hastalıklı olgularda AF varlığında strok riski aynı yaştaki normal olgulara göre 17 kat ve nonromatizmal AF'li olgulardan 5 kat fazladır. Serebral strok riski yaşla artar. Atriyal fibrilasyonun en önemli komplikasyonu olan tromboembolinin önlenmesi ve tedavisi normal sinüs ritminin sağlanması kadar önemlidir. Antitrombotik tedavi ve profilaksiste uygulanan ideal ilaç etkisi ve güvenilirliği yüksek, kullanımı kolay olmalıdır. Etkinlik ve güvenilirliği yüksek pek çok ilaç geliştirilmiştir. Kullanım kolaylığı açısından yeni ilaçlar geliştirilmekte olup selektif faktör Xa inhibitörü (pentasaccharide fondaparinux) ve direkt trombin inhibitörü (ximelagatran) günümüzde klinik uygulamada yer bulmuştur. Oral warfarin, az sayılamayacak kullanım sınırlılıkları olmasına karşın, etkin ve güvenilir ilaç olarak halen sıklıkla kullanılmaktadır. Yüksek riskli AF olgularında antikoagülasyon için kontrendikasyon olmadığı takdirde vitamin K antagonisti warfarin uygulaması ACC/AHA klass I endikasyonudur. Ancak, hemorajik diatez gelişim riski açısından sık kontrol ve doz ayarlaması gereksinimi zayıf yönüdür. Son yıllarda koagülasyon monitörizasyonu yapılmaksızın günde iki kez sabit dozda kullanılarak antitrombotik etki oluşturan ximelagatran AF olgularında tromboembolinin önlenmesinde warfarin'e alternatif olabilecek ilaç olarak öne sürülmüştür (2, 3).

Ximelagatran tromboembolik hastalığın önlenmesi ve tedavisi için geliştirilmiş oral direkt trombin inhibitörüdür. Atriyal fibrilasyonlu olgularda strokun önlenmesi ve miyokard infarktüsü sonrası gelişebilecek tromboembolik komplikasyonların önlenmesinde etkili olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Oral uygulandıktan sonra ince bağırsaklardan hızla emilir. Etil esterinin hidrolizi ve hidroksiamidin indirgenmesi ile aktif formu melagatrana dönüşür. Bu dönüşüm karaciğerde olur; ancak ximelagatran'ın biodönüşümünde sitokrom P450 izoenzimleri rol oynamaz. Ximelagatran emilimi ve melagatran oluşumu etnik gruplar arasında farklılık göstermez. Başlıca atılım yolu böbreklerdir. Ximelagatran'ın diğer antikoagülan tedavilerden farklı olarak yiyeceklerle ve diğer ilaçlarla etkileşim göstermediği bilinmektedir. Klinik çalışmalarda ortopedik ameliyatlı hastalarda venöz tromboembolizmi önlemede warfarin ve DMA heparinden (enoxaparin ve dalteparin) daha etkili olduğu gösterilmiştir. Nonvalvüler AF olgularında en az warfarin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Yan etkisi azdır. En sık karaciğer ALT enzim yükselmesi görülür (% 5-6). Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Karaciğer enzimlerinde yükselme tipik olarak tedavinin 2. ve 6. aylarında görülür. Tedavi sırasında kanamaya bağlı olmayan ani ölüm vakaları bildirilmiştir. Akut kanama kliniği geliştiği takdirde warfarin'in etkisi K vitamini ile ve heparin etkisi protamin sülfat ile antagonize edilirken ximelagatran'ın antidotunun olmaması en önemli dezavantajdır (3).

Yazarların da belirttiği gibi, SPORTIF III ve V çalışmaları; AF'lu hastalarda tromboembolinin önlenmesinde ximelagatran'ın rolünü inceleyen, oral direkt trombin inhibitörlerinin güvenilirlik ve etkinliğini warfarin ile karşılaştırmalı olarak araştıran en geniş ilk faz III çalışmalarıdır. Bu çalışmalar sonucunda ximelagatran'ın valvüler olmayan AF olgularında tromboembolinin önlenmesinde en az warfarin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Olguların % 6'sında tedavinin ilk 1-6 ayında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde normalin 3 katı ve total bilirubin düzeyinde normalin 2 katı artış gözleendiği, tedavi kesilse kesilmesin sekel bırakmadan düzeldiği ve nadir de olsa fatal hepatik hasar geliştiği rapor edilmiştir. Klinikte kullanım kolaylıklarına karşın hepatotoksik etkisi nedeni ile araştırmacılar ximelagatran'ın antikoagulan olarak dikkatli kullanılması gerektiğini belirtirken uzun dönem etkileri tam bilinmediğinden warfarin'e alternatif olarak ilaç marketine giremeyebileceği görüşünü açıklamıştır (1, 3).

"FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee" ximelagatran'ın hepatotoksik etkisi, kardiyak olay gelişim riskini artırma olasılığının saptanması, uzun dönem etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarının yeterli olmaması nedeni ile klinikte kullanımına onay vermemiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde onay almamasına karşın 2003 yılında birçok Avrupa ülkesinde, ilk olarak Fransa, büyük ortopedik ameliyatlar sonrası erken dönemde tromboembolik olayların önlenmesi için kullanılmaya başlanmıştır. Yurdumuzda henüz klinik kullanıma girmeden, 2006 yılının başlarında fatal hepatotoksik etkisi nedeni ile dağıtıcı firma ilaç üretimini durdurmuş ve hasta güvenliği açısından hastalara ximelagatran ilacının başlanmamasını tromboemboli riski altındaki hastaların diğer grup antikoagulanlarla tedavi edilmesini önermiştir. O döneme dek, kısa süreli de olsa, ximelagatran kullanan olguların doktor kontrolünde ilacı kesmesi gerektiği bildirilmiştir (4). Sonuç olarak, SPORTIF III ve V çalışmalarında araştırmacıların ximelagatran hakkındaki görüşü ve FDA ilaç değerlendirme komitesinin klinik kullanıma onay vermemeye gerekçelerinin haklı olduğu görülmektedir.

Ximelagatran'ın ciddi hepatotoksik etkisi nedeni ile uygulamadan kaldırılması araştırmacıların oral direkt trombin inhibitörleri sınıfından yeni bir farmasötik dabigatran etexilate geliştirmesini sağlamıştır. Ximelagatran'ın yarılanma süresi sağlıklı kişilerde 3-4 saat iken hastalarda 5 saat, dabigatran için bu süre hastalarda 12-14 saattir. Böbreklerle atılır. Kısa dönem çalışmalara dayanarak, hastaların sadece % 2 sinde ALT düzeylerinde yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Fakat ciddi hepatik hasar gelişimi bildirilmemiştir. Daha az hepatotoksik etkisi nedeni ile dabigatran etexilate antitrombotik tedavide ximelagatran'ın yerini alacak gibi görülmektedir. Ancak, henüz deneysel aşamada olup klinik kullanıma sunulmamıştır. BISTRO II (Boehringer Ingelheim Study in ThROMbosis) çalışmasında diz ve kalça replasman ameliyatlarında pıhtı oluşumunu önlemek için kısa dönem kullanımının güvenilir ve etkili olduğu rapor edilmiştir (5).

Büyük bir ümitle klinisyenin kullanımına sunulan ximelagatran'ın olumlu ve olumsuz yönlerinin gerçek anlamda bilinmesine yazarların önemli katkıları olduğu kanaatindeyim. Antitrombotik tedavide ximelagatran'ın warfarin yerine kullanılabilmesi için güvenilirlik çalışmalarına gereksinim olduğu görüşünde olduklarını bildirmeleri nedeni ile derlemenin ximelagatran'ın uzun dönem güven-

nilirlik çalışmalarının henüz tamamlanmadığı ve ilaç fayda-zarar oranının tam bilinmediği dönemde yazıldığını düşünüyorum.

Sonuç olarak, atriyal fibrilasyonlu (romatizmal veya nonromatizmal kalp hastalığına bağlı) olgularda tromboembolik olayların önlenmesi ve tedavisi klinisyen için önemli konulardan biri olmayı sürdürmektedir. Antitrombotik tedavide ideal ilacı elde etmek için yeni araştırmalara gereksinim vardır. Deneysel aşamada olmakla birlikte direkt trombin inhibitörü sınıfından yeni farmasötik dabigatran umut verici görülmektedir. Ancak, uzun dönem etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları tamamlanmamış ilaçların rutin kullanılmaya başlanması istenmeyen sonuçlara yol açabileceği unutulmamalıdır. Temel tedavi kuralı olarak klinisyenin valvüler olmayan AF olgularında tromboemboliyi önleyici tedavide uygun ilaç veya ilaçları seçebilmesi için kullanacağı ilaçların, özellikle yeni geliştirilmiş ilaçlar, etki mekanizmalarını, yan etkilerini, birbirine göre üstünlük ve sınırlılıkları ile tedavi sırasında karşılaşılabilecek olası sorunları bilmesi gerekir. Ayrıca, yeni ilaçların gerçek fayda ve yan etkilerini gözleyebilmek için gelişmeleri takip etmek ve sürekli olarak hastasını kontrol etmek zorundadır. Uzun dönem etkileri bilinen daha eski jenerasyon ilaçlarla karşılaştırmalı yapılan çalışmaların sonuçlarının yakından izlenmesi hastada beklenmeyen ciddi olumsuz etkilerin gelişmesini önleyecektir.

Saygılarımla.

F. Suna Kırac
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Kaynaklar

1. Selçuk H, Selçuk MT, Maden O. Atriyal fibrilasyonda ximelagatran ile antitrombotik tedavi: Ximelagatran warfarin'e alternatif olabilir mi? Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 54-8.
2. 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. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Europace 2006; 8: 651-745.
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): randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 1691-8.
4. AstraZeneca. AstraZeneca decides to withdraw Exanta. Press release (February 14, 2006). Available at: URL: <http://www.astrazeneca.com/pressrelease5217.aspx>
5. Wiene W, Stassen JM, Pripke H, Ries UJ, Huel N. Antithrombotic and anticoagulant effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran, and its oral prodrug, dabigatran etexilate, in a rabbit model of venous thrombosis. J Thromb Haemost 2007 Mar 14; (Epub ahead of print)