

# Türkiye’de Kullanıma Giren Yeni Terapötikler ve İlaçlar

## New Therapeutics and Drugs Available in Turkey

Haldun AKOĞLU

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul

### ÖZET

Türkiye Acil Tıbbının kullanımına sunulan ya da komplikasyonları sebebiyle Acil Tıp hekimlerini yakından ilgilendiren bazı ilaçların genel özellikleri, kullanım şekilleri, komplikasyonları ve klinik araştırmalarla desteklenmiş kanıta dayalı etkinliklerinin değerlendirildiği bu derlemede 2010 ve 2011 yıllarında ruhsatlandırılmış protrombin kompleksi konsantreleri, Adenozin, Flurbiprofen oral sprey, Rivaroxaban, Dabigatran ve C1 İnhibitörü konsantresi Cetor® incelenmiştir. Her bir molekülün hem etkinliği hem de Türkiye Acil Tıbbındaki yeri ayrı ayrı ele alınarak bir acil tıp uzmanının gündelik uygulamalarında bu ajanların nasıl bir rol oynayabileceği hususunun üzerinde durulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Adenozin; C1 İnhibitörü konsantresi; dabigatran; flurbiprofen; protrombin kompleksi konsantresi; rivaroxaban.

### SUMMARY

This review focuses on the basic properties, usage, clinical applications, complications and evidence-based effectiveness of new therapeutics that emergency physicians need to be familiar with due to their clinical effects or complications. These therapeutics and drugs, which have been licensed in 2010 and 2011, are prothrombin complex concentrates, adenosine, flurbiprofen oral spray, Rivaroxaban, Dabigatran and C1 inhibitor concentrate Cetor®. The effectiveness of each molecule is reviewed in the light of recent evidence-based literature. It was also aimed to clarify how these therapeutics play role in the daily practice of a Turkish emergency physicians.

**Key words:** Adenosine; C1 inhibitor concentrate; flurbiprofen; dabigatran; prothrombin complex concentrate; rivaroxaban.

### Giriş

*"It is a wise man's part, rather to avoid sickness, than to wish for medicines."*

*"Bilge kişi, ilaç dileneceğine hastalıktan kaçınandır."*

*Sir Thomas More'nin Ütopya'sından...*

Acil Tıp hekiminin bir günde muayene etmesi gereken hasta, karar vermesi gereken tedavi ve seçmesi gereken ilaç sayısı başka bir dal hekimininkinden kat be kat fazladır. Bu fark, hem acil pratiğinin bir gününde karşılaşılan değişik tanıların sayısının yüksek olmasından, hem de üreticilerin sık görülen hastalıklar için ilaç keşfetme güdülerinin daha kuvvetli olmasından kaynaklanır. Nitekim aylar ayları yıllar yılları izledikçe, tecrübe kazanan bir acil hekimi kendisine sunulan yeni tedavi olanaklarını takip edecek zaman bulamaz, aynı rutinin ve benzer ilaç tercihlerinin dışına çıkamaz hale gelir.

Dünyada sahip olunan bilginin ikiye katlanma süresi giderek o kadar kısalmaktadır ki, gelişmeleri ve yenilikleri gayet yakından takip ettiğini zanneden bir hekim bile aslında muhtemelen giderek geri kalmaktadır. Bu derlemenin amacı da bir acil tıp hekiminin gözü ve görgüsünden yeni yeni hayatımıza giren veya yakında girecek olan bazı tedavi imkânlarını tanımak, tarafsızca incelemek ve olabildiğince özetleyerek sizlere sunmaktır.

### Protrombin kompleksi konsantreleri (PCC)

Dünya’da farklı faktörleri farklı oranlarda içeren farklı karışımlar olarak piyasaya sunulmuş ve Bebulin®, Beriplex®, Co-fact® ve Kaskadil® vb gibi ticari isimlerle ruhsatlandırılmış birçok PCC mevcuttur. Ülkemizde de LFB (*Laboratoire Française Du Fractionnement Et Des Biotechnologies*) lisansörlüğünde ER-KİM ilaç firması tarafından ithal edilen Kaskadil® ve Hollandalı Sanquin firması tarafından üretilerek Centurion Yeni

**Geliş tarihi** (Submitted): 12.12.2011 **Kabul tarihi** (Accepted): 23.12.2011

**İletişim** (Correspondence): Dr. Haldun Akoğlu. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Suzan Yazıcı Acil Tıp Merkezi, Cevizli, İstanbul, Turkey

**e-posta** (e-mail): drhaldun@gmail.com

Şark ilaç firması tarafından ithal edilen Cofact® olmak üzere iki farklı PCC yakın zamanda hastanelerimizde kullanılmaya başlanmıştır.

Ülkemizde 10 ve 20 ml'lik IV enjeksiyon için toz içeren flakonlarda piyasaya sunulmuş olan PCC'lerden Cofact® ve Kaskadil®'in ml başına içerdikleri yaklaşık faktör miktarları sırasıyla şu şekildedir: 14-35 ila 37 IU/ml Faktör II, 7-20 ila 25 IU/ml Faktör VII, 25'er IU/ml Faktör IX ve 14-35 ila 49 IU/ml Faktör X.

Her iki konsantre de hem kalıtsal hastalıklar hem de akut kanamalı bazı durumlarda endike olsalar da ruhsatlandırıldıkları endikasyonlar arasında bazı farklar mevcuttur. Cofact® konjenital faktör II, VII, IX (hemofili B, Christmas Hastalığı) ve X (Stuart-Prower faktörü) eksiklikleri için endikasyon almışken Kaskadil®'in ruhsatında endike olduğu konjenital hastalıklar faktör II ve X eksikliği olarak belirtilmiştir. Her iki konsantrede yer alan faktör miktarları ise birbirine yakındır. Endikasyonda yer almayan eksikliklerde zaten saf bir şekilde bu faktörleri içeren başka ürünler kullanıldığından pratikte bir fark yoktur.

Acil tıp pratiği açısından esas önem arz eden endikasyonları ise K vitamini antagonistlerinin etkisinin hızla geri çevrilmesini gerektiren şiddetli kanamalı acillerdir. Cofact®'in ilgili endikasyon cümlesi "*Mevcut klinik koşullardan ötürü K1 vitamini etkisinin beklenemeyeceği kumarin türevlerinin aşırı dozda kullanılması durumlarında endikedir*" şeklinde iken, Kaskadil®'in endikasyon cümlesi "*Antivitamin K doz aşımı durumunda Vitamin K'ya bağlı faktörlerin ağır düzeyde eksikliğindeki kanama komplikasyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde kullanılır*" şeklinde onaylanmıştır. Her ne kadar oldukça benzer cümleler olsa da kumarin türevi olmayan vitamin K antagonistlerinin doz aşımalarında görülen kanamalarda Cofact® endike değildir. Türkiye'de piyasada bulunmayan fluindione (Previscan®), phenindione (Dindevan®) adlı antikoagülanlar ile rodentisit ve pestisit olarak kullanılan İndandione ve Diphenadione molekülleri vitamin K antagonisti olmalarına rağmen kumarin türevi değildirler. Bu farkın bilimsel bir dayanağı olmadığı gibi pratikte de bir önem arz etmemektedir. Bunlara bağlı toksisitelerde de teorik olarak her iki konsantrenin de fonksiyonel olması beklenir.

Bu komplekslerin içerdiği pıhtılaşma faktörleri karaciğerde K vitamininin etkisi altında sentezlenir. K vitamini antagonistlerinin etki süresi PCC'lerin etki süresinden daha uzun olduğundan tekrarlayan dozlarda kullanım gerektirmektedir. İçerdikleri faktörler değişken olmakla beraber PCC'ler genellikle Faktör VIII içermezler, bu sebeple de hemofili A hastaları üzerinde etkili değildirler.<sup>[1]</sup>

Bu konsantreler insan kanından elde edildiğinden virüsler gibi enfeksiyöz ajanların ve teorik olarak Creutzfeldt-Jacob

(CJD) hastalığı ajanlarının bulaşma riskini taşıyabilirler. Hekim, kullanmadan önce bu ürünlerin riskleri ve yararları hakkında hastaya mutlaka bilgi vermelidir.<sup>[1]</sup>

5 Kasım 2011 tarihinde güncellenen 2010 yılı Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre kombine koagülasyon faktörü/protrombin kompleksi konsantreleri acil durumlarda kumarin türevlerinin uygulanmasından kaynaklanan, aktif kanaması olan hastalarda INR ve PT değerleri aranamaksızın kanama yeri belirtilmek koşulu ile uzman hekimlerce bir günlük dozda reçete edilebilir. İdame tedavi, prospektüsünde belirtilen doz şemasına uygun olarak yalnızca hematoloji uzman hekimlerce yapılabilir. Kumarin türevlerinin uygulanması sırasında aktif kanaması olmayan ancak kanama riski yüksek olan hastalarda ise INR değerine bakılır. INR değeri  $\geq 5$  olan hastalarda hematoloji uzman hekimlerince, hematoloji uzman hekiminin bulunmadığı illerde ise diğer uzman hekimlerce en fazla bir günlük dozda reçete edilebilir. Bu ilacın mor reçeteye yazılması gerekmektedir.<sup>[2]</sup>

Acut kanamalı Vitamin K antagonisti doz aşımalarında TDP ile PCC'leri karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur: Ogawa ve ark. 2011 Kasım ayında yayınladıkları deneysel bir makalede 3 ve 4 faktörlü PCC'ler birçok bakımdan TDP'ye üstün bulunmuştur.<sup>[3]</sup> Barillari ve ark. ise 2011 Eylül ayında yayınladıkları ve TDP ile 3 faktörlü PCC'leri klinik etkinlik açısından karşılaştıran 46 hastalık bir çalışmada herhangi bir etkinlik farkı gözlememişlerdir.<sup>[4]</sup>

Etkinlik açısından nispeten bir ortak görüş mevcut olsa da esas tartışma yan etki profiline negatif bir etki yapıp yapımadığı konusu üzerinedir. Ürünlerin ruhsatlarında da belirtildiği üzere bu konsantreler yaygın damar içi pıhtılaşma, tromboembolik komplikasyonlar ve miyokard enfarktüsü ile ilişkili bulunmuşlardır.<sup>[1]</sup> Majeed ve ark. 160 hastada tromboemboli riskini değerlendirdiği çalışmalarında bu yan etki 6 (%3.8) hastada (%95 GA %1.4-8) görülmüş olup 3 inme, 1 akut miyokard enfarktüsü, 1 dalak enfarkti ve 1 derin ven trombozu gözlenmiştir.<sup>[5]</sup> Dentali tarafından yapılan, 27 çalışma ve 1032 hastayı kapsayan meta analizde 4 faktörlü PCC'lerin tromboembolik olay insidansı %1.8 (%95 GA %1-3), 3 faktörlü PCC'lerin %0.7 (%95 GA %0-2.4) olarak belirlenmiş olup düşük ama belirgin bir tromboemboli riski varlığına işaret edilmiştir.<sup>[6]</sup> Editöryal bir yazı ile konuyu inceleyen Streiff, PCC'lerin nispeten güvenli olduklarını ancak tam olarak risksiz de olmadıklarını belirterek bu konsantrelerin K vitamini antagonisti kullanımına bağlı yüksek INR değeri olan her hastaya uygulanmasından kaçınılmasını ve sadece acil cerrahi gerektiren, şiddetli, hayatı tehdit edici kanama hastalarıyla sınırlandırılmasını önermektedir.<sup>[7]</sup>

Etkinlik ve yan etki insidansı açısından içerdikleri faktör sayısının önemli olup olmadığı hala bilinmemektedir. Ayrıca bu ürünlerin farklı hastalardaki kullanımları esnasındaki uygu-

lanması gereken en uygun dozları belirleyen klinik çalışmalar da henüz mevcut değildir. Gelecekte yapılacak klinik çalışmalar ile farklı risk gruplarındaki hastalarda, K vitamini antagonistlerinin etkilerinin geri döndürülmesinde kullanılabilecek en uygun tedavi yöntemleri belirlenebilecektir.

### Adenozin

Abfen ilaç firması tarafından 27.01.2009 tarihinde ilk kez ruhsatlandırılan ve ithal edilen Adenozin eski bir ilaç olmasına rağmen, ruhsatlandırılmadığı dönemlerde yurtdışından resmi olmadan getirtilip, kullanıldığı bilinmektedir.

Adenozin, ATP'nin yıkım ürünü olan bir endojen nükleoziddir. Her ikisinin hem insanlar hem de hayvanlar üzerinde negatif inotropik, dromotropik ve kronotropik etkileri vardır.<sup>[8]</sup> Deneysel çalışmalarda sinüs nodu ve purkinje liflerinin otomatisitesini azalttığı gösterilmiştir.<sup>[9]</sup> Adenozin ve ATP AV nod içindeki reentran atriyal taşikardi kısır döngüsünü kırarak geçici AV blok oluşturur.<sup>[10]</sup> Wolf-Parkinson-White (WPW) hastalarında yer alan aksesuar yolak içinde bulunan anterograd ileti üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Sinüs ve AV nodları ise ilacın fizyolojik dozlarına çok hassas olup AV nodu tutan akut paroksizmal supraventriküler taşikardi (PSVT) ataklarının sonlandırılmasında son derece etkilidir.<sup>[11]</sup> Hızlı IV bolus olarak uygulandığında kardiyak iletiyi yavaşlatırken sürekli infüzyon şeklinde verildiğinde güçlü bir vazodilatör etki göstererek talyum-201 miyokard perfüzyon sintigrafisinin yapılmasına yardımcı olur. İntravenöz enjeksiyon yapıldığında AV iletim üzerindeki etkinin süresi son derece kısadır (yaklaşık 30 sn).

FDA tarafından hem kardiyak talyum sintigrafisi esnasında hem de erişkin ve çocukların PSVT ataklarının sonlandırılmasında (Erişkinde Sınıf I, çocukta Sınıf IIa) kullanılmak üzere endikasyonu onaylanmıştır. Ancak bunların dışında AV blok sebepli senkop tanısının konulmasından, stres ekokardiyografiye, pulmoner hipertansiyondan stres pozitron emisyon tomografisi uygulamasına kadar çok farklı kullanım alanları bulmuştur.

Türkiye'de onaylı ve Acil Tıp pratiği açısından önemli endikasyonu AV düğümü kapsayan PSVT ataklarının sonlandırılmasıdır.<sup>[12]</sup> Ürünün ülkemizde onaylı ruhsatında ve kısa ürün bilgisinde uygulama şekli ve dozu ise şu şekilde belirtilmiştir:<sup>[12]</sup> "PSVT tedavisinde yetişkinlerde başlangıçta 1-2 saniyede 5 mg şeklinde verilen hızlı bir intravenöz enjeksiyonun ardından fizyolojik tuzlu su hızla verilir (yaklaşık 5 ml). Gerek duyulursa 1-2 dakika sonra (ardından tuzlu su verilerek) 10 mg daha verilebilir. İstenen sonuç hala alınamamışsa, AV blok sağlanana kadar doz bir kez daha artırılabilir. Tedavi 1-2 dakikalık aralıklarla iki kez tekrarlanabilir. Genellikle 15 mg'ın üzerindeki dozlara gerek kalmaz."<sup>[12]</sup> Amerikan Kalp Birliği (AHA) 2010 yılında yayınlanan en güncel Erişkin İleri Kardiyak Yaşam Desteği (ACLS) Ki-

lavuzunda ise ilk doz 6 mg, ardışık doz ise 12 mg olarak belirtilmiştir. Aynı kılavuzda Adenozin, stabil, ayırt edilemeyen, monomorfik, geniş kompleksli taşikardilerin ilk yönetiminde güvenli ve etkili olması muhtemel bir tedavi olarak da önerilmektedir.<sup>[13]</sup> İlacın onaylı endikasyonu yukarıdaki yeni öneri doğrultusunda kullanıma da izin vermektedir.

5 Kasım 2011 tarihli SUT'ye göre Adenozinin 2 ml'lik ampullerden 10 mg içeren formu, yalnızca, PSVT tanısı konulmuş; WPW sendromlu veya hipotansif seyri olan veya gebe veya çocuk hastalarda; kardiyojoloji veya acil hekimlerince bu durumun reçete veya tabelada belirtilmesi koşulu ile kullanılabilir olup sadece yatan hastalarda geri ödenmektedir.<sup>[2]</sup> İlacın flakon formları ise sadece test amaçlı kullanımda geri ödenmektedir. Kontraendikasyonları arasında kalıcı kalp pili olmayan hastalarda 2.-3. derecede AV blok ya da sinüs nod hastalığı, şiddetli hipotansiyon, stabil olmayan anjina pektoris, dekompanse kalp yetmezliği yer alır. Atriyal flutter/fibrilasyonu ve aksesuar baypas yolu olan hastalarda normal olmayan yoldan artmış iletim gelişebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda adenozin, bronkospazmı şiddetlendirebilir ya da alevlendirebilir.

ATP, adenozinden çok daha yaygın şekilde araştırılmış bir molekül olup yan etkisi daha fazladır. İndirek karşılaştırılabilir çalışmalarla etkilerinin birbirine denk olduğu gösterilmiştir. Adenozin, ayrıca en az verapamil kadar etkili görünmektedir. Adenozin ile ritim dönüşüm oranı %90'ın üzerindeyken verapamil ile %73 ila %95 arasında olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Retrospektif kontrollü olmayan bir çalışmaya göre SVT sonlandırılmasında her iki ajan denk etkinliğe sahip olmakla beraber adenozin ile daha fazla rekürrens gözlenmiştir.<sup>[14]</sup> Adenozinin etki başlangıcı süresi verapamilden daha kısa olup hipotansiyon ya da kalp yetmezliği olanlarda veya önce beta blokör denenmiş ama etki etmemiş hastalarda adenozinin daha faydalı ve daha az zararlı olduğu gösterilmiştir.<sup>[15]</sup> 2011 yılında European Journal of Emergency Medicine'de (EJEM) yayınlanan ve 8 çalışmanın verilerini birleştiren bir meta-analize göre, Adenozinin PSVT'leri başarılı şekilde sinüs ritmine dönüştürme şansı verapamilden 1.27 kat (%95 GA 0.63-2.57) daha fazla olarak bulunmuştur, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.<sup>[16]</sup> Minör istenmeyen olay insidansı adenozin ile daha fazlayken (Adenozin ile %16.7 ile %76 arasında, Verapamil ile %0 ile %9.9 arasında), hipotansiyon oranı adenozin ile (%0.6; %95 GA: %0.1-2.4) verapamilden (%3.7; %95 GA %1.9-6.9) daha düşüktür. Kalsiyum kanal blokörlerinin yavaş infüzyon şeklinde uygulanmasıyla görülen hipotansiyon oranının azaltılabildiği de ispatlanmıştır.<sup>[17]</sup> Etkinlikleri denk olarak ispatlanmış bu iki ajan arasında tercih yaparken her hastanın durumunu ayrı ayrı göz önüne alarak o hasta için en uygun ajan tercih edilmelidir.<sup>[16]</sup>

### Flurbiprofen %0.25 oral sprey (Majezik sprey®)

Flurbiprofen uzun süredir ülkemizde kullanılan bir molekül olsa da oral sprey formu ilk defa bu sene Nisan ayında ruhsat almıştır. Orijinal molekülü bulan firmanın artık pazarlamasına devam etmediği bu molekülün ülkemizde jenerik olarak pazarlanan birçok markası mevcuttur.

Tüm NSAİ'ler gibi Flurbiprofen'in de oral tabletlerinin prospektüsüne "siyah kutu" konulmasını sağlayacak kadar ciddi bazı yan etkileri mevcut olup bunlar FDA tarafından "kardiyovasküler trombotik olay, AMI ve İnme riskini arttırabilmesi" olarak belirtilmiştir. Bu nedenle FDA tarafından, "kullanılacaksa yan etkileri sebebiyle fayda zarar hesabının iyi şekilde yapılması ve mümkünse başka tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi uygun olur" şeklinde bir not eklenmiştir.<sup>[18]</sup> Böbrek ve karaciğer yetmezliği hastalarında ya da geriyatrik hasta popülasyonunda kullanımından mümkünse kaçınılması gerektiği bildirilmiştir. Kardiyovasküler hastalık ya da risk faktörleri olanlarda riskin daha yüksek olabileceği belirtilmiş olup, koroner arter baypas greftlemesi için perioperatif ağrı tedavisinde kontraendikedir. Aynı şekilde GİS kanama riskini de belirgin derecede arttırmakta olduğu ifade edilmiştir.

NSAİ grubunun eski bir üyesi olan flurbiprofenin pastil formu daha önceden İngiltere'de satılmış ancak ABD'de boğaz ağrısı endikasyonunda ruhsat alamamıştır. Bunun sebebi 2000 ve 2002 yıllarında yapılan 2 çalışmayla yan etki profilinde belirgin bir artış olmaksızın plasebodan daha etkili olduğu gösterilirken aslında karşılaştırmalı bir çalışmasının yapılmamış olmasıydı.<sup>[19,20]</sup> 2005 yılında Rusya'da yapılan 60 hastalık bir çalışmayla flurbiprofen ve parasetamolün pastil formları karşılaştırılmış olsa da bu çalışmanın güvenilirlik ve randomizasyon sorunları mevcuttur.<sup>[21]</sup> BestBets ya da Cochrane kütüphanesinde 2011 Aralık ayına kadar bu molekülün herhangi bir formunu içeren bir meta-analiz ya da sistematik derleme yayınlanmamıştır. 2007 yılında Prescrire International dergisinde yayınlanan bir editöryal yazıda boğaz ağrısı için flurbiprofen pastil kullanmanın "negatif bir risk-fayda dengesine" sahip olduğu bildirilerek kullanımından kaçınılması önerilmiştir.<sup>[22]</sup> Öksürük için balın, grip için de çinko preparatlarının antibiyotiklerden daha faydalı olduğunun Cochrane meta-analizleriyle kanıtlanması gibi boğaz ağrısı tedavisi için de destek tedavilerinin daha etkili çıkması hiç de uzak bir ihtimal değildir.

Bu molekülün sprey formu ile boğaz ağrısına yönelik olarak yapılmış ve PubMed tarafından endekslenen dergilerde yayınlanmış bir makale yoktur. Ancak bukkal yamalar, nano-emülsifiye partiküller ya da katı, kendi kendine emülsifiye olan ilaç taşıma sistemleri (SNEDDS) gibi farklı ilaç sunum yöntemlerinin araştırılmasında flurbiprofen sıklıkla kullanılan ve incelenen moleküllerden biridir.

Şu haliyle flurbiprofen sprey formunu boğaz ağrısı için kullanmayı önermek için herhangi bir kanıt var gibi görünmese de fayda-zarar oranını her hekim hastası için değerlendirip ona sunarak hastanın kararına saygı duymalıdır.

### Rivaroxaban (Direk Faktör Xa inhibitörü) Xarelto®

Bayer Healthcare'in Almanya Wuppertal laboratuvarlarında bulunan, Bayer HealthCare ile Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C tarafından geliştirilen Rivaroxaban Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından 3 Haziran 2011 tarihinde ruhsatlandırılıp, Ekim ayında da satışa sunulmuştur.

FDA tarafından 80'den fazla ülkeden sonra 2011 Nisan ayında onaylanan Rivaroxabanın yurtdışında iki, ülkemizde ise tek endikasyonu bulunmaktadır. Yurtdışında nonvalvüler AF'de inme profilaksisi endikasyonu da verilen molekülün ülkemizdeki endikasyonu alt ekstremitte majör ortopedik ameliyatını geçiren hastalarda, venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesi olarak onaylanmıştır.<sup>[23]</sup>

Kalça protez cerrahisini takiben 5 hafta ve diz protez cerrahisini takiben 2 hafta boyunca, günde tek doz 10 mg'lık tablet şeklinde kullanılabilir olan Rivaroxaban, hızlı etki gösteren, yüksek biyoyararlanımı ve öngörülebilir doz tepkisi olan, pıhtılaşma takibi gerektirmeyen, gıda ve ilaç etkileşim potansiyeli düşük olan bir ilaç olma özelliği taşımaktadır.<sup>[23]</sup>

Rivaroxabanın endikasyon çalışmalarından olan ROCKET AF çalışması (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation study*) ile inme ya da sistemik emboliyi engelleme açısından bu molekülün warfarinden daha kötü olmadığı (non-inferiority çalışması) bildirilmiştir.<sup>[24]</sup> Bunun yanı sıra aynı makalede Rivaroxabanın güvenlik açısından warfarine üstün olduğu da iddia edilmişti. Ancak bu iddiayı destekleyen veriler hastaların randomize edildikleri gruba göre değil, aldıkları tedavilere göre sınıflandırılarak karşılaştırıldığı "tedavi edildiği şekliyle" analizinin sonuçlarına dayandırılmıştı (*as-treated* analizi). Klinik araştırmaların tarafsız ve yansız bir biçimde bildirilmesi için standartları koyan CONSORT bildirgesine göre (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) bu tip "üstünlük" (*superiority*) iddiasında bulunabilmek için "tedavi edildiği şekliyle" analizi değil, hastaların aldıkları ilaç yerine randomize edildikleri gruba göre sınıflandırılarak karşılaştırıldığı "randomize edildiği şekliyle" analizi (*intent-to-treat* analizi) yapılmalıdır. New England Journal of Medicine dergisinin 15 Aralık 2011 tarihli sayısında yayınlanan bir mektupta Dr.Niessner "tedavi edildiği şekliyle" analizi sonuçlarıyla Rivaroxabanın warfarinden daha güvenli olduğunu iddia etmenin taraflı ve yanlış bir yaklaşım olduğunu belirtmiştir.<sup>[25]</sup> Dr. Rose, aynı sayıda yayınlanan bir başka mektup ile ROCKET AF çalışmasında Rivaroxa-

banın, warfarin ile yapılan standart bakımdan daha kötü bir bakım ile karşılaştırılarak üstün olduğu konusunda bias yaratıldığını iddia etmiştir.<sup>[26]</sup> Bu iddiasını desteklemek için de warfarin tedavisi esnasında INR değerinin "terapötik aralıkta olduğu süre" (*time in the therapeutic range* [TTR]) hedefinin en az %70 olduğunu, ancak ROCKET AF çalışmasında warfarin alan hastaların INR'sinin toplam tedavi süresinin sadece %55'inde hedeflenen aralıkta tutulabildiğini (TTR=%55) belirtmiştir. Dabigatranla yapılan RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy study*)<sup>[27]</sup> çalışmasında kontrol grubunun TTR'sinin %68 olduğunu ekleyen Dr. Rose yeni ve pahalı bir ilaca geçmektense hastaların TTR değerlerini yükseltmenin daha faydalı olacağını öngörmektedir. Aynı sayıda yayınlanan son mektubun yazarları Dr. Rosenshtein ve Dr. Parra'ya göre de kontrol grubunda TTR değerleri yükseldikçe aradaki fark kapanmakta ve Rivaroxabanın warfarinden daha kötü olmadığı iddiası geçerliliğini yitirmektedir.<sup>[28]</sup> ROCKET AF çalışmasının yazarları ise bu iddiaların gereklerle örtüşmediğini belirtmişlerdir.<sup>[29]</sup>

ABD'de Kasım 2011'de onaylanan Rivaroxaban prospektüsünde iki tane "siyah kutu" uyarısı yer almaktadır.<sup>[1]</sup> Valvüler olmayan atriyal fibrilasyon hastalarında Rivaroxaban kullanımının kesilmesinin inme riskini arttırabileceği, böyle durumlarda başka antikoagülanla devam edilmesi ve<sup>[2]</sup> nöraksiyel anestezi ya da spinal ponksiyon yapılan hastalarda spinal/epidural hematoma gelişebileceği ve uzun süreli hatta kalıcı paralizilere yol açabileceği. Bu siyah kutu uyarıları her ne kadar warfarin, enoksaparin ve diğer DMAH'lar için de uygulanıyor olsa da yine de dikkat edilmesi gereken önemli komplikasyonlardır.

Her ne kadar AF endikasyonunda Acil Tıp açısından çok daha geniş bir kullanım alanı olsa da, şu anda onaylanmış endikasyonu dâhilinde kullanılırken gelişebilecek toksisitesi ve kanama yan etkisi sebebiyle daha sıklıkla karşılaşıcağımız bir ajan olma özelliğini taşımaktadır.

Bu hastaların rutin kontrolleri esnasında sıklıkla tespit edilebilecek GGT artışı, transaminazlarda yükselme ve bulantı beklenen yan etkilerdendir. Uygulama yerinde ateş ve periferik ödem sıklıkla görülebileceğinden bu şikâyetlerle başvuran hastaların yatırılması yeterlidir. Daha nadir olarak diğer kolestatik enzimler, LDH, hatta bilirübinlerde yükselme gözlelenebilir.<sup>[23]</sup>

Aşırı doz alımında diğer faktör Xa inhibitörleri gibi özgül bir antidotu yoktur. Ancak 8 saate kadar yapılan aktif kömür uygulamasının emilimi azalttığı belirlenmiştir. Diyalize edilebilir bir molekül değildir. Protamin sülfat ve K vitamininin Rivaroxabanın antikoagülan aktivitesini etkilemesi beklenmektedir. Bu molekülü alan bireylerde sistemik hemostatikler (ör. desmopressin, aprotinin, traneksamik asit, aminokaproik asit) ile deneyim ya da yararlarına ilişkin bilimsel rasyo-

nel de bulunmamaktadır. Ciddi kanama durumunda aktif ve protrombin kompleks konsantrelerinin kullanımı bilimsel olarak endikedir.<sup>[23]</sup> ROCKET AF çalışmasında travmaya sekonder akut kanamalı bir hastası olan Dr. Pearson, hekimlerin, bu yeni ajanların faydalarının yanı sıra yarattıkları risklerinin de farkında olması gerektiğini belirterek faktör Xa ve direkt trombin inhibitörlerinin antidotu olmadığını hatırlatmıştır.<sup>[30]</sup> Protrombin kompleks konsantrelerinin ülkemizde onaylı endikasyonları arasında faktör Xa inhibitörlerine bağlı kanamalı toksisite durumları yer almamakta olup bu ilaçların kullanımı yaygınlaşmadan önce yasal düzenlemenin ivelikle yapılması gerekmektedir.

### **Dabigatran (Direkt trombin inhibitörü) Pradaxa®**

Boehringer Ingelheim tarafından geliştirilen ve Türkiye'de Rivaroxaban ile aynı endikasyonda 14 Mart 2011 tarihinde ruhsatlandırılan molekül<sup>[31]</sup> benzer yan etki profiline sahip olmasına karşın yurtdışında "siyah kutu" uyarısı taşımamaktadır.<sup>[31]</sup> Ancak yurtdışında Rivaroxabanın ruhsatında siyah kutu içerisinde yer alan uyarılar, Türkiye'de dabigatranın kontraendikasyonları içerisinde alınmış ve aynen mevcuttur.

Rivaroxaban gibi AF endikasyonu Türkiye'de bulunmayan molekülü bu endikasyonda kullanan 50 kişide aşırı kanamaya bağlı ölüm görüldüğü iddialarına yanıt olarak üretici firma "RE-LY" çalışmasında warfarin ve Dabigatran kollarında kanama istenmeyen olay oranının denk çıkmasını göstermiştir. Aralık 2011'de FDA tarafından yapılan bir açıklamayla bu yanıt desteklenerek, "Dabigatranın önerilen şekilde kullanıldığı zaman sağlık açısından önemli faydaları bulunduğu" ve "reçete eden hekimlerin prospektüste belirtilen önerileri izlemeleri" uyarıları yapılmıştır.<sup>[32]</sup>

Bu uyarılardan en önemlisi böbrek ve karaciğer yetmezliği hastalarında kullanımına ilişkindir. Mart 2011'de AHA tarafından sırf bu molekül için güncellenen AF Kılavuzunda, karaciğer yetmezliği hastalarında ve kreatinin klerensi (KrKl) <15 ml/dk olanlarda kullanılmaması gerektiği net bir şekilde belirtilerek sınıf 1 değerlilikle AF hastalarında önerilmiştir.<sup>[33]</sup> Türkiye'deki ruhsatında KrKl <30 ml/dk olan hastalarda kullanılmaması gerektiği belirtilmiş ve kontraendikasyonlar arasına alınmıştır.<sup>[31]</sup> Orta dereceli böbrek yetmezliğinde de (KrKl 30-50 ml/dk) doz azaltımına gidilmesi önerilmektedir. Dabigatranın Rivaroxabandan bir farkı da diyalize edilebilir bir molekül olmasıdır.

Dabigatran karaciğer yetmezliği hastalarında da kullanılmalıdır. Dabigatranın etkinliği ya da toksisitesi tam olarak olmasa da aPTT değerleriyle izlenebilir ve 80 üzeri değerler yüksek kanama riski anlamını taşımaktadır.

Acil tıp pratiğinde sıklıkla karşılaşma ihtimalimiz olan kanama komplikasyonu durumunda aktive protrombin komp-

leks konsantrelerinin kullanımı, ya da rekombinan faktör VIIa ya da II, IX ve X konsantrelerinin kullanımı düşünülebilir. Ancak yukarıda da bahsedilen rekombinan faktör konsantrelerinin ülkemizdeki ruhsatlı endikasyonlarında yer alan "kumarin türevleri" ibaresi ne Dabigatran ne de Rivaroxaban toksisitesini içermemektedir. İlgili SUT maddesinde de aynı ibare yer almakta olduğundan bu molekülleri kullanan hastalarda gelişecek ve önümüzdeki günlerde giderek daha fazla karşılaşmaya başlayacağımız komplikasyon kanamalarında taze donmuş plazma uygulaması dışında seçeneğimiz yoktur. Bu konsantrelerin Dabigatranın antikoagülan etkisinin tersine çevrilmesindeki rolünü destekleyen bazı deneysel veriler bulunmaktadır, ancak klinik ortamlardaki yararları henüz sistematik bir şekilde ortaya konulmamıştır. Bu konudaki açığı kapatmak için hem çalışmalara hem de yasal düzenlemelere ihtiyaç vardır.

### **C1-esteraz inhibitörü konsantresi – Cetor®**

Centurion Pharma tarafından Türkiye'de pazarlaması yapılan Cetor® kâr amacı gütmeyen bir toplum örgütü olan Sanguin Kan Vakfı tarafından ilk kez 1972 yılında üretilerek piyasaya sürülmüştür. Kalıtsal ve edinilmiş C1 esteraz inhibitör eksikliğinin akut ve profilaktik tedavisinde endike olan konsantrenin 4. jenerasyon geliştirilmiş formülü kullanılmaktadır. C1 esteraz eksikliğine bağlı anjiyoödem tablolarının kalıtsal formlarında veya SLE ya da malignite gibi sebeplere sekonder gelişen edinsel formlarda akut atakların tedavisinde ya da profilaksisinde endikedir.<sup>[34]</sup>

5 Kasım 2011 tarihinde güncellenen 2010 yılı Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre C1-esteraz inhibitörü; yalnızca akut tedavide, üniversite veya eğitim araştırma hastanelerinde düzenlenecek, en az bir immünoloji ve alerji hastalıkları uzmanının yer aldığı 1 yıl süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak, tüm uzman hekimlerce reçetelenir. Raporda; C1 inhibitör düzeyinin düşük olduğu (değer olarak) veya C1 inhibitör düzeyinin normal/yüksek olduğu durumlarda ise inhibitör fonksiyonunun düşük olduğu (değer olarak) belirtilir (hasta adına düzenlenecek her reçete/tabelada akut tedavi olduğu belirtilecektir). Sadece yatan hastalarda geri ödenmektedir.<sup>[2]</sup>

2008 yılının sonlarına kadar genel olarak antifibrinolitik ajanlar ve atenüe androjenlerle sınırlı olan herediter anjiyoödem tedavisi, bu ajanlarla her ne kadar yanıt alınsa da belirgin doz ile ilişkili istenmeyen olaylar sebebiyle yarıda kesilmekteydi.<sup>[35]</sup> Şu haliyle, C1 esteraz inhibitörü konsantreleri sayesinde bu hastalığın tedavisinde yeni bir çağın başladığını söylemek hiç de yanlış olmaz.

Faktör konsantrelerinde olduğu gibi kan ürünlerinden elde edilen her ilacın ortak problemi olan viral hastalık bulaş riski bu konsantrede de mevcuttur. Bunu azaltmak için Vakıf, Hollanda Kızılhaç Kan Transfüzyon Konseyi kurallarına uy-

gun şekilde gönüllü donörlerden alınarak oluşturulan plazma havuzlarından üretim yapmaktadır. Tüm viral taramaların yapılması ve pencere dönemi boyunca örneğin bekletilmesi gibi ikincil işlemlerle bulaş olasılığını en aza indirmeye çalışmaktadırlar. Ancak bu yöntemler parvovirüs b19 gibi zarfsız virüsler üzerinde işe yaramamaktadır.<sup>[34]</sup>

Çözücü ile çözüldükten sonra her ml'si 100 IU C1 esteraz inhibitörü içerir. C1 esteraz inhibitörü proteininin 1 IU'si 1 ml normal taze plazmada bulunan miktara eşittir. Prospektüse göre akut tedavide 1000 IU IV uygulama önerilmektedir.<sup>[34]</sup>

Plasebo kontrollü, çok-merkezli, ileri yönelik IMPACT-1 çalışmasında akut abdominal ve fasiyal herediter anjiyoödem tedavisinde doz belirleme ve etki araştırması yapılarak 20 IU/kg dozun uygun olduğu 2007 yılında belirlenmiştir. 1085 herediter anjiyoödem atağında C1 esteraz inhibitör konsantresinin etkinliğini inceleyen ve IMPACT-1 çalışmasının açık etiketli devam çalışması olan IMPACT-2 çalışmasında ise uzun süreli tedavinin vücudun herhangi bir yerindeki herediter anjiyoödem tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği izlenmiştir. Ortanca takip süresinin 24 ay olduğu bu ikinci çalışmaya göre belirtilerin azalması için geçen ortanca süre 0.46 saat, tamamen geçmesi için geçen ortanca süre ise 15.5 saat olarak belirlenmiştir. Herhangi bir önemli istenmeyen etki ile karşılaşılma ve hiçbir hastada sonraki kullanımları engelleyecek bir antikor gelişimi belirlenmemiştir.<sup>[36]</sup> Tek seferde 20 IU/kg doz uygulamasının hem etkili hem de güvenli olduğu kanıtlanmıştır.

C1 esteraz inhibitörü konsantresinin Türkiye'de onaylı tek endikasyonu anjiyoödem olsa da çok farklı hastalıklarda kullanımı söz konusudur. C1 esteraz inhibitör proteini endojen bir akut faz reaktanı olduğundan dışarıdan verilen konsantrenin SIRS ve sepsis hastalarının sağkalımlarına nasıl bir etkisi olduğu da incelenmiştir. Altmış bir sepsis hastasında yapılan bu çalışma sonucunda SIRS ve sepsis nedeniyle fonksiyonel C1 esteraz eksikliği gelişmiş hastalarda sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir.<sup>[37]</sup> Aynı etkinin travmaya sekonder sistemik enflamatuvar yanıtın baskılanmasında da etkili olup olmadığını inceleyen CAESAR çalışmasından da faydalı olduğunu gösteren veriler elde edilmiştir.<sup>[38]</sup>

## **Sonuç**

Rivaroxaban ve Dabigatran ile yapılan çalışmaların daha da derinleştirilmesi ve yan etkilerinin iyice incelenmesi gerekmektedir. Etkinlik ya da warfarine denklikleri konusu halen tartışmalı olan bu ajanların yan etkilerinin yönetiminde Acil Tıp hekimleri olarak birebir görev almamız gerekeceğinden hazırlıklı olmamız ve alışık olduğumuz tedavilerin dışına çıkmamız gerekebileceğini unutmamalıyız. Bu açıdan aktive faktör VIIa konsantreleri ve protrombin kompleks konsantrelerinin kullanımı ve özellikleri yönünde bilgimizi ve pratiği-

mizi arttırmaya ihtiyacımız vardır. Bu derlemede tartışılmak istenen bir diğer nokta ise bildiğimiz moleküllerin yeni formlarının her zaman çalışmaları yapılan asıl formları kadar etkili olmayabileceğinin ayırında olmamız gerekliliğidir. Her yeni ilaç uygulama yolu biyoyararlanım çalışmaları kadar mutlaka klinik çalışmalarla da test edilmelidir.

### Çıkar Çatışması

Yazar çıkar çatışması olmadığını bildirmiştir.

### Kaynaklar

- COFACT 500 IU/20 mL IV Enjeksiyon İçin Toz İçeren Flakon Kısa Ürün Bilgileri, Centurion Pharma İlaç ve San.Tic. Ltd. Şti., (Ruhsat Tarihi: 14.08.2009 KÜB Tarihi: 31.01.2011).
- 05.11.2011 Değişiklik Tebliği İşlenmiş Güncel 2010 Yılı SUT. T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu; 2011 [cited 2011 15.12.2011]; Available from: <http://www.sgk.gov.tr>.
- Ogawa S, Szlam F, Ohnishi T, Molinaro RJ, Hosokawa K, Tanaka KA. A comparative study of prothrombin complex concentrates and fresh-frozen plasma for warfarin reversal under static and flow conditions. *Thromb Haemost* 2011;106:1215-23.
- Barillari G, Pasca S, Barillari A. Emergency reversal of anticoagulation: from theory to real use of prothrombin complex concentrates. A retrospective Italian experience. *Blood Transfus* 2011;1-8. doi: 10.2450/2011.0030-11.
- Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, Holmström M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res* 2011 Jul 30.
- Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, Crowther M, Garcia D, Hylek E, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011;106:429-38.
- Streiff MB. Prothrombin complex concentrates for reversal of vitamin K antagonists: assessing the risks. *Thromb Haemost* 2011;106:389-90.
- Belardinelli L, Belloni FL, Rubio R, Berne RM. Atrioventricular conduction disturbances during hypoxia. Possible role of adenosine in rabbit and guinea pig heart. *Circ Res* 1980;47:684-91.
- diMarco JP, Sellers TD, Lerman BB, Greenberg ML, Berne RM, Belardinelli L. Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:417-25.
- Adenosine revisited. [Editorial] *Lancet* 1985;2(8461):927-8.
- DiMarco JP, Sellers TD, Berne RM, West GA, Belardinelli L. Adenosine: electrophysiologic effects and therapeutic use for terminating paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1983;68:1254-63.
- ADENOSIN - L.M. 5 mg/ml I.V. Enjeksiyon/İnfüzyon için çözelti içeren flakon - 10 ml Kısa Ürün Bilgisi. 2011 [cited 2011 14.12.2011]; Available from: <http://www.ieg.gov.tr/Folders/KubKT/> (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/63vjBCg5f>).
- Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:729-67.
- Rankin AC, Rae AP, Oldroyd KG, Cobbe SM. Verapamil or adenosine for the immediate treatment of supraventricular tachycardia. *Q J Med* 1990;74:203-8.
- Belhassen B, Viskin S. What is the drug of choice for the acute termination of paroxysmal supraventricular tachycardia: verapamil, adenosine triphosphate, or adenosine? *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:1735-41.
- Delaney B, Loy J, Kelly AM. The relative efficacy of adenosine versus verapamil for the treatment of stable paroxysmal supraventricular tachycardia in adults: a meta-analysis. *Eur J Emerg Med* 2011;18:148-52.
- Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, Chan YH. Slow infusion of calcium channel blockers compared with intravenous adenosine in the emergency treatment of supraventricular tachycardia. *Resuscitation* 2009;80:523-8.
- Supplemental Labeling Request - CBE. Food and Drug Administration. Rockville, MD, U.S.A. 2005 [cited 2005 July 25]; Available from: <http://www.fda.gov/>.
- Watson N, Nimmo WS, Christian J, Charlesworth A, Speight J, Miller K. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 2000;54:490-6.
- Blagden M, Christian J, Miller K, Charlesworth A. Multidose flurbiprofen 8.75 mg lozenges in the treatment of sore throat: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres. *Int J Clin Pract* 2002;56:95-100.
- Sedinkin AA, Balandin AV, Dimova AD. Results of an open prospective controlled randomized comparative trial of flurbiprofen and paracetamol efficacy and tolerance in patients with throat pain. *Ter Arkh* 2005;77:74-6. [Abstract]
- Flurbiprofen: new indication. Lozenges: NSAIDs are not to be taken like sweets! *Prescrire Int* 2007;16(87):13.
- XARELTO® 10 mg Film kaplı tablet Kısa Ürün Bilgisi. Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. Ruhsat Tarihi: 03.06.2011 KÜB Tarihi: 03.06.2011.
- ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159:340-347.e1.
- Niessner A. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2333; author reply 2335.
- Rose A. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2333-4; author reply 2335.
- Meinertz T, Nitschmann S. [Warfarin or dabigatran in patients with atrial fibrillation. RE-LY study (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy)]. *Internist (Berl)* 2011;52:462-3, 465.
- Rosenstein R, Parra D. Rivaroxaban versus warfarin in nonval-

- vular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2334; author reply 2335.
29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
  30. Pearson S, Troughton R, Richards AM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2334-5; author reply 2335.
  31. PRADAXA® 75 mg sert kapsül. Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş. Ruhsat Tarihi: 14.03 2011 KÜB Tarihi: 13.05.2011 Available from: <http://www.iegm.gov.tr/Folders/KubKT/>.
  32. Kaiser C. Pradaxa Benefit Outweighs Bleeding Risk, FDA Says. Dec 7, 2011; Available from: <http://abcnews.go.com/Health/HeartDiseaseNews/pradaxa-benefit-outweighs-bleeding-risk-fda/story?id=15106519#.TuUOJdXiVHQ>.
  33. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123:1144-50.
  34. CETOR IV Enjensiyon İçin Toz İçeren Flakon 5 ml (500 IU). Centurion Pharma İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd Şti. Ruhsat Tarihi: 17.08.2009.
  35. Tourangeau LM, Zuraw BL. The new era of C1-esterase inhibitor deficiency therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:345-51.
  36. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* 2011;66:1604-11. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x.
  37. Igonin AA, Protsenko DN, Galstyan GM, Vlasenko AV, Khachatryan NN, Nekhaev IV, et al. C1-esterase inhibitor infusion increases survival rates for patients with sepsis. *Crit Care Med* 2011 Nov 10.
  38. Heeres M, Visser T, van Wessem KJ, Koenderman AH, Strengers PF, Koenderman L, et al. The effect of C1-esterase inhibitor on systemic inflammation in trauma patients with a femur fracture - The CAESAR study: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2011;12:223.