



## Derin Ven Trombozunda Güncel Tedaviler Current Treatments of Deep Venous Thrombosis

Göknur Tekin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ABSTRACT

Venous thromboembolism is a disease spectrum that encompasses all pathologic thrombotic conditions observed in human venous system. It is most frequently seen in lower extremity deep veins where it is named as deep vein thrombosis. However, it might also be detected in upper extremity, pelvic and other venous systems of the body. Pulmonary embolism is the life-threatening component of venous thromboembolism. Rapid diagnosis and optimal treatment of are vital for decreasing patient mortality, morbidity, and the incidence of recurrent events. Initial treatment with unfractionated heparin, low-molecular weight heparin, or fondaparinux overlapped with warfarin is the currently approved treatment in most cases. Warfarin monotherapy is then continued for a time period which depends on the specific condition of patients. These current treatment guidelines were published before the approval of new oral anticoagulants. The advantages of new oral anticoagulants are the ease of use, reduced monitoring requirements, and probably lower bleeding risk than warfarin therapy. This review addresses the current treatment of venous thromboembolism, with a particular emphasis on new oral anticoagulants.

**Key words:** Deep vein thrombosis, Dabigatran, Apixaban, Rivoraxaban, Warfarin

### ÖZET

Venöz tromboembolizm, insan venöz dolaşımında görülen tüm patolojik trombozları kapsayan hastalık durumudur. En sık olarak alt ekstremitte derin venlerinde (derin ven trombozu) görülür. Bununla birlikte, üst ekstremitte, pelvis ve diğer vücut venlerinde de görülebilmektedir. Venöz tromboembolizmin yaşamı tehdit eden parçası ise pulmoner embolidir. Hasta mortalitesinin, morbiditesinin ve tekrarlayan olayların azaltılması için hızlı tanı ve optimum tedavi yaşamsaldır. Çoğu hastaya başlangıçta warfarine ek olarak fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin



veya fondaparinux tedavisinden birinin eklenmesi güncel kabul edilen tedavi şeklidir. Hastanın durumuna göre süresi oldukça değişken olabilecek warfarin tekli tedavisiyle uzun dönem tedavi devam ettirilir. Bu tedavi şeklinin önerildiği kılavuzlar yeni oral antikoagulanların onaylanmasından daha önce yayımlanmıştır. Yeni oral antikoagulanların kolay kullanımı, daha az takip edilme gereksinimleri ve muhtemelen warfarinden daha az bir kanama potansiyeline sahip olmaları başlıca avantajlardır. Bu derlemede yeni oral antikoagulanlar göz önünde bulundurularak derin ven trombozu güncel tedavisi sunulacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Derin ven trombozu, Dabigatran, Apiksaban, Rivoraksaban, Varfarin

## Giriş

Venöz tromboembolizm (VTE), venöz dolaşımında oluşan tüm patolojik trombozların genel adıdır. En sık olarak alt ekstremitelerde derin ven trombozu (DVT), daha nadir olarak üst ekstremitelerde, pelvis ve diğer venlerde görülür<sup>1</sup>. VTE nin yaşamı tehdit eden en önemli parçası ise pulmoner embolidir (PE). DVT, kalp krizi ve inmeden sonra en sık görülen üçüncü kardiyovasküler hastalıktır<sup>2</sup>. VTE yıllık olarak genel popülasyonda her 1000 kişiden 1-2'sinde ve genellikle DVT formunda görülmektedir. DVT insidansı 40 yaş altında 10000'de 1 iken, 60 yaş üzerinde 100'de 1'e kadar yükselmektedir<sup>1-4</sup>. Her 100 kişiden 2 ile 5'inin ömürleri boyunca en az bir kez VTE geçirdiği öngörülmektedir.

VTE multifaktöriyel bir hastalıktır ve hastalarda aynı anda birden fazla risk faktörü birlikte bulunabilir. Hastada ne kadar çok risk faktörü varsa VTE gelişme riski de o kadar yüksektir<sup>5</sup>. VTE gelişimini kolaylaştıran üç temel patolojik mekanizma 19. yüzyıl başlarında ünlü patolog Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır. Staz, damar duvarı hasarı ve kandaki hiperkoagülebilirlik üç ana kriterdir ve en az bir kriterin hastada bulunması riskin artması için yeterlidir<sup>6</sup>.

DVT hem sık görülmesi hemde sonuçlarının potansiyel olarak ölümcül seyretmesi nedeniyle tanı konulur konulmaz tedaviye başlanması gereken bir hastalıktır. Derin ven trombozu tanısı konduktan sonra doğal gidişine bırakılırsa PE ve uzun dönemde morbiditesi son derece yüksek olan post-tromboflebitik sendrom(PTS) ve pulmoner hipertansiyon ortaya çıkabilir<sup>7</sup>. Bu nedenle tanı konar konmaz tedaviye başlanmalıdır. Tedavinin amacı bu üç komplikasyonu önlemek olduğu gibi diğer bir amacı da nükslerin önlenmesidir. Bu nedenle gerekli görülen durumlarda uzun dönem tedavinin devam edilmesi önerilmektedir. Akut DVT'de, tanısı konduktan hemen sonra uygulanan başlangıç tedavisi ve başlangıçtan sonra devam eden uzun

sürelî tedavi olmak üzere, tedavinin iki evresi mevcuttur<sup>8</sup>. Tedavide akut atağın tedavi edilerek pıhtının yayılmasının ve akciğerlere embolizasyonunun önlenmesi ile birlikte uzun dönemde yeni atakların önlenmesi amaçlanır<sup>9</sup>. Bu derlemede DVT güncel tedavisi ve bu tedavide yeni nesil antikoagulan ilaçların (YOAK) kullanımı sunulacaktır.

## DVT Tedavi Yöntemleri

Objektif yöntemlerle tanısı konulmuş tüm hastalara en erken dönemde antikoagülasyon tedavisi başlanmalıdır. Klinik şüphe kuvvetli ancak tanı testlerinin yapılması gecikecekse, testler beklenmeden de tedaviye başlanılabilir. DVT tedavi seçenekleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Derin Ven Trombozu Tedavi Seçenekleri**

I. Antikoagulan tedavi
Standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinux
Oral antikoagulanlar (varfarin, FXa inhibitörler ve trombin inhibitörleri)
II. Kateter bazlı tedaviler
Fibrinolitik ilaçlar
Mekanik venöz trombektomi
Vena kava filtreleri

## Antikoagulan Tedavi

DVT tedavisinin temelini antikoagulan ilaçlar oluşturur. Parenteral ilaçlarla (ör., unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)) ile birlikte başlanan varfarin tedavisi ve tek başına varfarin ile devam edilen uzun süreli tedavi, 50 yıldan bu yana akut tedavinin ve nüksün önlenmesinde kullanılmaktadır<sup>10</sup>. DVT tanı ve tedavisinde en güncel kılavuzlar, 2010 yılında birçok derneğin katkılarıyla ülkemizde hazırlanan “Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu” ve 2012 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Heyeti tarafından yenilenen “ACCP Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis” kılavuzudur<sup>1-2</sup>. DVT tedavisinde klasik yaklaşım, parenteral ve varfarin tedavisinin tanı anında birlikte başlanması ve parenteral tedavinin 5-7.günden sonra kesilmesi şeklindedir. Bu dönemde 24 saat ara ile 2 kez ölçülen INR değerinin 2 nin üzerinde olduğu zaman parenteral tedavinin kesilmesi önerilmektedir (Tablo 2). Yakın zamanda Avrupa Kardiyoloji Derneğinin

yayınladığı 'Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi' Kılavuzu<sup>3</sup> özellikle yeni oral antikoagulan ajanların (YOAK) VTE akut ve uzun dönem tedavisinde kullanımını önermektedir (Tablo 3).

**Tablo 2. VTE'nin Akut Tedavisi ve Nüksün Önlenmesine Yönelik ACCP Önerileri<sup>2</sup>**

Öneri	Düzy
VTE için başlangıç tedavisi: DMAH, UFH ya da fondaparinuks.	IB
Heparine en az 5 gün süreyle ve INR $\geq$ 2.0 oluncaya dek devam edilmelidir.	IB
1. gün varfarin ile birlikte parenteral tedaviye başlanmalıdır. (hedef INR 2-2,5)	IB

VTE: Venöz tronboemboli, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, UFH: Unfraksiyone heparin

**Tablo 3. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2014 Pulmoner Emboli Akut Dönem Tedavisi<sup>3</sup>**

	Sınıf	Düzy
Akut dönemde parenteral antikoagulan tedavi DMAH veya fondaparinuks ile yapılmalıdır	I	A
Parenteral antikoagülasyonla birlikte varfarin tedavisi birlikte başlanmalıdır. Hedef INR 2.5 (2.0-30) olmalıdır.	I	B
Parenteral tedavi ve varfarin kombinasyonuna alternatif olarak tedavi tek başına rivaroksaban 15 mg 2X1 3 hafta ve devamında 20 mg 1X1 ile yapılabilir.	I	B
Parenteral tedavi ve varfarin kombinasyonuna alternatif olarak tedavi tek başına apiksaban 10 mg 2X1 7 gün, devamında 5 mg 2X1 ile yapılabilir	I	B
Parenteral antikoagulan tedaviyi takiben, varfarin tedavisine alternatif olarak tedavi dabigatran 150 mg 2X1 ( $\geq$ 80 yaş veya verapamil tedavisi altında ise 110 mg 2X1) ile yapılması önerilmektedir.	I	B
Düşük riskli akut pulmoner emboli hastaları eğer uygun şartlar sağlanabilirse erken dönemde taburcu edilmeli ve tedaviye evde devam edilmelidir.	Ila	B

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, INR: International ratio

Günlük pratikte akut DVT başlangıç tedavisinde standart heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparinler tercih edilmektedir<sup>4</sup>. Yapılan meta-analizler ışığında DMAH'ların en az heparin kadar, hatta bazı çalışmalarda daha etkili oldukları ve kanama ile uzun dönem mortalite ve morbidite açısından heparine üstün oldukları gösterilmiştir<sup>11-13</sup>. Bu nedenle son yıllarda DVT tedavisinde klasik heparinin yerini DMAH'lar almıştır. Bu ajanların antitrombotik aktiviteleri daha çok anti-faktör Xa ile sınırlı olup trombin üzerine etkileri son derece kısıtlıdır<sup>14</sup>. Bu özellik,

DMAH'ların heparine göre kanama açısından daha güvenli bir ilaç olmalarını sağlamaktadır. Ayrıca endotele ya da plazma proteinlerine bağlanmadıkları için kan seviyeleri verilen dozla paralel olup biyoyararlanımları daha iyidir<sup>15</sup>. Tüm bu özellikler nedeni ile DMAH'lar subkutan uygulandıklarında kanda istenilen düzeye erişebilir ve kanama zamanı takibi gerektirmezler. Ancak böbrek yetersizliği veya gebelik gibi bazı klinik durumlarda, DMAH dozunu antifaktör Xa aktivitesine göre ayarlamak gereklidir<sup>2</sup>.

Tedavinin etkili olması ve özellikle nökslerin önlenmesi için tedaviye en az 3 ay daha devam etmek gerekmektedir. Bu nedenle parenteral tedavi sonrası oral antikoagülanlarla devam etmek gereklidir<sup>7</sup>. Ancak varfarinin istenen anti-trombotik aktiviteyi sağlaması için yaklaşık bir hafta süre gerektiğinden, tanı konduğu anda parenteral tedavi ile varfarin birlikte başlanmalı ve bir haftanın sonunda protrombin zamanı ölçülmelidir. INR 2-3 arasında olduğunda DMAH tedavisi kesilerek yalnızca oral antikoagülanla tedaviye devam edilir<sup>3</sup>.

Kılavuzlarda, aktif faktör X' in sentetik ve selektif bir inhibitörü olan fondapariniüksün akut DVT tedavisinde kullanım endikasyonu mevcuttur. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz subkutan uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez<sup>16</sup>. Tedavi dozu 50 kg altında hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7.5 mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/gün'dür<sup>1,2</sup>. Fondapariniüksün ülkemizde bu endikasyonda ruhsatı bulunmamaktadır.

## **Kateter Yollu Girişimsel Tedaviler**

Kateter yollu trombolitik tedavi bir çeşit venöz medikal trombektomidir. Trombozlu bölgeye bir kateter koyularak trombolitik ajanlar (örn. tPA ) ile trombüsün parçalanması amaçlanır. Erken yapıldığında ileriye dönük PTS komplikasyonu gelişme riskinin azaltması en büyük avantajdır. CaVenT çalışmasında ilk proksimal DVT atağında semptom başladıktan sonraki 21 gün içinde kateter yoluyla verilen düşük doz trombolitik tedavisinin İlk 24 aydaki PTS görülme oranını azalttığı tespit edilmiştir<sup>17</sup>. Günümüzde bu yöntemin; iliofemoral DVT'si bulunanlar, 14 günden kısa bir süredir semptomu olanlar, fonksiyonel durumu iyi olanlar ve yaşam beklentisi en az 1 yıl olan ve kanama riski düşük olan seçilmiş hasta grubunda kullanılması önerilmektedir<sup>2</sup>. Perkütan mekanik venöz trombektomi, trombüsün mekanik olarak parçalanmasını tanımlar; genellikle kateterli trombolizle birlikte uygulanan bu işlem (farmakomekanik tromboliz) sırasında trombüs parçaları aspire edilir. Erken tanı konmuş vakalarda hastalar kateter yollu tedaviye yönlendirilmezler. Aksi halde bacağına sürekli

şıftığını ifade eden ve günlük yaşam kalitesi oldukça bozulmuş bir hastayla karşılaşmak sürpriz olmayacaktır.

Vena kava süzgeçleri emboli parçalarını mekanik olarak tutup, akciğere ulaşarak PE'ye neden olmasını engellemek için kullanılan metal araçlardır. Çıkarılabilen ya da kalıcı olmak üzere iki farklı şekli vardır. DVT ve PE tedavisinde vena kava filtrelerinin de sınırlı fakat önemli bir yeri vardır. Yapılan tek randomize olmayan çalışmada rutin vena kava filtresi uygulamasının VTE nüksü ve total mortalite oranlarını değiştirmedğini, DVT'de artma ancak PE'de azalma sağladığını, PTS sıklığını etkilemediğini bulunmuştur<sup>18,19</sup>. Bu cihazlarla ilgili en önemli problem filtre etrafında tromboz gelişimidir. Bu nedenle kontrendikasyon olmadığı sürece beraberinde antikoagülasyon verilmelidir. Hastanın durumuna göre de en kısa zamanda filtrenin çıkarılması planlanmalıdır. Günümüzde vena kava süzgeç kullanımının iki endikasyonundan biri antikoagülasyonun kontrendike olduğu yüksek risk taşıyan DVT diğeri ise optimum antikoagülasyon altında tekrarlayan PE' dir<sup>2</sup>.

**Tablo 4. Yeni Oral Antikoagulanların Farmakolojik Özellikleri<sup>24</sup>**

Özellik	Dabigatran etexilate	Rivaroksaban	Apiksaban
Hedef molekül	Trombin	Faktör Xa	Faktör Xa
Ön ilaç	Evet	Hayır	Hayır
Bioyaranım (%)	6	80	50
Pik zamanı (s)	2	3	3
Kullanım	günde 2	günde 1	günde 2
Yarılanma zamanı (s)	12-17	9-12	9-14
Renal atılım (%)	80	65	25
Antidot	Hayır	Hayır	Hayır
Diyalizle atılım	Evet	Hayır	Hayır

## DVT Tedavisinde Yeni Antikoagülanlar

Dozu iyi ayarlanmış varfarin'in tromboembolik hastalıklardaki klinik etkinliği yeterlidir, ancak uzun süreli varfarin kullanımı monitorizasyon gerekliliği nedeniyle zordur. Son yıllarda, oral kullanılabilen direk yolla etkinliğini gösteren antikoagülan ilaçların geliştirilmesi ile bu yaklaşıma ek alternatifler ortaya çıkmıştır. Varfarinin doz ayarlanması ve laboratuvar izlemi gerektirmesi, başta kanama olmak üzere istenmeyen etkiler gibi bazı sorunlarının olması

nedeniyle yeni ilaç geliştirilmesi konusunda çalışmalar yapılmaktadır<sup>20</sup>. Hızlı etkili ve güvenli, oral yoldan kullanılabilen, yiyeceklerle veya diğer ilaçlarla etkileşimi olmayan, yan etkisi az, sabit dozda verilebilen, laboratuvar izlemi gerektirmeyen antikoagülan ilaçların geliştirilmesi hedeflenmiştir. Özellikle son 10 yılda çalışmaların yoğunlaştığı yeni ilaçlar ya Faktör Xa (rivoraksaban, apiksaban, edoksaban) ya da trombini inhibe ederek (dabigatran) etkilerini gösterirler<sup>21</sup>. Bu yolla konvansiyonel tedavinin aksine, tahmin edilebilir bir antikoagülan etki ve monitorizasyon gereksiminin olmaması hedeflenmektedir. Tablo 4'de varfarin ve YOAK'ların farmokodinamik özellikleri karşılaştırılmaktadır.

**Rivoraksaban:** Direkt etkili oral faktör Xa inhibitörüdür. Biyoyaralanımı yüksek (>%50) ve hızlı etkili olduğundan, tedavi başlangıcında parenteral antikoagülanlar kullanmaya gerek yoktur<sup>16</sup>. Yarı ömrü 6-9 saat düzeyindedir. Rivaroksabanın üçte biri değişmeden böbrekler yoluyla atılırken kalanı karaciğer tarafından metabolize edilerek idrar ve gayta yoluyla atılır.

**Apiksaban:** Apiksaban oral yolla alınan, hızlı emilimli, yarı ömrü 12 saat olan, dörtte biri böbreklerden atılan, direkt ve kompetitif faktör Xa inhibitörüdür. İlacın büyük bölümü gayta ile atıldığından böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda vücutta birikme riski diğer ajanlara göre daha azdır<sup>22</sup>. Ancak tüm YOAK'larda kreatinin kleransına göre doz ayarlaması yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

**Edoksaban:** Hızlı etkili geri dönüşümlü direkt FXa inhibitörüdür. Rivoraksaban ve apiksaban ile kıyaslandığında proteine bağlanma kapasitesi %40-59 ile daha düşüktür. VTE'nin önlenmesinde kullanımı sadece Japonya'da onaylıdır. Diğer endikasyonlarda çalışmaları devam etmektedir<sup>23</sup>.

**Dabigatran:** Direkt etkili oral trombin inhibitörüdür. Ön ilaç olup, plazma esterazlar tarafından aktiveleştirilmektedir. Biyoyaralanımı düşük olup, yaklaşık %6.5'dir. İlacın %80'i böbrekler tarafından atılmaktadır. Bu nedenle ciddi böbrek yetersizliği olanlarda vücutta birikimi söz konusu olabilir<sup>24,25</sup>. Dabigatran plazma proteinlerine bağlanmadığı için acil şartlarda diyalizle kandan temizlenebilir. Dispepsi sık görülen bir yan etkisidir.

## Yeni Oral Antikoagülanların Akut VTE Tedavisinde Kullanımı

VTE akut tedavisi, tekrarının önlenmesi ve kanama komplikasyonları açısından yapılan bütün faz 3 çalışmalarında yeni nesil oral antikoagülanların Vitamin K antagonistlerine kıyasla benzer etkinlikte (non-inferiorite çalışmaları) olduğunu göstermek hedeflenmiştir. Çalışma

sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir. Akut DVT ve PE tanısı almış hastalarda yapılan çift kör, randomize faz 3 çalışması olan RE-COVER'de ortalama 9 günlük heparin tedavisi sonrası verilen günde çift doz dabigatran 150 mg ile varfarin karşılaştırılmıştır<sup>26</sup>. Birincil sonlanım noktası olarak tekrarlayan semptomatik VTE ve ilişkili ölümler alınmıştır. Çalışma sonucunda dabigatranın, doz ayarlı varfarine akut VTE tedavisinde benzer (non-inferior) olduğu gösterilmiştir. Major kanama açısından gruplar arasında fark gözlenmez iken, dabigatran grubunda gastrointestinal sistem kanamalarında artış tespit edilmiştir. Benzer kanama oranları dabigatranın AF çalışmalarında da görülmüştür. GIS intoleransı ilaç emilimini arttırmak için kapsüllerin kaplanmış olduğu tartarik aside bağlanmıştır. Ölüm, akut koroner sendrom ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik açısından iki grup arasında fark gözlenmemiştir. RE-COVER çalışmasının ikiz çalışması olan RECOVER II'de VTE tedavisinde dabigatranın varfarine benzer etkinlikte olduğu (tekrarlayan VTE dabigatran ile %2.3, varfarin ile %2.2,  $p < 0.0001$  non-inferiorite için) ve benzer güvenlik profilinde olduğu kaydedilmiştir<sup>27</sup>. Bu iki çalışmanın sonucunda sabit doz dabigatran tedavisinin varfarin kadar etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır.

**EINSTEIN** faz 3 programı açık etiketli bir çalışmadır. Rivoraksaban ilk 3 hafta 15 mg günde iki doz, sonrasında ise 20 mg günde tek doz şeklinde verilerek, enoksaparin ya da fondaparinux tedavisi ile başlayıp, vitamin K antagonistleri ile devam eden tedavi rejimi ile karşılaştırılmıştır<sup>28,29</sup>. EINSTEIN DVT kolunda, akut DVT atağı ile gelen 3449 hasta her iki gruptan birine randomize edilmiş ve hastalar hekimin kararına göre 3, 6 veya 12 ay boyunca tedavi almışlardır. Çalışma sonucunda rivoraksabanın, akut DVT tedavisinde standart tedaviye benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Tekrarlayan VTE rivoraksaban ile %2.1, varfarin ile %3.0,  $p < 0.0001$  non-inferiorite için, saptanmıştır. Çalışmanın EINSTEIN-PE kolunda ise DVT eşlik eden ya da etmeyen akut PE hastaları alınmış ve trombolitik endikasyonu olanlar çalışmaya alınmamıştır<sup>29</sup>. DVT kolu ile aynı tedavi rejimi uygulanmıştır. Akut PE'de tek oral antikoagulan kullanılarak tedavinin yapıldığı ilk çalışmadır ve standart tedaviye benzer olduğu gösterilmiştir.

**AMPLIFY** (The Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-line Therapy), çift kör randomize non-inferiorite çalışması olup, akut proksimal DVT ya da akut semptomatik PE geçiren hastalarda apiksaban tedavisi ile standart tedavi karşılaştırılmıştır<sup>30</sup>. Apiksaban ilk 7 gün 10 mg günde iki doz sonrasında 5 mg günde 2 doz şeklinde 6 ay boyunca verilmiş ve standart DMAH, varfarin tedavisi ile karşılaştırılmıştır.



Primer sonlanım noktaları açısından apiksabanın konvansiyonel tedaviye benzer etkinlikte olduğu ve major kanamaların ise daha az gözleendiği (apiksaban grubunda %4.3, konvansiyonel tedavi gurubunda %9.7  $p < 0.001$ ) tespit edilmiştir.

**Tablo 5. VTE Akut Faz Tedavisinde Yeni Oral Antikoagulanların Vit K Antagonistleri ile Karşılaştırılması<sup>3</sup>**

İlaç	Çalışma Adı	Dizayn	Tedavi şekli	Hasta Sayısı	Etkinlik Sonuçları	Güvenlik Sonuçları
Dabigatran	RE-COVER <sup>15</sup>	Çift-kör	Enoksaparin/dabigatran (150 mg b.i.d) <sup>a</sup> karşı enoksaparin/varfarin	Akut VTE'li 23539 hasta	Tekrarlayan VTE ölümcül PTE:dabigatran ile %2.4, varfarin ile %2.1	Major kanama dabigatran ile %1.6 varfarin ile %1.9
Dabigatran	RE-COVER-II <sup>16</sup>	Çift-kör	Enoksaparin/dabigatran (150 mg b.i.d) <sup>a</sup> karşı enoksaparin/varfarin	Akut VTE'li 2589 hasta	Tekrarlayan VTE ya da ölümcül PTE :dabigatran ile %2.3, varfarin ile %2.2	Major kanama dabigatran ile 15 hasta, varfarin ile 22 hasta
Rivoraksaban	EINSTEIN-DVT <sup>22</sup>	Açık Etiketli	Rivoraksaban (15 mg 2x1, 3 hafta sonra 20 mg 1x1 karşı enoksaparin /varfarin	Akut DVT'li 3449 hasta	Tekrarlayan VTE /ölümcül PTE: rivoraksaban ile %2.1, varfarin ile %3.0	Major ya da klinik olarak önemli kanama rivoraksaban ile %8.1 varfarin ile %8.1
Rivoraksaban	EINSTEIN-PE <sup>18</sup>	Açık Etiketli	Rivoraksaban (15 mg 2x1, 3	Akut PE tanılı	Tekrarlayan VTE /	Major ya da klinik

			hafta sonra 20 mg 1x1 karşı enoksaparin /varfarin	4832 hasta	ölümcül PTE: rivoraksaban ile %2.1, varfarin ile %1.8	olarak önemli kanama rivoraksaban ile %10.3, varfarin ile %11.4
Apiksaban	AMPLIFY <sup>19</sup>	Çift-kör	Apiksaban 10 mg 2x1 7 gün sonra 5 mg 2x1 karşı enoksaparin /varfarin	Akut VTE'li 5395 hasta	Tekrarlayan VTE / ölümcül PTE: apiksaban ile %2.3 varfarin ile %2.7	Major kanama Apiksaban ile %0.6 ile , varfarin ile %1.8
Edoksaban	Hokusai-VTE <sup>20</sup>	Çift-kör	DMAH/edoksaban karşı DMAH/varfarin	Akut VTE'li 8240 hasta	Tekrarlayan VTE / ölümcül PTE: edoksaban ile %3.0 varfarin ile %3.5	Major ya da klinik olarak önemli kanama edoksaban ile %8.5 , varfarin ile %10.3

VTE: Venöz tronboemboli, PTE:Pulmoner Tromboemboli,DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

Hokusai VTE çalışmasında akut VTE tanısı olan hastalara en az 5 gün heparin tedavisi verildikten sonra edoksaban 60 mg günde tek doz ya da varfarin tedavisine randomize edilmiştir<sup>31</sup>. Hastalar 3-12 ay tedavi almışlardır. Çalışmanın sonucunda edoksabanın konvansiyonel tedaviye benzer olduğu ve major kanamaların ise daha az gözlemlendiği kaydedilmiştir.

Sonuç olarak tüm bu çalışmalarda, akut VTE tedavisinde YOAK'ların varfarin tedavisine benzer etkinlikte oldukları hatta major kanamalar açısından daha güvenilir oldukları gösterilmiştir. Bugün için YOAK'ların varfarine alternatif ilaç olabileceğini söylemek mümkündür. FDA ilk olarak 2012 yılında rivoraksabana, 2014 yılında da sırasıyla dabigatran ve apiksabana akut VTE tedavisinde kullanım onayı vermiştir. Yakın zamanda yayınlanan Avrupa Kardiyoloji

Derneğinin PE tanı ve tedavi kılavuzunda orta düşük riskli PE vakalarında sınıf 1 endikasyonla kullanılabilecekleri belirtilmiştir (Tablo 3).

## Yeni Oral Antikoagulanların VTE Uzun Dönem Tedavisinde Kullanımı

Dabigatran, rivoraksaban ve apiksabanın VTE'nin uzun dönemde tedavisinde kullanımı birçok çalışmada araştırılmıştır. Yapılan tüm bu araştırmalarda hasta popülasyonunun üçte birini PE, kalan bölümünü de DVT hastaları oluşturmaktadır. YOAK'ların uzun dönemde kullanıldığı klinik çalışmalar Tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6. VTE Uzun Süreli Tedavisinde Yeni Oral Antikoagulanların Kullanıldığı Klinik Çalışmalar<sup>3</sup>**

Çalışma	İlaç	Karşılaştırılan	Dizayn	Tedavi süresi	Tekrarlayan VTE de risk azalması
RE-SONATE21	Dabigatran 150mg 2x1	Plasebo	Superiorite	6 ay	%92
RE-MEDY 21	Dabigatran 150mg 2x1	Varfarin (ınr 2-3)	Non-inferiorite	18-36 ay	Risk farkı %0.038 vs varfarin
EINSTEIN Ext22	Rivoraksaban 20 mg 1x1	Plasebo	Superiorite	6-12 ay	%82
AMPLIFY Ext23	Apiksaban 5 mg 2x1 Apiksaban 2.5 mg 2x1	Plasebo	Superiorite	12 ay	%80 %81

RE-MEDY çalışmasında 150 mg günde çift doz kullanılan dabigatranın, tekrarlayan VTE ataklarının engellemede varfarin kadar etkili ve kanama açısından güvenli olduğu bulunmuştur<sup>32</sup>. RE-SONATE çalışmasında ise dabigatran plasebo ile karşılaştırılmış ve dabigatranın tekrarlayan VTE ataklarında ve ilişkili ölümlerde %92'lik risk azaltımı yaptığı gösterilmiştir<sup>32</sup>. EINSTEIN Extension çalışmasında akut DVT tedavisi yapıldıktan sonra günde 20 mg rivoraksaban tedavisinin 6-12 aya kadar uzatılmış kullanımı plaseboya üstün olduğu kaydedilmiştir<sup>33</sup>. AMPLIFY Extension çalışmasında ise hastalar apiksabanın 2 farklı dozuna

(2.5 mg 2x1 yada 5mg 2x1) ve plaseboya randomize edilmiş ve tedaviye 12 ay devam edilmiştir<sup>34</sup>. Apiksaban tedavisinin VTE risk azaltımı açısından plaseboya üstün olduğu ancak doz rejimleri arasında fark olmadığı bulunmuştur. Sonuç olarak YOAK'lar VTE nin akut tedavisinde olduğu gibi, uzun süreli sekonder korunmasında da etkin bir tedavi şeklidir.

## VTE Tedavisinde Yeni Oral Antikoagülanların Klinik Kullanımı

Yukarıda bahsedildiği üzere VTE tedavisinde çalışmaları yapılmış bu ajanların hepsinin Vitamin K antagonistlerine kıyasla benzer oldukları ve hemorajik inme, kafa içi kanama riskinde anlamlı bir azalmaya yol açtıkları, major kanama riskinde varfarine kıyasla belirgin artışa yol açmadıkları gösterilmiştir. Yeni ilaçların etkinliklerinin hızlı başlaması, yemeklerle belirgin bir etkileşime girmemeleri, monitörizasyon gerektirmemeleri nedeniyle birçok hastanın ve doktorun bu tedavilerden birini tercih etmesinin nedenidir. Ancak çalışma protokollerinin farklı olması ve şimdiye kadar YOAK'ları birbirleriyle kıyaslayan bir klinik çalışmanın yapılmış olmaması nedeni bu ilaçlardan hangisinin en iyi olduğunu söylemek mümkün değildir. Bu durumda eldeki veriler ışığında, yeni nesil oral antikoagülan seçiminde hasta ilişkili belirli faktörler ilaç seçiminde yol gösterici olabilir<sup>35</sup>. Uyum problemi olan hastalarda günlük tek doz kullanımı nedeniyle rivoraksaban tercih edilebilirken, miyokard infarktüsü hikayesi olan hastalarda dabigatran tedavisinden uzak durmak düşünülebilir<sup>35</sup>. Gastrointestinal kanama bakımından risk altındaki hastalarda ise apiksaban daha güvenli bir seçenek olarak ön plana çıkmaktadır<sup>35</sup>.

YOAK'ların kullanımı sırasında bir koagülasyon parametresi monitörizasyonu ve buna göre bir doz ayarlanması gerektirmemesi büyük avantaj olmakla birlikte, bu ilaçların özgün antidotunun olmaması nedeniyle kanama gelişmesi durumunda büyük oranda sadece destek tedavisi uygulanabilir. Apiksaban ve rivoraksabanın etkileri protrombin zamanında uzamayla ve dabigatranın etkisi aktive parsiyel tromboplasti zamanında uzamayla gösterilebilse de bu veriler büyük oranda değişkenlik göstermektedir<sup>36</sup>. Kanama durumunda taze donmuş plazma tedavisi, ortamda faktör eksikliği olmaması ve hasta kanında trombin veya faktör Xa inhibitörü varlığı nedeniyle etkisiz kalmaktadır. Dabigatrana bağlı kanamalarda kryopresipitat, apiksaban ve rivaroksaban kanamalarında ise protrombin konsantrelerinin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak şimdiye kadar faydalı olabileceği gösterilmiş tek acil yaklaşım dabigatran kanamalarında aktif kömür kullanımı ve takiben hemodiyaliz ile dabigatranın vücuttan uzaklaştırılmasıdır<sup>37</sup>. Günümüzde YOAK ile ilişkili major kanamalarda

kullanılabilecek bir antidot olmaması nedeniyle, klinisyenler açısından en önemli nokta hastalarda yeni nesil ajanlar için doz seçiminin uygun olarak yapılmasıdır. Kreatinin klerensi  $\leq 15$  ml/dk olan hastalarda bu ajanlar kullanılmamalı, 15-30 ml/dk olan hastalarda dabigatrandan ziyade faktör Xa inhibitörlerinin düşük dozları tercih edilmeli, 30-50 ml/dk olan hastalarda ise kanama riskine göre doz seçimi yapılmalıdır. Benzer şekilde 80 yaş üzeri hastalarda ve vücut ağırlığı 60 kg altında olan hastalarda düşük doz seçimi düşünülmelidir<sup>38</sup>. Tüm bu bulgular ışığında VTE tedavisinde yeni oral antikoagülanların hangi hastalarda tercih edileceği, halen hekimler için önemli bir soru oluşturmaktadır.

VTE tedavisi için en sık başvurulan kaynaklardan biri olan 9. ACCP kılavuzunda sadece dabigatran ve rivaroksabanın kullanımı zayıf öneri olarak yer bulmuştur. Bunun da nedeni bu ilaçlarla yapılan VTE çalışmalarının büyük bölümü bu kılavuz hazırlandıktan sonra sonuçlanmasıdır. Ancak Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin son PE kılavuzunda hem akut hem de uzun dönem tedavide YOK'ların kullanımı güçlü öneri olarak kabul bulmuştur. Varfarin (kanıt seviyesi I-A), dabigatran (kanıt seviyesi I-B), rivaroksaban (kanıt seviyesi I-B) ve apiksaban (kanıt seviyesi I-B) olarak düşük-orta riskli PE vakalarında akut tedavide tercih edilebilecek ajanlar olarak belirtilmektedir<sup>3</sup>. VTE uzun dönem tedavisinde ise YOK'lar varfarin tedavisine kanıt seviyesi IIA ile alternatif olarak gösterilmiştir.

## Antikoagulasyon Tedavisinin Süresi

DVT'de uzun süreli tedavinin amacı akut olayla doğrudan ilişkili olmayan tekrarlayan VTE ataklarını önlemektir. Tablo 7'de Avrupa Kardiyoloji Derneğinin PE tanı ve tedavi kılavuzundaki tedavi süreleri özetlenmiştir. Geçici bir risk faktörüne ikincil gelişen DVT'si olan hastalarda 3 ay boyunca antikoagulasyon çok güçlü öneri olarak tüm kılavuzlarda yer bulmaktadır<sup>2</sup>. Benzer şekilde tetiklenmemiş ilk distal DVT hastalarında 3 aylık antikoagülan tedavi yeterli olduğu kabul bulunmaktadır. Asıl problem tetiklenmemiş ilk proksimal DVT vakalarında, ne kadar süre ile tedavinin devam edeceğidir. Genel öneri olarak üç aylık antikoagülan tedaviden sonra, tüm hastalarda uzun süreli tedavinin risk-yarar oranı değerlendirilmelidir. Özellikle erkek hastalar, orta-ileri PTS'i olanlar ve antikoagulasyon tedavisi kesildikten 1 ay sonra bakılan D-dimer düzeyleri yüksek olanlar VTE tekrarı açısından daha yüksek risklidir ve bu grup hastalarda uzun süreli antikoagülan tedavi yararlı olmaktadır<sup>39</sup>. Bu nedenle, ilk atağını geçiren hastalarda kanama riski düşük ve etkin antikoagülan takibi yapılabiliyorsa uzun süreli tedavi yapılması önerilmektedir. Tetiklenmemiş ikinci DVT atağında ise uzun süreli sekonder koruma yapılması

uygundur. DVT ve kanser hastalarında uzun süreli antikoagülan uygulamasının ilk 3-6 ayında DMAH uygulanması önerilmektedir. Daha sonra DMAH veya varfarin ile kanser iyileşene kadar veya uzun süreli olarak antikoagülasyon yapılmalıdır. Uzun süreli antikoagülasyon yapılacak her hastaya tedavinin risk-yarar oranı detaylı olarak anlatılmalı ve hastanın tercihleri göz önünde tutulmalıdır. Tedavi süresi uzatılan hastaların tedaviye devamları için fayda-risk oranlarının düzenli aralıklarla değerlendirilmesi önerilmektedir.

**Tablo7. ESC 2014 Pulmoner Emboli Tedavi Süresi Önerileri<sup>3</sup>**

Tedavi önerileri	Sınıf	Düzy
Geçici (geri dönüşümlü) bir risk faktörüne sekonder PE gelişen hastalar: 3 ay süreyle oral antikoagülan tedavi önerilmektedir.	I	B
Uyarılmamış PE: en az 3 ay süreyle oral antikoagülan tedavi önerilmektedir.	I	A
Uyarılmamış ilk PE epizodu ve düşük kanama riskinde uzun süreli oral antikoagülasyon düşünülmelidir.	IIa	B
Uyarılmamış ikinci PE epizodu: uzun süreli tedavi önerilmektedir.	I	B
Uzun süreli antikoagülan tedavi gerekli ise; Rivaroksaban 20 mg 1X1, dabigatran 150 mg 2X1 ( $\geq 80$ yaş veya verapamil tedavisi altında ise 110 mg 2X1) veya apiksaban 2.5 mg 2X1, varfarine alternatif olarak (ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar dışında) düşünülmelidir	IIa	B
Uzun süreli antikoagülan tedaviye devam etmek için fayda-risk oranı düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir.	I	C

PE:Pulmoner Emboli

## Sonuç

VTE profilaksisinde, erken tedavisinde ve uzun süreli antikoagülasyonunda varfarin alternatifli ilaç geliştirme süreci ve bu konuda ileri faz klinik çalışmaları sürmektedir. Varfarin alternatifli ilaçlar sabit dozda kullanılmakta ve laboratuvar takibi gerektirmemektedir. Ancak kanama komplikasyonunun tahmin edilememesi, kanama veya acil cerrahi durumunda kullanılmak üzere antidotlarının olmaması ve maliyet sorunu başta olmak üzere problemler devam etmektedir. Bugün için DVT konvensiyonel tedavisinde DMAH ya da standart heparin ile başlayıp vit K antagonistleri ile devam etmek en sık uygulanan tedavi şekli olsa da gelecek de hem başlangıç hem de uzun dönem tedavide YOAK'ların daha sık olarak kullanılacağı

düşünülmektedir. Sonuç olarak, DVT tedavisinde antikoagülan tedavi seçenekleri artmıştır. Yeni nesil ajanların umut verici faz 3 çalışmalarının sonuçları, faz 4 çalışmalarıyla desteklenirse VTE tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul görecektir.

## Kaynaklar

1. Güven Platformu. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu. 2010
2. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physician Evidence-based Clinical Practical Guidelines. Chest. 2012; 41:7-47.
3. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society. Eur Heart J. 2014;35:3033-69.
4. Lee CH, Hankey GJ, Ho WK, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of pulmonary embolism. Med J Aust. 2005;182:569-74.
5. Rosendal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. Semin Hematol. 1997;34:171-87.
6. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003;107: 9-16.
7. Wells P, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism JAMA. 2014;311:717-28.
8. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: clinical review. Journal of Blood Medicine. 2011;2:59-69.
9. Kurtoglu MH, Sivrikoz E. Derin ven trombozu: tanı, tedavi, profilaksi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008;5:34-42.
10. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. Relation between the time to achieve the lower limit of APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep venous thrombosis. Arch Intern Med. 1997;157:2562-8.
11. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. BMJ. 1994;309:299-304.
12. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. Arch Intern Med. 1995;155:601-7.
13. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home: The Tasman Study Group. N Engl J Med. 1996;334:682-7.

14. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 1995;332:1330-5.
15. Hirsch J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest.* 1995;108:258-75.
16. Bauer KA. Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58:14-7.
17. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W et al. CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:31-8.
18. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation.* 2005;112:416-22.
19. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med.* 2012;125:478-84.
20. Sayınalp N. Venöz tromboemboli tedavisinde güncel yaklaşımlar. XXXIX.Ulusal Hematoloji Kongresi Antalya. 2013;61-2.
21. Büyükaşık Y. Yeni oral antikoagülan ilaçlar.35.Ulusal Hematoloji Kongresi. Antalya. 2009;84-7.
22. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:74-81.
23. Makaryus JN, Halperin JL, Lau JF. Oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:397-409.
24. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:292-303.
25. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:285-95.
26. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-52.
27. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129:764-72.
28. 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.



29. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97.
30. 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.
31. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-15.
32. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709-18.
33. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510.
34. Agnelli G, Büller 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.
35. Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patients use? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:536-40
36. Thachil J. The newer direct oral anticoagulants: a practical guide. *Clin Med.* 2014;14:165-75.
37. Agnelli G, Becattini C, Franco L. New oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013;26:151-61.
38. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med.* 2012;366:864-6.
39. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014;123:1794-801.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Göknur Tekin  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı  
Ankara, Turkey  
e-mail: goknurtek@yahoo.com