

Apiksaban'ın venöz tromboemboli çalışmaları ve klinik kullanımı

Venous thromboembolism studies of apixaban and its clinical use

Dr. A. Kürşat Bozkurt

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Özet– Venöz tromboembolinin geleneksel tedavisi, heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin ile antikoagülasyon tedavisinin başlamasını ve sonrasında 3 ile 6 ay arasında varfarin kullanımını kapsamaktadır. Varfarin, dar bir terapötik aralığa ve geniş çaplı bir gıda etkileşimine sahiptir. Varfarin tedavisinde zorlukların üstesinden gelmek için uzun yıllar süren araştırmalar sonucunda yeni oral antikoagülan ajanlar (YOAK) keşfedilmiştir. Bu derlemede, venöz tromboemboli tedavisinde bu ajanların, özellikle apiksabanın, kullanımı tartışılacaktır.

Geleneksel olarak uzun yıllar boyunca derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) iki ayrı antite olarak irdelenmiştir. Ancak bu iki tablo aynı patofizyolojik özellikleri taşımaktadır. DVT olgularının bir kısmında PE mevcuttur ve PE olgularının önemli bir kısmında DVT bulunur. Tedavileri ise pek çok açıdan benzerdir. Bu nedenle DVT ve PE günümüzde venöz tromboemboli olarak tanımlanmalıdır (VTE).^[1] Tüm dünyada toplumların hızla yaşlanması, obezitenin artması, kanser hastalarında artış, belki en önemlisi tanınal yöntemlerin ilerlemesi ve uygulamada artışlar VTE'yi günümüzde en çok konuşulan konulardan birisi haline getirmiştir. VTE Amerika Birleşik Devletlerinde kardiyovasküler mortalitenin üçüncü sık nedeni ve uzamış hospitalizasyonun ikinci sık nedenidir. Tanıdan sonraki 1 aylık dönemde DVT mortalitesi %6, PE mortalitesi %12 olarak bildirilmiştir. Yaşlanma ile birlikte bu oranlar belirgin olarak artmaktadır.^[2,3] VTE'nin yıllık maliyeti ABD için 13.5–27.2 milyar dolar arasındadır. Genel popülasyonda VTE oranı %0.1, 80 yaş üstünde %0.5 olarak öngörülmektedir.^[4]

Günümüzde VTE tedavisinde ruhsatlı olarak oral (varfarin ve diğer vitamin K antagonistleri) ve parenteral (standart heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparinler (DMAH), fondaparinux, bivalirudin, lepirudin

Summary– Traditional treatment of venous thromboembolism requires initiation of anticoagulation with heparin and low molecular weight heparin which is followed by warfarin use between 3-6 months. Warfarin has a narrow therapeutic range and a wide range of food interactions. To overcome the difficulties of the treatment with warfarin, new oral anticoagulant agents (NOACs) had been discovered after long years of research processes. In this review, the use of these agents, especially of apixaban, will be discussed in the treatment of venous thromboembolism.

hirudin, argatroban) antikoagülan ilaçlar kullanılmaktadır.

Venöz tromboemboli tedavisinde kullanılacak ideal bir antikoagülanın sahip olması gereken özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

Kısaltmalar:

DMAH	Düşük moleküler ağırlıklı heparinler
DVT	Derin ven trombozu
INR	International normalized ratio
PE	Pulmoner emboli
TTR	Time-in-therapeutic-range
VTE	Venöz tromboemboli
YOAK	Yeni nesil oral antikoagülan

1. Etkisi hızla başlamalıdır.
2. Kolay uygulanabilir olmalıdır.
3. Besin-ilaç etkileşimi olmamalıdır.
4. Ucuz olmalıdır (Genel sağlık maliyetini artırmamalıdır).
5. Laboratuvar izlemi gerektirmemelidir.
6. Olası bir kanama sorununda bir antidotu bulunmalıdır.
7. Uzun süreli kullanılabilmelidir.^[2]

İster standart heparin, DMAH veya fondaparinux olsun; tüm bu tedavilerdeki ortak özellik başlangıç tedavisi sonrasında vitamin K antagonistleri kullanılmasıdır. Orijinal olarak bir zehir olarak geliştirilen varfarin son derece etkili ve ucuz bir ilaçtır. Buna karşılıklı tedavi aralığı dar, ilaç ve yiyecekler ile etkileşimi

çoktur. INR (international normalized ratio) düzeyini etkili seviyede tutma (TTR: time-in-therapeutic-range) aralığı zor sağlanmaktadır. Sık tekrarlanan INR incelemeleri sağlık sistemi için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin cilt altı enjeksiyonla verilme zorunluluğu, oral vitamin K antagonistlerinin ilaç ve besin etkileşimleri, standart tedavinin idealden uzak olmasına ve daha etkili ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır. Bu yeni geliştirilen yeni nesil oral antikoagülanlardan (YO-AK'lardan) dabigatran, apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban ABD'de FDA ve EMA tarafından ruhsat almış olan ilaçlardır. Dabigatran, apiksaban ve rivaroksaban Ağustos 2015 tarihi itibarıyla ülkemizde VTE tedavisinde ruhsatı olan ilaçlardır. Dareksaban ve betriksaban ise geliştirilme safhasında olup henüz tedavi ruhsatı almamış ilaçlardır.^[5]

YOAK'ların önemli avantajları mevcuttur:

- Kısa yarılanma ömrü nedeniyle etkinin hızlı başlaması ve ilaç kesildikten sonra hızla elimine olması.

- İlaç-besin etkileşimlerinin az olması.
- Doz ayarlaması için laboratuvar incelemesi gerektirmemesi.
- Apiksaban ve rivaroksaban ile tek ilaç tedavisinin mümkün olması (DMAH ile erken tedavi gerekmemesi).

Tablo 1'de ülkemizde ruhsatlı olan üç ilacın farmakolojik profilleri özetlenmiştir. Karşılaştırma yapılabilmesi için varfarin de tabloya eklenmiştir. Görüldüğü gibi dabigatran doğrudan trombin inhibitörüdür. Apiksaban ve rivaroksaban faktör Xa inhibisyonu ile etkilidir. Apiksaban ve dabigatran 2x1, rivaroksaban 1x1 olarak kullanılmaktadır.^[5]

Tablo 2 apiksaban, rivaroksaban ve dabigatran ile yapılan VTE çalışmalarını göstermektedir. Bu ilaçların tümü geniş serilerde yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile araştırılmıştır. Tablo 2 de çalışma dizaynı, hasta sayıları, tedavi süresi ve sonuçlar gösterilmiştir. Görüldüğü gibi tümü tekrarlayan VTE ve VTE'ye bağlı ölüm açısından en az standart tedavi kadar etkilidir. Farklı olan kanama oranlarındaki de-

Tablo 1. Daha yeni antikoagülanlar ile varfarinin farmakolojik profilleri

	Dabigatran ⁶	Apiksaban ⁷	Rivaroksaban ⁸	Varfarin ⁹
Hedef	Trombin	Faktör Xa	Faktör Xa	VKA
Pik düzeye kadar geçen süre (saat)	0,5-2	3	2-4	3-5 gün
Yarılanma ömrü (saat)	11-17	9-14	5-11	40
Biyoyararlanım	%50	%6,5	%80-100	%100
Molekül ağırlığı (Dalton)	627	460	436	308
Eliminasyon	%85 renal, %15 biliyer	%25 renal,%75 biliyer	2/3 renal, 1/3 biliyer	%92 renal
Etkileşim	P-glikoprotein taşıyıcı inhibitörleri	P-glikoprotein taşıyıcı ile CYP 3A4 inhibitörleri	P-glikoprotein taşıyıcı ile CYP 3A4 inhibitörleri	Çoklu
Dozlama	Günde iki kez	Günde iki kez	Günde bir kez	Değişken
Ön ilaç	Evet	Hayır	Hayır	Yok
Antidot	Hayır	Hayır	Hayır	K vitamini
Güncel onay durumu (ABD)	VTE tedavisi	VTE tedavisi THR ve TKR sonrası VTE profilaksisi	VTE tedavisi THR ve TKR sonrası VTE profilaksisi	VTE tedavisi THR ve TKR sonrası VTE profilaksisi
İzlem	Yok	Yok	Yok	Gerekli

VTE= venöz tromboembolizm; THR= total kalça protezi; TKR= total diz protezi

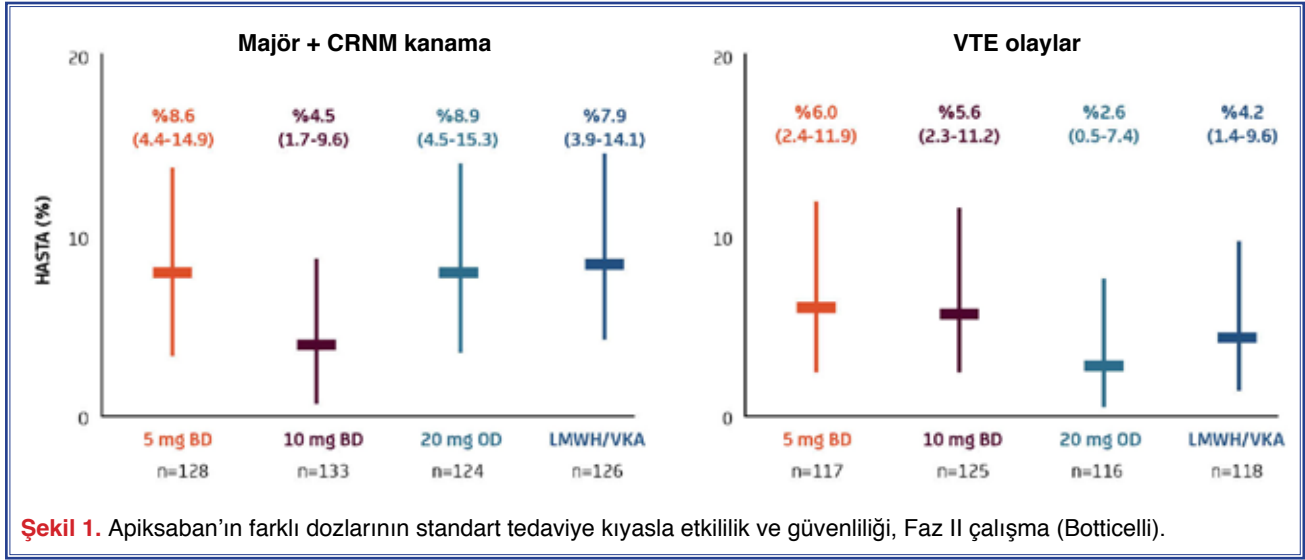
ğişikliklerdir. Apiksaban ile yapılan AMPLIFY çalışmasında majör kanamada %69 göreceli risk azalması mevcuttur. EINSTEIN-PE çalışması (rivaroksaban) majör kanama oranlarında bir azalma göstermiştir. Dabigatran ile yapılan Re-COVER 1 çalışmasında majör+linik olarak önemli non-majör kanama oranlarında azalma saptanmıştır.^[10-14]

Standart yaklaşımda 3-12 aylık VTE tedavisinden sonra eğer hastada trombofili gibi bir risk faktörü yoksa antikoagülan tedavi kesilmektedir. Ancak bu koşullarda retromboz riski düşük değildir ve posttrombotik sendrom riski retromboz sonrasında önemli ölçüde artmaktadır. Varfarin kullanımı ile ortaya çıkan aşırı kanama riski nedeniyle klinisyenler uzatılmış tedaviden kaçınmaktadır. Ancak YOAK'larla ortaya çıkan düşük kanama oranları nedeniyle bu ilaçlarla uygulanan uzatılmış tedavi gündeme gelmiştir. Bu konuda 3 YOAK ile 4 uzatılmış çalışma yapılmıştır.

RE-SONATE çalışmasında dabigatran 150 mg 2x1 plasebo ile,^[15] RE-MEDY çalışmasında varfarin ile karşılaştırılmıştır.^[15] EINSTEIN-EXT çalışmasında rivaroksaban 20 mg 1x1 plasebo ile,^[16] AMPLIFY-EXT çalışmasında apiksaban 2.5 ve 5 mg dozları plasebo ile karşılaştırılmıştır.^[17] Aşağıdaki tabloda bu çalışmaların özeti toplu olarak görülmektedir. Görüldüğü gibi dabigatran 150 mg ile %92 risk azalması sağlanmakta ve %5.3 majör veya klinik olarak önemli non-majör kanama görülmektedir. Aynı oranlar rivaroksaban için %82 ve %6'dır. Apiksaban 2.5 ve 5 mg olarak 2 ayrı dozda plasebo ile karşılaştırılmıştır. İlginç bir şekilde 2.5 mg apiksaban ile %81 risk azalması sağlanmış, buna karşın majör veya klinik olarak önemli non-majör kanama oranı 12 ayda yalnızca %3 bulunmuştur. RE-MEDY çalışması YOAK'lar için en uzun süreli çalışma olup hastalar 36 aya dek izlenmiştir. Bu çalışmada 150 mg dabigatran varfarin ile benzer oranda VTE riskinde azalma sağlamış ancak

Tablo 2. Venöz tromboembolizme yönelik sekonder koruma ile ilgili faz III çalışmaların karşılaştırılması

Çalışma	Apiksaban		Rivaroksaban		Dabigatran	
	AMPLIFY	AMPLIFY- EXT	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	RE-COVER I	RE-COVER II
Tasarım	Çift kör	Çift kör	Çift kör	Çift kör	Çift kör	Çift kör
Örneklem boyutu	5365	2486	3449	4832	2539	2568
Tedavi süresi	6 ay	12 ay	3, 6 veya 12 ay	3, 6 veya 12 ay	6 ay	6 ay
İlaç Dozu	7 gün süreyle 10 mg bid, ardından 5 mg bid.	2,5 mg veya 5 mg BID	21 gün süreyle 15 mg bid, ardından günde bir doz 20 mg	21 gün süreyle 15 mg bid, ardından günde bir doz 20 mg	150 mg bid	150 mg
Kontrol ilacı	5 gün veya daha uzun süreyle enoksaparin 1 mg/kg / varfarin	Plasebo	5 gün veya daha uzun süreyle enoksaparin 1 mg/kg / varfarin / asenokumarol	5 gün veya daha uzun süreyle enoksaparin 1 mg/kg / varfarin / asenokumarol	Varfarin	Varfarin
Sonuç	Konvansiyonel tedaviye benzer etkili (enoksaparin + varfarin). Apiksaban majör kanamada %69'luk risk azalması ile konvansiyonel tedaviye üstünlük sağlamıştır.	Bu iki dozdan birinde kullanılan apiksaban VTE riskini plaseboya kıyasla anlamlı derecede azaltmıştır.	Rivaroksaban ile standart tedaviye kıyasla benzer etkililik.	Rivaroksaban VTE rekürrensini önleme bakımından standart tedaviye benzer etkililik sergilemiştir. Klinik açıdan anlamlı kanama bakımından benzer risk ve muhtemelen daha düşük majör kanama riski.	Dabigatran ile VTE rekürrensi veya ölümcül PE'yi önleme bakımından varfarine kıyasla benzer etkililik. Majör kanama riskinin de benzer olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, majör kanama artı majör olmayıp klinik açıdan anlamlı kanama riskinin dabigatran grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlenmiştir.	Rekürren VTE veya PE'nin önlenmesinde varfarinle benzer etkililik. Majör kanama olayları bakımından anlamlı olmayan fark.



kanamalar incelendiğinde belirgin azalma göstermiştir (varfarin %10.2, dabigatran %5.6; HR 0.54; %95 GA: 0.41–0.71; $p < 0.001$).^[15] Bu çalışmalar ışığında uzatılmış tedavinin VTE riskini azaltmada çok önemli olduğu ve belirgin olarak kanama riskini arttırmadığı saptanmıştır. Elimizde bu konuda var olan tek çalışmada ise dabigatran varfarine kanama açısından üstün bulunmuştur. YOAK'lar plasebo ile karşılaştırıldığında 2.5 mg apiksaban fayda-risk ilişkisinde en önde görülmektedir.

Venöz tromboemboli tedavisi ve apiksaban

BOTTICELLI 5 mg ve 10 mg apiksaban dozları ile standart tedaviyi karşılaştıran bir Faz II çalışmadır.^[18] Apiksaban 5 mg 2x1, 10 mg 2x1, veya 20 mg 1x1 dozları standart tedavi ile karşılaştırıldığında kanama ve tekrarlayan VTE açısından fark saptanmamıştır. Buna dayanarak; Faz III çalışmalar için etkili en düşük doz 5 mg 2x1 olarak seçilmiştir. Ancak trombüs yükünün en yüksekte olduğu ve standart tedavide DMAH kullanılan ilk 7 gün için 2x10 mg önerilmiştir (Şekil 1).

AMPLIFY çalışmasında 5365 hasta çalışmaya alınmıştır.^[10] Tedaviye ilk 7 gün 2x10 mg dozunda apiksaban ile başlanmış ve ardından 6 ay süre ile hastalar 5 mg 2x1 ile tedavi edilmiştir. Karşılaştırma grubu olarak subkutan enoxaparin ve varfarin seçilmiştir. Çalışma sonucunda apiksaban en az standart tedavi kadar etkili bulunmuş, ancak kanamada önemli oranda düşüş gözlenmiştir (%0.6 ve %1.8, $p < 0.001$). Bir devam çalışması olan AMPLIFY-EXT^[17] 6–12 aylık tedaviyi tamamlamış hastalarda 12 aya dek uzatılmış tedavi

sonuçlarını plasebo ile karşılaştırmıştır. Apiksaban ile tekrarlayan VTE oranlarında önemli düşme sağlanmıştır. Buna karşın plasebo ile karşılaştırıldığında majör kanamada belirgin yükselme gözlenmemiştir (apiksaban 5 mg grup %0.1, apiksaban 2.5 mg grup %0.2, plasebo %0.5). Tablo 3 uzamış VTE tedavisini plasebo ile karşılaştıran çalışmaları göstermektedir. Görüldüğü gibi başta apiksaban olmak üzere YOAK'lar uzun dönemde tekrarlayan venöz tromboemboli açısından önemli avantajlar sağlamakta, buna karşın kanama olasılığını belirgin olarak arttırmamaktadır.

VTE tedavisinde apiksaban tedavisinin avantajları şu şekilde sıralanabilir:^[5]

1. Apiksabanın antikoagülan etkisi 3 saat içinde başlamaktadır. Bu nedenle erken dönemde parenteral tedaviye ihtiyaç yoktur. Bu sayede VTE hastalarının önemli bir kısmı hospitalizasyon gerektirmeden tedavi edilebilir.
2. İlacın yarılanma ömrü 9–14 saattir ve apiksaban altındaki hastalar acil girişimlere son dozdan kısa bir süre alınabilirler.
3. İlaç etkileşimleri göreceli olarak azdır. Klaritromisin ve ketakonazol ile beraber kullanılacaksa doz azaltması gerekir. Rifampin ve karbamazepin kullanımını sırasında tedavi subterapotik kalabilir ve kaçınılmalıdır.
4. Apiksaban şu ana dek VTE tedavisinde geliştirilen YOAK'lar içinde erken ve uzatılmış tedavide en az kanamaya yol açan ilaçtır. Bu veri atriyal fibrilasyon çalışmaları için de benzer şekildedir.

Tablo 3. Venöz tromboembolizmin uzamış tedavisi üzerine klinik çalışmalar

Çalışma	Aktif*	Komparatör	Tasarım	Beklenen azalma	Tedavi süresi	Dahil olan hasta sayısı	Kontrol grubundaki VTE oranı	Rekürrent VTE risk azalma oranı	Aktif* grubunda majör veya CRNM kanama
RE-SONATE	Dabigatran 150 mg b.i.d. ^a	Plasebo	Üstünlük	%70	6 ay	1343	%5.6	%92	%5.3
RE-MEDY	Dabigatran 150 mg b.i.d. ^a	Varfarin (INR 2-3)	Benzer etkinlik	Mutlak artış, <2.8	18-36 ay	2856	%1.3	Risk farkı, %0.38'e kıyasla VKA	%5.6 (varfarin kolundaki %10.2'ye kıyasla)
AMPLIFY Ext	Apiksaban 5 mg b.i.d.	Plasebo	Üstünlük	%41	12 ay	2486	%8.8	%80	%4.2
	Apiksaban 2.5 mg b.i.d. ^a							%81	%3
EINSTEIN Ext	Rivaroksaban günde 20 mg	Plasebo	Üstünlük	%70	6-12 ay	1196	%7.1	%82	%6
ASPIRE	Aspirin	Plasebo	Üstünlük	%30	4 yıl (gerçekte 27 ay)	822	%6.5 ^b	%26	%1.7 ^b
WARFASA	Aspirin	Plasebo	Üstünlük	%40	≥ 24 ay	402	%11.2 ^b	%40	%1 ^b

b.i.d.= Günde iki kez; CRNM= Klinik olarak ilişkili majör olmayan; VKA= Vitamin K antagonisti; VTE= Venöz tromboembolizm

^aTablo içindeki "Aktif" kelimesi direkt olarak oral trombin veya faktör Xa inhibitörünün (veya aspirin) test edildiğini ifade etmektedir; komparatör kolunda ise bazı çalışmalarda antikoagülanlar (Vitamin K antagonisti) uygulanmıştır.

^bHasta insidansı-yıl.

5. İlacın eliminasyonunun %25'i renal, %75'i hepatic yolla olmaktadır. Dabigatran ve rivaroksaban ile bu tam terstir. Bu nedenle şiddetli böbrek yetersizliği varlığında apiksaban dikkatli bir şekilde de olsa kullanılabilir YOAQ'tır.

Apiksaban ile VTE tedavisinde dikkat edilmesi gereken noktalar:

- Aşağıdaki 3 özelliğin en az ikisi varsa apiksaban 5 mg yerine 2.5 dozunda kullanılmalıdır.
 - Serum Kreatinin ≥ 1.5 mg/dL.
 - Yaş ≥ 80 .
 - Vücut ağırlığı ≤ 60 kg.
- Antiagregan ilaçlar ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ile birlikte kullanılmaları ile kanama riski artabilir.
- Apiksaban az kanama riski olan girişimlerden 24 saat, orta-yüksek risk içeren girişimlerden 48 saat önce kesilmelidir. Girişim bittikten ve hemostazdan emin olunduktan hemen sonra ilaç yeniden başlanmalıdır. Diğer YOAQ'lar gibi apiksaban için de spesifik antidot henüz kullanıma sunulmamıştır, geliştirilen antidotun Faz çalışmaları yapıl-

maktadır. İlacın yarı ömrünün kısa olması nedeniyle antidot çok çok nadir durumlarda gereklidir. Böylesi durumlarda faktör II, IX, X konsantreleri, recombinant faktör VIIa, aktive protrombin kompleks konsantreleri kullanılabilir ancak bu konuda veriler net değildir. Spesifik antidotlar geliştirilmektedir. Apiksaban proteinlere yüksek oranda bağlandığı için diyaliz ile temizlenemez.

- Kanser hastalarında VTE sık görülmektedir. Tüm YOAQ'larda olduğu gibi kanser hastalarında apiksaban dikkatli olmak koşuluyla kullanılabilir. AMPLIFY çalışmasında %2.5 oranında aktif kanser hastası çalışmaya alınmıştır ve bu subgrupta sonuçlar ana gruptan farklı değildir. Buna karşın sadece kanser hastaları ile yapılmış ve yayınlanmış bir çalışma mevcut değildir. YOAQ'ların kanser hastalarında VTE'yi önlemesi konusunda elde edilmiş en ilginç veri edoxaban ile yapılmış HOKUSAI-VTE çalışmasındaki 771 kanser hastasının subgrup analizinden elde edilmiştir.^[19] Edoxaban, VTE yinelemesi ve VTE ile bağlantılı ölüm açısından varfarinden daha etkili bulunmuştur (%3.7'ye karşın %7.1). Buna karşın yine edoxaban grubunda kanama belirgin olarak az bulun-

muştur (%12.4'e karşın, %18.8).

5. Varfarin altında iken tekrarlayan VTE geçiren olgularda eğer antifosfolid sendromu, protein C ve protein S yetersizliği, antitrombin III yetersizliği varsa apiksaban kullanılabilir. Ancak bu konuda yapılmış spesifik çalışma olmadığı unutulmamalıdır.
6. İleri derecede karaciğer yetersizliği olan olgularda apiksaban kullanılmamalıdır.

Sonuç

Günümüzde yeni nesil oral antikoagülanlar VTE tedavisinde Dünya'da ve Türkiye'de yerini almıştır. Bu ilaçların etkililiği standart tedavi olan DMAH-varfarin kombinasyonuna eşittir. Buna karşın kanama oranları daha düşüktür. Yapılan büyük serilerde hastalar çok yakın bir şekilde takip edilmiş ve varfarin konusunda TTR oranları oldukça başarılı olarak %60 civarında tutulmuştur. Buna karşın ülkemizde yapılan bir çalışmada varfarin altındaki hastalarda TTR yalnızca %41.3 bulunmuştur.^[20] Ülkemizdeki eğitim koşulları, ulaşım güçlükleri gibi nedenlerle vitamin K antagonistlerine bağlı kanama ve yetersiz tedavi beklenenden daha fazladır. Bu nedenle VTE'nin, TTR düzeyinin bir türlü yeteri kadar iyileştirilemediği ülkemizde, yeni nesil oral antikoagülanlar ile tedavisi klinisyenler tarafından öncelikli olarak düşünülmelidir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:627–39. [Crossref](#)
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. 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(2 Suppl):419-94.
3. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost* 2010;8:2105–12. [Crossref](#)
4. Mahan CE, Borrego ME, Woerschling AL, Federici R, Downey R, Tiongson J, et al. Venous thromboembolism: annualised United States models for total, hospital-acquired and preventable costs utilising long-term attack rates. *Thromb Haemost* 2012;108:291–302. [Crossref](#)
5. Turagam MK, Velagapudi P, Bongu N, Chinnakotla B, Kocheril A. Apixaban in Venous Thromboembolism in an Era of New Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2015;15:139–47. [Crossref](#)
6. Dabigatran Kısa Ürün Bilgisi. <http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/f8ea075931186.pdf> (Son Erişim Tarihi 29.02.2016).
7. Apiksaban Kısa Ürün Bilgisi. <http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/s6BoHRE65Ote8.pdf> (Son Erişim Tarihi 29.02.2016).
8. Rivaroksaban Kısa Ürün Bilgisi. <http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/1f8b1f6290431.pdf> (Son Erişim Tarihi 29.02.2016).
9. Varfarin Kısa Ürün Bilgisi. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27651> (Son Erişim Tarihi 29.02.2016).
10. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799–808. [Crossref](#)
11. 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.
12. Buller 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.
13. 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. [Crossref](#)
14. 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. [Crossref](#)
15. 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. [Crossref](#)
16. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:841–4. [Crossref](#)
17. 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. [Crossref](#)
18. Writing Committee, Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2008;6:1313–8.
19. 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. [Crossref](#)
20. Ertaş F, Kaya H, Kaya Z, Bulur S, Köse N, Gül M, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in Turkey: preliminary results of the multicenter AFTER study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:99–104. [Crossref](#)