

Uluslararası Katılımlı

AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

25-28 MART 2026

Sueno Deluxe Hotel, Belek/Antalya

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...



Antikoagülanlar ve Yeni Nesil Ajanlar: Kanıttan Kliniğe

Prof. Dr. Nagihan DURMUŞ KOÇAK

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank EAH, İstanbul



Antikoagölan tedavi

Antikoagölasyon akut VTE'de tedavinin temelini oluřturur.

PE tedavisindeki rolü 1960 yılında yapılan küçük bir randomize çalışma ile belirlenmiştir.

Ardından çok sayıda gözlemsel çalışma ile antikoagölasyon uygulanmadığında artmış mortalite oranları gösterilmiş.

1. Başlangıç tedavisi: İlk hafta / haftalar
2. Primer tedavi: 3-6 ay
3. Sekonder korunma: 3-6 aydan sonrası

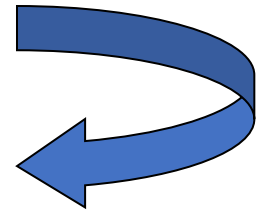
Antikoagölan tedavi

Yeni trombus oluřununun ve mevcut trombusün büyümesinin engellenmesi.

Direk antikoagölanlar:

Trombin ve Faktör Xa inhibisyonu

- Bivaluridin
- Hirudinler
- Argotroban
- Dabigatran
- Rivaroksaban
- Apiksaban
- Edoksaban



Oral



İndirek antikoagölanlar:

Antitrombin etkinliğini artırır

- Unfraksiyone heparin (UFH)
- DMAH
- Fondaparinux
- Varfarin

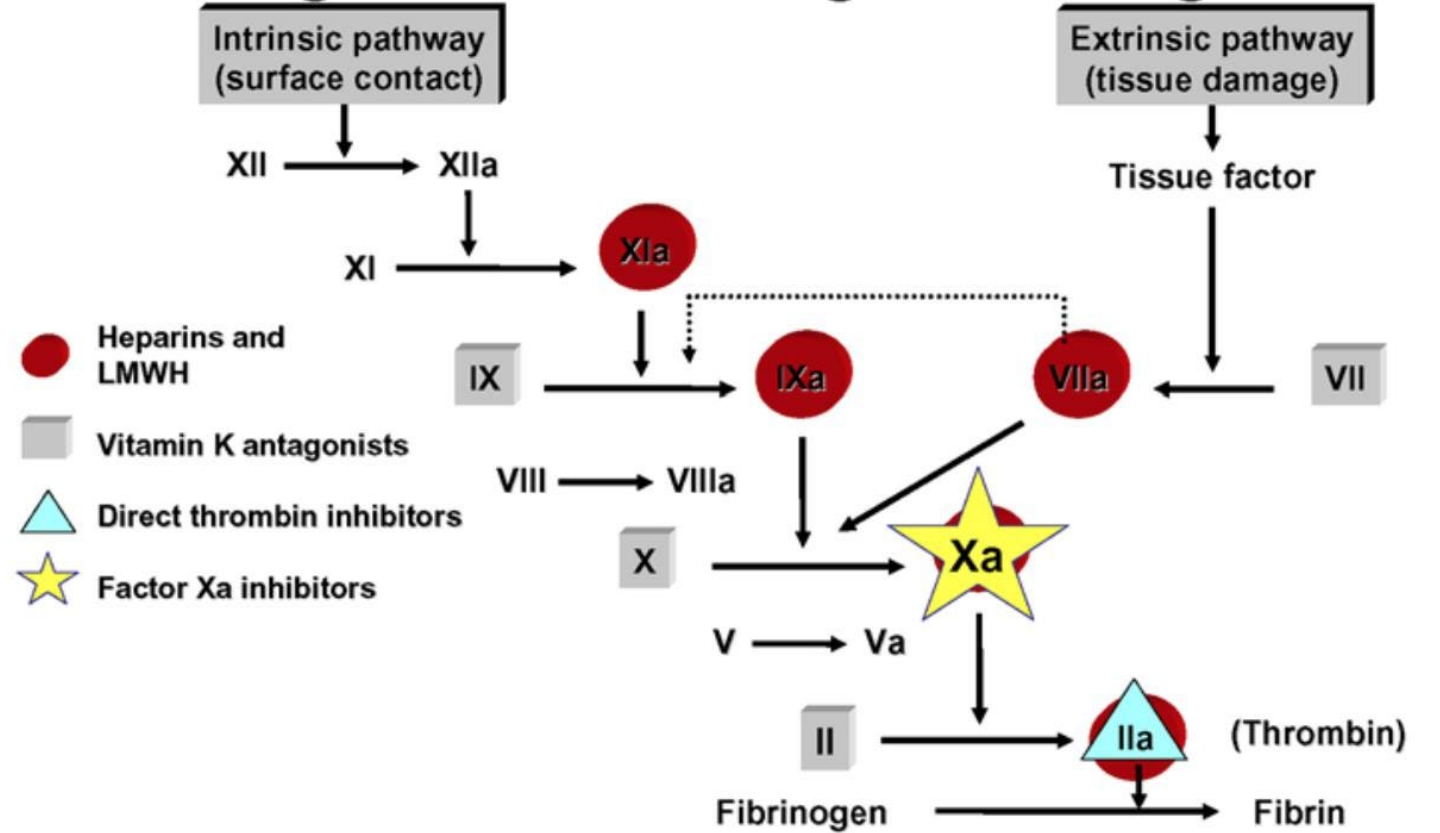
UFH: Faktör IIa, IX-X-XI ve XIIa aktivitesinde *irreversibl* inhibisyon

DMAH: AT aracılı etki
Faktör Xa inhibisyonu daha güçlü

Fondaparinuks: AT aracılı selektif Faktör Xa inhibisyonu

VKA: Faktör II (protrombin), VII, IX, X sentezini inhibe eder.

Targets for Anticoagulant Drugs



UFH	DMAH	Fondaparinux
Öngörülemeyen doz yanıtı (t1/2: 30-150 dak)	Yarı ömrü daha uzun Biyoyararlanım daha iyi	Yarı ömrü uzun (t1/2: 15-20 saat)
Yükleme dozu, iv infüzyon	Sabit doz, sc	Günde tek doz, sc
aPTT ile takip	Monitörizasyon gerekmez	Monitörizasyon gerekmez
Artmış kanama riski	Major kanama, nüks riski daha düşük	VTE profilaksi ve tedavisinde
HIT riski daha yüksek	HIT riski düşük	Platelet faktör IV ile etkileşimi yok
Osteoporoz riski daha yüksek	Osteoporoz riski daha düşük	HIT öyküsü durumunda
Mortalite, olumsuz güvenlik profili		Heparin alerjisi varsa
Pr reperfüzyon tedavisi düşünülüğünde		
Cerrahi/invaziv işlem ihtiyacı olduğunda		

Vitamin K antagonistleri

Etki başlangıç ve bitişi yavaş

Terapötik aralık dar

Dozlama için INR takibi

Gıda ve ilaç etkileşimi

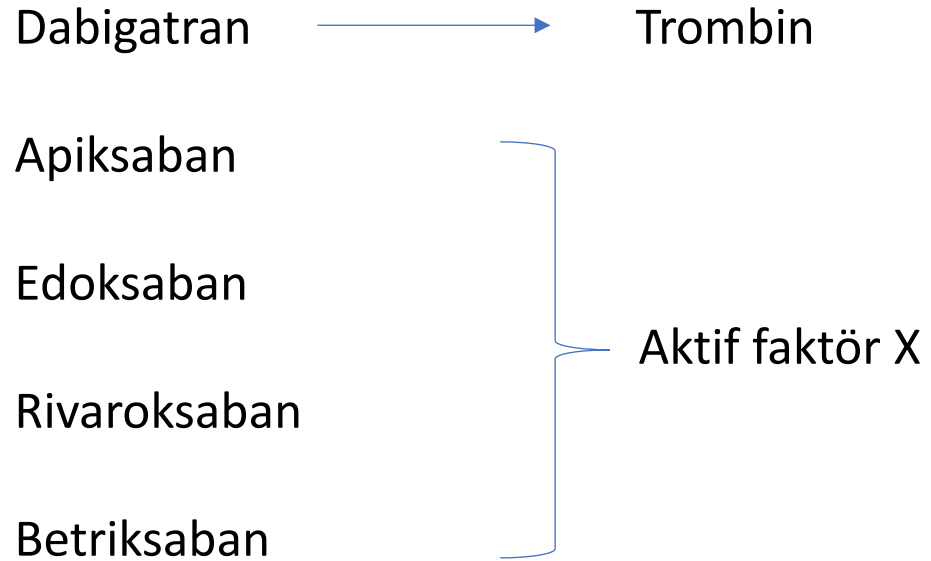
Öncesinde köprüleme tedavisi

Kronik tedavide potansiyel ciddi kanama riski

Sekonder profilakside kısıtlılık

DOAK'lar

Tek bir pıhtılaşma faktörünü inhibe eden küçük moleküller



Rutin lab takibi gerekmez
Sabit dozda uygulanır

ORIGINAL ARTICLE

Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D., Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D., David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D., for the RE-COVER Study Group*

2009

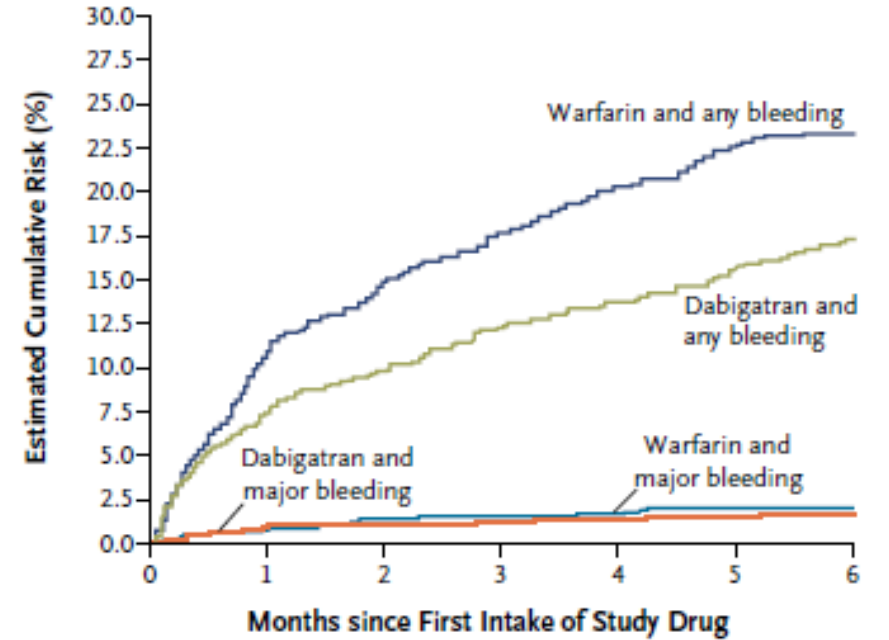
Parenteral antikoagulan tedavi sonrası
2*150 mg Dabigatran vs Varfarin, 6 ay

Tekrarlayan VTE: %2.4 vs %2.1

Major kanama: %1.6 vs %1.9

Ölüm, AKS, anormal KCFT: Benzer

Advers olay: %9.0 vs %6.8, p=0.05



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Dabigatran and major bleeding	1273	1194	1153	1124	1105	1080	884
Warfarin and major bleeding	1266	1178	1146	1128	1110	1093	859
Dabigatran and any bleeding	1273	1117	1055	1002	971	931	747
Warfarin and any bleeding	1266	1064	993	950	909	870	692

Figure 2. Cumulative Risks of a First Event of Major Bleeding and of Any Bleeding among Patients Randomly Assigned to Dabigatran or Warfarin.

The hazard ratio with dabigatran for major bleeding at 6 months was 0.82 (95% CI, 0.45 to 1.48; P=0.38), and the hazard ratio with dabigatran for any bleeding at 6 months was 0.71 (95% CI, 0.59 to 0.85; P<0.001).

ORIGINAL ARTICLE

Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism

The EINSTEIN-PE Investigators*

2012

N= 4832

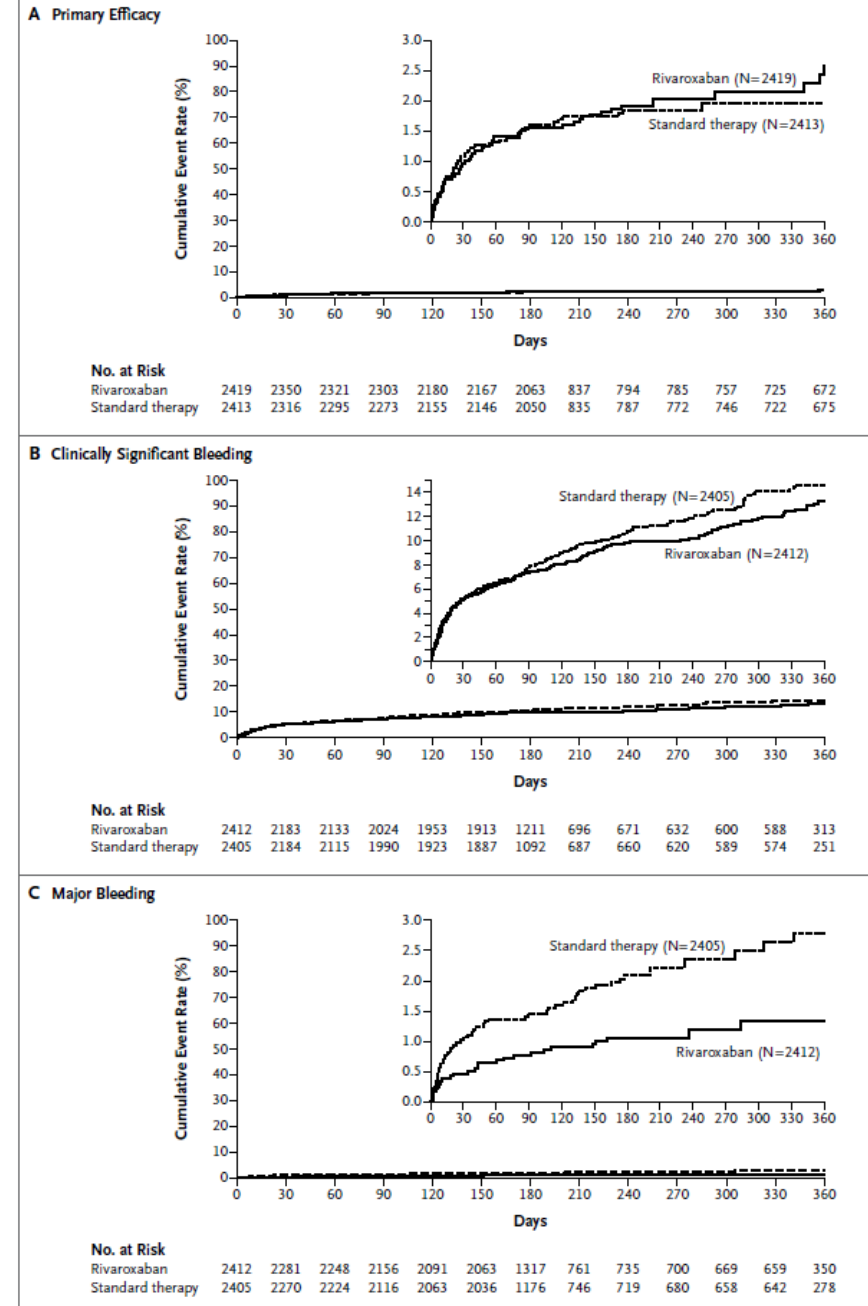
Rivaroksaban 3 hafta 2*15mg, ardından 1*20mg vs Enoksaparin+Vit K antagonisti

Ortalama takip süresi: 9 ay

Semptomatik tekrarlayan VTE: %2.1 vs %1.8 (HR 1.12, %95CI: 0.75-1.68)

Major veya klinik önemli minor kanama: %10.3 vs %11.4 (p=0.23)

Major kanama: %1.1 vs %2.2 (HR 0.49, %95 CI: 0.31-0.79, P=0.003)



ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism

The Hokusai-VTE Investigators*

2013

DVT (N=4921), PE (N=3319)

Heparin sonrası

Edoksaban (1*60 mg / 1*30mg) vs Varfarin

Rekürren VTE: %3.2 vs %3.5 (HR 0.89 %95CI 0.70-1.13, p<0.001)

Major veya klinik önemli nonmajor kanama:
%8.5 vs %10.3 (HR 0.81 %95CI 0.71-0.94, p=0.004)

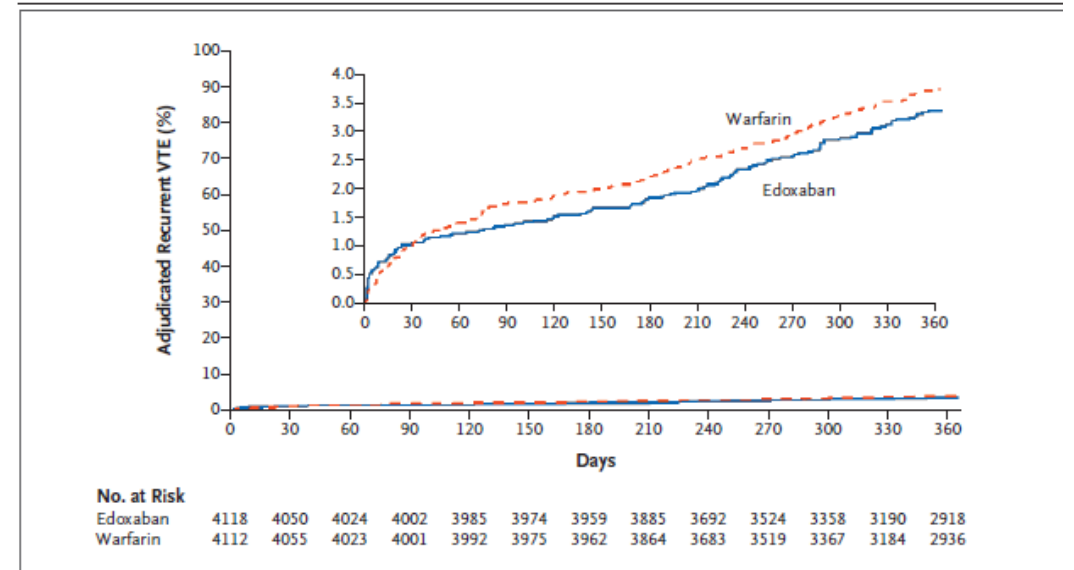


Figure 2. Kaplan–Meier Cumulative Event Rates for the Primary Efficacy Outcome.

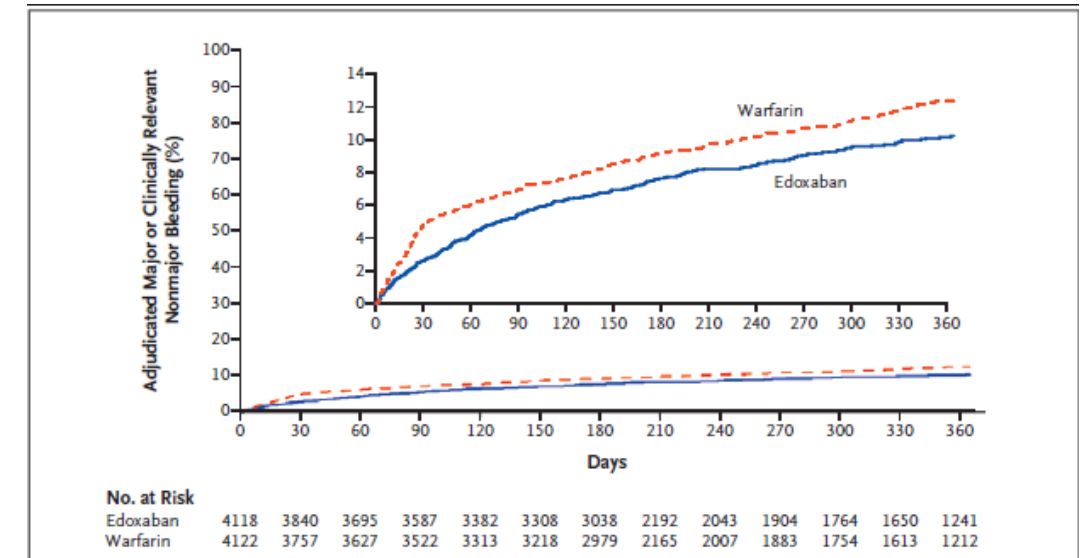


Figure 3. Kaplan–Meier Cumulative Event Rates for the Principal Safety Outcome.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 29, 2013

VOL. 369 NO. 9

Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., Ph.D., Alexander Cohen, M.D., Madelyn Curto, D.V.M., Alexander S. Gallus, M.D., Margot Johnson, M.D., Urszula Masiukiewicz, M.D., Raphael Pak, Ph.D., John Thompson, Ph.D., Gary E. Raskob, Ph.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the AMPLIFY Investigators*

N=5395 (28 ülke, 358 merkez)

Apiksaban vs Enoksaparin+Varfarin

2*10 mg 7 gün, 2*5mg

6 ay

Pr sonlanım: Tekrarlayan VTE veya VTE nedenli ölüm

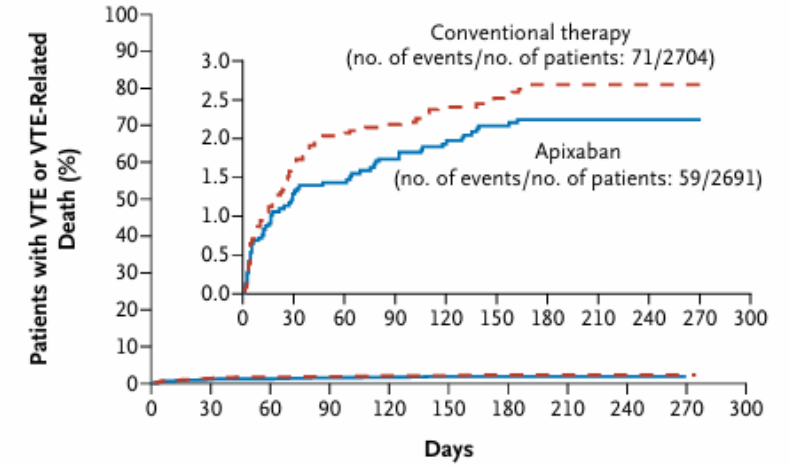
%2.3 vs %2.7 RR: 0.84 (0.60–1.18) p<0.001

Major kanama: %0.6 vs %1.8

Major kanama+linik önemli minör kanama: %4.3 vs %9.7

Major kanamada %69 azalma.

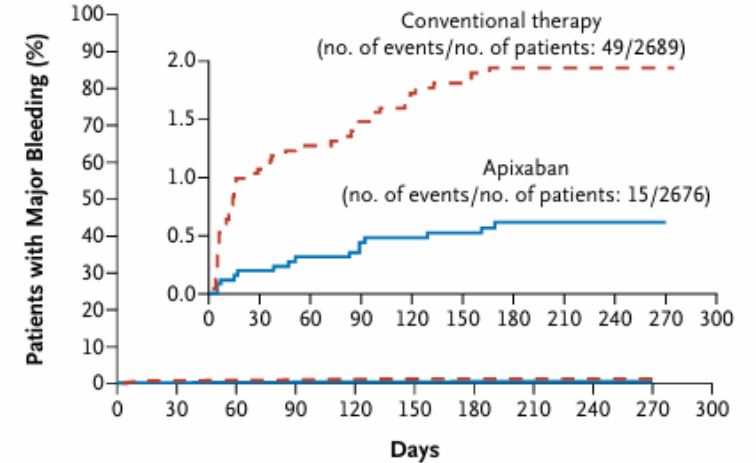
A



No. at Risk

Apixaban	2691	2606	2586	2563	2541	2523	62	4	1	0	0
Conventional therapy	2704	2609	2585	2555	2543	2533	43	3	1	1	0

B



No. at Risk

Apixaban	2676	2519	2460	2409	2373	2339	61	4	1	0	0
Conventional therapy	2689	2488	2426	2383	2339	2310	43	3	1	1	0

Figure 2. Kaplan–Meier Cumulative Event Rates.

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials

Nick van Es,¹ Michiel Coppens,¹ Sam Schulman,² Saskia Middeldorp,¹ and Harry R. Büller¹

Blood 2014

Meta-analiz 6 RKÇ, N=27023, VTE

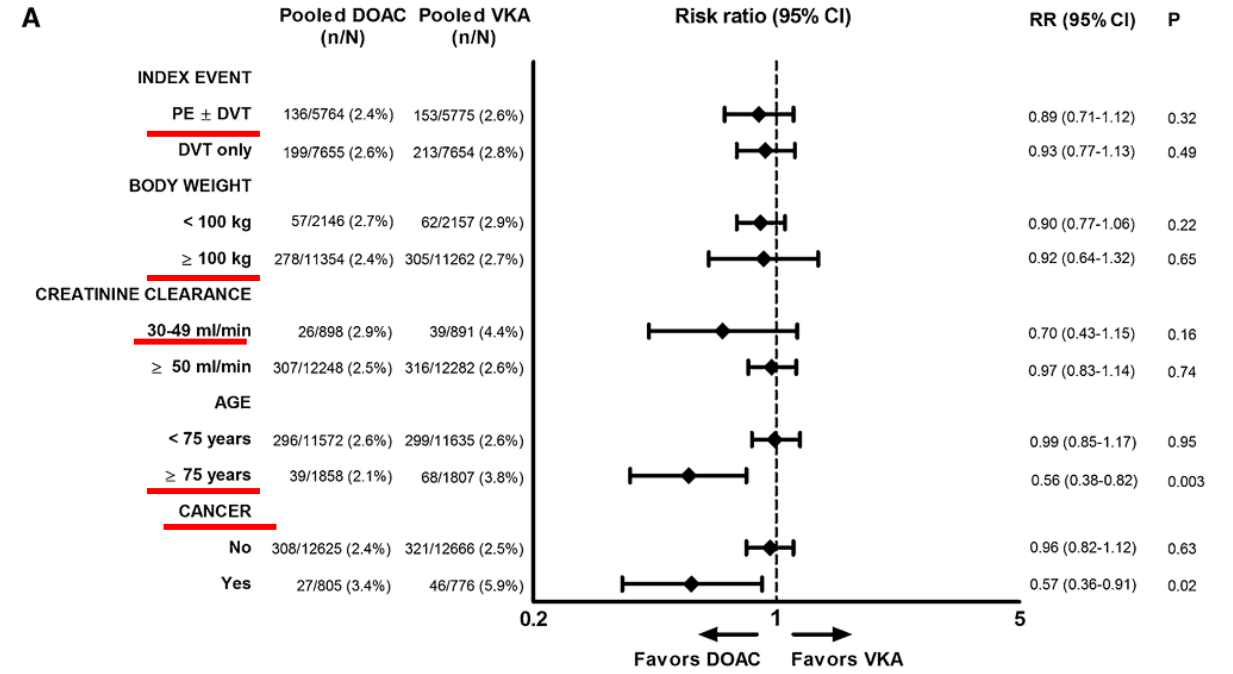
Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban vs VKA

Rekürren VTE: %2,0 vs %2,2 ([RR] 0.90, %95 CI 0.77-1.06).

Major kanama riski: RR 0.61, %95 CI 0.45-0.83).

DOAK alanlarda intrakraniyal kanama, ölümcül kanama, Klinik önemli nonmajor kanama önemli ölçüde daha az.

DOAK'ların etkinliği ve güvenliği: PE, DVT, vücut ağırlığı ≥ 100 kg, orta derecede böbrek yetmezliği, yaş ≥ 75 ve kanserli hastalarda tutarlı.



DOAK'lar ve VKA'lar akut semptomatik VTE tedavisinde benzer etkinliğe sahip ve bu bulgu temel klinik alt gruplarda tutarlı. DOAK ile tedavi, major kanama riskini önemli ölçüde azaltır.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 21, 2013

VOL. 368 NO. 8

Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism

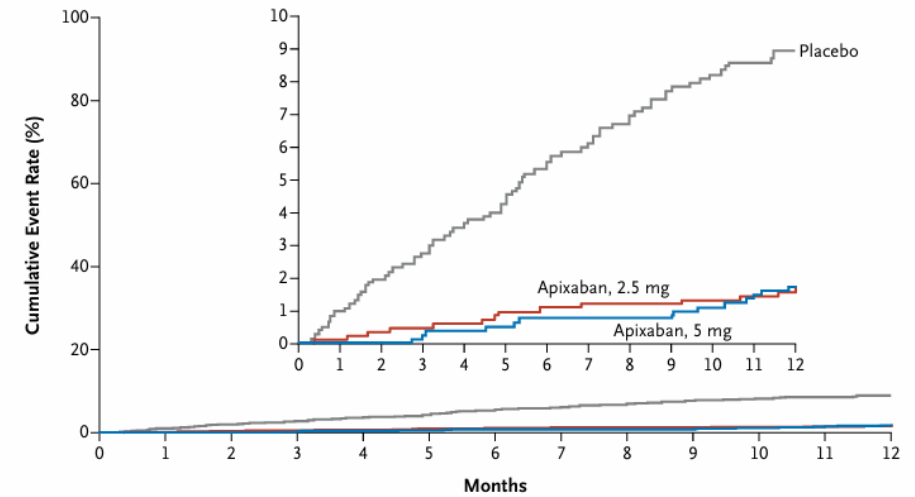
Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., Ph.D., Alexander Cohen, M.D., Madelyn Curto, D.V.M., Alexander S. Gallus, M.D., Margot Johnson, M.D., Anthony Porcari, Ph.D., Pharm.D., Gary E. Raskob, Ph.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the AMPLIFY-EXT Investigators*

6-12 ay antikoagülan tedavi sonrası
Apiksaban 2*2.5mg vs Apiksaban 2*5mg vs Plasebo
12 ay

Rekürren VTE veya VTE nedenli ölüm:
%1.7 vs %1.7 vs %8.8, $p < 0.001$

Major kanama:
%0.2 vs %0.1 vs %0.5
Klinik önemli nonmajor kanama:
%3.0 vs %4.1 vs %2.3

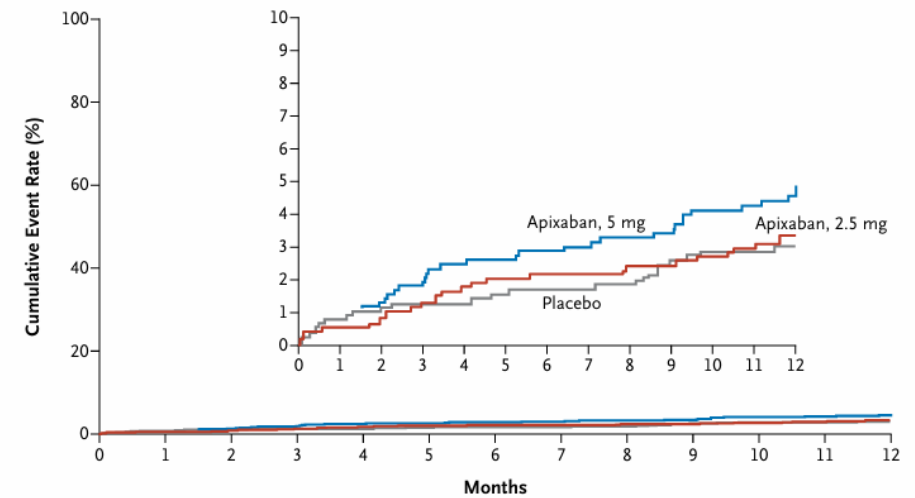
A Symptomatic Recurrent VTE or VTE-Related Death



No. at Risk

Apixaban, 2.5 mg	840	836	825	818	533
Apixaban, 5 mg	813	807	799	791	513
Placebo	826	796	768	743	471

B Major or Clinically Relevant Nonmajor Bleeding



No. at Risk

Apixaban, 2.5 mg	840	786	759	737	354
Apixaban, 5 mg	811	751	716	689	331
Placebo	823	749	687	651	298

Figure 2. Kaplan–Meier Cumulative Event Rates.

ORIGINAL ARTICLE

Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism

Sam Schulman, M.D., Ph.D., Clive Kearon, M.D.,
 Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Ph.D., Sebastian Schellong, M.D.,
 Henry Eriksson, M.D., Ph.D., David Baanstra, M.Sc.,
 Anne Mathilde Kvamme, M.Sc.Pharm., Jeffrey Friedman, M.D.,
 Patrick Mismetti, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D.,
 for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators*

2013

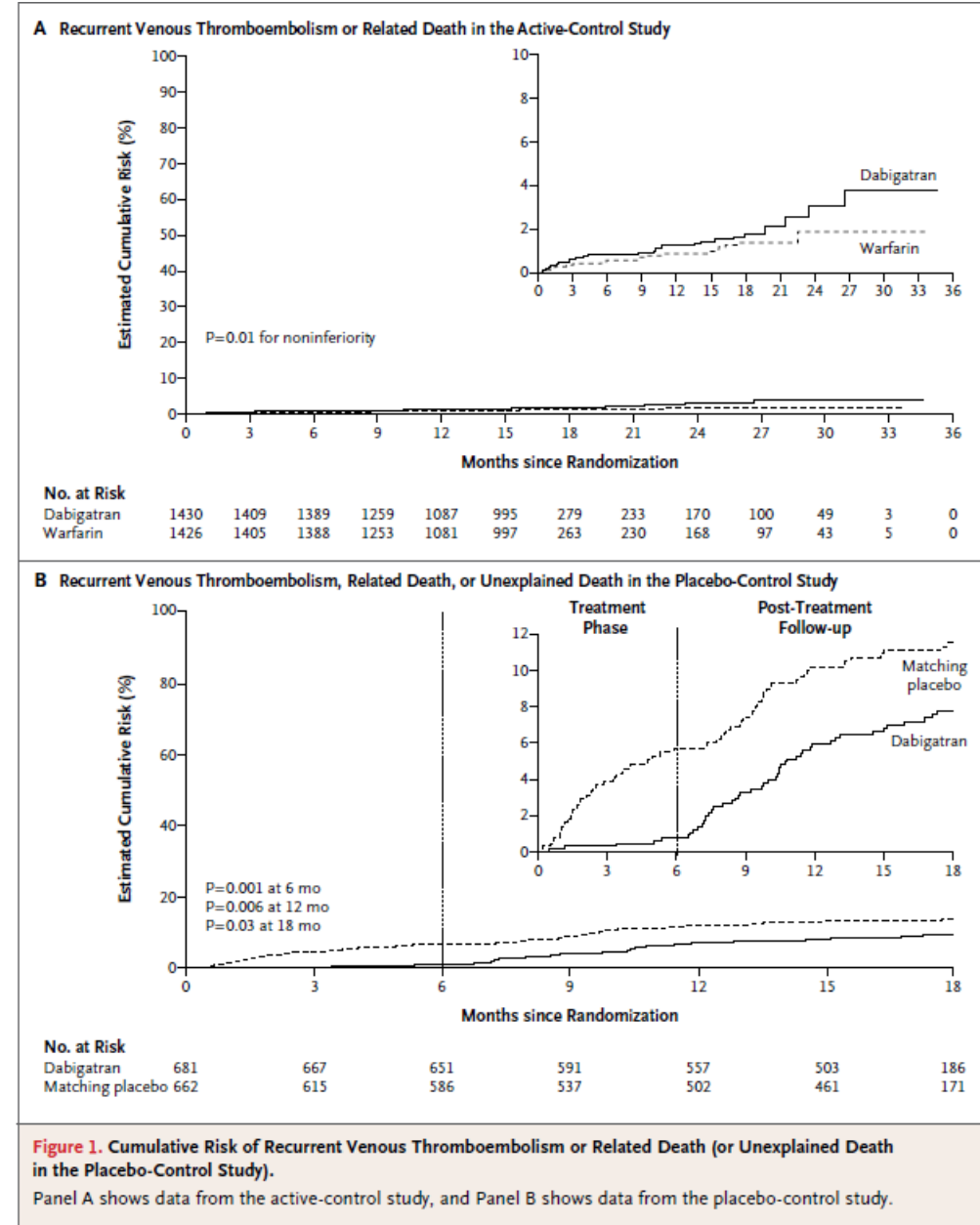
En az 3 ay başlangıç tedavisini almış akut VTE
 Dabigatran 2*150 mg vs Varfarin / Plasebo

Tekrarlayan VTE %1.8 vs %1.3 (HR 1.44 %95CI 0.78-2.64)
 Major kanama: %0.9 vs %1.8 (HR 0.52 %95CI 0.27-1.02)

Plasebo ile:

Tekrarlayan VTE: %0.4 VS %5.6 (HR 0.08 %95CI 0.02-0.25, p<0.001)
 Major veya klinik önemli kanama: %5.3 vs %1.8 (HR 2.92 %95CI 1.52-5.60)

İlacın kesilmesinden sonraki 12 aylık uzatılmış takip süresinde
 devam eden faydalı etki.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 30, 2017

VOL. 376 NO. 13

Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism

J.I. Weitz, A.W.A. Lensing, M.H. Prins, R. Bauersachs, J. Beyer-Westendorf, H. Bounameaux, T.A. Brighton, A.T. Cohen, B.L. Davidson, H. Decousus, M.C.S. Freitas, G. Holberg, A.K. Kakkar, L. Haskell, B. van Bellen, A.F. Pap, S.D. Berkowitz, P. Verhamme, P.S. Wells, and P. Prandoni, for the EINSTEIN CHOICE Investigators*

N=3396, 6-12 ay antikoagulan tedavi almış
12 ay süreyle

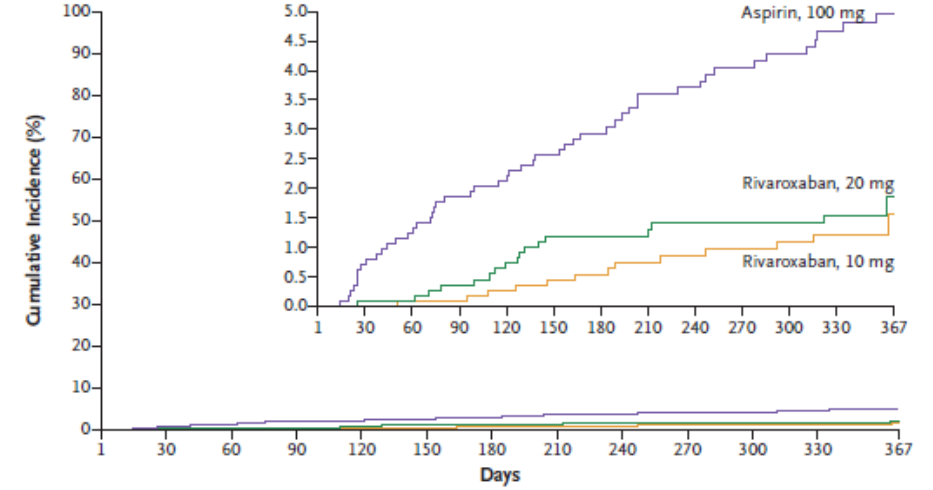
Rivaroksaban 1*20mg vs Rivaroksaban 1*10mg vs Aspirin 1*100mg

Tekrarlayan VTE: %1.5 vs %1.2 vs %4.4
(aspirine kıyasla ~%70 azalma)

Major kanama: %0.5 vs %0.4 vs %0.3

Klinik önemli minör kanama: %2.7 vs %2.0 vs %1.8

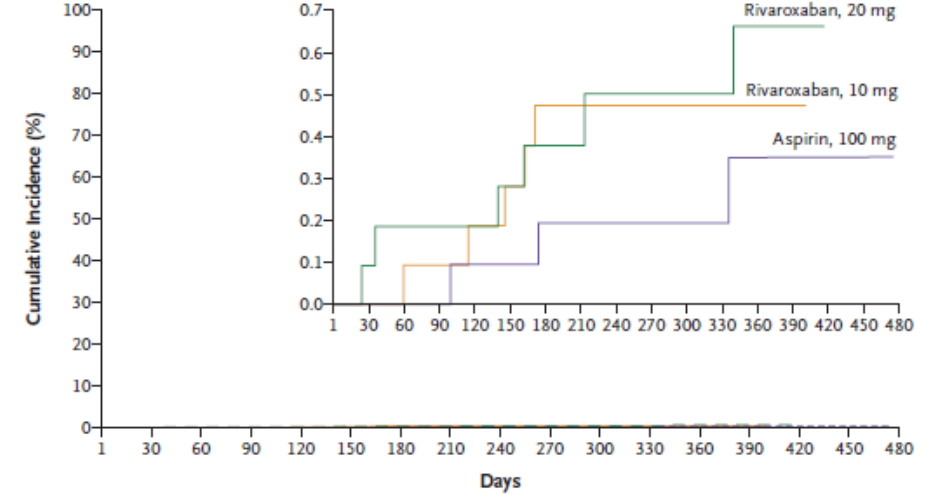
A Fatal or Nonfatal Venous Thromboembolism



No. at Risk

Rivaroxaban, 20 mg	1107	1102	1095	1090	1084	1079	997	876	872	860	794	718	0
Rivaroxaban, 10 mg	1126	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
Aspirin, 100 mg	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0

B Major Bleeding



No. at Risk

Rivaroxaban, 20 mg	1107	1081	1063	1048	1036	1024	963	818	801	780	712	642	449	10	0	0	0
Rivaroxaban, 10 mg	1126	1103	1080	1070	1058	1046	988	823	812	790	733	653	469	8	0	0	0
Aspirin, 100 mg	1131	1096	1075	1058	1040	1023	970	800	791	768	709	645	445	5	2	2	0

Figure 2. Kaplan–Meier Rates of Recurrent Fatal or Nonfatal Venous Thromboembolism and Major Bleeding.

ORIGINAL ARTICLE

Apixaban for Extended Treatment of Provoked Venous Thromboembolism

Gregory Piazza, M.D.,^{1,2} Behnood Bickdeli, M.D.,^{1,3} Arvind K. Pandey, M.D.,²
 Darsiya Krishnathasan, M.S.,¹ Candrika D. Khairani, M.D.,¹ Antoine Bejjani, M.D.,^{1,4}
 Ruth H. Morrison, R.N., B.S.N.,¹ Heather Hogan, R.N., B.S.N.,¹
 Sina Rashedi, M.D., M.P.H.,¹ Mariana Pfeferman, M.D.,¹
 Junyang Lou, M.D., Ph.D.,^{1,2} John Fanikos, R.P.H.,^{1,5} Nicole Porio, B.A.,¹
 Lisa Rosenbaum, M.D.,⁶ Piotr Sobieszczyk, M.D.,² Zhou Lan, Ph.D.,^{1,7}
 Marie Gerhard-Herman, M.D.,² Umberto Campia, M.D.,^{1,2} and
 Samuel Z. Goldhaber, M.D.,^{1,2} for the HI-PRO Trial Investigators* 2025

Tek merkez, çift kör, RKÇ.

Geçici tetikleyici faktörün ortaya çıkmasından sonra VTE gelişen ve en az 1 kalıcı risk faktörüne sahip olan ve en az 3 ay antikoagulan tedavisi tamamlamış yetişkinler.

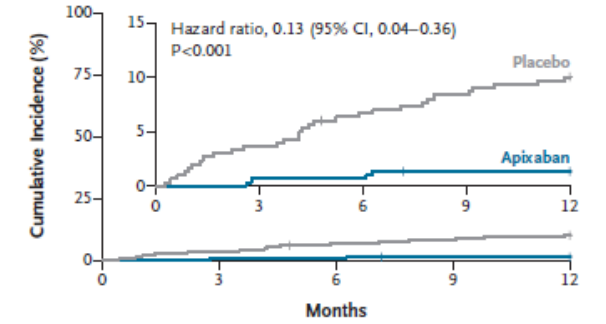
12 ay boyunca oral apiksaban (2*2,5 mg) vs plasebo

Semptomatik rekürren VTE: %1.3 vs %10.0 (HR 0.13 %95CI 0.04-0.36)

Major kanama: 1 hasta vs 0 hasta

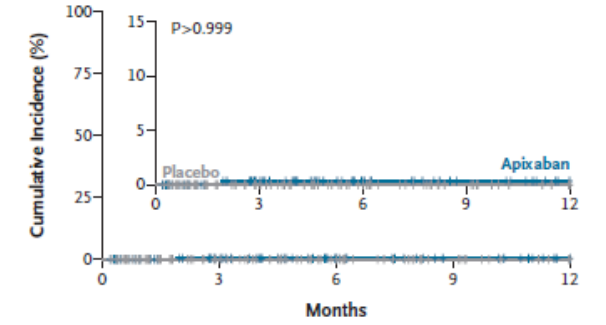
Klinik önemli nonmajor kanama: %4.8 vs %1.7 (HR 2.68 %95CI 0.96-7.43)

A Symptomatic Recurrent VTE: Primary Efficacy Outcome



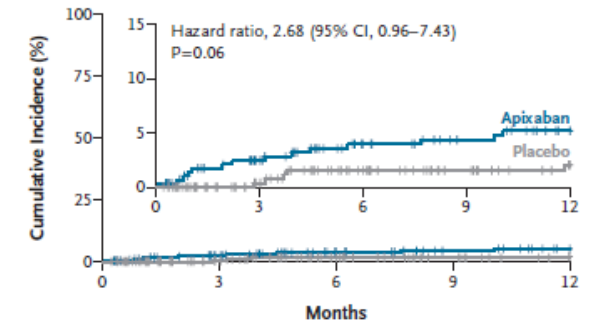
No. at Risk	0	3	6	9	12
Apixaban	300	298	298	295	295
Placebo	300	289	279	274	269

B Major Bleeding: Primary Safety Outcome



No. at Risk	0	3	6	9	12
Apixaban	294	271	248	235	227
Placebo	294	259	233	216	203

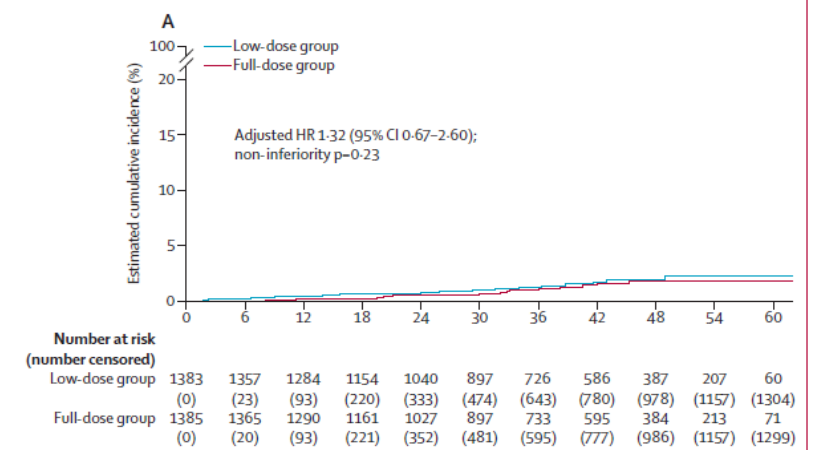
C Clinically Relevant Nonmajor Bleeding: Secondary Safety Outcome



No. at Risk	0	3	6	9	12
Apixaban	294	268	244	231	221
Placebo	294	258	230	213	200

Extended treatment of venous thromboembolism with reduced-dose versus full-dose direct oral anticoagulants in patients at high risk of recurrence: a non-inferiority, multicentre, randomised, open-label, blinded endpoint trial

Francis Couturaud, Jeannot Schmidt, Olivier Sanchez, Alice Ballerie, Marie-Antoinette Sevestre, Nicolas Meneveau, Laurent Bertoletti, Jérôme Connault, Ygal Benhamou, Joël Constans, Thomas Quemeneur, François-Xavier Lapébie, Gilles Pernod, Gaël Picart, Antoine Elias, Caroline Doutrelon, Claire Neveux, Lina Khider, Pierre-Marie Roy, Stéphane Zuily, Nicolas Falvo, Philippe Lacroix, Joseph Emmerich, Isabelle Mahé, Julien Boileau, Azzedine Yaici, Sylvain Le Jeune, Dominique Stéphan, Pierre Plissonneau-Duquene, Valérie Ray, Marc Danguy des Déserts, Rafik Belhadj-Chaidi, Bouchra Lamia, Yves Gruel, Emilie Presles, Philippe Girard, Cécile Tromeur, Farès Moustafa, Vincent Rothstein, Karine Lacut, Solen Melac, Sophie Barillot, Patrick Mismetti, Silvy Laporte, Dominique Mottier, Guy Meyer, Christophe Leroyer, for the RENOVE Investigators*



Fransa, 47 hastane, noninferiorite çalışması
6-24 ay kesintisiz tam doz antikoagülan tedavi
Tam doz grubu (n=1383) vs Yarı doz grubu (n=1385)
Ort takip süresi: 37.1 ay

Tekrarlayan VTE, 5 yıllık kümülatif insidans:
%1.8 vs %2.2 (HR 0.61 %95CI 0.67-2.60)

Major veya klinik önemli kanama, 5 yıllık kümülatif insidans:
%15.2 vs %9.9 (HR 0.61 %95CI 0.48-0.79)

Advers olay: %83 vs %82.1

Ölüm: %6.1 vs %4.3

Azaltılmış dozlu DOAK ile uzatılmış tedavi, tekrarlayan VTE'yi önlemede tam dozlu tedaviye göre, 5 yıllık takipte eşdeğerliği gösterilmemiştir.

Her iki grupta da tekrarlayan VTE riski beklenmedik derecede düşük.

Azaltılmış dozlu grupta major ve klinik olarak önemli olmayan kanama riskinde %39'luk, olumsuz klinik olaylarda da %33'lük bir azalma söz konusu.



Research Article

**Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Oral Anticoagulants
Rivaroxaban and Apixaban in Patients with Venous
Thromboembolism: A Meta-Analysis of Real-World Studies**

Rivaroksaban ve Apiksaban'ı standart bakım ile karşılaştıran gerçek yaşam çalışmalarının meta-analizi
(65 çalışma, N= 115,177)

Rivaroksaban ve apiksaban ile standart tedaviye kıyasla tekrarlayan VTE riskinde azalma ve majör kanama olaylarında düşüş.

Rivaroksaban ile standart tedaviye kıyasla tüm nedenlere bağlı ölüm riski daha düşük.
Apiksaban için elde edilen kanıtlar ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermek için yetersiz.

Bleeding Risk with Apixaban vs. Rivaroxaban in Acute Venous Thromboembolism

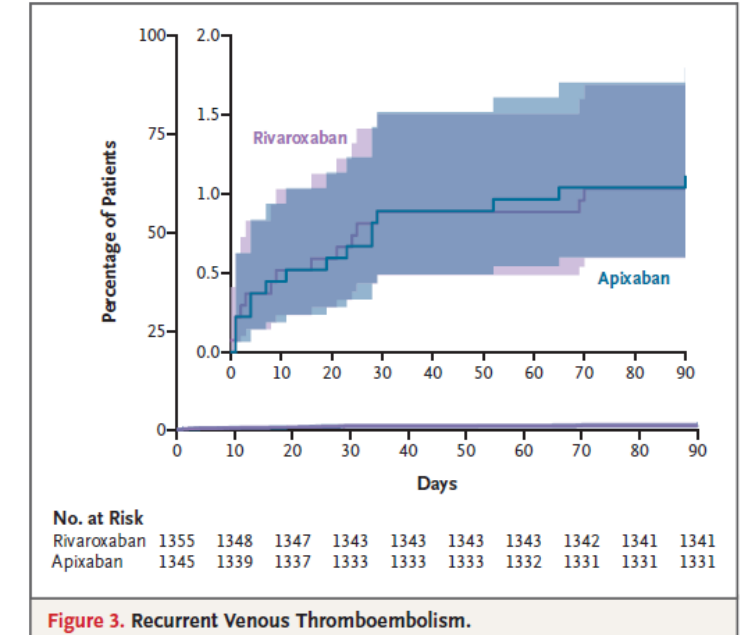
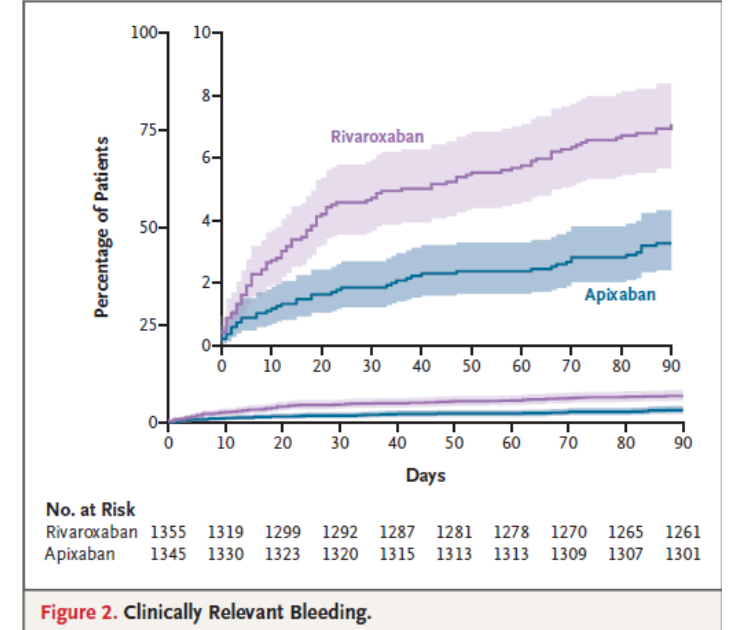
L.A. Castellucci,¹ V.M. Chen,^{2,4} M.J. Kovacs,⁵ A. Lazo-Langner,⁵ P. Greenstreet,⁶ S. Kahn,⁷ B. Côté,⁸ S. Schulman,⁹
K. de Wit,^{10,11} J. Douketis,¹² D. Suryanarayan,¹³ T. Wan,¹⁴ E. Yeo,¹⁵ G. Le Templier,¹⁶ H.A. Tran,^{17,18} A. Willcox,^{17,19}
H.J. Crowther,²⁰ R. Prasad,²¹ S. Shivakumar,²² E. Umana,²³ F. Ni Ainle,²³ T. Tritschler,²⁴ S. Barco,^{25,26} J.-P. Galanaud,²⁷
M. Blondon,²⁸ L. Baumann Kreuziger,²⁹ S. Solymoss,^{30*} C. Kearon,^{31*} E. Thomas,¹ T. Ramsay,⁶ G. Le Gal,¹
and M. Rodger,³² for the COBRRA Trial Investigators†

Prospektif, randomize, uluslararası
Akut semptomatik PE veya DVT hastaları, 1:1
Apiksaban (N=1370) vs Rivaroksaban (N=1390)
3 ay

Klinik önemli kanama (major kanama+ klinik önemli minor kanama): **%3.3 vs %7.1**
HR 0.46, %95 CI 0.33-0.65, P<0,001

Herhangi bir nedenden ölüm: %0.1 vs %0.3 HR 0.25, %95 CI 0.03-2.26
Ciddi yan etki: %2.7 vs %2.2

Akut VTE hastalarında, 3 aylık tedavi süresi boyunca apiksaban ile rivaroksaban'a
kıyasla klinik olarak önemli kanama riski anlamlı derecede daha düşüktü.



Farklı Klinik Durumlar İçin Antikoagulan Tedavi

Renal Yetmezlik

	UFH	DMAH	Fondaparinuks	VKA	Apiksaban	Rivaroksaban	Edoksaban	Dabigatran
Renal atılım	Zayıf	Baskın	Baskın	Minimal	%27	%66	%50	%80
Kreatinin klirensi 15-30mL/dak	Tercihen	Doz azalt	Önerilmez	Renal klirensi en düşük	Sınırlı deneyim	Sınırlı deneyim	Sınırlı deneyim	Önerilmez
Kreatinin klirensi < 15mL/dak	Tercihen	Kullanma	Kontrendike	Tercihen	Sınırlı deneyim	Kontrendike	Veri eksik	Kontrendike

Kreatinin klirensi 30-50mL/dak: DOAK'lar varfarine tercih edilir.

Kronik KC Hastalığı

UFH	DMAH	VKA	Apiksaban	Rivaroksaban	Edoksaban	Dabigatran
Minimal hepatobiliar metabolizma	Minimal hepatobiliar metabolizma	Baskın hepatobiliar metabolizma	Kullanılabilir: Hafif KC yet (Child-Pugh A)	Kullanılabilir: Hafif KC yet (Child-Pugh A)	Kullanılabilir: Hafif KC yet (Child-Pugh A)	Kullanılabilir: Hafif KC yet (Child-Pugh A)
		INR ile monitörizasyon	Dikkatli Orta KC yet (Child-Pugh B)	Kullanılmamalı	Dikkatli Orta KC yet (Child-Pugh B)	Dikkatli Orta KC yet (Child-Pugh B)
			Önerilmez Şiddetli KC yet (Child-Pugh C)	Önerilmez Şiddetli KC yet (Child-Pugh C)	Önerilmez Şiddetli KC yet (Child-Pugh C)	Önerilmez Şiddetli KC yet (Child-Pugh C)

Creager et al. 2026 Acute Pulmonary Embolism Guideline. Circulation. 2026

Simon TG, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Apixaban, Rivaroxaban, and Warfarin in Patients With Cirrhosis and Atrial Fibrillation : A Nationwide Cohort Study. Ann Intern Med 2024

Aşırı Kilo

UFH	DMAH	VKA	Apiksaban	Rivaroksaban	Edoksaban	Dabigatran
Kullanılabilir	Kullanılabilir	INR rehberliğinde makul	Kullanılabilir	Kullanılabilir	VKİ>40 veya >120kg: yeterli veri yok	VKİ>40 veya >120kg: yeterli veri yok
	anti-Xa düzeylerinin izlenmesinin faydası kanıtlanmamış		Daha stabil farmakokinetik	Daha stabil farmakokinetik		
	VKİ>40 ise doz azaltılabilir					

VKİ>30 ise VKA yerine DOAK tercihen

Martin KA, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost 2021

Talerico, R, et al. Direct-Acting Oral Anticoagulants in Patients at Extremes of Body Weight: A Review of Pharmacological Considerations and Clinical Implications. J. Thromb. Haemost. 2024

Creager et al. 2026 Acute Pulmonary Embolism Guideline. Circulation. 2026

Gebelik ve Emzirme

UFH	DMAH	VKA	Apiksaban	Rivaroksaban	Edoksaban	Dabigatran
Plasentayı geçmez	Plasentayı geçmez	Teratojen	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez
		Süte geçer, minimal Emzirme durumunda kullanılabilir	Anne sütündeki konsantrasyonu güvenli eşiği aşabilir			

Creager et al. 2026 Acute Pulmonary Embolism Guideline. Circulation. 2026

Beyer-Westendorf J, et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. Lancet Haematol

Daei M, et al. Direct oral anticoagulant safety during breastfeeding: a narrative review. Eur J Clin Pharmacol 2021

Antifosfolipid Sendromu

- Tekrarlayan arteriyel / venöz tromboz
- Gebelikle ilgili komplikasyonlar
- Otoimmün bozukluk.

Geleneksel tedavi: VKA

DOAK'lar ile arteriyel tromboz riskinde artış olabilir.

Rehberler özellikle arteriyel trombozu olan veya 3'lü test pozitifliği olanlarda DOAK kullanımına karşı tavsiyede bulunmakta.

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome

Vittorio Pengo,¹ Gentian Denas,¹ Giacomo Zoppellaro,¹ Seena Padayattil Jose,¹ Ariela Hoxha,² Amelia Ruffatti,² Laura Andreoli,³ Angela Tincani,³ Caterina Cenci,⁴ Domenico Prisco,⁴ Tiziana Fierro,⁵ Paolo Gresele,⁵ Arturo Cafolla,⁶ Valeria De Micheli,⁷ Angelo Ghirarduzzi,⁸ Alberto Tosetto,⁹ Anna Falanga,¹⁰ Ida Martinelli,¹¹ Sophie Testa,¹² Doris Barcellona,¹³ Maria Gerosa,¹⁴ and Alessandra Banzato¹

Blood 2018

3'lü antikor pozitif, yüksek risk hastalar
lupus antikoagülanı, antikardiyolipin ve anti-b2-glikoprotein I
N=120

Rivaroksaban vs Varfarin

Ort takip süresi: 569 gün

Tromboemboli: 11 olay (%19) vs 2 olay (%3)

Major kanama: %7 vs %3

Rivaroksaban grubunda aşırı olay nedeniyle erken sonlandırıldı

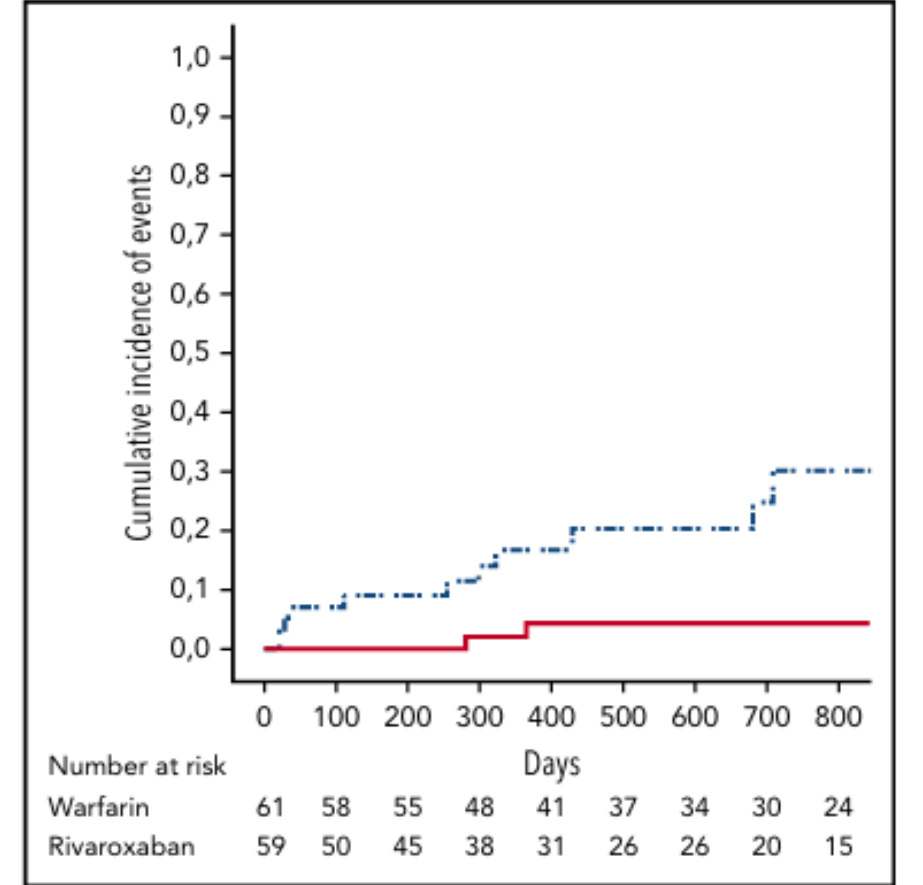


Figure 1. Cumulative incidence of events (death, thromboembolic events, and major bleeding) in the rivaroxaban group (dotted and dashed line) and in the warfarin group (solid line).

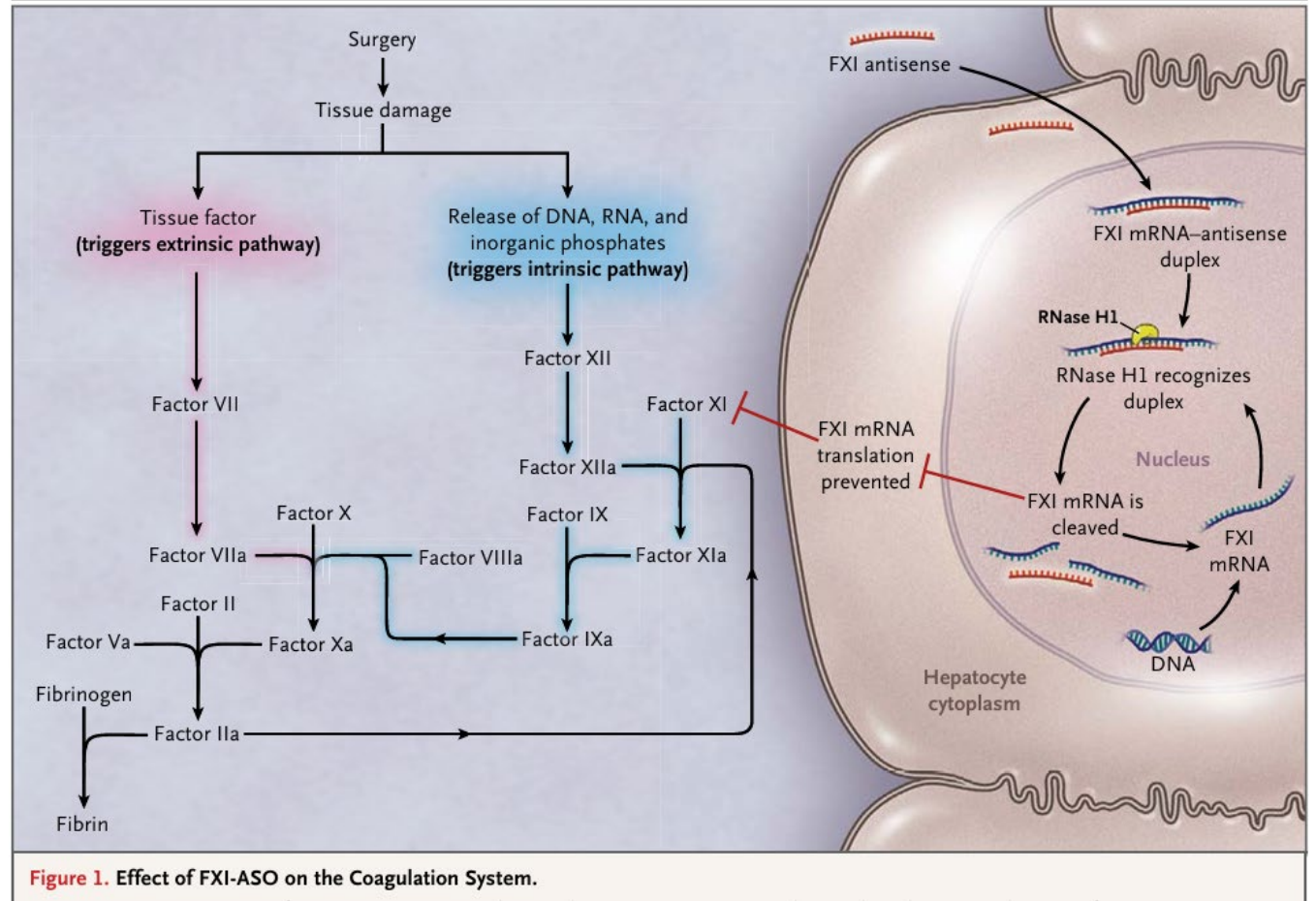
Faktör XI İnhibisyonu

- Polipeptitler;
- **Peptidomimetik aktif bölge inhibitörleri;**
- Polimerik glikozaminoglikanlar (GAG'lar) ve bunların sakkarit mimetikleri;
- **Polimerik olmayan, sakkarit olmayan GAG mimetikleri;**
- **Antikorlar;**
- **Antisensoligonükleotidler (ASO'lar);**
- Aptamerler

- **Antisensoligonükleotidler (ASO'lar):**

Belirli mRNA hedeflerine tamamlayıcı kısa nükleotid dizileri

- ✓ Doz orantılı ve öngörülebilir bir farmakokinetik.
- ✓ Minimal hepatik metabolizma ve renal atılım.
- ✓ Doku eliminasyon yarı ömürleri uzun (2 hafta), sık uygulama gerektirmezler.
- ✓ Hasta uyumunu kolaylaştırır.
- ✓ Yüksek derecede hedef seçiciliği sunar, daha fazla hasta güvenliği sağlar.
- ✓ Sitokrom P450enzimleri için substrat değil, ilaç-ilaç etkileşimleri nadir.



ORIGINAL ARTICLE

Factor XI Antisense Oligonucleotide for Prevention of Venous Thrombosis

Harry R. Büller, M.D., Claudette Bethune, Ph.D., Sanjay Bhanot, M.D., Ph.D., David Gailani, M.D., Brett P. Monia, Ph.D., Gary E. Raskob, Ph.D., Annelise Segers, M.D., Peter Verhamme, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the FXI-ASO TKA Investigators*

2015

FXI-ASO (ISIS 416858) ikinci nesil bir ASO vs Enoksaparin (200 / 300mg vs 40mg)

TDA hastalarında etkinlik ve güvenlik (N=300)

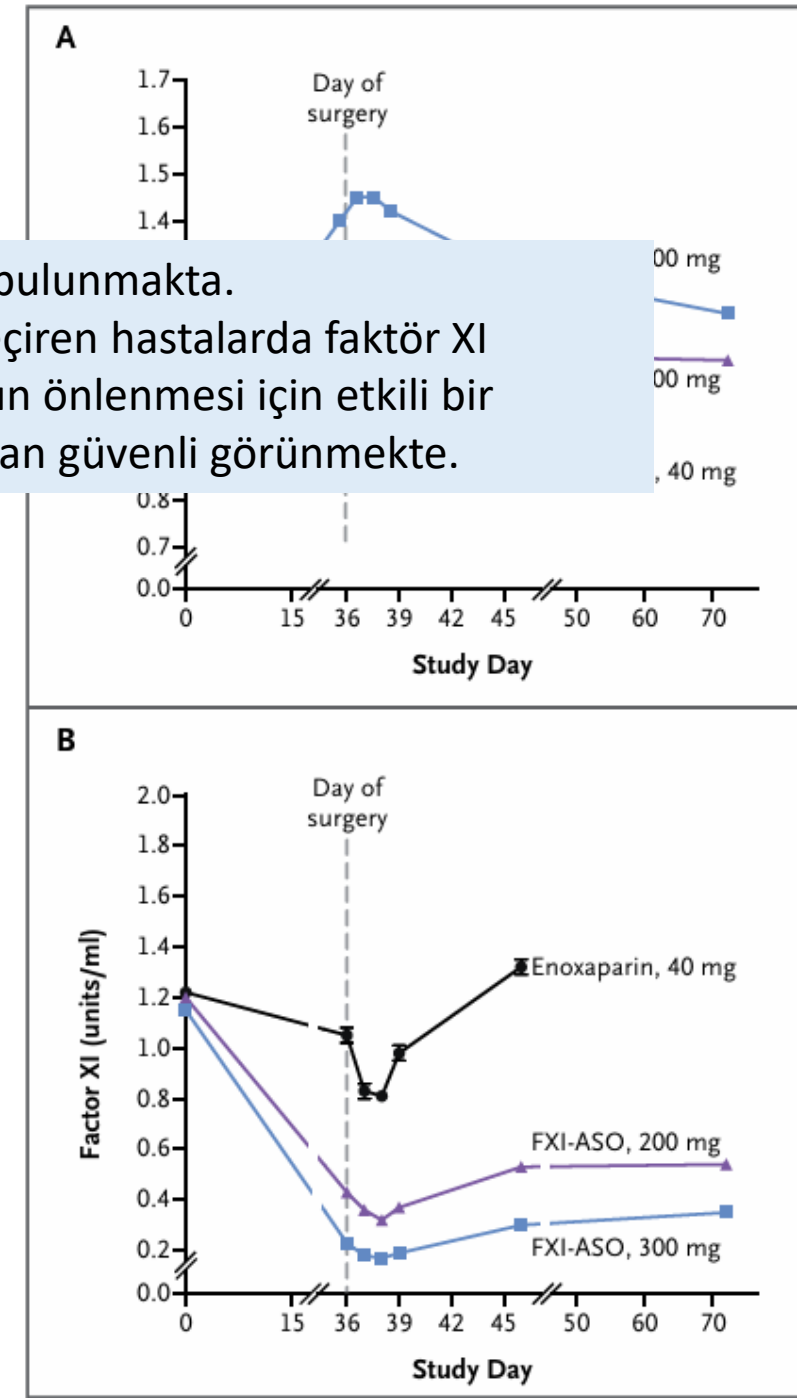
Pr etkinlik sonucu: VTE insidansı

Başlıca güvenlik sonucu: Major veya klinik önemli minör kanama

VTE insidansı: %27 vs %4 vs %30, $p < 0.001$

Kanama: %3 vs %3 vs %8

Faktör XI postop VTE'ye katkıda bulunmakta. Elektif primer tek taraflı TDA geçiren hastalarda faktör XI düzeylerinin düşürülmesi, bunun önlenmesi için etkili bir yöntem ve kanama riski açısından güvenli görünmekte.



- **Monoklonal Antikorlar:**

FXIa aktivasyonunu ve/veya aktivitesini bloke eden 3 monoklonal antikor, VTE profilaksisi ile ilgili endikasyonlar veya hemodiyaliz hastalarında klinik araştırmaların ileri aşamasında.

- ✓ Çoğunlukla KC ve böbrek yerine RES tarafından metabolize edilirler.
- ✓ ilaç-ilaç etkileşim riski düşük.
- ✓ Hızlı etki başlangıcı.
- ✓ 6 haftaya kadar ulaşabilen bir yarı ömre sahipler.

OSOCIMAB: Tamamen insan kaynaklı, uzun etkili monoklonal IgG1 Ab

AB023 (XISOMAB 3G3)

ABELACIMAB: hem FXI (zimojen) hem de FXIa'nın katalitik alanına bağlanan tamamen insan kaynaklı monoklonal IgG1 Ab

Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty

The FOXTROT Randomized Clinical Trial

Jeffrey I. Weitz, MD^{1,2}; Rupert Bauersachs, MD^{3,4}; Bastian Becker, MSc⁵; et al

JAMA 2020

TDA hastalarında tromboprofilaksi
13 ülke, 54 hastane, faz 2 eşdeğerlik çalışma

Postop tek doz osocimab (0.3mg/kg, 0.6mg/kg, 1.2mg/kg)
Preop 0.3mg/kg, 1.8mg/kg vs enoksaparin (40mg) vs apiksaban (2*2.5mg)

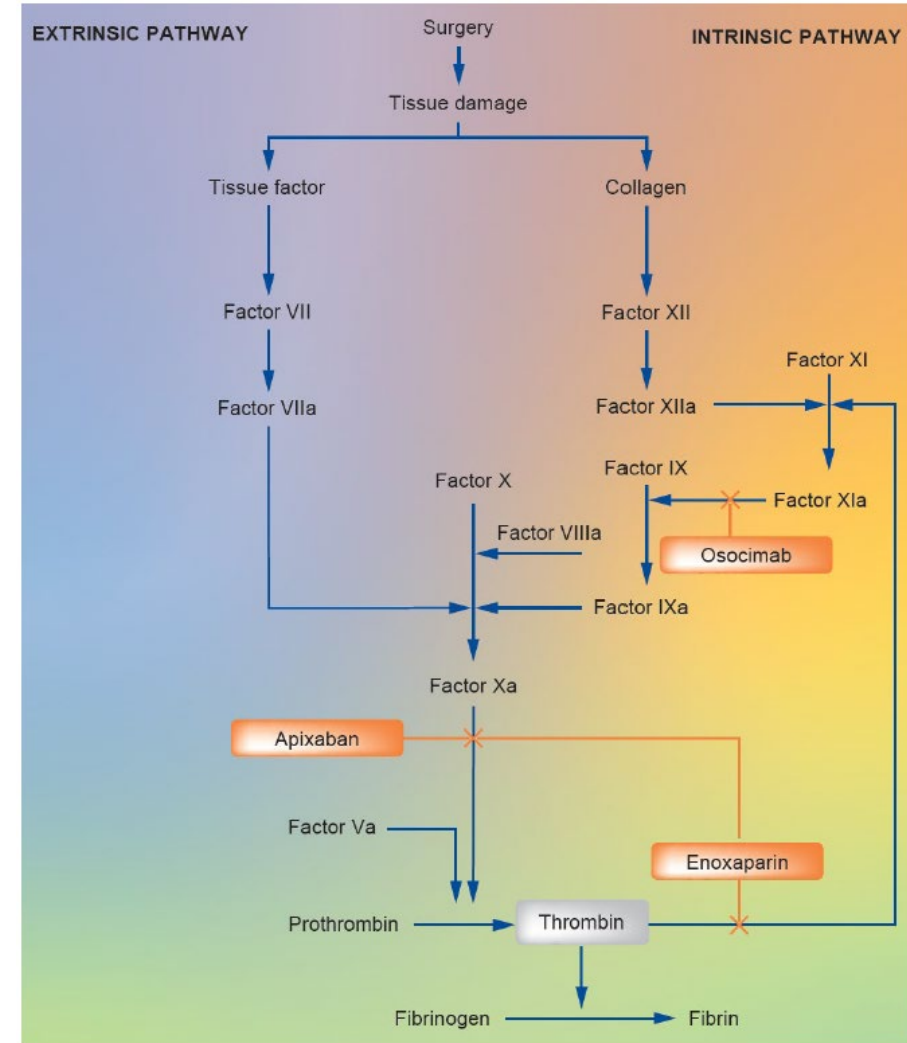
Pr sonlanım: post-op 10-13. günler VTE insidansı

Postop 0.6 mg/kg, 1.2 mg/kg ve 1.8 mg/kg osocimab dozları, enoksaparin ile eşdeğer.

Preop 1.8 mg/kg osocimab dozu, postop 10-13. günlerde VTE insidansı açısından enoksaparininden üstün.

Hiçbir ososimab rejimi apiksaban karşısında üstünlük göstermemiş.

Kanama olayları (çoğu nonmajor): %5 vs %6 vs %2.



ORIGINAL ARTICLE

Abelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism

Peter Verhamme, M.D., B. Alexander Yi, M.D., Ph.D., Annelise Segers, M.D.,
Janeen Salter, B.S.N., Daniel Bloomfield, M.D., Harry R. Büller, M.D.,
Gary E. Raskob, Ph.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.,
for the ANT-005 TKA Investigators*

2021

TDA geçiren hastalar, N=412

Abelacimab 30mg, 75mg, 150mg iv, postop, tek doz vs
Enoksaparin 40mg

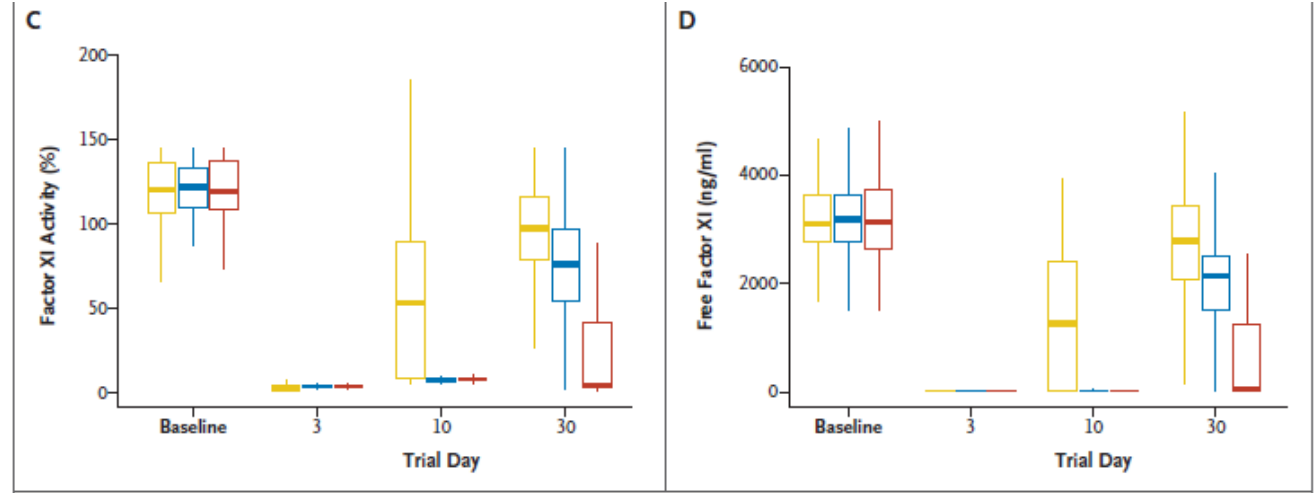
Pr etkinlik sonucu: VTE

Güvenlik sonucu: postop 30 güne kadar major veya klinik
önemli minor kanama

VTE: %13, %5, %4 vs %22



30 mg abelacimab enoksaparine göre daha düşük değil,

75 mg ve 150 mg abelacimab enoksaparine göre daha üstün.



Tek doz iv abelacimab faktör XI inhibisyonu, VTE önlenmesinde etkili ve düşük kanama riski ile ilişkili.

Abelacimab versus Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation

Authors: Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Siddharth M. Patel, M.D., M.P.H. , Robert P. Giugliano, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H., Bruce Hug, M.D., Ph.D., Julia F. Kuder, M.A., Erica L. Goodrich, M.S., , for the AZALEA-TIMI 71 Investigators* [Author Info & Affiliations](#)

Published January 22, 2025 N Engl J Med 2025;392:361-371 DOI: 10.1056/NEJMoa2406674 VOL. 392 NO. 4

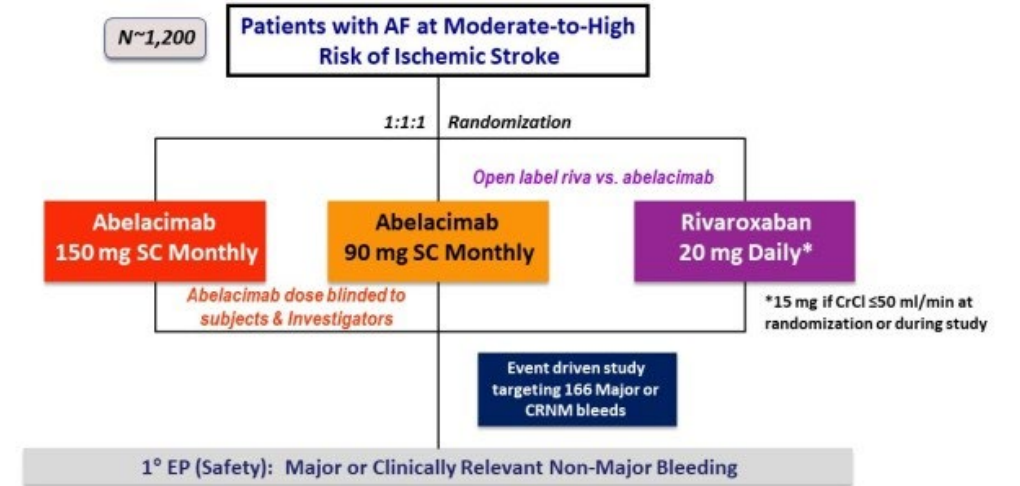
AF ve orta-yüksek inme riski olan hastalar
Pr sonlanım: Major veya klinik önemli minor kanama

Major veya klinik olarak önemli minor kanama insidans oranları:
150 mg abelacimab ile 100 kişi-yıl başına 3,2 olay
90 mg abelacimab ile 100 kişi-yıl başına 2,6 olay
rivaroxaban ile 100 kişi-yıl başına 8,4 olay.

Bağımsız veri izleme komitesinin tavsiyesi üzerine, abelacimab ile kanama olaylarında beklenenden daha büyük bir azalma görüldüğü için çalışma erken durduruldu.



Trial Design



- **Küçük moleküller:**

FXIa'nın aktif bölgesini bloke eden küçük moleküller.

Biyoyararlanımları iyi, oral yol.

Metabolizmaları ve klirensleri için karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır.
İlaç- ilaç etkileşimi, renal doz ayarı

Hızlı etki başlangıcı ve özellikle hızlı etki sonlanması avantajı var.
Günde 1 veya 2 doz

Asundeksiyan
Milveksiyan

Safety of the oral factor Xla inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study



Jonathan P Piccini, Valeria Caso, Stuart J Connolly, Keith A A Fox, Jonas Oldgren, W Schuyler Jones, Diana A Gorog, Václav Durdil, Thomas Viethen, Christoph Neumann, Hardi Mundl, Manesh R Patel, on behalf of the PACIFIC-AF Investigators*

Lancet 2022

AF hastaları, 14 ülke, 93 merkez, N=755
Asundeksiyan (1*20mg, 1*50mg) vs Apiksaban (2*5mg)
Pr sonlanım: major veya klinik önemli minor kanama birleşimi

Günde bir kez 20 mg ve 50 mg dozlarında uygulanan asundeksiyan, AF'ü olan hastalarda apiksabanın standart dozlamasına kıyasla daha düşük kanama oranlarına ve neredeyse tam in vivo FXIa inhibisyonuna yol açmış.

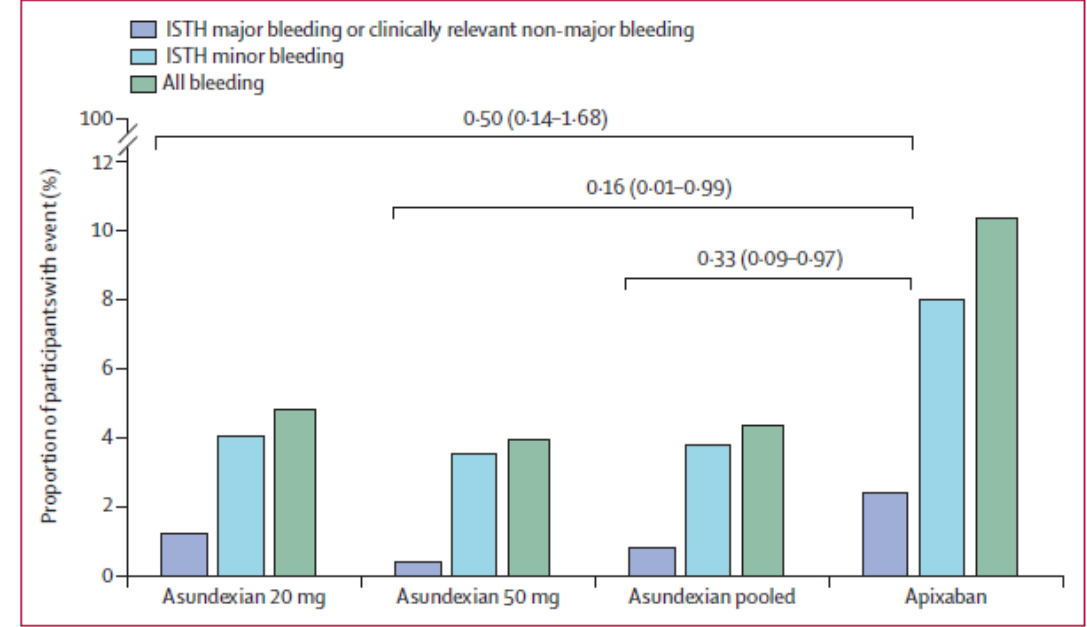


Figure 2: Safety endpoints according to treatment assignment

ORIGINAL ARTICLE

Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism

Jeffrey I. Weitz, M.D., John Strony, M.D., Walter Ageno, M.D., David Gailani, M.D., Elaine M. Hylek, M.D., Michael R. Lassen, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Ravi S. Notani, M.B.A., Robin Roberts, M.S., Annelise Segers, M.D., and Gary E. Raskob, Ph.D., for the AXIOMATIC-TKR Investigators*

2021

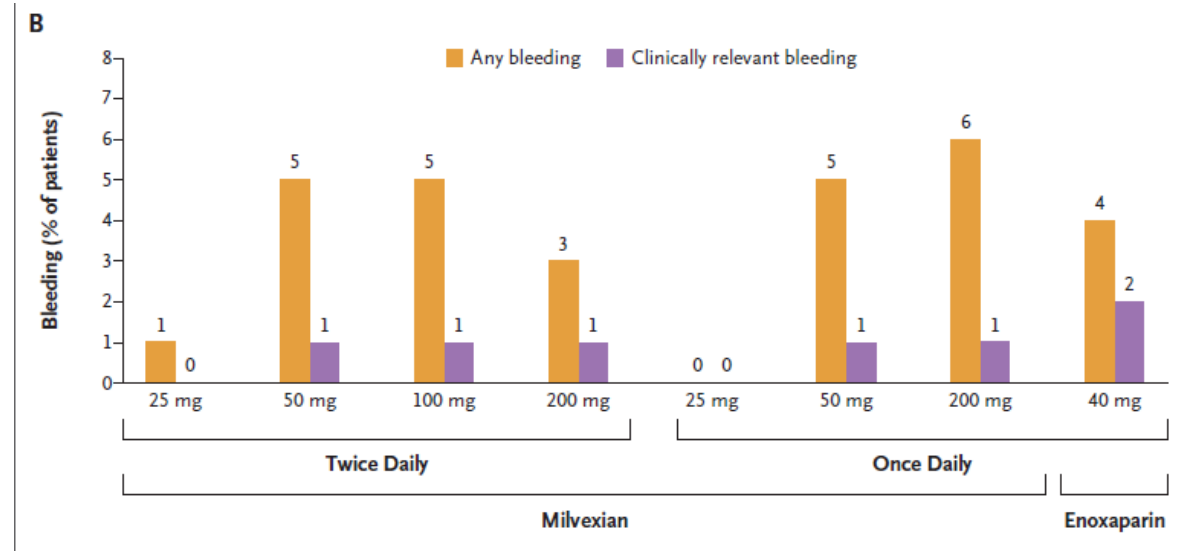
TDA hastaları, N= 1242, faz 2
Oral milveksiyan (7 farklı postop rejim) vs Enoksaparin
Pr etkinlik: VTE
30 gün izlem

Günde iki kez uygulanan milveksiyan ile doz-yanıt ilişkisi anlamlı.

Günde iki kez uygulanan milveksiyan ile VTE insidansı %12.

Herhangi bir şiddette kanama %4 vs %4

TDA geçiren hastalarda oral milveksiyan ile postop faktör Xla inhibisyonu, VTE önlenmesinde etkili ve düşük kanama riski ile ilişkili.



Study	Active drug	Comparator	Phase of the study	Current stage
Atrial fibrillation				
LIBREXIA-AF—NCT05757869	Milvexian	Apixaban	III	Ongoing
PACIFIC-AF—NCT04218266	Asundexian	Apixaban	II	Finished
OCEANIC-AF—NCT05643573	Asundexian	Apixaban	III	Stopped
ANT-004—NCT04213807	Abelacimab	Placebo	II	Finished
AZALEA-TIMI 71—NCT04755283	Abelacimab	Rivaroxaban	II	Finished
LILAC-TIMI 76—NCT05712200	Abelacimab	Placebo	III	Ongoing
Non-cardioembolic stroke				
AXIOMATIC-SSP—NCT03766581	Milvexian	Placebo	II	Finished
LIBREXIA-STROKE—NCT05702034	Milvexian	Placebo	III	Ongoing
PACIFIC-STROKE—NCT04304508	Asundexian	Placebo	II	Finished
OCEANIC-STROKE—NCT05686070	Asundexian	Placebo	III	Ongoing
After myocardial infarction				
LIBREXIA-ACS—NCT05754957	Milvexian	Placebo	III	Ongoing
PACIFIC-AMI—NCT04304534	Asundexian	Placebo	II	Finished
Venous thromboembolism prevention in patients with cancer				
ASTER—NCT05171049	Abelacimab	Apixaban	III	Ongoing
MAGNOLIA—NCT05171075	Abelacimab	Dalteparin	III	Ongoing
Major orthopedic surgery				
AXIOMATIC-TKR—NCT03891524	Milvexian	Enoxaparin	II	Finished
FOXTROT—NCT03276143	Osocimab	Apixaban/enoxaparin	II	Finished
FXI-ASO TKA—NCT01713361	FXI-ASO (ISIS 416858)	Enoxaparin	II	Finished
ANT-005 TKA—EudraCT number: 2019-003756-37	Abelacimab	Enoxaparin	II	Finished
NCT05203705	SHR2285	Enoxaparin	II	Ongoing
Chronic kidney disease and end-stage renal disease				
NCT03000673	Milvexian	Unfractionated heparin/enoxaparin	II	Finished
NCT03787368	Osocimab	Placebo	I	Finished
CONVERT—NCT04523220	Osocimab	Placebo	II	Finished

SONUÇ

Antikoagölan tedavi VTE yönetiminin temelini oluşturmaktadır.

VKA'leri bazı özel durumlarda birinci basamak tedavi olsa da, sık izlem gerekliliği nedeniyle kullanımı azalmıştır.

DOAK'lar benzer etkinliğe sahiptir ve rutin izleme gerektirmez.

Ancak mevcut antikoagölanlar, kanama riski ve son dönem böbrek yetmezliği gibi kritik alanlarda etkili alternatiflerin azlığı da dahil olmak üzere çeşitli sınırlamalar göstermektedir.

Faktör XI/XIa inhibitörleri ile özellikle kanama yönünden cesaret verici Faz 2 veriler mevcuttur.

Bununla birlikte, faktör XI/XIa inhibitörlerinin potansiyel faydalarını doğrulamak için daha büyük, iyi tasarlanmış faz 3 çalışmalara ihtiyaç vardır.



TEŐEKKÖR EDERİM