

# Yeni Antikoagülanlar Ne Vaat Ediyor?

## What are the New Anticoagulants Promising?

Dr. Nuri TUTAR, Dr. Burcu BARAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

### ÖZET

Antikoagülanlar derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve bu iki hastalığın ortak adlandırması olan venöz tromboemboli (VTE) tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Yakın zamanda akut VTE tedavisinde kullanılan yeni direk oral antikoagülanlar (DOAK) geliştirilmiştir. Bunlar vitamin K antagonisti olan warfarinin aksine direk faktör IIa (trombin) inhibitörü olan dabigatran eteksilat ve direk faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban ve edoksabandır. Dabigatran eteksilat dışında parenteral kullanılan trombin inhibitörleri ise argatroban, rekombinant hirudin ve bivalirudindir. Bu derlemede yeni antikoagülanların etkinliği, güvenliği, yan etkileri ve günlük kullanımı konusunda güncel literatür eşliğinde ayrıntılı bilgi verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Venöz tromboemboli, pulmoner emboli, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban

### SUMMARY

Anticoagulants are the drugs of choice for treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), collectively referred to as venous thromboembolism (VTE). Recently, new direct oral anticoagulants has been developed to treat the acute VTE. In contrast with the vitamin K antagonist warfarin, these drugs are dabigatran eteksilat which is a direct factor IIa (trombin) inhibitor and rivaroxaban, apixaban and edoxabane which are direct Factor Xa inhibitors. Other trombin inhibitors except dabigatran eteksilat are argatroban, recombinant hirudin and bivalirudin and they used as parenterally. In this review, the effectiveness, safety, side effects and in daily use of new anticoagulants are informed particularly with the current literature.

**Keywords:** Venous thromboembolism, pulmonary embolism, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Nuri Tutar  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

e-posta: drnuritutar@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2015.034

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (1): 24-33

## GİRİŞ

Antikoagülanlar derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve bu iki hastalığın ortak adlandırılması olan venöz tromboemboli (VTE) tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Akut VTE saptanan hastalar sıklıkla benzer mortalite, nüks VTE ve majör kanama oranlarına sahip fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin veya fondaparinux ile tedavi edilmektedir<sup>(1)</sup>. Hastaların çoğunda yarım asırdan uzun süredir kullanılan warfarin (oral vitamin K antagonisti) ile tedaviye devam edilmektedir. Fakat bir metaanalizde warfarinin supratherapötik uluslararası normalizasyon oranında (INR) %44 kanama komplikasyonu olduğu ve subtherapötik dozlarda ise %48 tromboembolik olayların geliştiği gösterilmiştir<sup>(2)</sup>. Bununla beraber etkisinin yavaş başlaması, değişken farmakolojik etkisi, sık takip gerektirmesi ve birçok ilaç ve gıda ile etkileşime girmesi araştırmacıları yeni oral antikoagülan arayışına yönlendirmiştir<sup>(3)</sup>. Bu nedenle yakın zamanda yeni direk oral antikoagülanlar (DOAK) geliştirilmiştir. Bunlar vitamin K antagonisti olan warfarinin aksine direk faktör IIa (trombin) inhibitörü olan dabigatran eteksilat ve direk faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban ve edoksabandır (Şekil 1). Dabigatran eteksilat dışında parenteral kullanılan trombin inhibitörleri ise argatroban, rekombinant hirudin ve bivalirudindir.

## Direkt Trombin İnhibitörleri

### 1. Argatroban

Argatroban bir parenteral direk trombin inhibitörüdür. Kısa in vivo yarılanma ömrüne sahip olan argatroban aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile takip edilir ve doz bağımlı değişiklikleri aynı zamanda protrombin zamanı (PT) ile de gösterilebilir<sup>(4)</sup>. Hepatik disfonksiyona sahip hastalarda doz ayarlaması gerekirken; böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur<sup>(5)</sup>. Yapılan faz III çalışmalarından sonra 2000 yılında Argatroban US Food and Drug Administration (FDA) tarafından Heparin ilişkili Trombositopeni (HİT) gelişen hastalarda tromboz profilaksi ve tedavisinde endikasyon almıştır. HIT tedavisinde 2 mcg/kg/dk dan infüzyon başlanarak aPTT 1.5-3 katı olarak şekilde doz ayarlaması yapılarak kullanılır<sup>(6)</sup>.

### 2. Rekombinant hirudinler: Lepuridin, desirudin

Hirudin 65 aminoasitlik bir proteindir ve sülük tükürük bezinden elde edilir<sup>(7)</sup>. Lepuridin ve desirudin ticari olarak kullanılan formlarıdır. Lepuridin 31 Mayıs 2012 tarihinden beri üretilmediğinden kullanılmamaktadır.

Desirudin FDA tarafından total kalça proteziyapılan hastalarda VTE profilaksisinde onayı olan bir rekombinant hirudindir. Günde iki defa subkütan 15 mg enjeksiyonun etkinliği majör ortopedik cerrahide unfraksiyone heparin ve enoksiparinden üstün bulunmuştur ve benzer güvenlik profiline sahiptir<sup>(8,9)</sup>. Monitörizasyona gerek yoktur.

### 3. Bivalirudin

Bivalirudin, hirudinin sentetik, iki değerli analogudur<sup>(10)</sup>. Rekombinant hirudinlerin aksine trombine geri dönüşümlü olarak bağlanır<sup>(11)</sup>. 2000 yılında FDA tarafından perkütan transluminal koroner anjioplasti (PTKA) yapılacak hastalarda heparine alternatif ajan olarak onay almıştır. Bunun ardından yapılan çalışmalar neticesinde günümüzde PTKA işlemine alınacak HİT gelişmiş hastalarda FDA tarafından onayı bulunmaktadır. 0.75 mg/kg iv bolus ardından 1.75 mg/kg/saat 4 saatlik infüzyon uygulanır<sup>(11)</sup>. Aktive pıhtılaşma zamanı ile monitörize edilebilir.

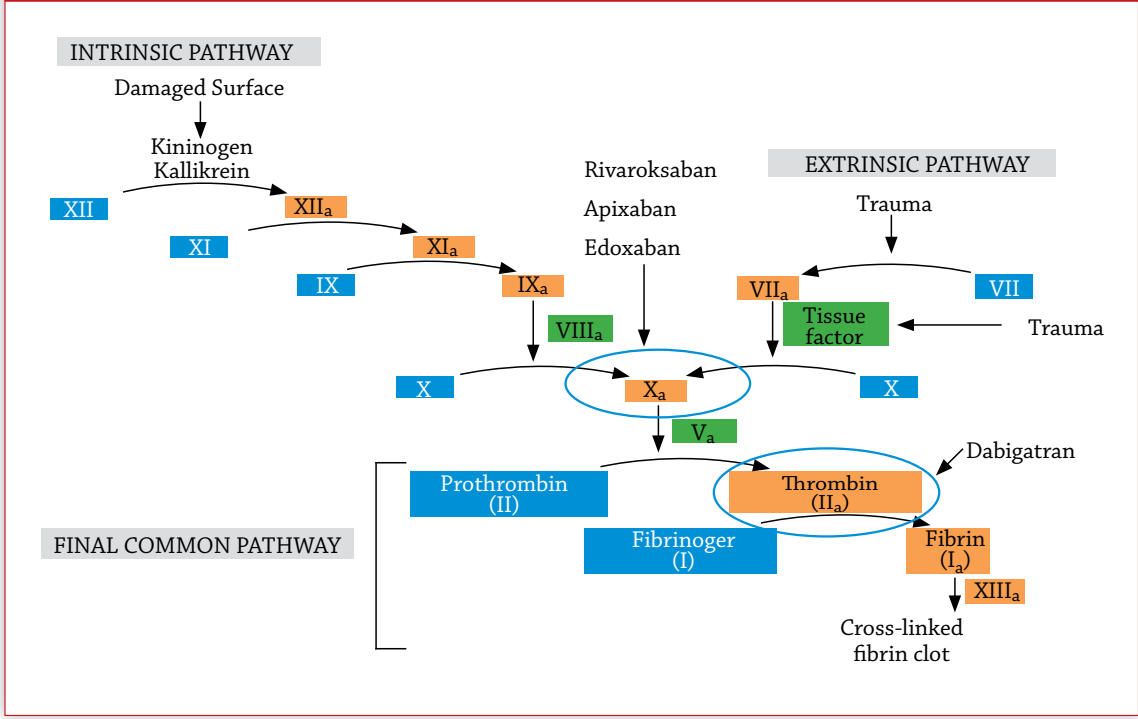
### 4. Dabigatran eteksilat

Dabigatran eteksilat direk trombin inhibitörü olan bir DOAK'dır. Tablo 1'de warfarin ve DOAK'ların farmakokinetik ve farmakodinamik profili verilmiştir.

Dabigatran eteksilat alındıktan sonra karaciğerde aktif formu olan dabigatrana dönüşür ve ardından trombine yüksek afinite ve spesifite ile bağlanır<sup>(12)</sup>. Dabigatran nonvalvuler atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik emboli önlenmesinde FDA onayı varken, Nisan 2014 de 5-10 gündür parenteral antikoagülan alan akut DVT ve PE hastalarının tedavisinde ve daha önce tedavi alan hastalarda DVT ve PE rekürrensini önlenmesinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır<sup>(13)</sup>.

### Etkinliği ve Güvenilirliği

Dabigatran akut VTE tedavisinde etkinliği ve güvenliği iki çift kör, randomize kontrollü çalışma ile değerlendirilmiştir<sup>(14,15)</sup>. RE-COVER ve RE-COVER II çalışmaları başlangıçta heparin tedavisi alan hastalarda 6 ay süreyle günde iki doz 150 mg dabigatran ve warfarin tedavisini karşılaştırmış ve her iki çalışmada da dabigatranın VTE profilaksisi ve tedavisinde etkinliği warfarin ile benzer bulunmuştur [sırasıyla, hazard ratio (HR) 1.10; %95 confidence interval (CI), 0.65-1.84; ve HR1.08; %95 CI, 0.64-1.80]. RE-COVER-II çalışmasında güvenlik noktası olan majör kanama dabigatran alan hastaların %1.2 sinde görülürken warfarin alan hastaların %1.7 sinde saptanmıştır (HR 0.69; %95 CI, 0.36-1.32). Yakın zamanda yayınlanan RE-COVER ve RE-COVER II çalışmasının birleşik analizi neticesinde dabigatranın akut

**Şekil 1. Direk oral antikoagulanlar ve koagülasyon kaskadına etkileri.****Tablo 1. Warfarin ve yeni direk oral antikoagulanların karşılaştırması.**

Karakteristik	Warfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Hedef	Vit K epoksit redüktaz	Faktör IIa	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa
Ön ilaç	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Biyoyararlanım (%)	>95	6.5	>80	50	45
Metabolizması	Karaciğer, CYP3A4	Karaciğer, P-gp	Karaciğer, CYP3A4, P-gp	Karaciğer, CYP3A4, P-gp	Karaciğer, CP3A4
Plazma proteinine bağlanma (saat)	97	34-35	~92-95 (primer olarak albumin)	87	%40-59
Yarı ömrü (%)	40	12-17	5-9 9-13 (yaşlılarda)	10-14	5-11
Eliminasyonu	%92 renal	%80 renal %20 hepatik	%33 renal %33 hepatik %33 inaktif	%27 renal %73 hepatik	%35 renal, %65 hepatik
Monitörizasyon	INR	Gerek yok	Gerek yok	Gerek yok	Gerek yok
Pik etkisi (saat)	72-96	2	2-4	2-3	1-2
İlaç etkileşimi	CYP2C9, CYP1A2, ve CYP3A4	P-gp indükleyicileri/ inhibitörleri	CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri/ inhibitörleri	CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri/ inhibitörleri	CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri/ inhibitörleri
Antidotu	Vit K	Gelişim aşamasında	Yok	Yok	Yok
Hemodiyaliz ile eliminasyonu	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Veri yok

*CYP: Sitokrom, INR: Uluslararası normalizasyon oranı*

**Tablo 2. Akut VTE tedavisindeki direk oral antikoagülanların kullanım dozları (standart dozlar).**

	<b>Akut tedavi*</b>	<b>Tedaviye Devam**</b>	<b>Uzamış tedavi***</b>
Dabigatran	DMAH veya unfrafraksiyone heparin	Dabigatran 150 mg, günde iki kere	Dabigatran 150 mg, günde iki kere
Rivaroksaban	15 mg, günde iki kere	20 mg, günde bir kere	20 mg, günde bir kere
Apiksaban	10 mg, günde iki kere	5 mg, günde iki kere	2.5 mg, günde iki kere
Edoksaban	DMAH veya unfrafraksiyone heparin	Edoksaban 60 mg, günde bir kere	Edoksaban 60 mg, günde bir kere

\*: Akut VTE tanısı konduktan sonra tedaviye ilk başlandığı süreden itibaren farklı çalışmalara göre 5-21 gün.  
 \*\*: Akut VTE başlangıç tedavisinden sonra farklı çalışmalara göre 3-12 ay.  
 \*\*\*: İlk 3-12 aylık tedaviden sonrakı farklı çalışmalara göre 6-36 aylık dönem.  
 DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin.

VTE tedavisinde warfarin ile benzer rekürrens riskine sahip olduğu ve majör kanama açısından warfarinden üstün olduğu gösterilmiştir<sup>(15)</sup>.

RE-MEDY ve RE-SONATE çalışmasında dabigatranın uzun süreli kullanımında etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır<sup>(16)</sup>. RE-MEDY çalışmasında idiyomatik veya provake edilmemiş akut VTE hastalarında 3 aylık başlangıç antikoagülan tedavisinden sonra 6-36 ay günde iki doz 150 mg oral dabigatran ile warfarin tedavisi karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası akut PE veya DVT rekürsensi veya VTE ye bağlı mortalitenin saptanmasıdır. Bu primer sonlanım noktası olarak dabigatran warfarin ile karşılaştırıldığında benzer etkinliğe (HR 1.44; %95 CI, 0.78-2.64; non-inferior etki için p=0.01) sahip olduğu saptanmıştır. Bununla beraber klinik olarak anlamlı kanama oranı dabigatran grubunda daha düşük bulunmuştur (p<0.001). Fakat akut koroner sendrom gelişimi warfarin grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.02). RE-SONATE çalışmasında da dabigatran plasebo ile karşılaştırılmış ve VTE rekürrensi ve VTE ilişkili mortaliteyi anlamlı bir şekilde azalttığı (HR 0.08; %95CI, 0.02-0.25), fakat majör veya klinik olarak anlamlı kanamayı arttırdığı saptanmıştır (HR 2.92, %95CI, 1.52-5.60).

### Kullanım Şekli

DOAK'ların akut VTE tedavisindeki kullanım şekli Tablo 2'de verilmiştir. Akut VTE tedavisinde dabigatran günde iki defa 150 mg, oral yoldan kullanılmaktadır. VTE profilaksisinde ise kullanım dozu günde bir kez 220 mg'dır<sup>(17)</sup>. Kreatini klirensi (CrCl) <15 mL/dk olan hastalarda kontrendikedir ve FDA tarafından CrCl 15-30 mL/dk arasında olan hastalarda günde 2 defa 75 mg alınması önerilir<sup>(18)</sup>. Orta derecede hepatik yetmezliği (Child Pugh B) olan hastalarda kullanılabilirken, koagülasyonun etkilendiği ileri derecede hepatik yetmezliği olanlarda kullanımı önerilmemektedir<sup>(19)</sup>. Gebelikte ve emzirenlerde de kullanımı önerilmemektedir<sup>(18)</sup>.

### Monitörizasyon ve Laboratuvar Testleri

Dabigatran tedavisi esnasında monitörizasyona gerek yoktur. Tedavi esnasında PT, aPTT, ekarin pıhtılaşma zamanı (ecarin clotting time), trombin zamanı uzayabilir<sup>(19)</sup>. Dabigatran etkinliği ekarin pıhtılaşma zamanı ile monitörize edilebilse de yaygın olarak kullanılmamaktadır<sup>(20)</sup>.

### Yan Etki

Dabigatran eteksilat tartarik asit tanecikleri ile kaplı olması nedeniyle majör yan etkisi dispepsi ve bir antikoagülan olması nedeniyle diğer yan etkisi kanamadır<sup>(21)</sup>. Bir metaanalizde dabigatranın myokard infarktını, kardiyak ölümü veya unstabil anjinayı kontrol gruba göre arttırdığı gösterilmiştir (OR 1.27, %95CI, 1.00-1.61)<sup>(22)</sup>. Fakat bundan sonra FDA 134.000 hastayı içeren bir analizi 13 Mayıs 2014 de tamamlayarak yayınlamış ve dabigatranın myokard infarktını riskini warfarin alan gruba göre arttırmadığını belirtmiştir<sup>(23)</sup>. Aynı analizde warfarin kullanan kontrol grubuna göre iskemik veya pıhtı ile ilişkili inme, beyin kanaması, majör gastrointestinal kanamayı ve ölümü arttırmadığını belirtmiştir<sup>(23)</sup>.

### İlaç Etkileşimleri

Bir ön ilaç olan dabigatran eteksilat P-glikoprotein (P-gp) akış taşıyıcısının substratıdır. Bu nedenle plazma konsantrasyonu güçlü P-gp inhibitörleri (amiodaron, verapamil, klaritromisin ve ketakonazol) ile artarken güçlü P-gp indükleyicileri (rifampisin, karbamazepin ve fenitoin) ile azalmaktadır<sup>(24, 25)</sup>. Bununla beraber etkinliği veya güvenilirliği konusunda herhangi bir önemli etkileşim saptanmasa da doz ayarlanması gerekebilir<sup>(26)</sup>. Amiodaron ve klaritromisin alan hastalarda doz ayarlanması gerekmezken, CrCl 15-30 mL/dk olan hastalarda birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Verapamil kullananlarda dabigatranın 2 saat önce

alınması önerilmekte ve ketakonazol alan CrCl 30-50 mL/dk aralığındaki hastalarda günde iki kez 75 mg kullanılması ve CrCl 15-30 mL/dk olan hastalarda bu iki ilacın birlikte kullanılmaması önerilmektedir<sup>(27)</sup>. P-gp indükleyicileri ile birlikte kullanılması önerilmektedir<sup>(18)</sup>. Proton pompa inhibitörleri gastrik Ph'ı arttırarak absorpsiyonunu %12.5 azaltsa da etkinliğinde herhangi bir azalma saptanmamaktadır<sup>(28)</sup>.

### Kanama Kontrolü

Normal renal fonksiyona sahip hastalarda kısa yarılanma ömrü (12-17 saat) nedeniyle ilacın kesilmesi yeterli olmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz ile 2-3 saatte dabigatranın yaklaşık %60 ı uzaklaştırılabilir<sup>(29)</sup>. Eğer ilaç iki saat içinde alınmışsa aktif kömür kullanılarak gastrointestinal sistemden uzaklaştırılabilir. Tedavide tüm 4 vit K ilişkili faktörleri içeren aktive edilmemiş protrombin kompleks konsantresi (4-F-PCCs), aktive PCC veya rekombinant Faktör VIIa önerilmektedir<sup>(30)</sup>. Bu ajanlar tromboembolizm riski içermesi nedeniyle hayatı tehdit eden kanamalarda önerilmektedir. Dabigatran antidotu gelişim aşamasındadır. Bu ajan humanize dabigatran- spesifik antikor (Fab) parçaları içerir ve fareler üzerinde etkinliği gösterilmiştir<sup>(31)</sup>. Bu konuda ileri araştırmaların sonuçları beklenmektedir.

### Diğer Antikoagülanlar ile Geçiş Nasıl Yapılmalı?

Warfarin kesilmesinden sonra INR<2 olduğunda dabigatran başlanmalıdır<sup>(32)</sup>. Dabigatrandan warfarine geçişte ise CrCl≥50 mL/dk ise dabigatran kesilmeden 3 gün önce, CrCl 30-50 mL/dk ise dabigatran kesilmeden 2 gün önce, CrCl 15-30 mL/dk ise dabigatran kesilmeden 1 gün önce warfarin tedavisine başlanmalıdır<sup>(32)</sup>.

### Perioperatif Yaklaşım

CrCl≥50 mL/dk olan hastalarda standart kanama riski içeren işlemlerden (kolonoskopi, komplike olmayan laparoskopi ve spinal kanal dışındaki aspirasyonlar) 48 saat önce dabigatran kesilmelidir. Eğer CrCl 30-50 mL/dk ise işlemden 72 saat önce, CrCl<30 mL/dk ise en az 4 gün önce kesilmelidir<sup>(18, 32)</sup>.

CrCl≥50 mL/dk olan hastalarda yüksek kanama riski içeren işlemlerden (majör kalp cerrahisi, kalp pili yerleştirme operasyonu, nörocerrahi, majör kanser/ürolojik/ vasküler cerrahi, vs) 48 saat önce dabigatran kesilmelidir. Eğer CrCl 30-50 mL/dk ise işlemden 4 gün önce, CrCl<30 mL/dk ise en az 6 gün önce kesilmelidir<sup>(18, 32)</sup>.

Tedaviye geri başlama ise cerrahinin şekline, tekrar tromboprofilaksi başlamanın aciliyetine ve hastanın

hemostatik durumuna göre belirlenir<sup>(18, 32)</sup>. Yeterli antikoagülyasyona erişen postoperatif hastalarda işlemden 4-6 saat sonra düşük dozda (75 mg) dabigatran başlanabilir ve bundan sonra standart dozlar kullanılabilir<sup>(18, 32)</sup>.

### Direkt Faktör Xa İnhibitörleri

#### 1. Rivaroksaban

Rivaroksaban ABD de klinik kullanım onayı alan ilk Faktör Xa inhibitörüdür. Geri dönüşümlü bir şekilde faktör Xanın aktif bölümüne bağlanır<sup>(33)</sup>.

Kalça ve diz replasmanı sonrası VTE profilaksisinde, non valvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi, akut DVT ve PE tedavisinde FDA tarafından onayı mevcuttur ve ülkemizde de bu endikasyonlarla kullanılmaktadır.

#### Etkinliği ve Güvenilirliği

EINSTEIN-PE çalışmasında DVT si olan veya olmayan 4832 akut PE hastası incelenmiştir<sup>(34)</sup>. Bu çalışmada bir grup rivaroksaban almış (tedavinin ilk 3 haftası günde iki kez 15 mg ardından günde bir kez 20 mg) diğer grup ise düşük molekül ağırlıklı heparin veya fondaparinux sonrası warfarin tedavisi almıştır. Primer sonlanım noktası olan nüks VTE gelişmesi rivaroksaban grubunda %2.1, standart tedavi alan grupta ise %1.8 olarak saptanmıştır (HR 1.12; %95 CI, 0.75-1.68; non-inferiority için p=0.003; supeiority için p=0.57). Bu sonuç ile akut PE hastalarında rivaroksaban tedavisi standart tedavi kadar etkili bulunmuştur. Bununla beraber rivaroksaban grubunda daha az majör kanama olayı meydana gelmiştir (rivaroksaban için %1.1, standart tedavi için %2.2; HR 0.49; %95 CI, 0.31-0.79). EINSTEIN PE ve EINSTEIN-DVT hastalarının birleşik analizi sonucunda 8282 hasta incelenmiş ve majör kanama rivaroksaban grubunda %1 olarak saptanırken standart tedavi grubunda %1.7 olarak bulunmuştur (HR 0.54; %95 CI, 0.37-0.79; p=0.002)<sup>(35)</sup>. Ayrıca bu birleşik analizde kanser hastaları, büyük pıhtısı olan hastalar, rekürren VTE öyküsü olan hastalar ve frajil hastalarda (ileri yaş, orta-ağır renal bozukluk veya düşük vücut kitle indeksi) rivaroksaban etkinliği ve güvenilirliği standart tedavi ile benzer bulunmuştur.

Rivaroksabanın uzun süreli etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı EINSTEIN-Extension çalışmasında 6-12 aylık tedavi sonrası 6-12 aylık rivaroksaban tedavisinin plasebo ile etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmış ve rivaroksaban grubunda %1.3 rekürrens saptanırken plasebo grubunda %7.1 rekürrens saptanmıştır (HR 0.18; %95 CI, 0.09-0.39)<sup>(36)</sup>. Bununla

beraber majör kanama olayları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (0.7% vs %0, p=0.11). Bu çalışma rivaroksabanın 6 aylık ek tedavi ile VTE rekürrensini kabul edilebilir kanama oranı ile önlendiği göstermiştir.

### Kullanım Şekli

Kalça ve diz replasmanı sonrası tromboprofilaksi için günde 10 mg önerilmektedir<sup>(37)</sup>. Akut PE ve DVT tedavisinde ilk 3 hafta günde iki defa 15 mg ve ardından günde tek doz 20 mg kullanılması önerilmektedir<sup>(37)</sup>.

CrCl 30-49 mL/dk aralığında olan hastalarda ilk 3 hafta günde iki kez 15 mg ardından günde tek doz 15 mg önerilmektedir. CrCl 15-30 mL/dk aralığında olanlarda da benzer dozun kullanılması fakat daha dikkatli olunması önerilmektedir. CrCl <15 olan hastalarda kontrendikedir<sup>(38)</sup>.

Hafif hepatik yetmezlikte doz ayarlaması gerekmezken Child Pugh B ve C olan ve koagülopati ile seyreden hastalarda kontrendikedir<sup>(38)</sup>. Gebelikte ve emziren hastalarda kullanılmaması önerilmektedir<sup>(37)</sup>.

### Monitörizasyon ve Laboratuvar Testleri

Rivaroksaban tedavisi esnasında monitörizasyona gerek yoktur. Tedavi esnasında PT/INR ve aPTT uzayabilir<sup>(39)</sup>. PT ve antifaktör Xa aktivitesi rivaroksaban kullanımını göstermek için kullanılabilir. Fakat PT ve PT üzerinden hesaplanan INR için çok değişken sonuçlar elde edilmesi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Antifaktör Xa aktivitesi ölçümü önerilen test olsa da terapötik aralık henüz tanımlanmamıştır<sup>(40,41)</sup>.

### Yan Etki

En sık görülen yan etkisi kanamadır. Majör kanama oranı %1 ve tüm klinik olarak saptanan kanama oranı %9.4 dür<sup>(35)</sup>. Faz III çalışmalarından elde edilen diğer yan etkileri kas-iskelet ağrısı, yara sekresyonunda artış, kabarcıklar, kaşıntı, üst abdominal ağrı ve senkopdur<sup>(38)</sup>.

### İlaç Etkileşimleri

Rivaroksaban sitokrom (CYP) 450 enzimleri ile metabolize olur ve P-gp taşıyıcılarının substratıdır. CYP 450 inhibitörleri, indüktörleri ve P-gp taşıyıcıları rivaroksaban seviyesini etkileyebilir<sup>(25, 42)</sup>. Fakat bu ilaçlarla kombinasyonunda rivaroksabanın plazma seviyelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır<sup>(25, 42)</sup>.

### Kanama Kontrolü

Rivaroksabanın spesifik antidotu yoktur ve dializ ile plazma konsantrasyonu azaltılamaz. APCC veya rekombinant faktör VIIa'nın etkinliği değerlendirilmemiştir. Sağlıklı olgularda 4-F-PCCs ile antikoagülan etkinliğinin tersine döndüğü (PT nin normal sınırlara gerilediği) gösterilmiştir<sup>(43)</sup>.

### Diğer Antikoagülanlar ile Geçiş Nasıl Yapılmalı?

Warfarin kesilmesinden sonra INR <3 olduğunda rivaroksaban başlanmalıdır<sup>(42)</sup>. Rivaroksabandan warfarine geçişte ise CrCl≥50 ml/dk ise rivaroksaban kesilmeden 4 gün önce, CrCl 30-50 mL/dk ise rivaroksaban kesilmeden 3 gün önce, CrCl 15-30 mL/dk ise rivaroksaban kesilmeden 2 gün önce warfarin tedavisine başlanmalıdır<sup>(42)</sup>.

### Perioperatif Yaklaşım

CrCl ≥50 mL/dk olan hastalarda standart kanama riski içeren işlemlerden (kolonoskopi, komplike olmayan laporoskopi ve spinal kanal dışındaki aspirasyonlar) 24 saat önce rivaroksaban kesilmelidir. Eğer CrCl <50 mL/dk ise en az 48 saat önce kesilmelidir<sup>(18,44)</sup>.

CrCl ≥50 mL/dk olan hastalarda yüksek kanama riski içeren işlemlerden (majör kalp cerrahisi, kalp pili yerleştirme operasyonu, nörocerrahi, majör kanser/ürolojik/ vasküler cerrahi, vs) 48 saat önce rivaroksaban kesilmelidir. Eğer CrCl <50 mL/dk ise en az 4 gün önce kesilmelidir<sup>(18)</sup>.

Tedaviye geri başlama ise cerrahinin şekline, tekrar tromboprofilaksi başlamanın aciliyetine ve hastanın hemostatik durumuna göre belirlenir. Yeterli antikoagülyasyona erişen postoperatif hastalarda işlemden 6-10 saat sonra düşük dozda (10 mg) rivaroksaban başlanabilir ve bundan sonra standart dozlar kullanılabilir<sup>(44)</sup>.

### 2. Apiksaban

Apiksaban bir diğer oral Faktör Xa inhibitörüdür. Selektif ve geri dönüşümlü bir şekilde serbest, pıhtı bağlıfaktör Xa ve protrombinaz aktivitesini inhibe eder<sup>(45)</sup>. Non valvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi FDA onayı vardır. Akut VTE tedavisinde kullanılabilirliği için FDA tarafından 21 Ağustos 2014 de onaylanmıştır.

### Etkinliği ve Güvenilirliği

AMPLIFY çalışmasında akut proksimal DVT ve akut PE hastalarında etkinliği araştırılmıştır<sup>(46)</sup>. Apixaban

ile 7 gün günde iki kez 10 mg oral olarak tedaviye başlanarak günde iki kez 5 mg oral olarak devam edilmiş ve sonuçlar enoksiparin tedavisinden sonra warfarin alan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası olan DVT veya PE nüksü apiksaban grubunda %2.3 olarak görülürken, standart tedavi grubunda %2.7 olarak saptanmıştır (HR 0.84; %95 CI, 0.60-1.18;  $p < 0.001$  non-inferior etkinlik için). Majör kanama apiksaban grubunda %0.6 olarak saptanırken, standart tedavi grubunda %1.8 olarak bulunmuştur (HR 0.31; %95 CI, 0.17-0.55;  $p < 0.001$ ). Bu sonuçlar neticesinde standart tedaviye göre apiksaban daha güvenilir olarak bulunmuştur.

AMPLIFY-EXT çalışmasında ise 6-12 aylık VTE tedavisini tamamlamış hastalarda 1 yıl daha plasebo, günde iki defa 2.5 vegünde iki defa 5 mgr apiksaban kullanımının sonuçları karşılaştırılmıştır<sup>(47)</sup>. Plasebo grubunda %11.6 VTE nüksü görülürken günde iki defa 2.5 mgr alan grupta %3.8, günde iki defa 5 mgr alan grupta ise %4.2 VTE nüksü görülmüştür. Majör kanama açısından üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Plasebo grubunda %0.2, günde iki defa 2.5 mgr alan grupta %0.1, günde iki defa 5 mgr alan grupta ise %0.5). Bu sonuçlar neticesinde uzun süreli tedavi alacak hastalarda günde iki defa 2.5 mg seçilmesi önerilmektedir.

### Kullanım Şekli

Yukarıda bahsedilen çalışmalar neticesinde VTE tedavisinde başlangıçta 7 gün günde iki defa 10 mg, ardından 6 ay boyunca günde iki defa 5 mg önerilmektedir. Uzamış tedavi alması gereken hastalarda 6 aylık tedaviden sonra günde iki kez 2.5 mg önerilmektedir.

Akut VTE hastalarında yapılan çalışmalarda CrCl < 25 mL/dk olan hastalar dışlandığından bu hastalarda kullanılmaması önerilmektedir<sup>(44)</sup>. Nonvalvüler atrial fibrilasyonda günde iki kez 5 mg olarak kullanılırken bu üç faktörden ikisinin varlığında dozun günde iki defa 2.5 mg a düşülmesi önerilmektedir (hastanın 80 yaş üstü olması, 60 kg altında olması ve serum kreatinin değeri  $\geq 1.5$  mg/dL olması)<sup>(18)</sup>.

Hafif hepatik yetmezlikte doz ayarlaması gerekmezken, Child Pugh B olan hastalarda intrinsek koagülasyon durumu araştırılarak kullanılmalı ve Child Pugh C olan hastalarda kullanılmamalıdır<sup>(18)</sup>. Geberlerde ve emzirenlerde kullanılması önerilmemektedir<sup>(18)</sup>.

Dabigatran tedavisi öncesi standart heparin tedavisinin başlanıp ardından dabigatrana devam edilebilirken, apiksaban ise rivaroksaban gibi hastalık tanısı konulduktan sonra tek ilaç olarak başlanıp bu şekil de tedaviye devam edilmektedir.

### Monitörizasyon ve Laboratuvar Testleri

Apiksaban tedavisi esnasında monitörizasyona gerek yoktur. Tedavi esnasında PT/INR ve aPTT uzayabilir<sup>(39)</sup>. Antifaktör Xa aktivitesinin tayini, gerektiğinde kullanım için faydalı olabilir<sup>(48,49)</sup>.

### Yan Etki

En sık görülen yan etkisi kanamadır. Gastrointestinal semptomlardan olan bulantı < %3 görülmektedir. Diğer nadir (< %1) kanama dışı etkileri senkop, hipersensitivite ve anafaktik reaksiyonlardır<sup>(18)</sup>.

### İlaç Etkileşimleri

CYP 3A4 inhibitörleri, indüktörleri ve P-gp taşıyıcıları rivaroksaban seviyesini etkileyebilir<sup>(25)</sup>. Güçlü dual CYP 3A4 ve P-gp inhibitörleri (ketakonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromisin, vs) ile beraber kullanımından kaçınılmalıdır. Fakat kullanılması gerekiyorsa doz günde iki defa 2.5 mg a düşürülmelidir<sup>(25)</sup>. Benzer şekilde güçlü dual CYP3A4 ve P-gp indüktörleri (rifampin, karbamazepin, fenitoin) biyoyararlanımını azaltabileceğinden beraber kullanılmasından kaçınılmalıdır<sup>(25)</sup>.

### Kanama Kontrolü

Apiksabanın spesifik antidotu yoktur ve diyaliz ile plazma konsantrasyonu azaltılamaz. Klinik çalışma olmasa da, PCC veya rekombinat Faktör VIIa kullanımı değerlendirilebilir<sup>(50)</sup>. Eğer ilaç son 2-6 saat içinde alındıysa aktif kömür verilebilir<sup>(50)</sup>.

### Diğer Antikoagulanlar ile Geçiş Nasıl Yapılmalı?

Warfarin kesilmesinden sonra INR < 2 olduğunda apiksaban başlanmalıdır<sup>(42)</sup>. Apiksabandan warfarine geçişte ise bir sonraki apiksaban dozu alınacağı zaman parenteral antikoagulan ve warfarinin beraber başlanması önerilir<sup>(50)</sup>.

### Perioperatif Yaklaşım

CrCl  $\geq 50$  mL/dk olan hastalarda standart kanama riski içeren işlemlerden (kolonoskopi, komplike olmayan laporoskopi ve spinal kanal dışındaki aspirasyonlar) 24 saat önce apiksaban kesilmelidir. Eğer CrCl < 50 mL/dk ise en az 48 saat önce kesilmelidir<sup>(18,44)</sup>.

CrCl  $\geq 50$  mL/dk olan hastalarda yüksek kanama riski içeren işlemlerden (majör kalp cerrahisi, kalp pili yerleştirme operasyonu, nörocerrahi, majör kanser/ürolojik/ vasküler cerrahi, vs) 48 saat önce apiksaban

kesilmelidir. Eğer CrCl <50 mL/dk ise en az 4 gün önce kesilmelidir<sup>(18)</sup>.

Tedaviye geri başlama ise cerrahinin şekline, tekrar trombotik profilaksi başlamanın aciliyetine ve hastanın hemostatik durumuna göre belirlenir. Yeterli antikoagülasyona erişen postoperatif hastalarda işlemden 12-24 saat sonra düşük dozda (2.5 mg) apiksaban başlanabilir ve bundan sonra standart dozlar kullanılabilir<sup>(44)</sup>.

### 3. Edoksaban

Edoxaban oral yoldan alınan bir diğer Faktör Xa inhibitörüdür. Apiksaban ve dabigatranın aksine günde bir defa kullanılır ve gıdalarla etkileşime girmez. Renal yoldan atılır ve P-gp substratıdır<sup>(51)</sup>. Farmakokinetik ve farmakodinamik profili tablo 1 de verilmiştir<sup>(52-54)</sup>. 08.01.2015 tarihinde 5-10 gün parenteral veya subkütan antikoagülan alan akut VTE hastalarında kullanılabilirliği açısından FDA onayı almıştır.

Çift kör, randomize kontrollü HOUKUSAI-VTE çalışmasına 8240 akut VTE hastası alınmıştır<sup>(55)</sup>. Bu çalışmada en az 5 gün heparin alan hastalarda edoksaban günde bir kez 60 mg, günde bir kez 30 mg (CrCl 30-50 mL/dk, 60 kg altında olanlar) ve warfarin tedavisi karşılaştırılmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan semptomatik VTE nüksü edoksaban grubunda %3.2 görülürken, warfarin grubunda %3.5 olarak saptanmıştır (HR 0.89; %95 CI, 0.70-1.13; p<0.001 non inferior etkinlik için). Majör veya klinik olarak anlamlı kanama oranı edoksaban grubunda %8.5 iken warfarin alan grupta %10.3 olarak bulunmuştur (HR 0.81; %95 CI, 0.71-0.94; p=0.004 superior güvenlik için).

### SONUÇ

Rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve dabigatran ile vitamin K antagonistlerini (VKA: warfarin ve benzer ajanlar) karşılaştıran tüm faz 3 çalışmalarındaki 27.023 hastanın verileri bir metaanalizde incelenmiş ve bu analiz ile şu sonuçlara varılmıştır<sup>(56)</sup>;

- VTE rekürrensi DOAK ve warfarin grubunda benzer bulunmuş (%2.0; %2,2, sırasıyla),
- Majör kanama DOAK kullananlarda, VKA kullananlara göre %39 daha düşük bulunmuş (p=0.02).
- Alt grup analizinde DOAK, VKA lara göre 75 yaş ve üzeri hastalarda ve kanser hastalarında daha az VTE rekürrensine neden olmuştur (≥75 yaş için p=0.003 ve kanser alt grubu için p=0.02).

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda akut VTE tedavisinde direk trombin ve Faktör Xa inhibitörlerin en az standart tedaviler kadar başarılı sonuçlar alınmıştır.

Güvenlik açısından da warfarin ile benzer hatta bazı çalışmalarda daha düşük kanama oranına sahiptirler. İlaçların oral kullanılan formları avantaj olarak görülmektedir. Rivaroksaban ve apixabanın hastalığın başlangıcından itibaren tek ilaç olarak kullanılması da bir diğer kolaylıktır. Bu ilaçların, ülkemizde akut VTE tedavisinde warfarine kıyasla fiyat etkinlik analizlerinin yapılması gerekmektedir. Günlük hasta takibimizde artık sıkça karşılaşmaya başladığımız bu ilaçlar akut VTE tedavisinde umut vaat etmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2): 419S-94S.
2. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a metaanalysis. *CMAJ* 2007; 176: 1589-94.
3. Lin P. Reviewing the reality: why we need to change. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7 (Suppl E): 15-20.
4. Sheth SB, DiCicco RA, Hursting MJ, et al. Interpreting the International Normalized Ratio (INR) in individuals receiving argatroban and warfarin. *Thromb Haemost* 2001; 85: 435.
5. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 818.
6. Begelman SM, Hursting MJ, Aghababian RV, McCollum D. Heparin-induced thrombocytopenia from venous thromboembolism treatment. *J Intern Med* 2005; 258: 563-72.
7. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thromb Haemost* 2008; 99: 819.
8. Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S, Baur M, Bach D, Torholm C, et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin. Results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 326-33.
9. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P, Mouret P, Rosenthaler N, Bösch P, et al. Comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997; 337: 1329-35.
10. Steinmetzer T, Sturzebecher J. From fibrinogen and hirudin to synthetic anticoagulants. *Rational design of thrombin inhibitors. Pharm Unserer Zeit* 2004; 33: 196-205.
11. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 581-92.
12. Havel NH, Nar H, Pripke H, Ries U, Stassen JM, Wiene W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem* 2002; 45: 1757.



13. [http://www.boehringeringelheim.com/news/news\\_releases/press\\_releases/2014/08\\_april\\_2014\\_dabigatranetexilate.html](http://www.boehringeringelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/08_april_2014_dabigatranetexilate.html). Erişim tarihi 23.06.2014.
14. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52.
15. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764-72.
16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. on behalf of the Re-MEDY and RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-18.
17. Prandoni P, Temraz S, Taher A. Direct oral anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism: evidence from major clinical trials. *Semin Hematol* 2014; 51: 121-30.
18. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Pro* 2013; 88: 495-511.
19. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatranetexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 259-68.
20. 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.
21. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Liesenfeld KH, Wienn W, Feuring M, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52.
22. Hohmloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012; 125: 669-76.
23. [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm?source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery). Erişim tarihi 23.06.2014.
24. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2168-75.
25. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 69-82.
26. Reilly PA, Conrad CA, Faai RA. Concomitant use of P-glycoprotein inhibitors with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial [abstract 129]. *Eur Heart J* 2011; 32: 6.
27. Hartter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, Nehmiz G, Lemke U, Timmer W, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 490-500.
28. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107: 838-47.
29. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C, Eikelboom JW. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated post-cardiac surgery bleeding. *Blood* 2012; 119: 2172.
30. Alberts MJ, Bernstein RA, Naccarelli GV, Garcia DA. Using dabigatran in patients with stroke: a practical guide for clinicians. *Stroke* 2012; 43: 271.
31. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554-62.
32. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107: 838-47.
33. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 27-32.
34. Einstein-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.
35. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21.
36. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
37. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2): 7-47.
38. Xarelto (rivaroxaban) [prescribing information]. Gurabo, PR: Janssen Pharmaceuticals Inc; March 2014.
39. Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants-interference with laboratory tests and mechanism of action. *Semin Hematol* 2014; 51: 98-101.
40. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, et al. Rivaroxaban: Quantification by Anti-FXa Assay and Influence on Coagulation Tests: A Study in 9 Swiss Laboratories. *Thromb Res* 2012; 129: 492-8.
41. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical Laboratory Measurement of Direct Factor Xa Inhibitors: Anti-Xa

- Assay is Preferable to Prothrombin Time Assay. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1263-71.
42. Turpie AG, Kreuz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban: an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2012; 108: 876-86.
  43. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-9.
  44. Kozek-Langenecker SA. Perioperative management issues of direct oral anticoagulants. *Semin Hematol* 2014; 51: 112-20.
  45. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010; 121: 1523-32.
  46. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
  47. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
  48. DiMinno A, Spadarella G, Prisco D, Franchini M, Lupoli R, Di M. Clinical judgment when using coagulation tests during direct oral anticoagulant treatment: a concise review. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 840-6.
  49. Mani H, Kasper A, Lindhoff-Last E. Measuring the anti-coagulant effects of target specific oral anticoagulants-reasons, methods and current limitations. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36: 187-94.
  50. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf). Erişim tarihi 23.06.2014.
  51. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs* 2011; 71: 1503.
  52. Lip GY, Agnelli G. *Eur Heart J*. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J* 2014; 35: 1844-55.
  53. Mikkaichi T, Yoshigae Y, Masumoto H, Imaoka T, Rozehnal V, Fischer T, et al. Edoxaban transport via P-glycoprotein is a key factor for the drug's disposition. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 520-8.
  54. Dempfle CE. Direct oral anticoagulants-pharmacology, drug interactions, and side effects. *Semin Hematol* 2014; 51: 89-97.
  55. Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-15.
  56. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124: 1968-75.