

# DERİN VEN TROMBOZUNDA YENİ NESİL ORAL ANTİKOAGÜLANLARIN KULLANIMI

Ercan KAHRAMAN<sup>1</sup>  
Barış AKÇA<sup>2</sup>

## Giriş

Derin ven trombozu (DVT), birçok etiyolojik faktör ile ortaya çıkabilen klinik bir durumdur ve önlenebilir hastane ölümlerinin önemli bir nedenidir. DVT günlük pratikte farklı uzmanlık alanlarındaki klinisyenler tarafından hastalarda gözlenen ve hastaların kliniğinde olumsuz gidişe neden olabilen bir hastalıktır. DVT tedavisinde uzun süreler başlangıç tedavisi olarak kullanılan standart heparin zamanla yerini düşük molekül ağırlıklı heparine (DMAH) bırakmıştır. DVT hastalarının uzun süreli tedavisinde kullanılan varfarin tedavisi halen temel tedavi seçeneği olarak kullanılmaya devam etmektedir. Yakın dönemde kullanıma giren vitamin K antagonistisi olmayan yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) birçok hastanın antikoagülan tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. DVT tedavisinde de seçili hasta gruplarında kullanılmaya başlayan YOAK'ların kullanımını giderek yaygınlaştırmaktadır.

DVT tedavisinde kullanılmaya başlanan YOAK'lar hakkında detaylı bilgi sahibi olunması bu ilaçların kullanımında hasta güvenliği açısından

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sabuncu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi AD, dr.ercankahraman@gmail.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kalp Damar Cerrahisi AD, dr-baris-akca@yandex.com

heparin infüzyonları için infüzyonun durdurulması ve 4 saat sonra edoksabana başlanması önerilmektedir. <sup>(20)</sup>

Edoksabanın spesifik bir antidotu yoktur. <sup>(20)</sup> Faktör Xa inhibitörü antidotu olan Andeksanet alfa hayatı tehdit eden veya kontrolsüz kanama nedeniyle antikoagülasyonun tersine çevrilmesi gerektiğinde umut verici bir seçenek gibi görünmektedir. <sup>(40)</sup> Klinik çalışma deneyimi olmasa da, protrombin kompleksi konsantresi (PCC), aktif protrombin kompleksi konsantresi (APCC) ve rekombinat Faktör VIIa (rFVIIa) kullanımı gerekli durumlarda değerlendirilebilir. Ayrıca, protamin sülfat, K vitamini, traneksamik asit, plazma veya idarucizumab, ilaç etkilerini tersine çevirmeyecektir.

Herhangi bir invaziv girişim veya cerrahi müdahale gerektiği durumda, edoksabanın mümkünse müdahaleden en az 24 saat önce kesilmesi yeterlidir. Özellikle kanama riski yüksek olan hastalarda veya tam hemostazın gerekli olduğu büyük ameliyatlarda klinik koşullara bağlı olarak ameliyattan en az 48 saat önce edoksabanın bırakılması önerilmektedir. Ameliyat veya girişimsel prosedürlerden sonra yeterli hemostaz sağlandığında, edoksabana yeniden başlanması gereklidir.

## Kaynaklar

1. Almén, T., & Nylander, G. (1962). Serial phlebography of the normal lower leg during muscular contraction and relaxation. *Acta radiologica*, (4), 264-272.
2. Hirsh, J., Barlow, G. H., Kwaan, H. C., & Salzman, E. W. (1980). Diagnosis of prethrombotic state in surgical patients. *Contemp Surg*, 16, 65-86.
3. Schaub, R. G., Lynch, P. R., & Stewart, G. J. (1978). The response of canine veins to three types of abdominal surgery: a scanning and transmission electron microscopic study. *Surgery*, 83(4), 411-424.
4. Stewart, G. J., Alburger Jr, P. D., Stone, E. A., & Soszka, T. W. (1983). Total hip replacement induces injury to remote veins in a canine model. *JBJS*, 65(1), 97-102.
5. Hart, R. G., Pearce, L. A., & Aguilar, M. I. (2007). Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*, 146(12), 857-867.)
6. Amin, A. (2016). Choosing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: practical considerations we need to know. *Ochsner Journal*, 16(4), 531-541.
7. Stangier, J., Rathgen, K., Stähle, H., Gansser, D., & Roth, W. (2007). The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 64(3), 292-303
8. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol*. 2011;7(4):281-7

9. Imberti, D., Ambrosoli, A., Cimminiello, C., Compagnone, C., Fanelli, A., Tripodi, A., & Ottani, F. (2015). Periprocedural management of rivaroxaban-treated patients. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 16(5), 685-691
10. Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A. K., Schellong, S., Eriksson, H., Baanstra, D., ... & Goldhaber, S. Z. (2013). Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 368, 709-718
11. Van Ryn, J., Sieger, P., Kink-Eiband, M., Gansser, D., & Clemens, A. (2009). Adsorption of Dabigatran Etxilate in Water or Dabigatran in Pooled Human Plasma by Activated Charcoal in Vitro
12. Crowther, M., & Crowther, M. A. (2015). Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 35(8), 1736-1745.
13. Van Ryn, J., Stangier, J., Haertter, S., Liesenfeld, K. H., Wiene, W., Feuring, M., & Clemens, A. (2010). Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and haemostasis*, 103(06), 1116-1127.
14. Weitz, J. I., & Bates, S. M. (2005). New anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(8), 1843-1853
15. Varin, R., Mirshahi, S., Mirshahi, P., Chidiac, J., Kierzek, G., Marie, J. P., ... & Soria, J. (2009). Effect of Rivaroxaban, An Oral Direct Factor Xa Inhibitor, On Whole Blood Clot Permeation and Thrombolysis: Critical Role of Red Blood Cells
16. Kakar, P., Watson, T., & Lip, G. Y. (2007). Drug evaluation: rivaroxaban, an oral, direct inhibitor of activated factor X. *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*, 8(3), 256-265.
17. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-9
18. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010; 121: 1523-32.
19. Altman R, Vidal HO: Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. *Thromb J* 2011, 9:12.
20. Hadi Goubran, Mark Bosch, Julie Stakiw. Coagulation and Anticoagulants. *Precision Anticoagulation Medicine*. 1-54:2020
21. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ: Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009, 361(6):594-604.
22. 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.
23. 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.
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808
25. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J, Ashrani AA, Tafur AJ, Gundabolu K, et al Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE Trial. *Abstract 421*. St Diego: American Society of Hematology; 2018
26. Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants-interference with laboratory tests and mechanism of action. *Semin Hematol* 2014; 51: 98-101.
27. 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.

28. 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
29. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Pro* 2013; 88:495-511
30. Turpie AG, Kreutz 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
31. Kozek-Langenecker SA. Perioperative management issues of direct oral anticoagulants. *Semin Hematol* 2014; 51:112-20
32. Furugohri T, Isobe K, Honda Y, et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *J Thromb Haemost*. 2008; 6:1542-9. Lixiana product monograph. (Servier Canada Inc), July 26, 2017.
33. Wolzt M, Samama MM, Kapiotis S, Ogata K, Mendell J, Kunitada S. Effect of edoxaban on markers of coagulation in venous and shed blood compared with fondaparinux. *Thromb Haemost*. 2011; 105:1080-90
34. Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharm Drug Dev*. 2013;2(4):358-66. 22
35. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(5):331-42
36. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(5):687-94.
37. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs* 2011; 71: 1503. Lixiana product monograph. (Servier Canada Inc), July 26, 2017
38. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
39. Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, Decousus 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.
40. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT et al. ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051>