



Atriyal Fibrilasyon Zirvesi 2013

24 - 25 Mayıs 2013
Kaya Artemis Otel,
Gazimagosa, KKTC



RİVAROKSABAN

Prof. Dr. Bülent ÖZİN
Başkent Üniversitesi
ANKARA

Atriyal Fibrilasyon Epidemiyolojisi

- ▶ En sık gözlenen kalıcı ritm bozukluğu^{1,2}
 - Aritmi nedeniyle hastaneye yatışların 1/3'ü
- ▶ Günümüzde AF:^{1,2}
 - Avrupa'da 4.5 milyon hastayı
 - A.B.D.'de 2.3 milyon hastayı ilgilendiren bir ritm bozukluğudur
- ▶ Özellikle erkeklerde ve yaşlılarda sıktır²
- ▶ 2050 yılında prevalansın 2.5 kat artması beklenmektedir³
- ▶ 40 yaşına gelen bireylerin %25'inde hayat boyu en az bir AF atağı olur⁴

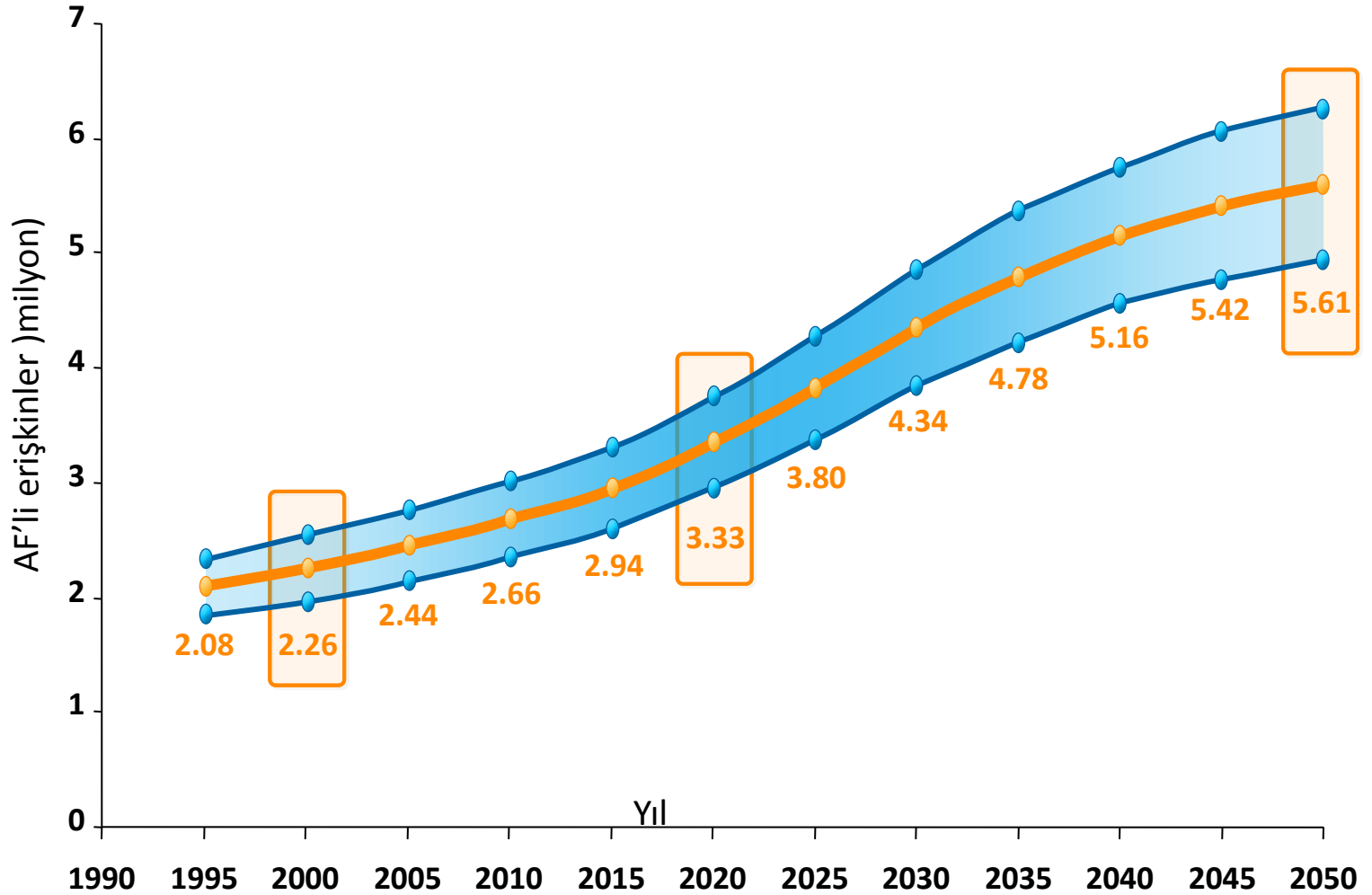
1. Lloyd-Jones DM, et al. *Circulation* 2004;110:1042-1046;

2. Kannel WB, et al. *Med Clin N Am* 2008;92:17-40;

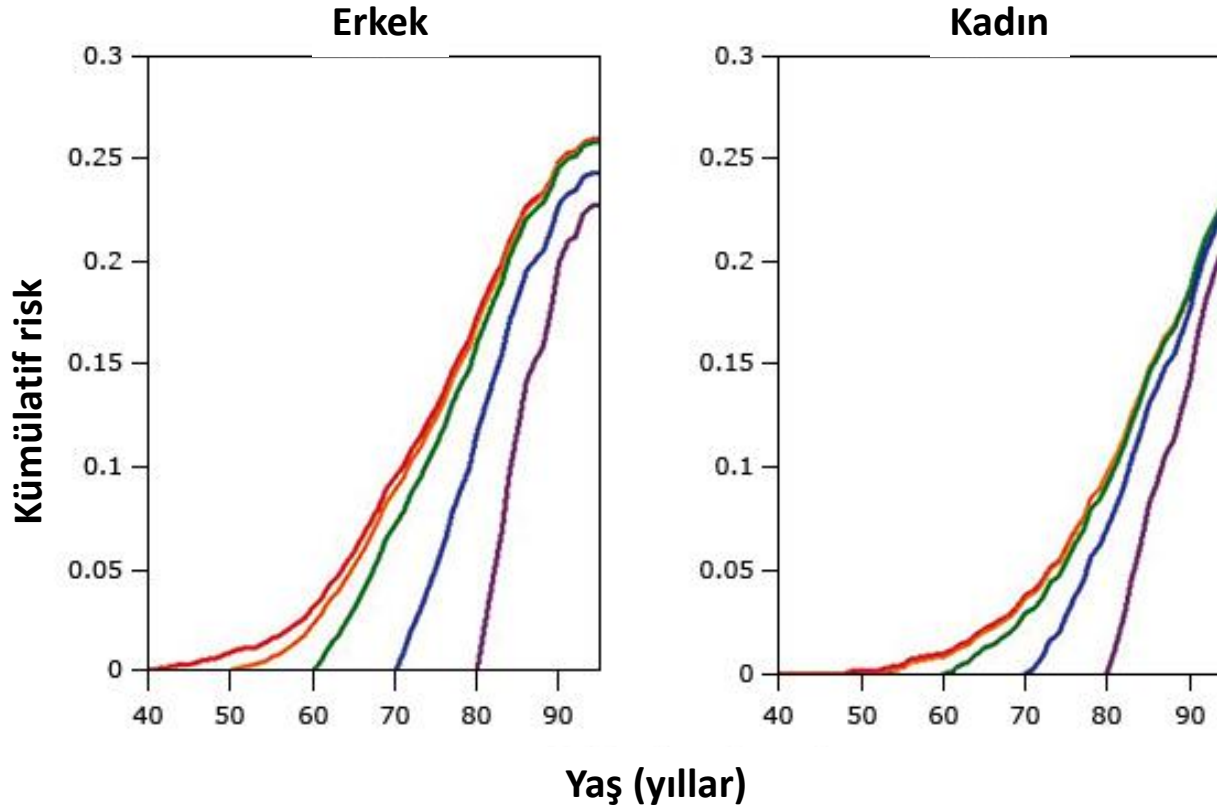
3. Go AS, et al. *JAMA* 2001;285:2370-2375.

4. Lloyd-Jones et al. *Circulation* 2004;110:1042-6

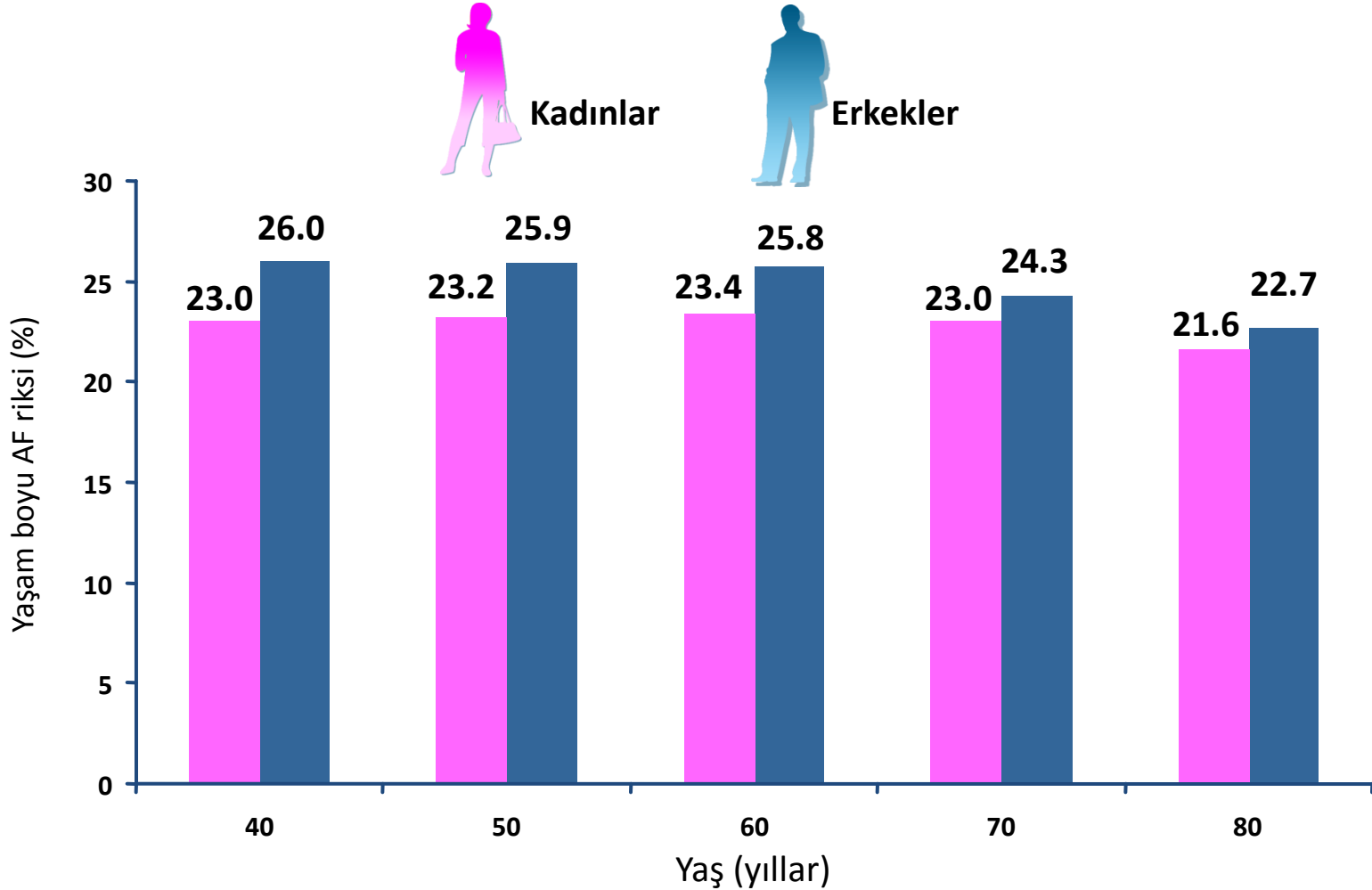
A.B.D.'de 2050 yılında AF prevalansı ≥ 2.5 kat artacaktır



Framingham Kalp Çalışmasında yaşam boyu AF gelişme riski.
40 yaşındaki AF olmayan kadın ve erkeklerin 80 yaşına kadar AF gelişme riskinin %26-23 olduğu saptanmıştır.

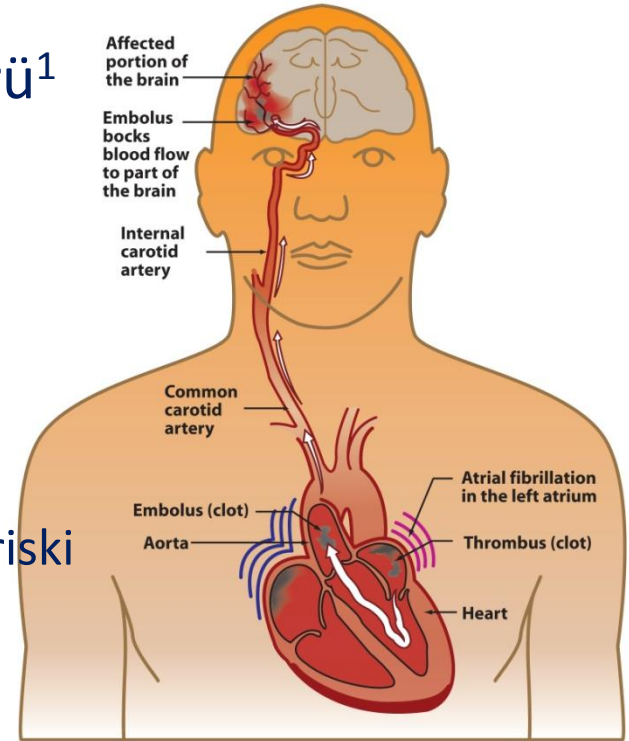


Yaşam boyu AF riski



AF ve inme

- İnme için bağımsız bir risk faktörü¹
 - A.B.D.’de inmelerin %15’inden sorumlu²
 - İnme riski yaşla artar²
- İnme AF’de en sık gözlenen ve korkulan komplikasyondur^{1,2}
 - AF’li hastalarda yaşam boyu inme riski %5’tir²
 - AF’li hastalarda inme riski 5-kat artmıştır²



AF'da İnmeden Korunma Çalışmaları

- SPAF¹ Stroke Prevention in Atrial Fibrillation
- BAATAF² Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation
- CAFA³ Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation
- AFASAK⁴ Copenhagen Investigators
- SPINAF⁵ Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation

¹ Circulation. 1991;84:527-539.

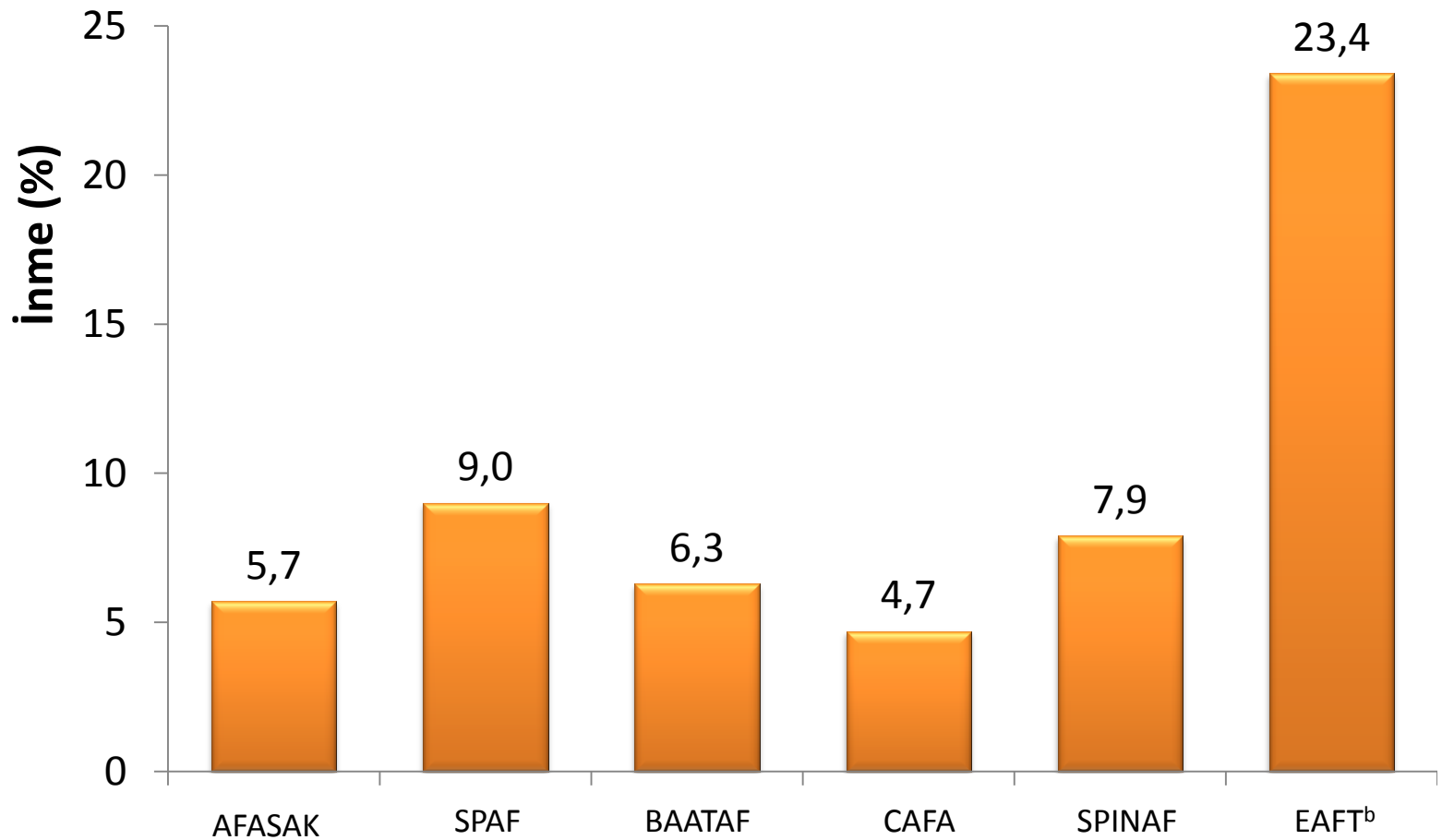
² N Engl J Med. 1990;323:1505-1511.

³ J Am Coll Cardiol. 1991;18:349-355.

⁴ The Lancet. 1989;1:175-178.

⁵ N Eng J Med. 1992;327:1406-1412.

Atrial Fibrilasyonda İnme Riski

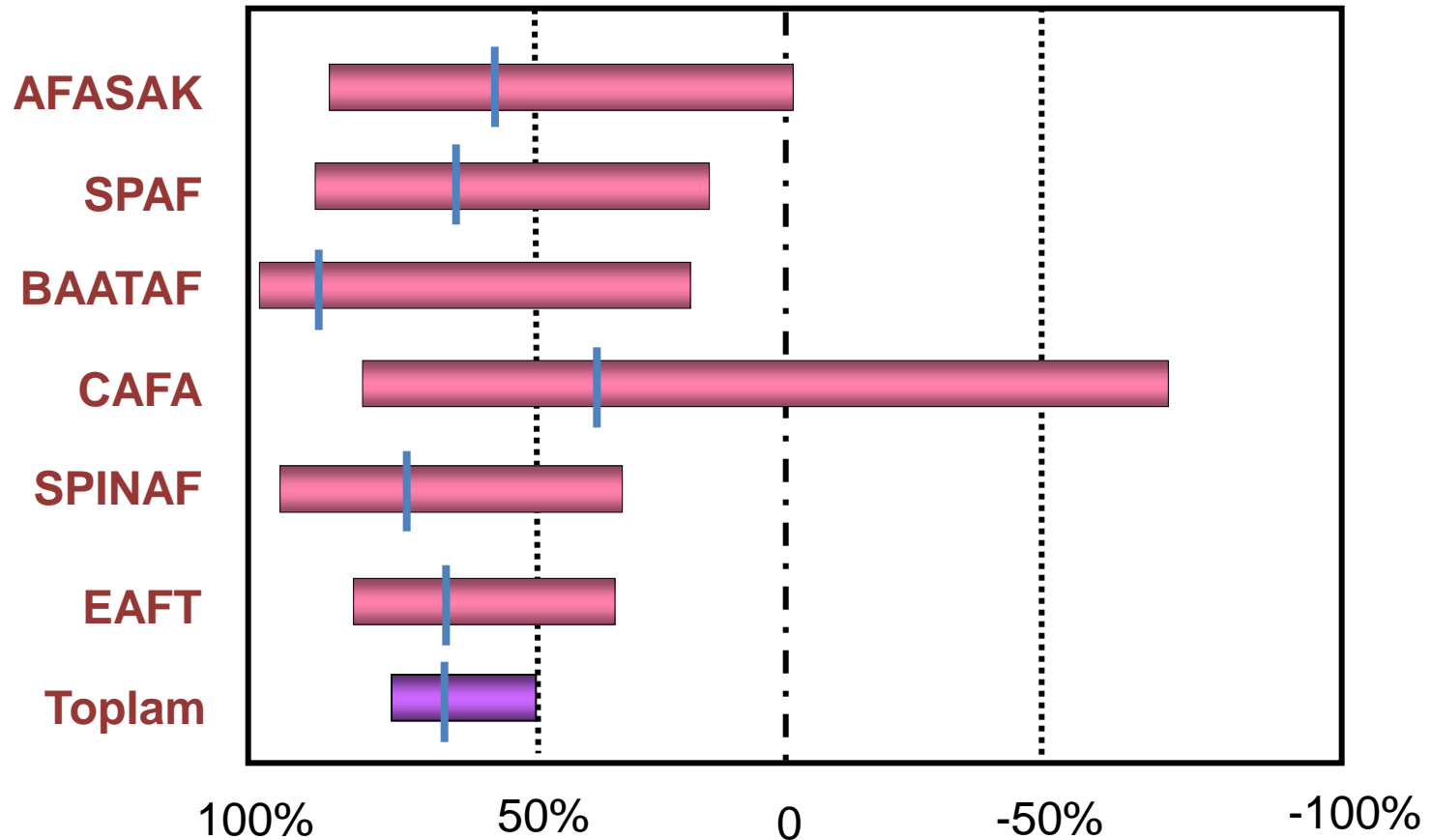


Atrial Fibrilasyonda Antikoagülasyon

İnme risk azalması

Warfarin
Daha iyi

Kontrol
Daha iyi



İntrakraniyal kanama

Genel popülasyon, yaş ~70 y	0.15%/y
<hr/>	
Aspirin	
Atriyal fibrilasyon	0.2%/y
Serebrovasküler hastalık	0.3%/y
<hr/>	
Aspirin + clopidogrel	
Atriyal fibrilasyon	0.3%/y
Serebrovasküler hastalık	0.4%/y
<hr/>	
Warfarin (INR 2.5)	
Atriyal fibrilasyon	0.3-0.6%/y
Serebrovasküler hastalık	0.4-1.0%/y
<hr/>	
Warfarin (INR 2.5) + aspirin	0.5-1.0%/y

Atriyal Fibrilasyonda Risk Belirleme

İnme risk faktörleri

Yüksek Risk Faktörleri

- Mitral stenoz
- Protez kapak
- GİA ya da inme öyküsü

Orta Dereceli Risk Faktörleri

- Yaş>75
- Hipertansiyon
- Diabetes Mellitus
- Kalp yetersizliği ya da sistolik fonksiyon bozukluğu

Daha az Kanıtlanmış Risk Faktörleri

- Yaş 65 – 75 arası
- Koroner arter hastalığı
- Kadın Cinsiyet
- Tirotoksikoz

Kuşkulu Risk Faktörleri

- AF süresi
- AF şekli
- Sol atriyal çap

Singer DE, et al. *Chest* 2004;126:429S.

Fang MC, et al. *Circulation* 2005; 112: 1687.

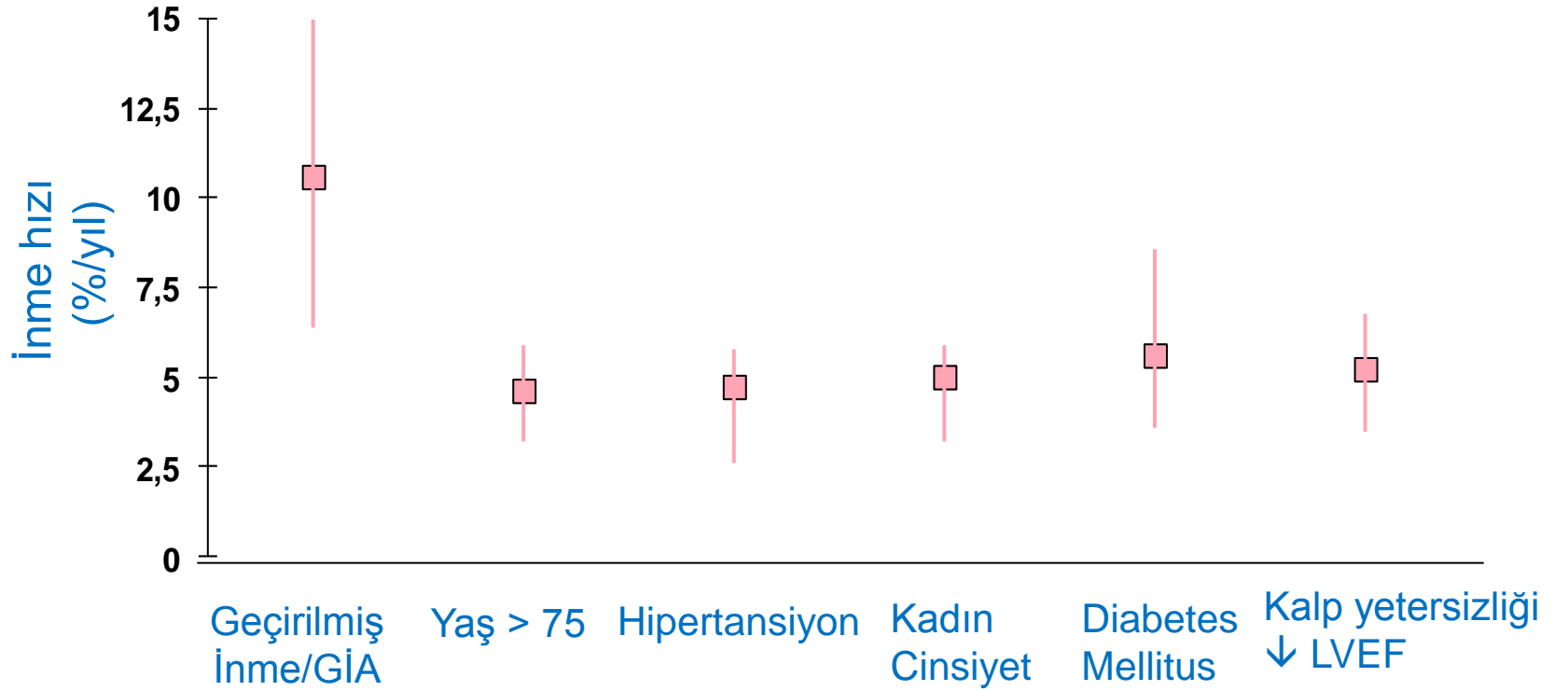
Atrial Fibrilasyonlu Hastalarda İskemik İnme ve Sistemik Embolizm Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	Relatif risk
Geçirilmiş inme ve GİA	2,5
Hipertansiyon	1,6
Konjestif kalp yetersizliği	1,4
İleri yaş	1,4
Diyabetes mellitus	1,7
Koroner arter hastalığı	1,5

Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled Trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449 –57.

Atriyal Fibrilasyon

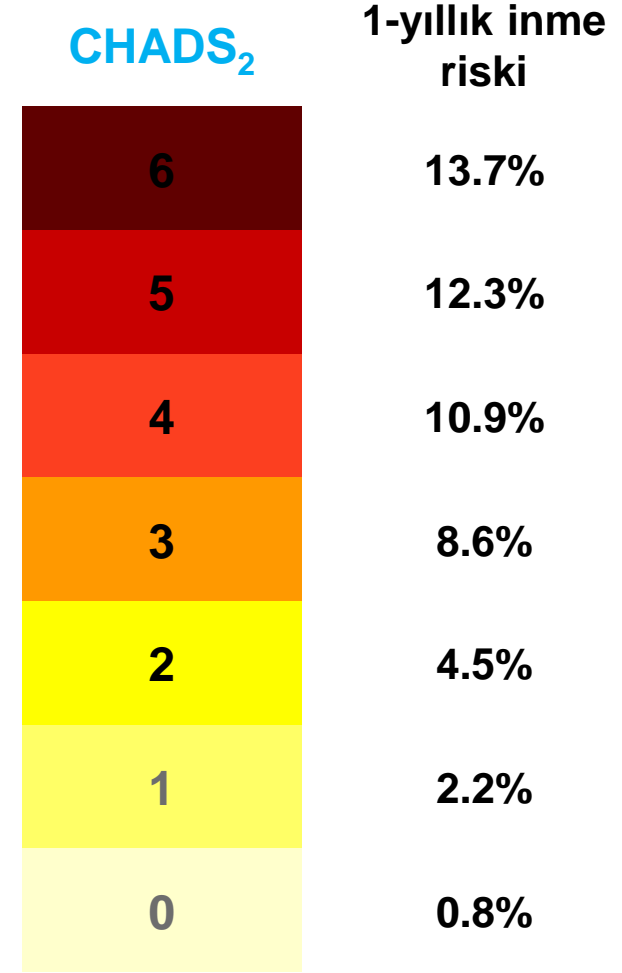
İzole risk faktörlerine göre inme hızları



CHADS2 Skorlaması

Atriyal fibrilasyonda inme riski skorlaması

	puan
C ongestive HF	1
H ypertension	1
A ge > 75 yr	1
D iabetes	1
S troke	2



Gage BF, JAMA 2001;285(22):2864-2870
Gage BF, Circulation 2004;110:2287-2292

CHA₂DS₂-VASc Skorlaması

Atriyal fibrilasyonda inme riski skorlaması

Kesin risk faktörleri	Kombinasyon risk faktörleri	
Geçirilmiş inme, GİA ya da embolizm	Kalp yetersizliği ya da orta – ağır sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu[LV EF ≤40%]	Kadın cinsiyet
Yaş ≥ 75 y	Hipertansiyon	Yaş 65-74
	Diabetes mellitus	Vasküler hastalık

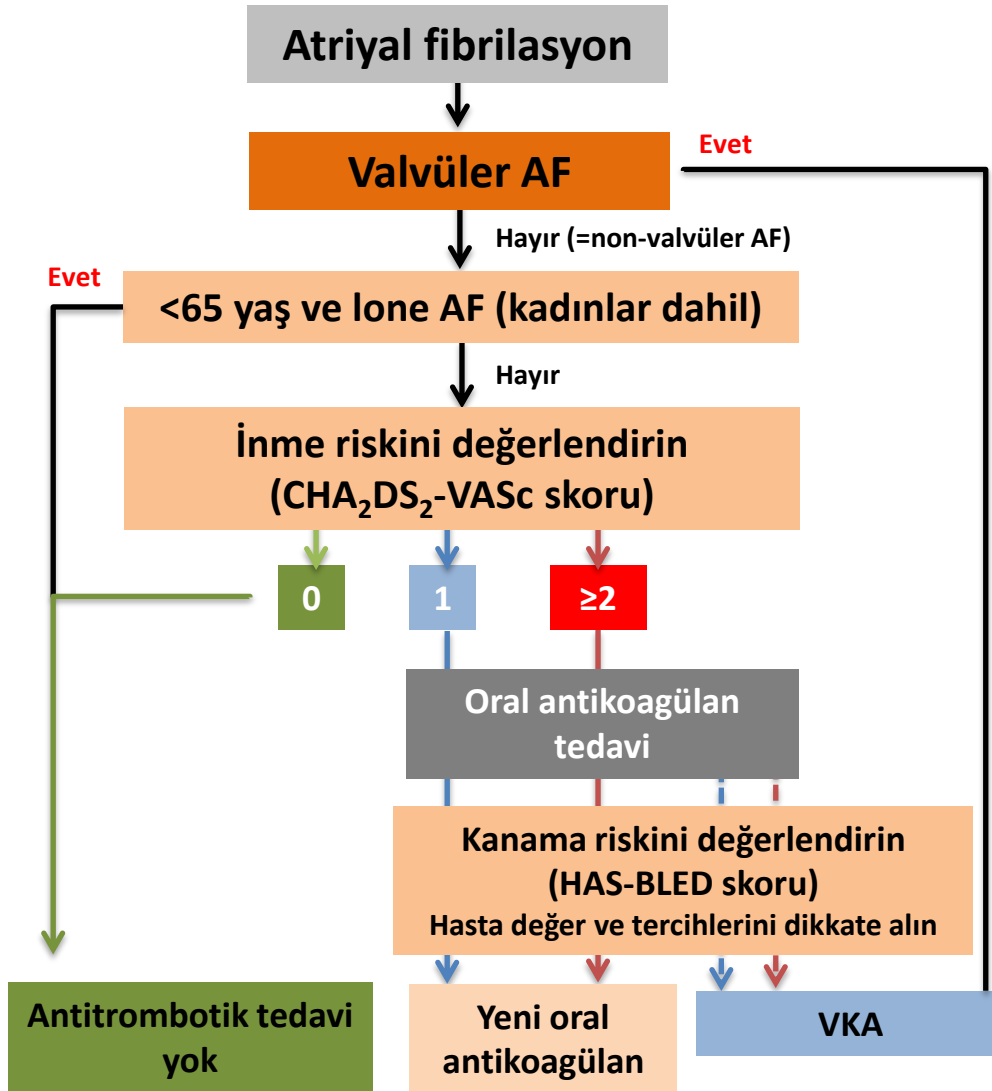
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Score
<u>C</u> ongestive heart failure/ LV dysfunction	1
<u>H</u> ypertension	1
<u>A</u> ge ≥75	2
<u>D</u> iabetes mellitus	1
<u>S</u> troke/TIA/TE	2
<u>V</u> ascular disease [prior MI, PAD, or aortic plaque]	1
<u>A</u> ge 65-74	1
<u>S</u> ex category [Female]	1

CHA₂DS₂-VASc

CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	Hastalar (n=7329)	Yıllık emboli riski
0	1	%0
1	422	%1.3
2	1230	%2.2
3	1730	%3.2
4	1718	%4.0
5	1159	%6.7
6	679	%9.8
7	294	%9.6
8	82	%6.7
9	14	%15.2

HASBLED

	Klinik karakteristik	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal KC ya da böbrek fonksiyonları	1 ya da 2
S	İnme	1
B	Kanama öyküsü	1
L	Oynak INR değerleri	1
E	Yaş>65	1
D	İlaç - alkol	1 ya da 2



Oral antikoagülan almayı reddeden veya kanamayla ilişkili olmayan nedenlerden ötürü tolere edemeyen ya da Oak veya antitrombotik tedavi kontrendikasyonu bulunan, sol atriyal apendiks tıkanması-kapanması veya eksizyonu olan hastalara ASA ve klopidoğrel ile antitrombotik tedavi veya – daha az etkili olan – yalnızca ASA verilmesi düşünülmelidir.

Renk CHA₂DS₂-VASc yeşil:0, mavi: 1, kırmızı≥2. Düz çizgi: en iyi seçenek; kesintili çizgi: alternatif seçenek

ANTİKOAGÜLANLARIN HEDEFLERİ

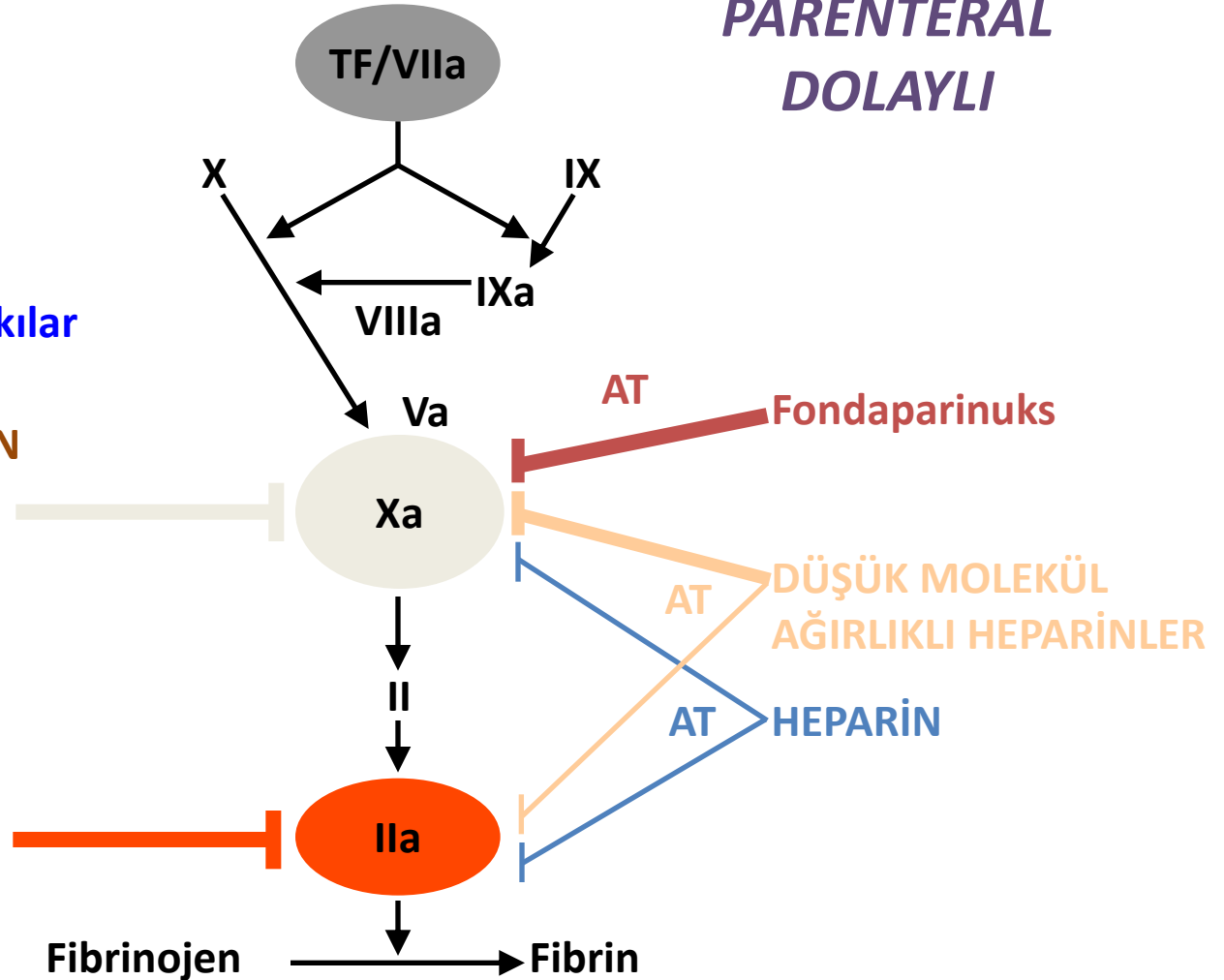
**ORAL
DOĞRUDAN**

**PARENTERAL
DOLAYLI**

**VKA inhibitörleri
karaciğerde pıhtılaşma
faktörlerinin yapımını baskılar**

**RİVAROKSABAN
Apiksaban
Edoksaban**

**Zimelagatran
Dabigatran**



YENİ ANTİKOĞÜLAN AJANLAR

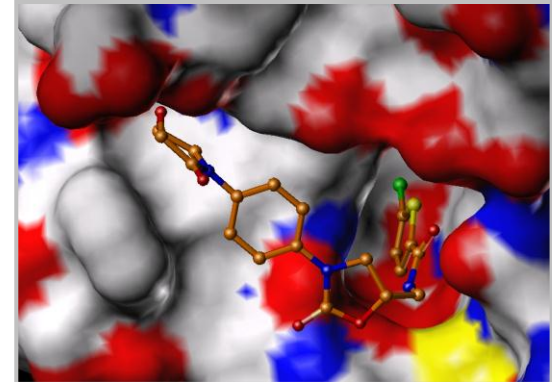
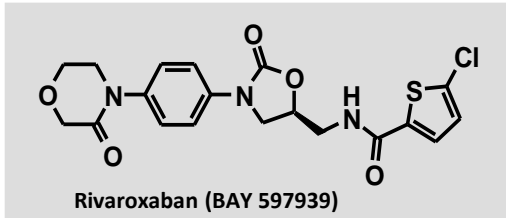
Parametre	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Hedef	Trombin	Faktör Xa	Faktör Xa
Oral biokullanılabilirliği	% 6.5	% 80–100*	% 66
Plasma protein bağlanması	% 35	% 95	% 87
Doz (AF endikasyonu için)	Günde 2 kez	Günde 1 <u>kez</u>	Günde 2 kez
Önilaç	Evet	Hayır	Hayır
Yarı ömür (saat)	12–14	5-9 genç sağlıklı 11–13 (yaşlı)	8–13
T _{max} (saat)	~6	2–4	1–3
Rutin koagülasyon monitörizasyonu	Yok	Yok	Yok

*15–20 mg yiyeceklerle alındığında

Eriksson BI *et al*, 2011; Frost *et al*, 2007; Kubitzka D *et al*, 2005; Kubitzka D *et al*, 2005; Ogata K *et al*, 2010; Stangier *et al*, 2005; Raghavan N *et al*, 2009; Xarelto SmPC 2011; Xarelto PI 2011; Pradaxa SmPC 2011; Eliquis SmPC 2011; Dabigatran PI; ROCKET AF Investigators 2010; Lopes *et al*, 2010; Ruff *et al*, 2010.

RİVAROKSABAN

- Oral, günde tek doz kullanılan antikoagölan
- Direkt Faktör Xa inhibitörü
 - Faktör Xa pıhtılaşma yolağında merkezi bir role sahiptir, sistemin işeyişinde çok önemli bir noktada yer alır.
 - Her bir Faktör Xa molekülü ~1000 trombin molekülünün katalizinde görev alır.
 - Rivaroksaban trombin etkisini azaltmak yerine, trombin oluşumunu azaltır
 - Bu sayede bulunan trombin cerrahiden sonra yara iyileşmesinde önem taşıyan primer hemostazın sürdürülmesini sağlar.



RİVAROKSABAN

- İnsan Faktör Xa'nın selektif, yarışmacı inhibitörü
- Hem serbest Faktör Xa hem de protrombinaz kompleksindeki Factor Xa'yı inhibe eder (Fosfolipidler, Faktör Va, Faktör Xa, Ca⁺⁺)
- PT ve aPTT'yi uzatır
 - Farklı belirteçlerle tutarsız sonuçlar
 - Plazma konsantrasyonları ve antikoagülan etkinlikle korelasyon sergilemez
- Trombin-trombomodülin-aktivate Protein C sistemiyle etkileşmez
- Trombosit agregasyonunu direkt olarak etkilemez

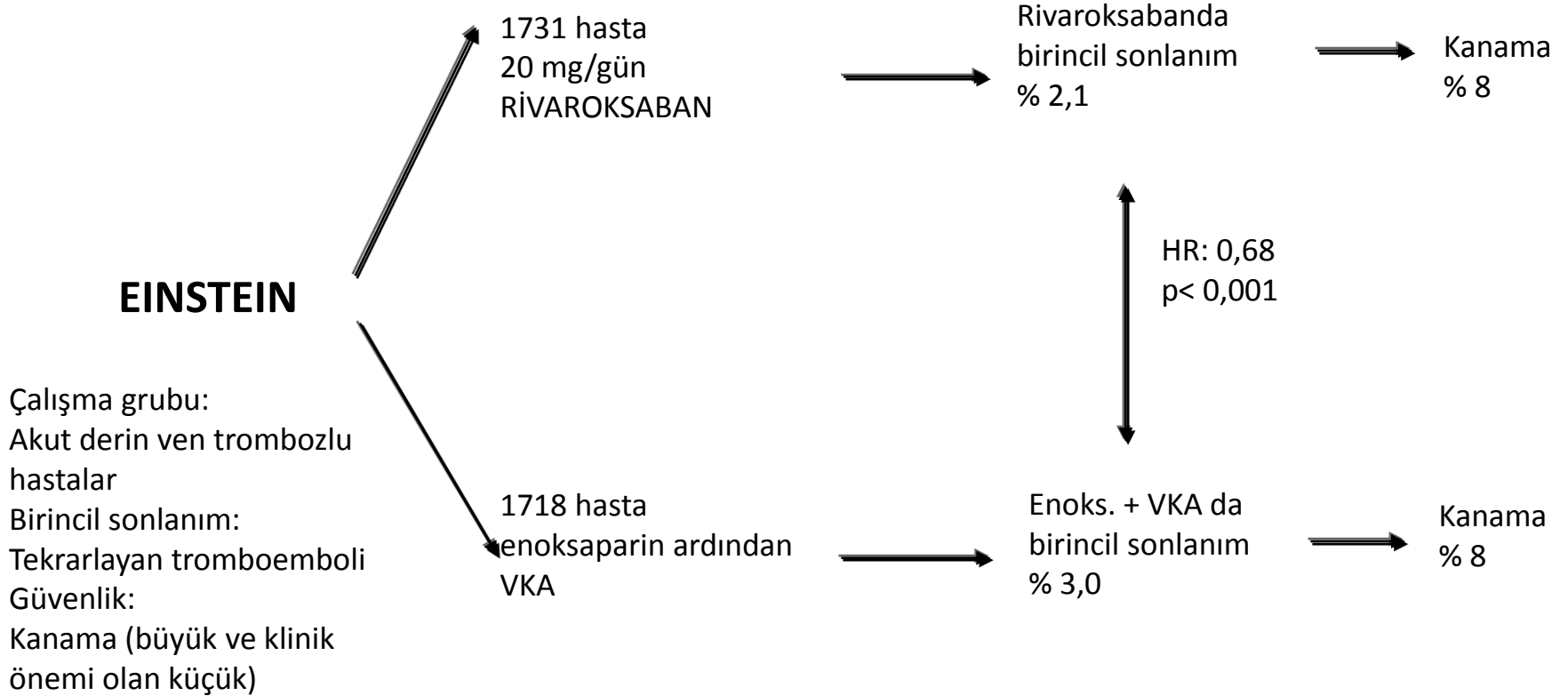
RİVAROKSABAN

- Maksimum konsantrasyona 2 – 4 saatte ulaşır, yarı ömrü 7 – 11 saattir
- Oral bioyararlanımı %80 – 100
- Çoğu inaktif metabolitlere metabolize edilir (CYP3A4)
- Farklı fiziksel özelliklere sahip bireylere sabit bir dozla uygulanabilir
 - Yaş
 - Cinsiyet
 - Ağırlık
 - Hafif-orta derece böbrek fonksiyon bozukluğu
 - Hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu

VENÖZ TROMBOEMBOLİ PROFİLAKSİNDE RİVAROKSABAN (RECORD ÇALIŞMALARI)

	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3	RECORD 4
HASTA	4541	2509	2531	3148
ÇALIŞMA	Total kalça art.	Total kalça art.	Total diz art. Total diz art.	
İLAÇ (Doz) (mg)	R 10 vs. E 40	R 10 vs E 40	R 10 vs. E 40	R 10 vs E 2x30
İlaç süre (gün)	31-39	R 31-39, E 10-14	10-14	10-14
ARR (%)	2,6	7,3	9,3	3,2
RRR (%)	70	78	49	31
MAJOR KANAMA				
RİVAR. (%)	0,3	0,1	0,6	0,7
ENOKS. (%)	0,1	0,1	0,5	0,3

VENÖZ TROMBOZ TEDAVİSİNDE RİVAROKSABAN (EINSTEIN ÇALIŞMASI)



Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition
Compared with vitamin **K** antagonism for prevention of
stroke and **Embolism** Trial in **Atrial Fibrillation**

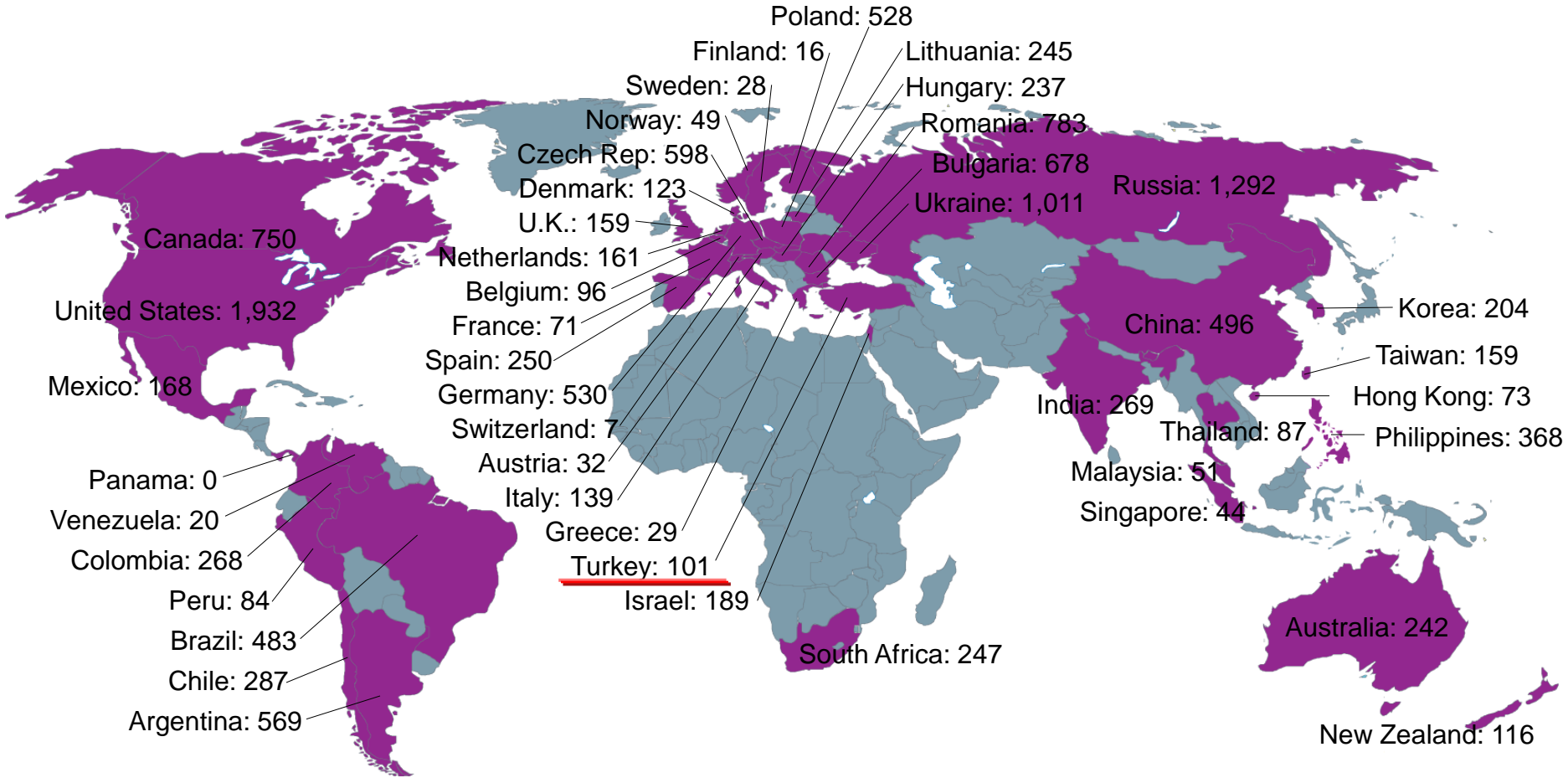
ROCKET AF 



ROCKET AF Araştırcıları adına
Kenneth W. Mahaffey, Keith AA Fox

ROCKET AF YE KATILAN ÜLKELER

45 Ülke, 1178 Merkez, 14,264 hasta



Çalışma tasarımı

Atriyal Fibrilasyon

Risk Faktörleri

- KKY
 - Hipertansiyon
 - Yaş \geq 75
 - Diabetes
 - YA DA
 - İnme, TİA
- En az 2 ya da 3 faktör gerekli
- ya da sistemik emboli

Rivaroksaban

20 mg/gün
Cr Cl 30-49 ml/dk ise 15 mg/gün

Randomize
Çift kör/
Çift plasebolu
(n ~ 14,000)

Varfarin

INR hedefi - 2.5
(2.0-3.0)

Aylık izlem
Standart kılavuzlara uyum

Primer sonlanım noktası: İnme veya MSS dışı sistemik embolizm

* Daha önce inme, GiA ve SE geçirmemiş ve yalnızca 2 faktörü bulunan hastalar

	Rivaroksaban	Varfarin
Randomize, n	7131	7133
Takipte kayıp, n	18	18
Çalışmadan erken ayrılma, n (%)	1693 (23.9%)	1589 (22.4%)
Ayrılma izni, n	626	620
Medyan (25-75) Maruz kalım (gün)	589 (396, 805)	593 (404, 810)
Medyan (25-75) İzlem (gün)	706 (522, 884)	708 (518, 886)

Başlangıç demografik özellikleri

	Rivaroksaban (N=7081)	Varfarin (N=7090)
Yaş (yıl)	73 (65, 78)	73 (65, 78)
Kadın (%)	40	40
Irk (%)		
Beyaz	83	83
Siyah	1	1
Uzak doğulu	13	13
Bölge (%)		
Kuzey Amerika	19	19
Latin Amerika	13	13
Asya-Pasifik	15	15
Orta Avrupa	38	38
Batı Avrupa	15	15
Kreatinin klirensi (ml/dk) (%)		
30 - <50	21	21
50 - ≤80	47	48
> 80	32	31

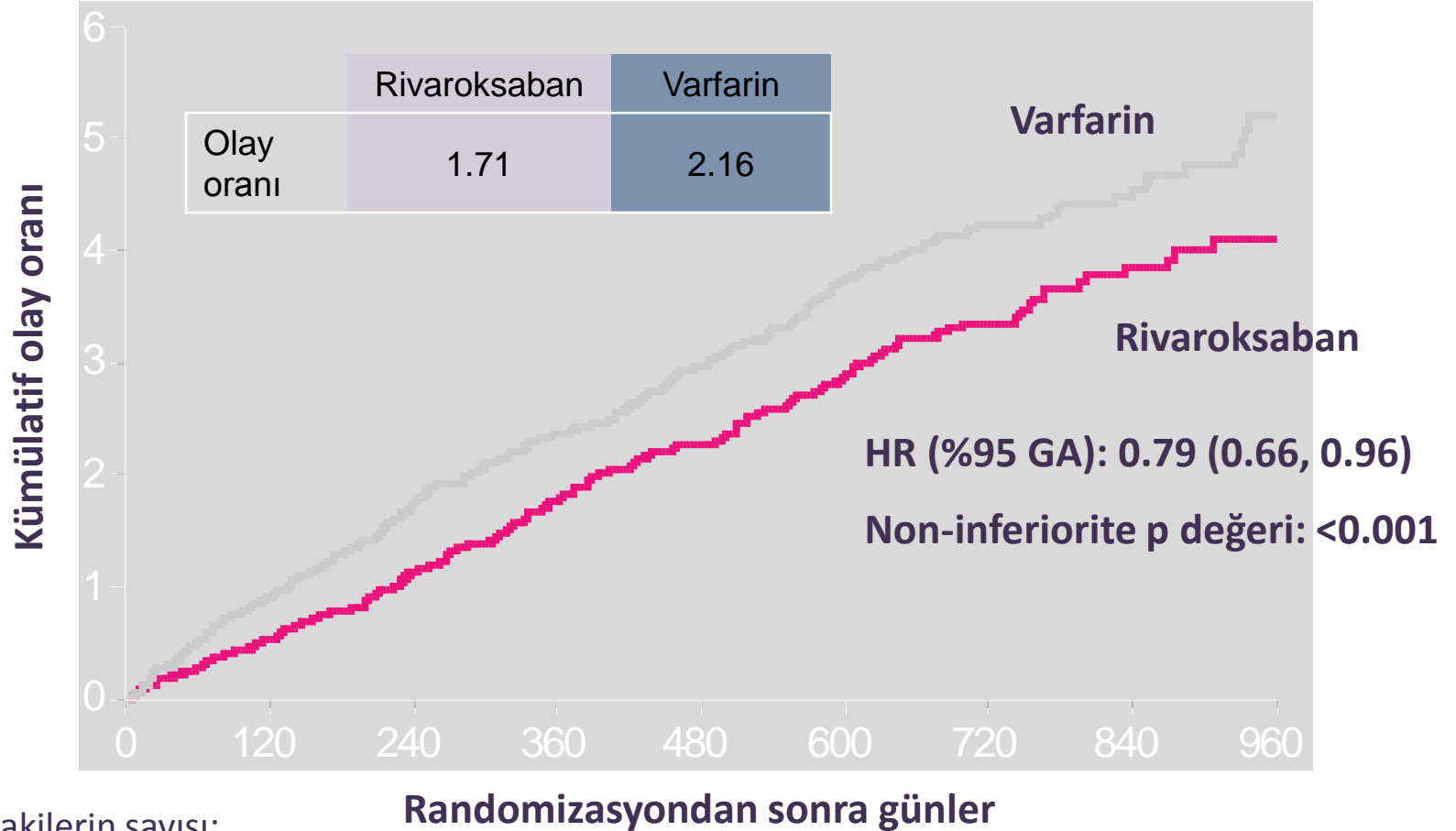
Medyan değerler, ITT popülasyonu

Başlangıç demografik özellikleri

	Rivaroksaban (N=7081)	Varfarin (N=7090)
CHADS ₂ Skoru (ortalama)	3.48	3.46
2 (%)	13	13
3 (%)	43	44
4 (%)	29	28
5 (%)	13	12
6 (%)	2	2
Daha önce VKA kullanımı (%)	62	63
Konjestif kalp yetersizliği (%)	63	62
Hipertansiyon (%)	90	91
Diabetes Mellitus (%)	40	39
İnme/GİA/Emboli öyküsü (%)	55	55
Miyokard infarktüsü öyküsü (%)	17	18

Primer etkinlik sonlanım noktası

İnme ve MSS dışı embolizm



Risk altındakilerin sayısı:

Rivaroksaban	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496	634
Varfarin	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538	655

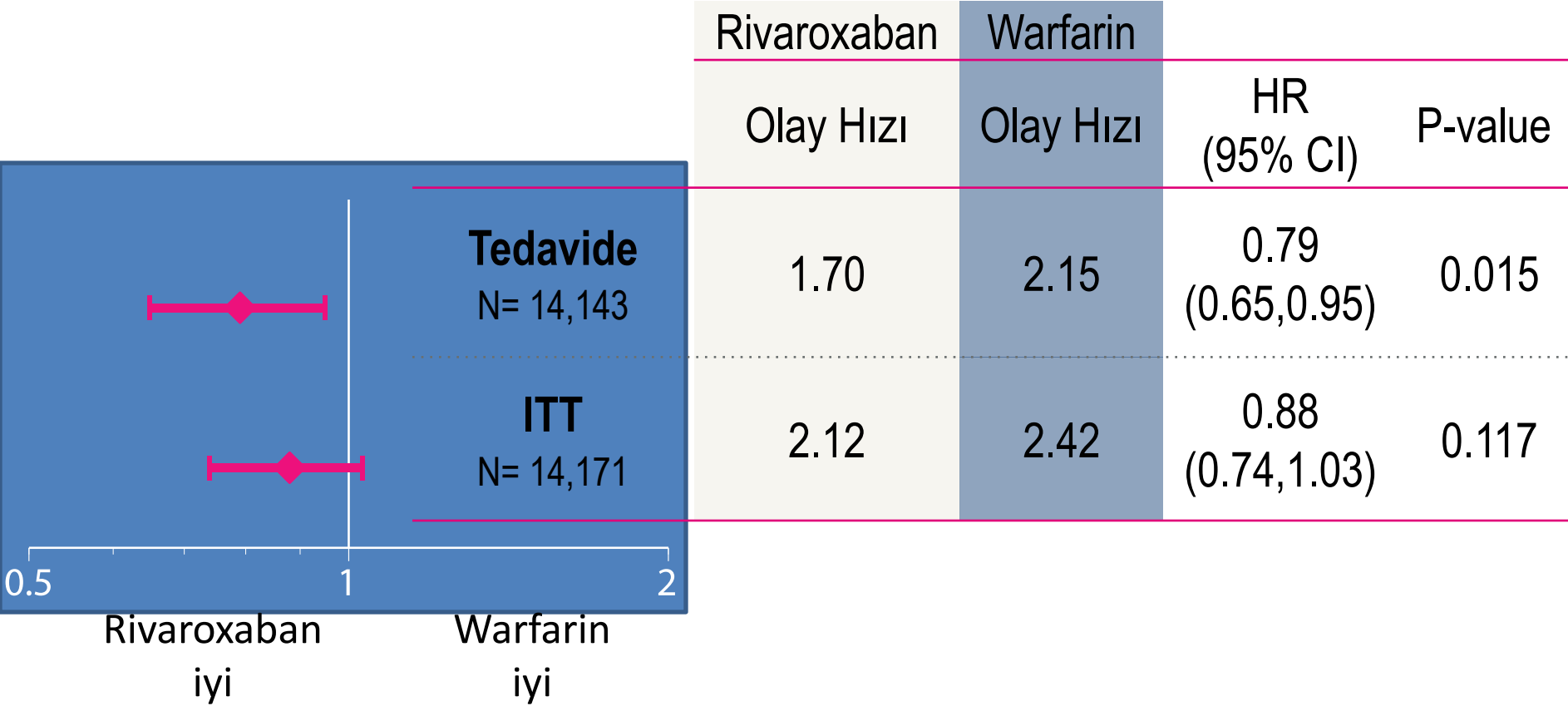
Olay oranları 100 hasta yılına aittir. Protokole uyumlu tedavi popülasyonu

ROCKET AF – birincil etkinlik son nokta bileşenleri

Son nokta	Rivaroksaban (N=7,061)	Varfarin (N=7,082)	Hazard oranı (%95 CI)	Hazard oranı ve %95 CI
	n (% yılda)	n (% yılda)		
Birincil etkinlik son nokta	189 (1.7)	243 (2.2)	0.79 (0.65, 0.95)*	
Tüm nedenlere bağlı inme	184 (1.7)	221 (2.0)	0.85 (0.70, 1.03)	
Hemorajik inme	29 (0.3)	50 (0.4)	0.59 (0.37, 0.93)*	
İskemik inme	149 (1.3)	161 (1.4)	0.94 (0.75, 1.17)	
Bilinmeyen inme tipi	7 (0.1)	11 (0.1)	0.65 (0.25, 1.67)	
Beyin dışı emboli	5 (0.04)	22 (0.2)	0.23 (0.09, 0.61)*	

“On-treatment” analizi
* İstatistik olarak önemli

Primer etkinlik sonlanım noktaları (İNME, sistemik emboli)



Önemli sekonder etkinlik sonlanım noktaları

	Rivaroksaban	Varfarin		
	Olay oranı	Olay oranı	HR (%95 GA)	P
Vasküler ölüm, İnme, Emboli	4.51	4.81	0.94 (0.84, 1.05)	0.265
İnme tipi				
Hemorajik	0.26	0.44	0.58 (0.38, 0.89)	0.012
İskemik	1.62	1.64	0.99 (0.82, 1.20)	0.916
Bilinmiyor	0.15	0.14	1.05 (0.55, 2.01)	0.871
MSS dışı emboli	0.16	0.21	0.74 (0.42, 1.32)	0.308
Miyokard infarktüsü	1.02	1.11	0.91 (0.72, 1.16)	0.464
Tüm nedenlere bağlı mortalite	4.52	4.91	0.92 (0.82, 1.03)	0.152
Vasküler	2.91	3.11	0.94 (0.81, 1.08)	0.350
Non-vasküler	1.15	1.22	0.94 (0.75, 1.18)	0.611
Bilinmiyor	0.46	0.57	0.80 (0.57, 1.12)	0.195

Olay oranları 100 hasta yılına aittir. ITT popülasyonu

Primer güvenilirlik sonlanım noktaları

	Rivaroksaban	Varfarin		
	Olay oranı	Olay oranı	HR (%95 GA)	P
Majör ve klinik açıdan önemli majör olmayan	14.91	14.52	1.03 (0.96, 1.11)	0.442
Majör	3.60	3.45	1.04 (0.90, 1.20)	0.576
Klinik açıdan önemli majör olmayan	11.80	11.37	1.04 (0.96, 1.13)	0.345

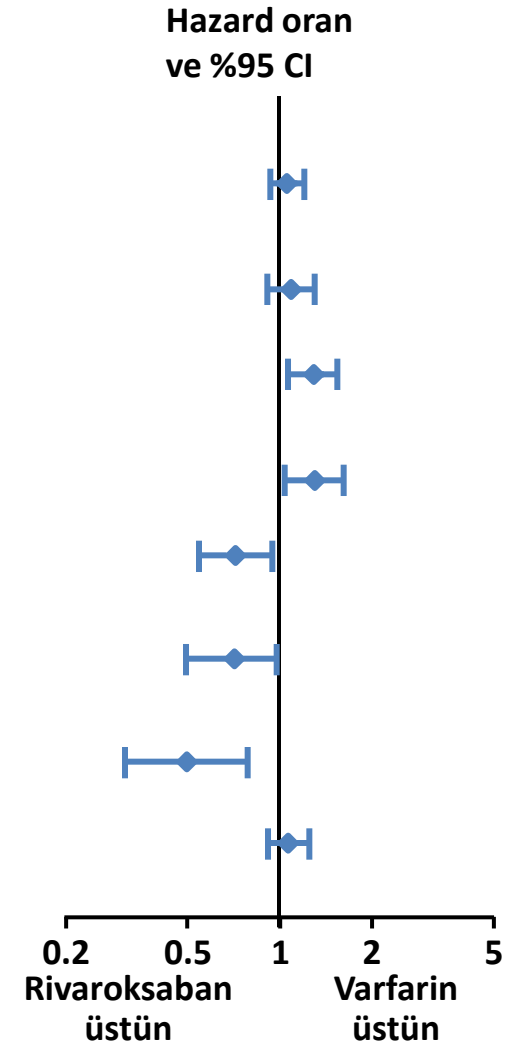
Olay oranları 100 hasta yılına aittir. Tedavi güvenilirlik popülasyonu

ROCKET AF – kanama analizi

Parametre	Rivaroksaban (N=7,111) n (% yılda)	Varfarin (N=7,125) n (% yılda)	Hazard oranı (%95 CI)
Birincil güvenlik son nokta	1,475 (14.9)	1,449 (14.5)	1.03 (0.96,1.11)
Büyük kanama	395 (3.6)	386 (3.4)	1.04 (0.90,1.20)
Hemoglobin düşme (≥ 2 g/dl)	305 (2.8)	254 (2.3)	1.22 (1.03,1.44)*
Transfüzyon	183 (1.6)	149 (1.3)	1.25 (1.01,1.55)*
Kritik organ kanaması	91 (0.8)	133 (1.2)	0.69 (0.53,0.91)*
Intrakraniyal kanama	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 (0.47,0.93)*
Ölümcül kanama	27 (0.2)	55 (0.5)	0.50 (0.31,0.79)*
Büyük olmayan kli- nik önemli kanama	1,185 (11.8)	1,151 (11.4)	1.04 (0.96,1.13)

Gastrointestinal sistemde önemli kanama (üst, alt ve rektal):
rivaroksaban=224 olay (3.2%); varfarin=154 olay (2.2%); $p < 0.001$ *

*İstatistik olarak önemli



RIVAROXABAN

- Tek doz
- CHADS2 skoru
- TTR – INR

NON-VALVULER AF'DE TROMBOEMBOLİZMİ ÖNLEMEK İÇİN GENEL ÖNERİLER – ESC 2012

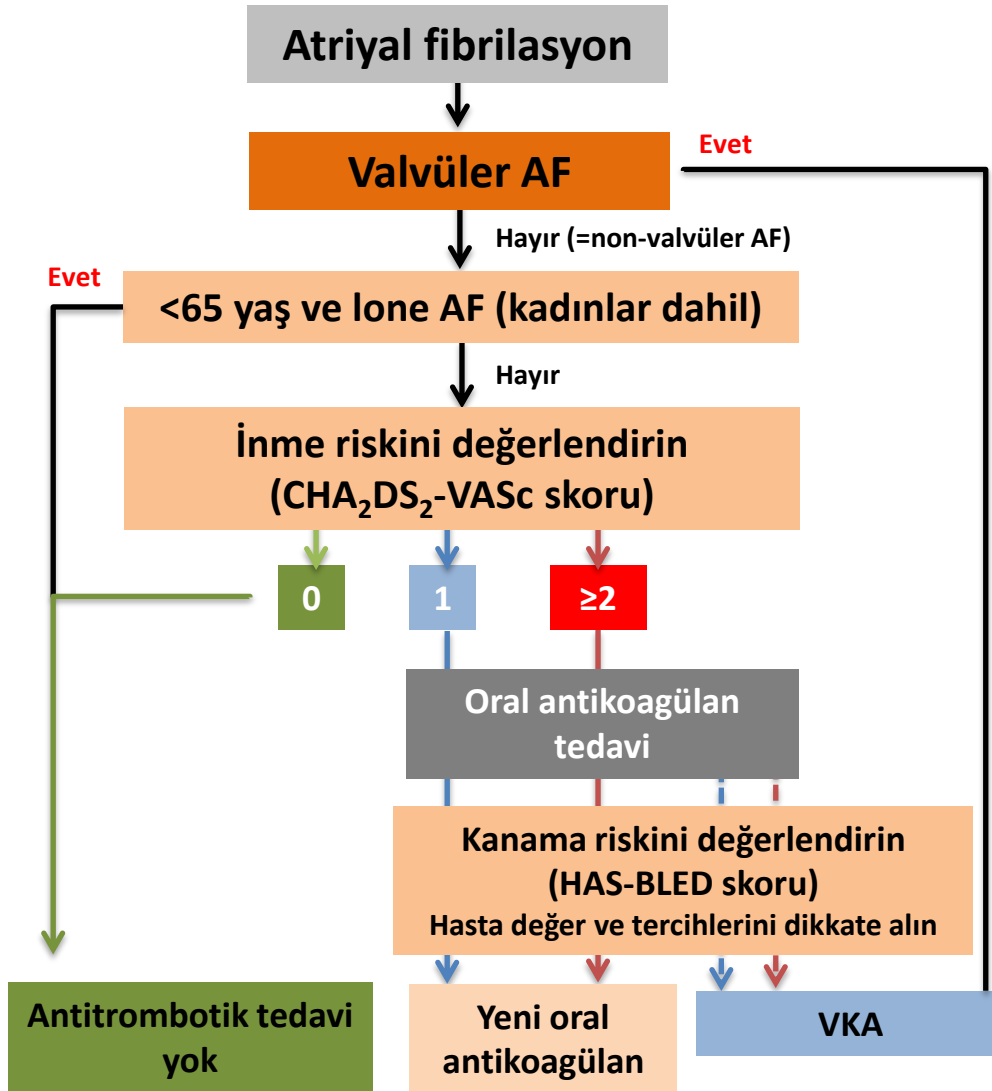
	SINIF	KANIT DÜZEYİ
CHA2DS2-VASC skoru 0; - antitrombotik tedavi YOK	I	B
CHA2DS2-VASC skoru \geq 2; - INR 2-3 olacak şekilde warfarin ya da dabigatran ya da rivaroxaban / apixaban	I	A
CHA2DS2-VASC skoru=1; - INR 2-3 olacak şekilde warfarin ya da dabigatran ya da rivaroxaban/apixaban (Seçim hastanın kanama ve inme riskine göre)	IIa	A
<60 yaş ve lone AF olan kadın - düşük risk ! --- antitrombotik tedavi önerilmez !	IIa	B

NON-VALVULER AF'DE TROMBOEMBOLİZMİ ÖNLEMELİK İÇİN GENEL ÖNERİLER – ESC 2012

	SINIF	KANIT DÜZEYİ
OAK kullanması gerekli ancak - warfarin kullanamayacak olanlar - terapötik aralıkta tutmakta zorlananlar - yan etkileri ortaya çıkanlar - INR takibi zor olan hastalar “yeni OAK”lardan biri kullanılabilir	I	B
OAK endikasyonu olan durumlarda “yeni OAK” ilaçlar kanıtlanmış etkileri olması nedeniyle tercih edilebilir	IIa	A

NON-VALVULER AF'DE TROMBOEMBOLİZMİ ÖNLEMELİK İÇİN GENEL ÖNERİLER – ESC 2012

	SINIF	KANIT DÜZEYİ
Dabigatran ; aşağıdaki durumlardaki 110 mg 2x1 ; <i>-Hastanın yaşı ≥ 80</i> <i>-Etkileşebilen ilaçlarla beraber kullanım (örn: verapamil)</i> <i>-Yüksek kanama riski (HAS-BLED skor 3 ve üstündeyse)</i> <i>-Orta düzeyde böbrek bozukluğu (KR kl 30-49 ml/min)</i>	IIa	B
Rivaroxaban ; aşağıdaki durumlarda 15 mg 1x1 ; <i>-Yüksek kanama riski (HAS-BLED skor ≥ 3)</i> <i>-Orta düzeyde böbrek bozukluğunda (KR kl 30-49 ml/min)</i>	IIa	B/C
“Yeni OAK” planlanan hastalarda böbrek fonksiyonları düzenli değerlendirilmeli; <i>- normalde yılda bir</i> <i>- orta düzeyde böbrek bozukluğu varsa yılda 2-3 kez</i>	IIa	B
Ciddi böbrek yetmezliği (CRCL 30 ml/min'dan düşük) durumunda yeni OAK'lerin kullanımını tavsiye edilmez.	III	A



Oral antikoagulan almayı reddeden veya kanamayla ilişkili olmayan nedenlerden ötürü tolere edemeyen ya da Oak veya antitrombotik tedavi kontrendikasyonu bulunan, sol atriyal apendiks tıkanması-kapanması veya eksizyonu olan hastalara ASA ve klopidoğrel ile antitrombotik tedavi veya – daha az etkili olan – yalnızca ASA verilmesi düşünülmelidir.

Renk CHA₂DS₂-VASc yeşil:0, mavi: 1, kırmızı≥2. Düz çizgi: en iyi seçenek; kesintili çizgi: alternatif seçenek

AKUT KORONER SENDROM TEDAVİSİNDE RİVAROKSABAN

ATLAS ACS-2 TIMI 51 ÇALIŞMASI

