



Atrial Fibrilasyon'dan Gerçek Kesitler: **WATER** (Warfarin in Therapeutic Range) Registry'den İlk Sonuçlar

*Dr. Uğur Önsel Türk^{1,3}, Dr. Eşref Tunçer², Dr. Emin Alioğlu²,
Dr. Kıvanç Yüksel¹, Dr. Nihat Pekel⁴, Dr. Emre Özpelit⁴, Dr.
Özcan Vuran⁵, Dr. İstemihan Tengiz⁴*

1. Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme Ve Farmakokinetik Araştırma-Uygulama Merkezi (ARGEFAR)
2. Central Hospital Kardiyoloji Kliniği-İzmir
3. Batı Anadolu Tıp Merkezi Kardiyoloji Kliniği-İzmir
4. İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği
5. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği

Giriş-1

- Atriyal Fibrilasyon;
 - Mortalite
 - İnme/sakatlık
 - Kalp Yetmezliği
 - Kanama
- Yaşlanan toplumla birlikte artık bir epidemi
 - İş gücü kaybı
 - Yaşam kalitesinde kötüleşme
 - YÜKSEK MADDİ BEDELLER...

Türk halkında kronik atriyal fibrilasyon insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin tahminler

Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults

Dr. Hüseyin Uyarel,¹ Dr. Altan Onat,^{2,3} Dr. Hüsniye Yüksel,³ Dr. Günay Can,³
Dr. Serkan Ordu,⁴ Dr. Dursun Dursunoğlu⁵

Tablo 2. Yaş ve cinsiyete göre atriyal fibrilasyon (AF) prevalansı (n=3450)

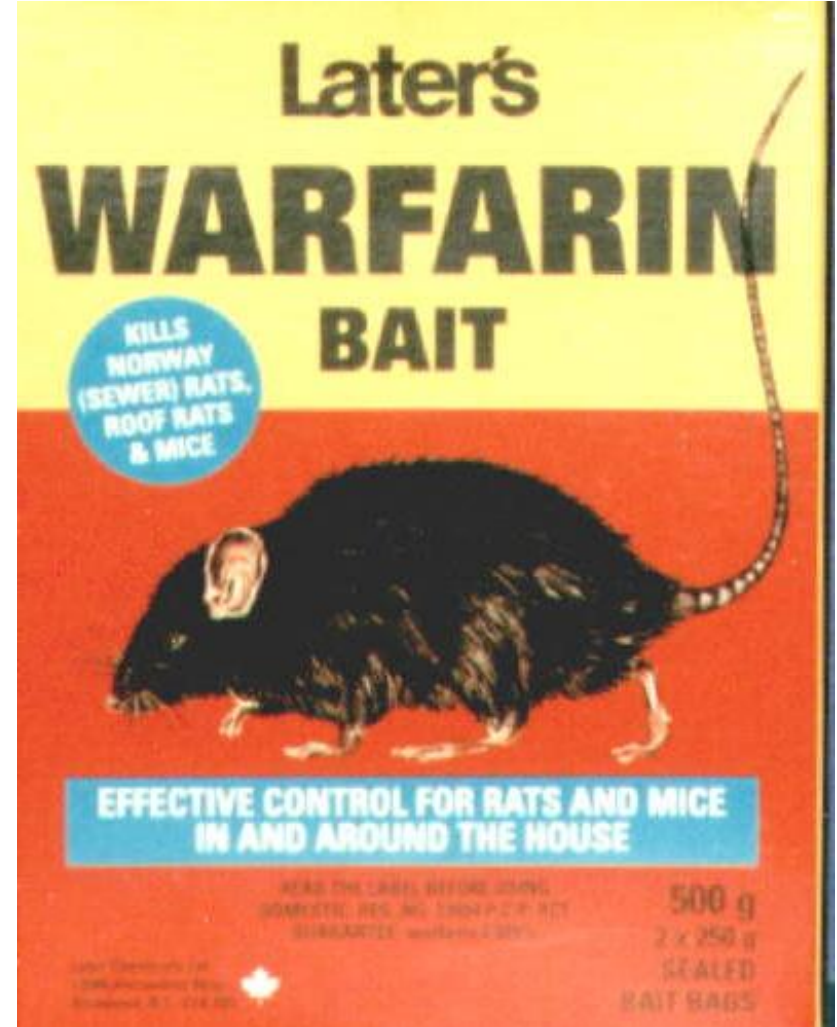
Yaş grupları	Tüm			Erkek			Kadın		
	Sayı	AF	Oran (%)	Sayı	AF	Oran (%)	Sayı	AF	Oran (%)
32-59	1961	9	0.46	969	3	0.31	992	6	0.60
60-69	767	16	2.09	365	6	1.64	402	10	2.49
≥70	722	18	2.49	373	7	1.88	349	11	3.15
Tüm	3450	43	1.25	1707	16	0.94	1743	27	1.55

Tablo 3. Atriyal fibrilasyonun yaş grubu ve cinsiyete göre 1000 kişi-yılı başına insidansı

Yaş grupları	Tüm		Erkek		Kadın	
	Olgu / kişi-yılı	Oran (%)	Olgu / kişi-yılı	Oran (%)	Olgu / kişi-yılı	Oran (%)
32-59	6 / 19 380	0.31	2 / 9 578	0.21	4 / 9 805	0.41
60-69	15 / 7 584	1.98	7 / 3 608	1.94	8 / 3 973	2.01
≥70	25 / 7 136	3.50	12 / 3 686	3.26	13 / 3 450	3.77
Tüm	46 / 34 100	1.35	21 / 16 872	1.24	25 / 17 228	1.45

Warfarin

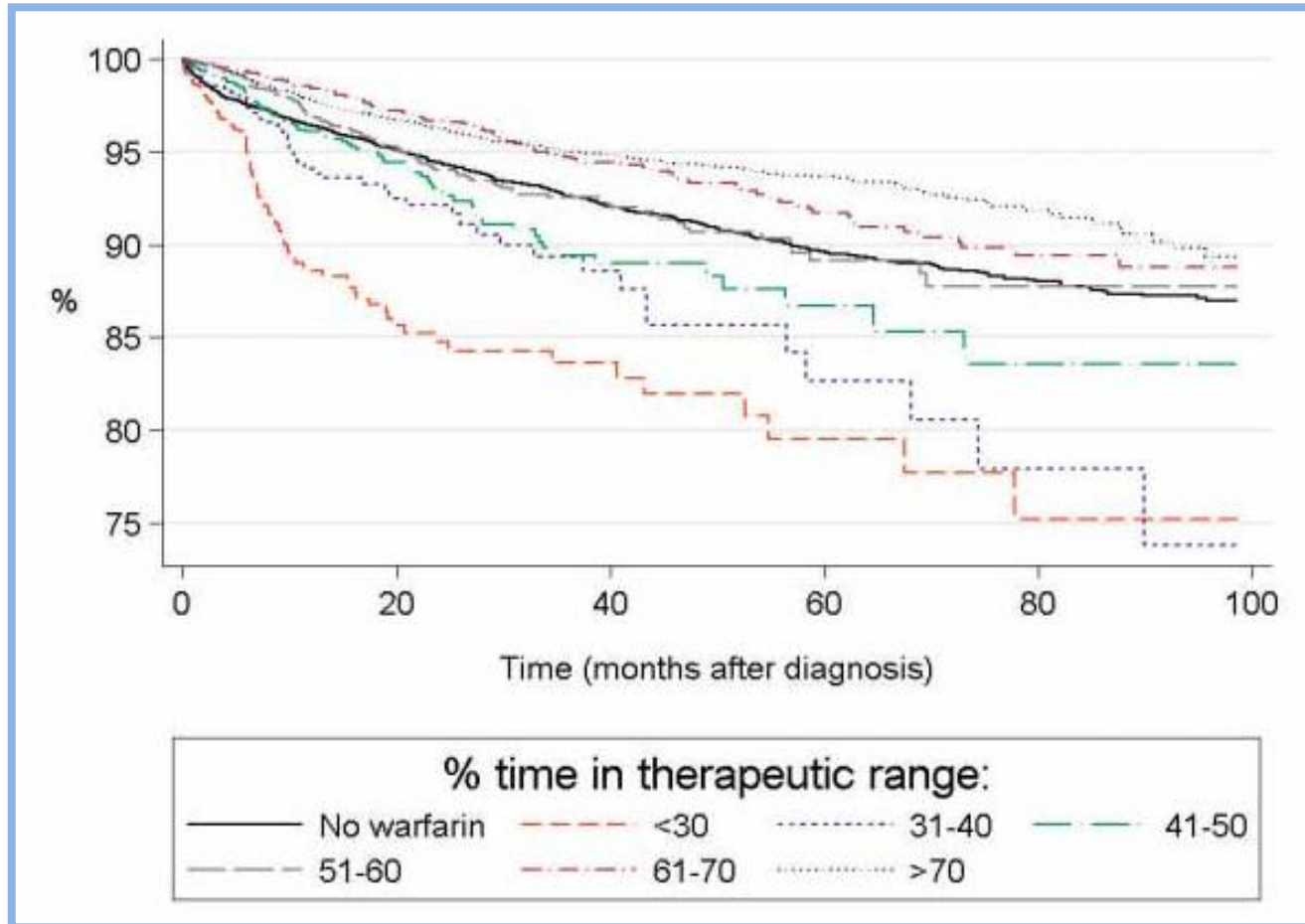
- Etkin ancak;
 - Labil farmakokinetik profil
 - İlaç/Gıda Etkileşimleri
 - Monitörizasyon uyuncu sorunları



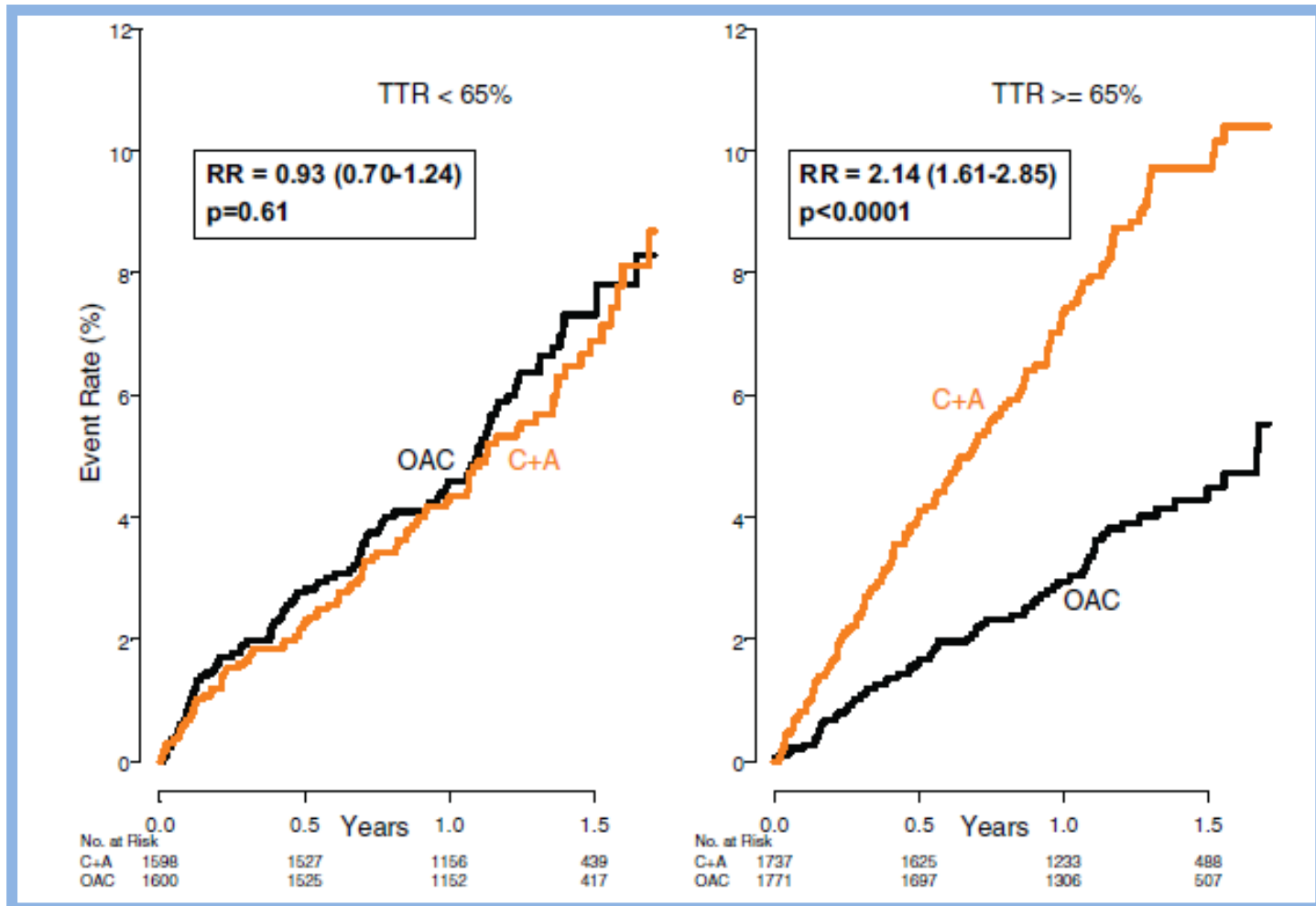
VKA ile Antikoagülasyonun Monitörizasyonu

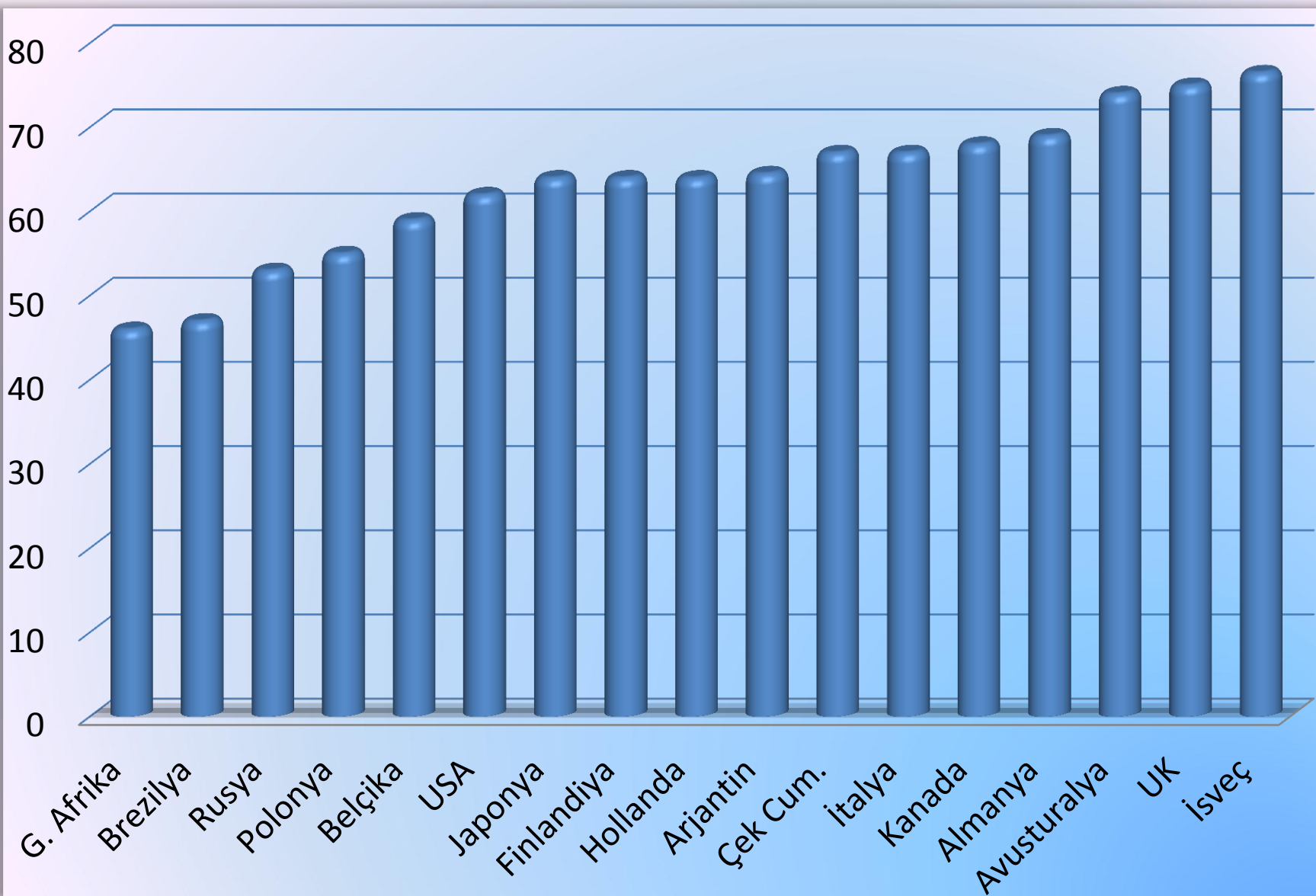
- Time in Therapeutic Range (TTR)
 - Geleneksel Yöntem
 - Kesitsel (Cross Section Method)
 - Rosendaal Yöntemi

TTR ve İnme İlişkisi



TTR ve İnme+MI+SE+Vasküler Ölüm İlişkisi





■ TTR

BMJ 2014; 4:e004071
 Eur Heart J 2011; 32:2282

Clinical Profile and Therapeutic Management of Patients with Atrial Fibrillation in Greece: Results from the Registry of Atrial Fibrillation to Investigate New Guidelines (RAFTING)

DIMITRIOS FARMAKIS^{1,2}, ATHANASIOS PIPILIS³, ANNA ANTONIOU⁴, SOTIRIOS KALIAMBAKOS³, JOHN GOUDEVENOS⁵, MARIA ANASTASIOU-NANA², VLASSIOS PYRGAKIS⁶, GEORGIOS PARCHARIDIS⁷, JOHN LEKAKIS², ON BEHALF OF THE RAFTING INVESTIGATORS.*

Results: RAFTING enrolled 1127 patients, 51% females, aged 71 ± 12 years. Paroxysmal AF was present in 54% of patients and newly diagnosed AF in 28%; 68% of patients with a previous AF history had undergone a median of 4 cardioversions. A high rate of comorbidities was present, including arterial hypertension in 75% and heart failure in 40%. The median CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc scores were 2 and 3, respectively; AT had been prescribed in 87% of non-newly diagnosed patients, with warfarin being prescribed in 56% of them. Among all patients on warfarin, INR values were within therapeutic range in 34% of cases during in-





WATER Registry-Amaçlar

- VKA (Warfarin) tedavisi altındaki AF olgularının demografik ve klinik özelliklerini ortaya koymak;
- Söz konusu populasyonda AF ve tedavi ilişkili klinik sonuçları belirlemek.

Gereç ve Yöntem-1



- Prospektif, gözlemsel
 - İlk vizit (enrolment); Kesitsel bölüm
 - İzlem; Prospektif bölüm
- Kesitsel Bölüm;
 - Tüm gelen AF olguları Veri Kaydı (+ Retrospektif veri)
 - Dışlama yok ! (Tarafigirlik meselesi...)
- Prospektif Bölüm;
 - Dışlama Kriterleri (+) (Olası tarafigirlik...)
 - Tek merkezde retrospektif veri de kullanıldı.

Gereç ve Yöntem-2



- 3 Merkez;
 - Ayaktan kardiyoloji merkezi
 - 2. basamak ölçütlerine sahip özel hastane
 - Üniversite hastanesi
 - İlk veri kaydı; Eylül-2011
- Dışlama Kriterleri
 - Düzenli warfarin kullanımı olmayan olgular.
 - INR takibi uyuncu kötü olgular.
 - < 6 INR sonucu olan olgular.



AF Dökümentasyonu

- Klinikte;
 - EKG, Holter EKG, PM/ICD kayıtları
- Retrospektif;
 - Holter EKG, PM/ICD kaydı

Gereç ve Yöntem-3



- Veri kayıtları; eCRF
- İzlem;
 - Ofis (INR kontrolünde)
 - Telefon (≥ 3 INR viziti atlanmış ise...)

Gereç ve Yöntem-4

Olay Tanımları



- İnme: Vasküler nedenlere bağlı ortaya çıkan, ani gelişen, fokal serebral fonksiyon kaybı.
- Major Kanama:
 - Htc \leq % 20 ile sonuçlanan kanama
 - Kanama ilişkili min 2 ü kan tx
 - Kritik organ ve sahada semptomatik kanama
- Minör Kanama: diğer kanamalar (nontravmatik)
- Renal fonk ölçümü;
 - eClcr (ml/dk) Cockcroft-Gault formülü

Gereç ve Yöntem-5

İstatistiksel Değerlendirme



- Sürekli değişkenler tanımlayıcı istatistikler ile; kesikli (kategorik) değişkenler ise oransal dağılımları ile özetlendi.
- Kategorik değişkenlerin oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare veya buna eşdeğer olarak 2x2 tablolarda Fisher Tam olasılık testi kullanıldı.
- Sürekli değişkenlerin iki grup bakımından karşılaştırılmasında Student-t testi; ikiden çok grup karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı.
- CHADSVASc skoru ordinal kategorik değişken özelliği göstermesi nedeni ile Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirildi.
- Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde (yaş , TTR vb) korelasyon analizi (Spearman, Pearson) kullanıldı.
- Kategorik değişkenlere ilişkin ilgili relatif risk değerleri güven aralığı ile birlikte sunuldu.
- İstatistiksel değerlendirmelerde I. Tip hata 0.05 olarak kabul edilmiştir.



DEMOGRAFİK ve KLİNİK ÖZELLİKLER-1

	Tüm Populasyon (n=572)	VAF (n=169; %29.5)	NVAF (n=403; %70.5)	p değeri
Yaş (yıl)	67.28±12.4	61.44±13	69.91±10	<0.001
Cinsiyet (kadın; n; %)	343 (%59.96)	116 (%69)	227 (%56)	0.0067
VKi (kg/m ²)	27.77±5.2	27.33±4	27.96±6	0.13
Paroksizmal AF (n; %)	183 (%32)	24 (%14)	159 (%39)	<0.001
CHA ₂ DS ₂ VASc Skoru	---	---	3.64±1.53 (4)	---
HASBLED Skoru	---	---	2.38±1 (3)	---
Cr Cl (ml/dk)	72.49±51.3	79.76±33	66.88±26	<0.001

DEMOGRAFİK ve KLİNİK ÖZELLİKLER-2



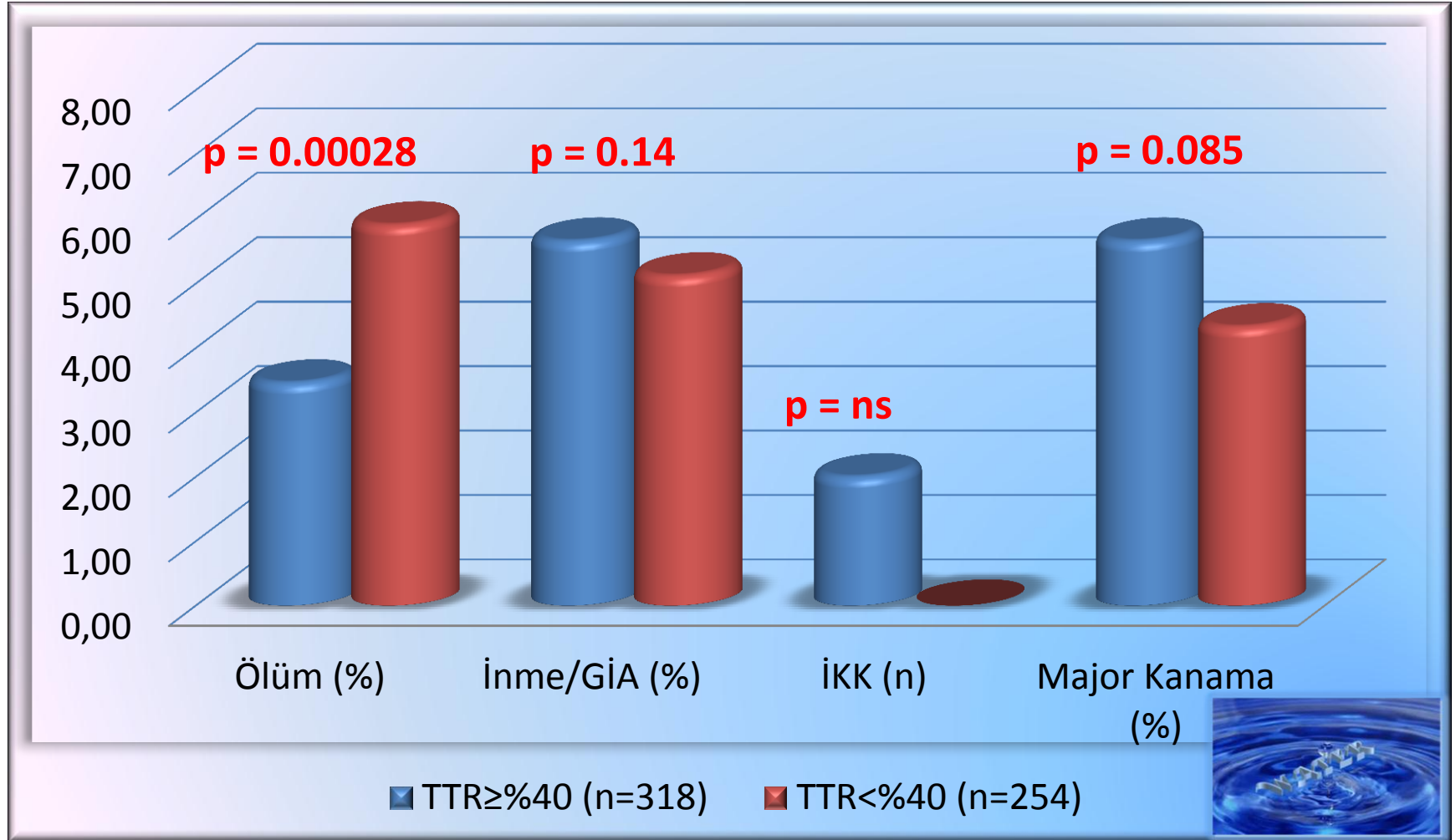
	Tüm Populasyon (n=572)	VAF (n=169; %29.5)	NVAF (n=403; %70.5)	p değeri
Kalp Yetmezliği (n; %)	202 (%35.3)	55 (%33)	147 (%36)	0.39
Hipertansiyon (n; %)	328 (%57.3)	71 (%42)	257 (%64)	<0.001
D. Mellitus (n; %)	129 (%22.5)	23 (%14)	106 (%26)	<0.001
KAH (n; %)	160 (%28)	21 (%12)	139 (%34)	<0.001
PAH (n; %)	50 (%8.7)	5 (%3)	45 (%11)	<0.001
MI (n; %)	68 (%11.8)	7 (%4)	61 (%15)	<0.001
CABG (n; %)	55 (%9.6)	12 (%7)	43 (%11)	0.215
PKG (n; %)	32 (%5.5)	2 (%1)	30 (%7)	0.0022
İnme Öyküsü (n; %)	63 (%11)	14 (%8)	49 (%12)	0.19



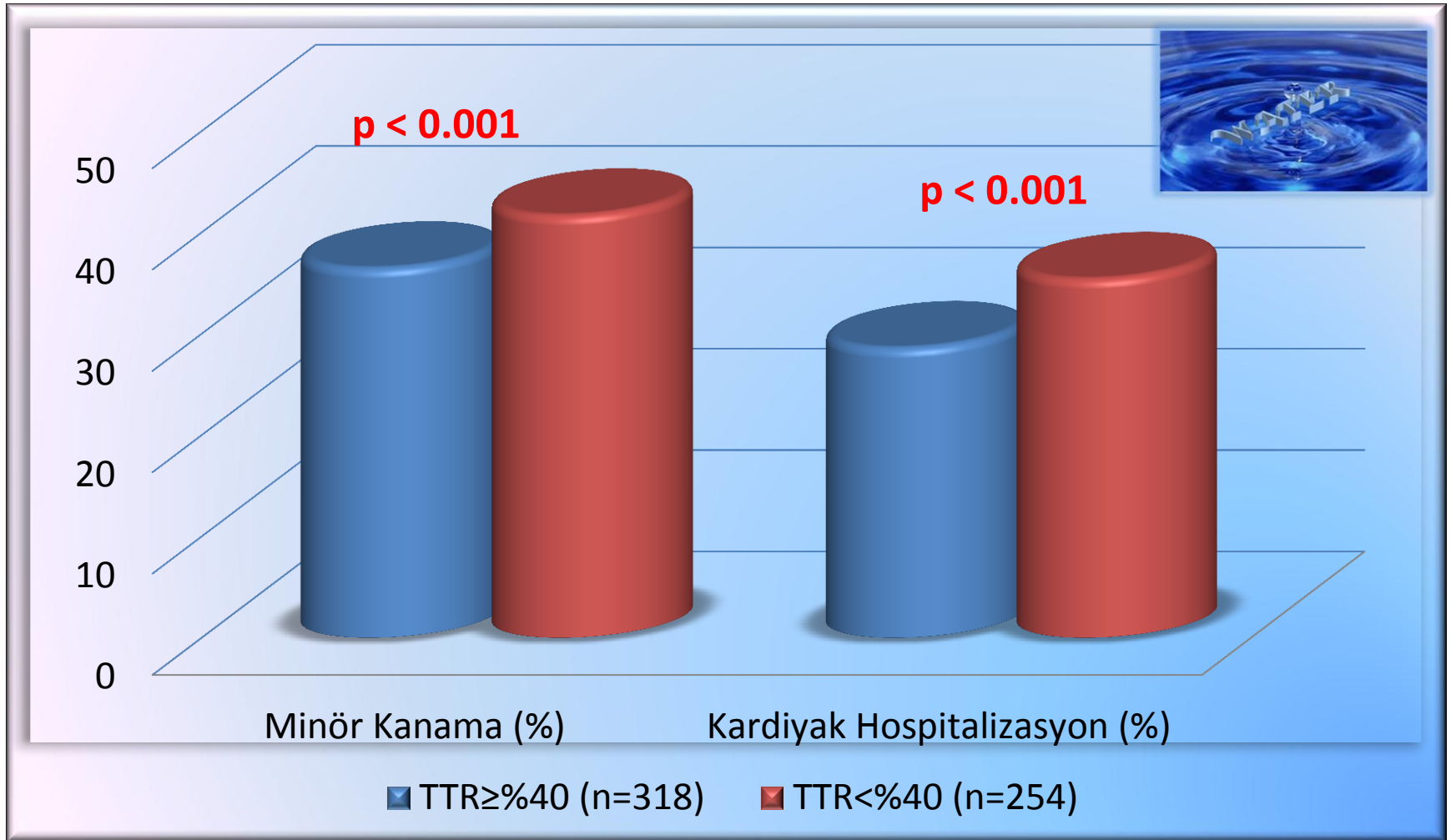
İZLEM ve KLİNİK SONLANIMLAR

	Tüm Populasyon (n=572)	VAF (n=169; %29.5)	NVAF (n=403; %70.5)	p değeri
İzlem Süresi (Ay)	24.21±14 (22)	25.8±16 (21)	23.5±13 (22)	0.096
TTR (%)	42.26±18.4 (40)	46.89±18.9	40.32±17.8	<0.001
Ölüm (n; %)	26 (%4.55)	6 (%3.5)	20 (%5)	0.52
İnme/GIA	31 (%5.42)	7 (%4)	24 (%6)	0.43
İntrakranial Kanama	2 (%.3.5)	0 (%0)	2 (%.5)	1
Major Kanama	29 (%5.1)	6 (%3.5)	23 (%5.7)	0.4
Minör Kanama	222 (%38.8)	64 (%38)	158 (%39)	0.78
Kardiyak Hospitalizasyon	181 (%31.6)	53 (%31)	128 (%32)	1

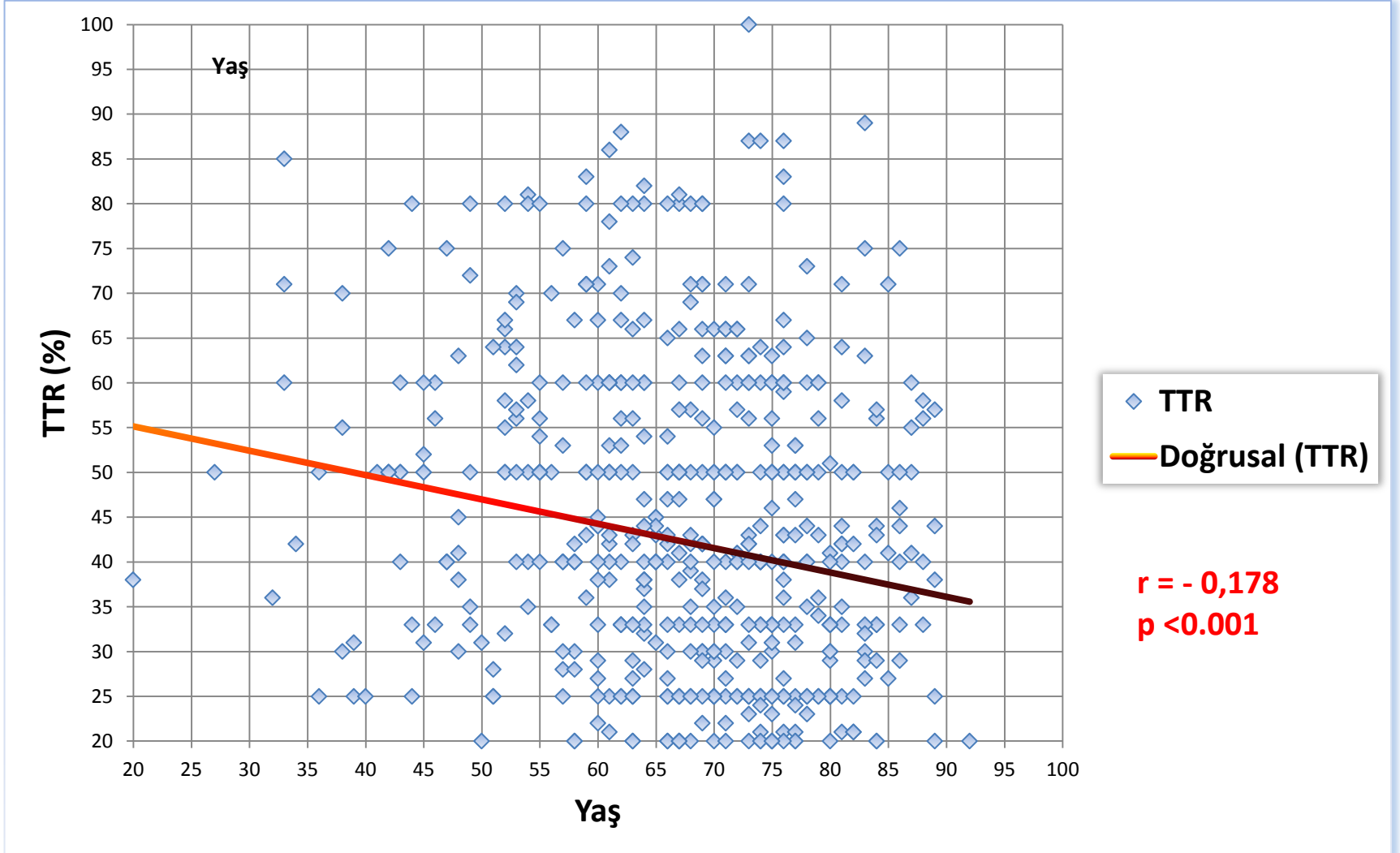
TTR'NİN SONLANIMLARA ETKİSİ-1



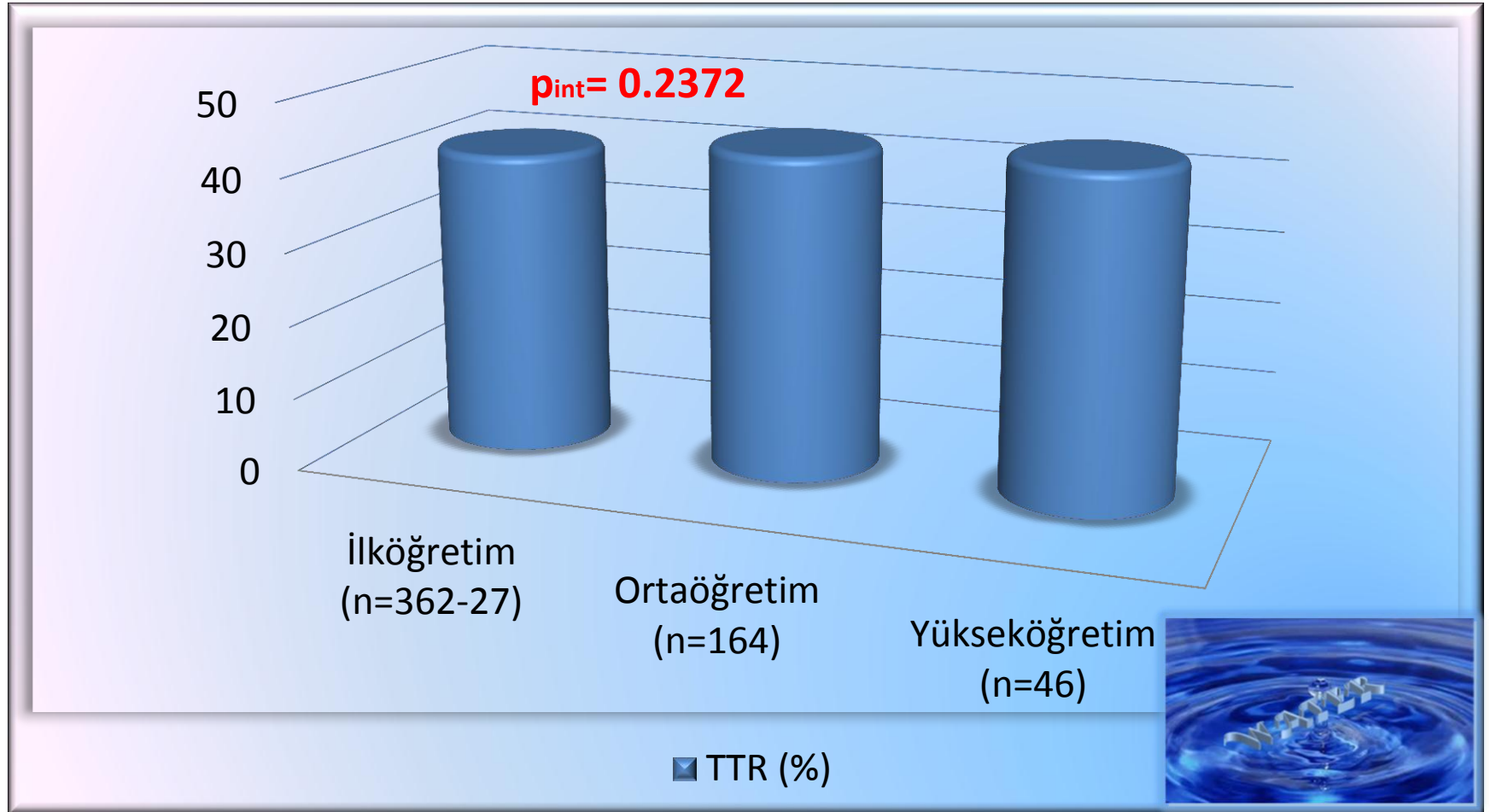
TTR'NİN SONLANIMLARA ETKİSİ-2



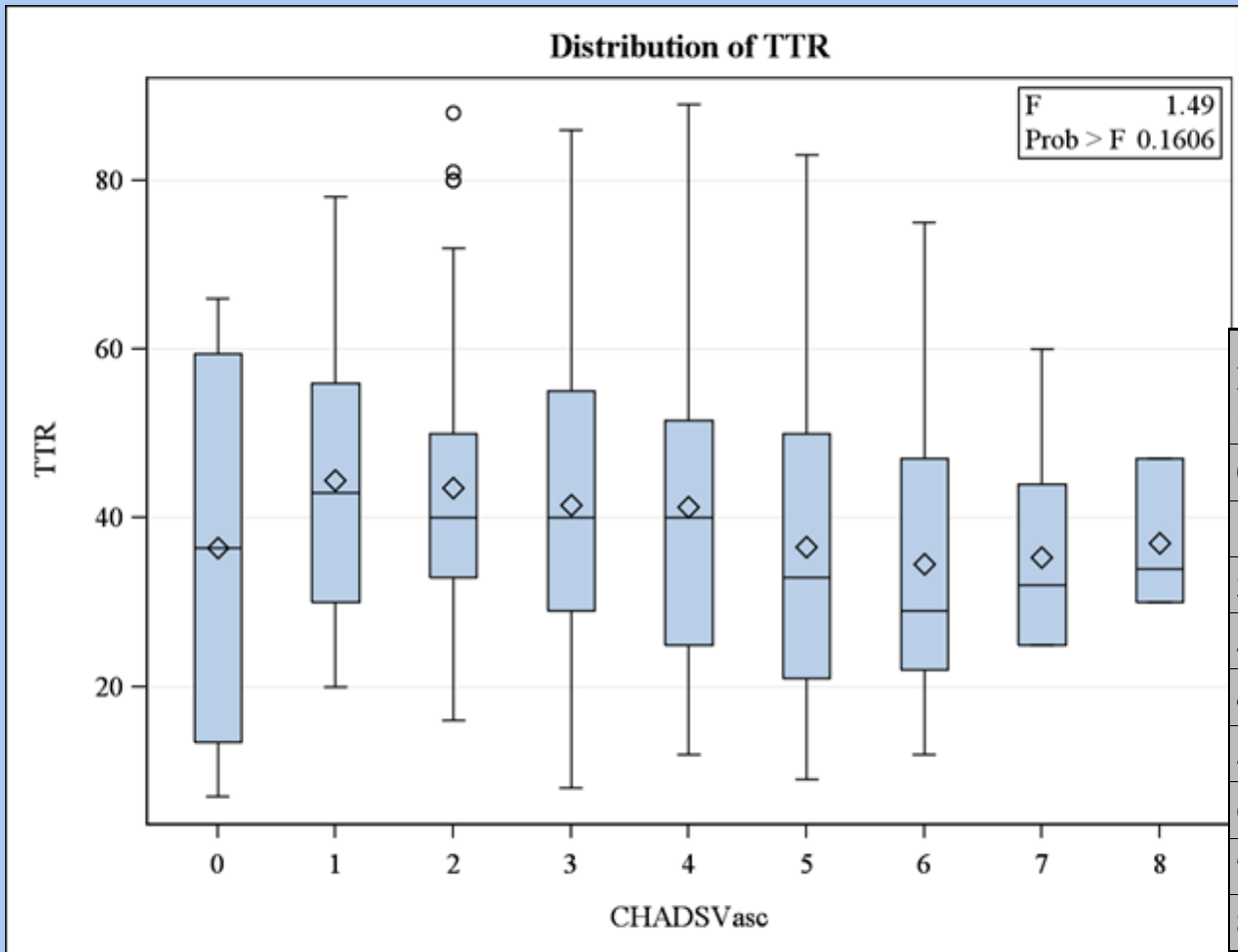
TTR-YAŞ İLİŞKİSİ



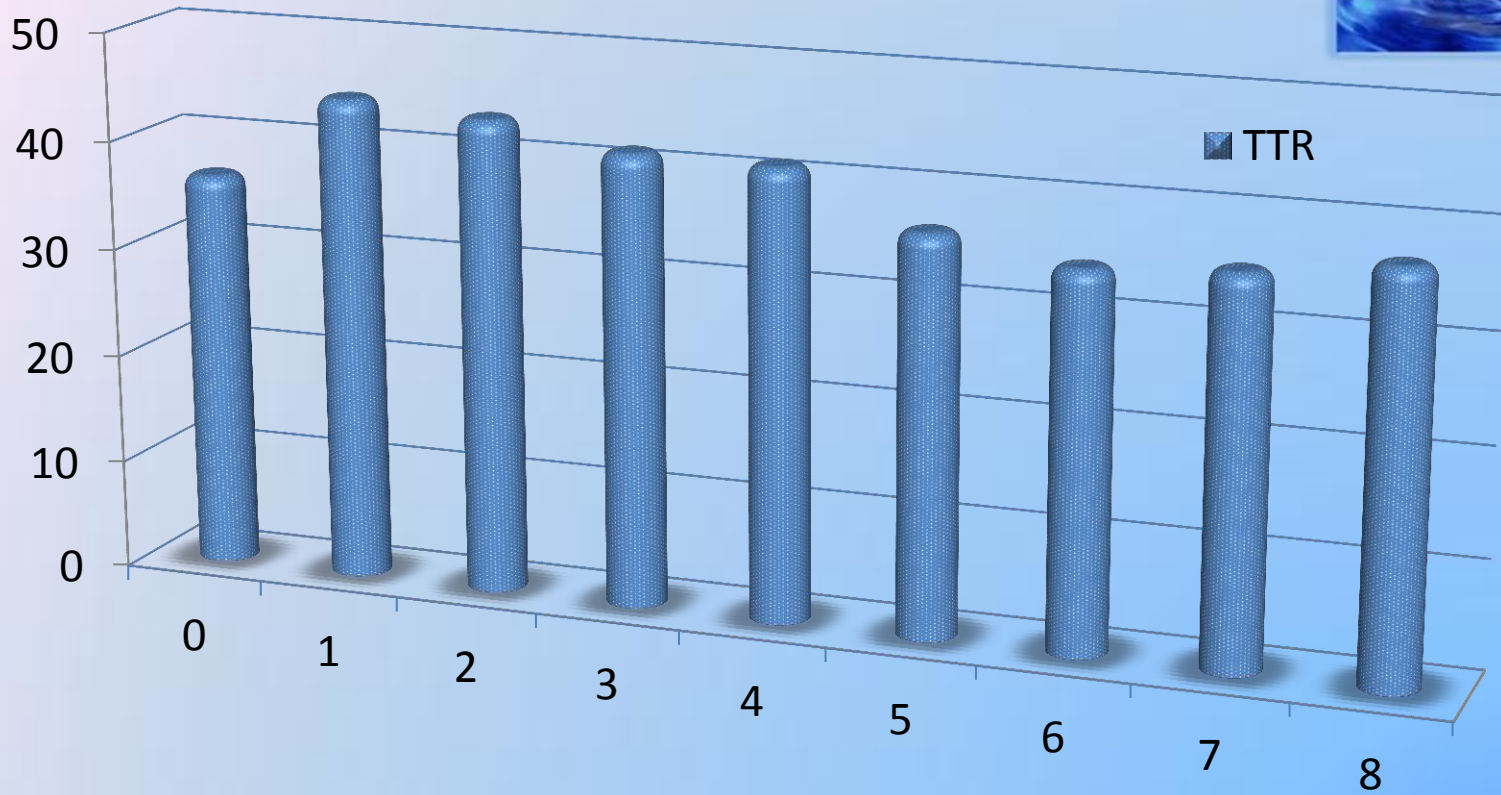
EĞİTİM DÜZEYİ-TTR İLİŞKİSİ



CHA₂DS₂VAS_c SKORUNA GÖRE TTR ORANLARI

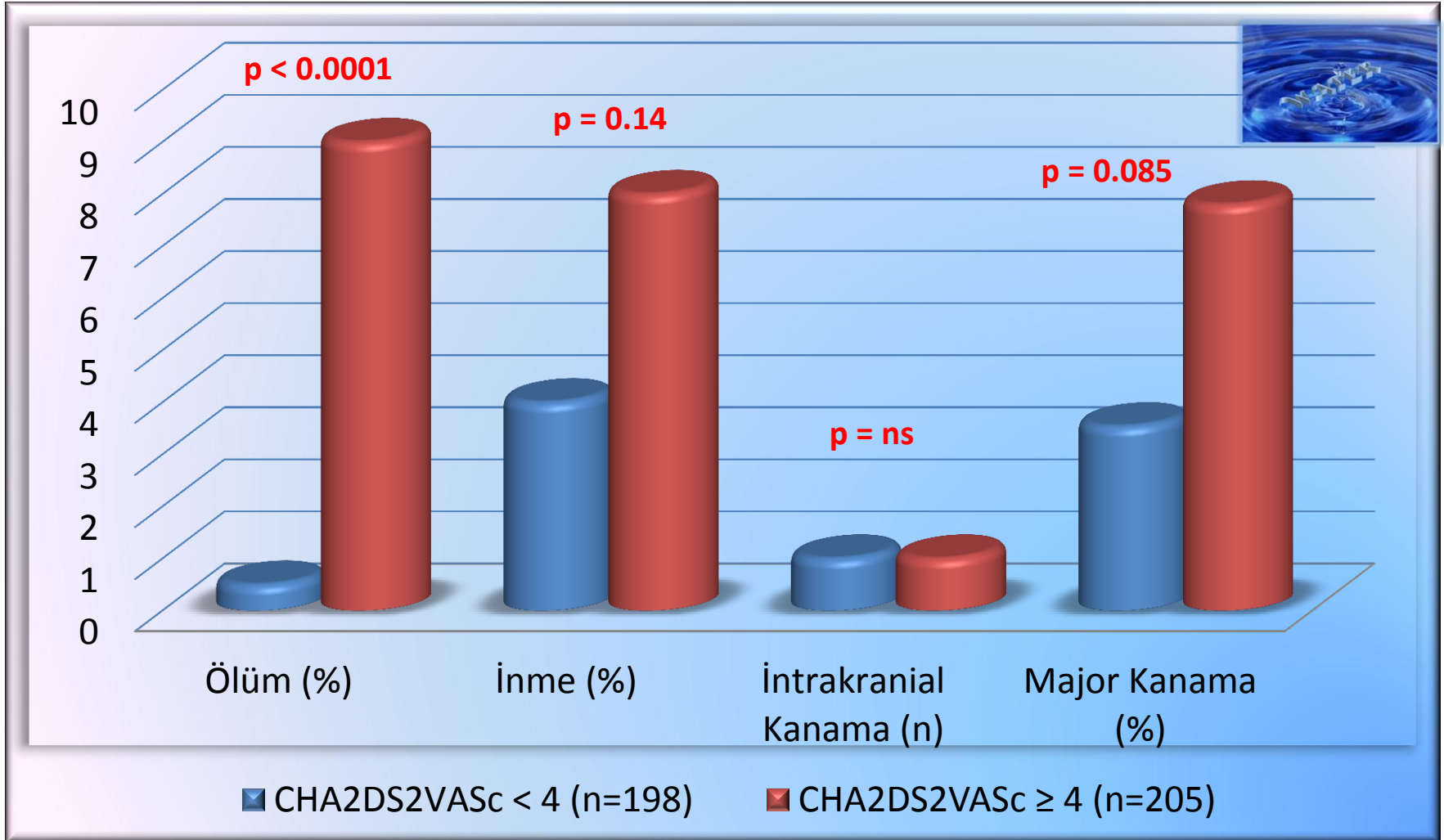


Level of CHADSVasc	N	TTR	
		Mean	Std Dev
0	4	36.5000000	27.5983091
1	26	44.4615385	16.5728230
2	62	43.5483871	17.1442075
3	106	41.4811321	18.2110543
4	92	41.2934783	18.6892095
5	66	36.5303030	17.4710483
6	33	34.5454545	16.4432564
7	11	35.3636364	11.8934665
8	3	37.0000000	8.8881944

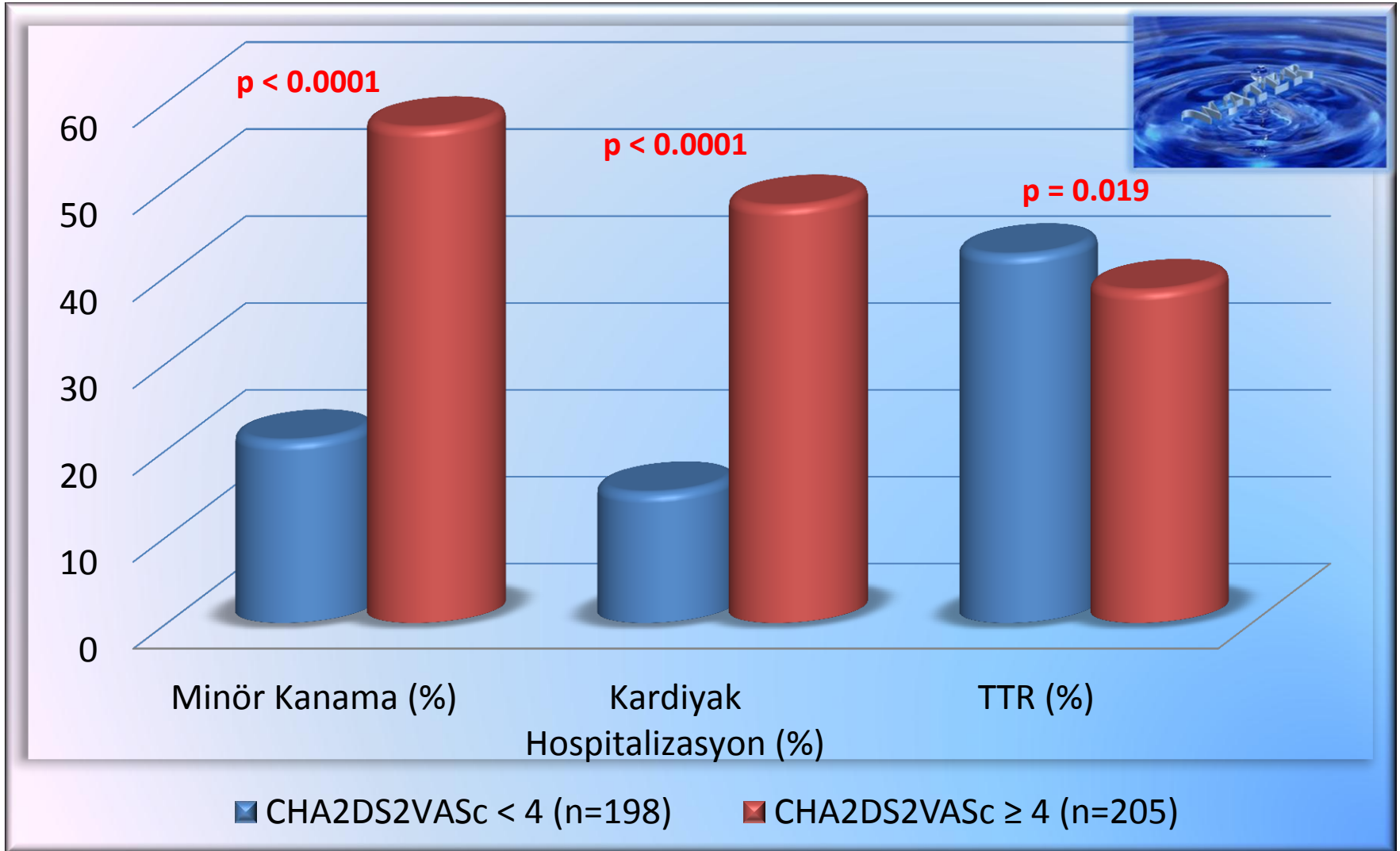


CHA₂DS₂VASc SKORU

CHA₂DS₂VASc SKORU ve KLİNİK SONLANIMLAR-1



CHA₂DS₂VASc SKORU ve KLİNİK SONLANIMLAR-2





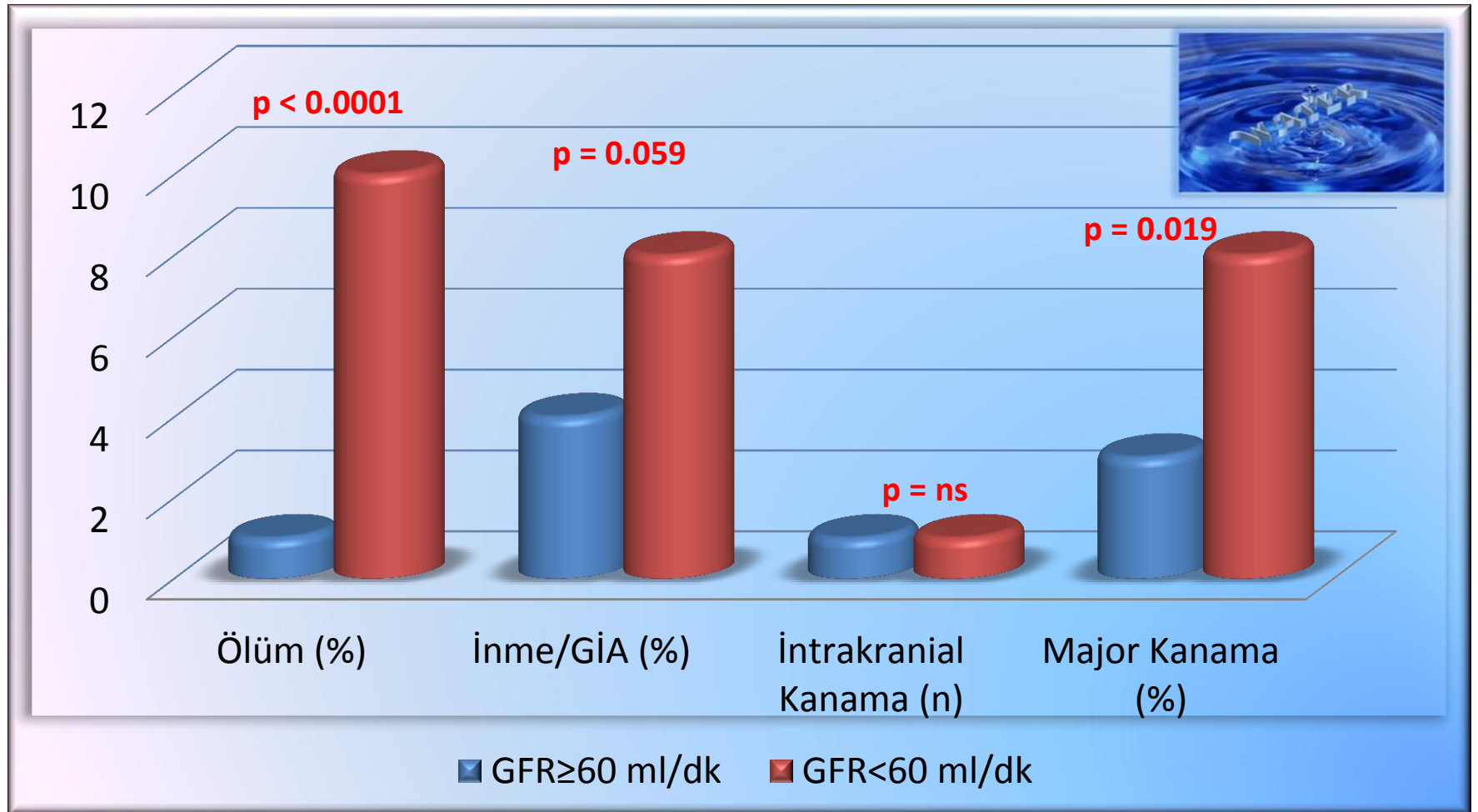
POPULASYONDA CHA₂DS₂VASc SKORU'NUN VALİDASYONU

İnme/GİA (n=24)	Rölatif Risk	(%95 GA)
Kalp Yetmezliği	1.26	0.67-2.39
Hipertansiyon	1.09	0.61-1.95
Yaş (≥65)	1.28	0.63-2.59
D. Mellitus	1.38	0.95-2.01
İnme/GİA öyküsü	1.80	1.21-2.69
Vasküler Hastalık (KAH+PAH)	1.22	0.84-1.78
Kadın Cinsiyet	1.32	0.75-2.37

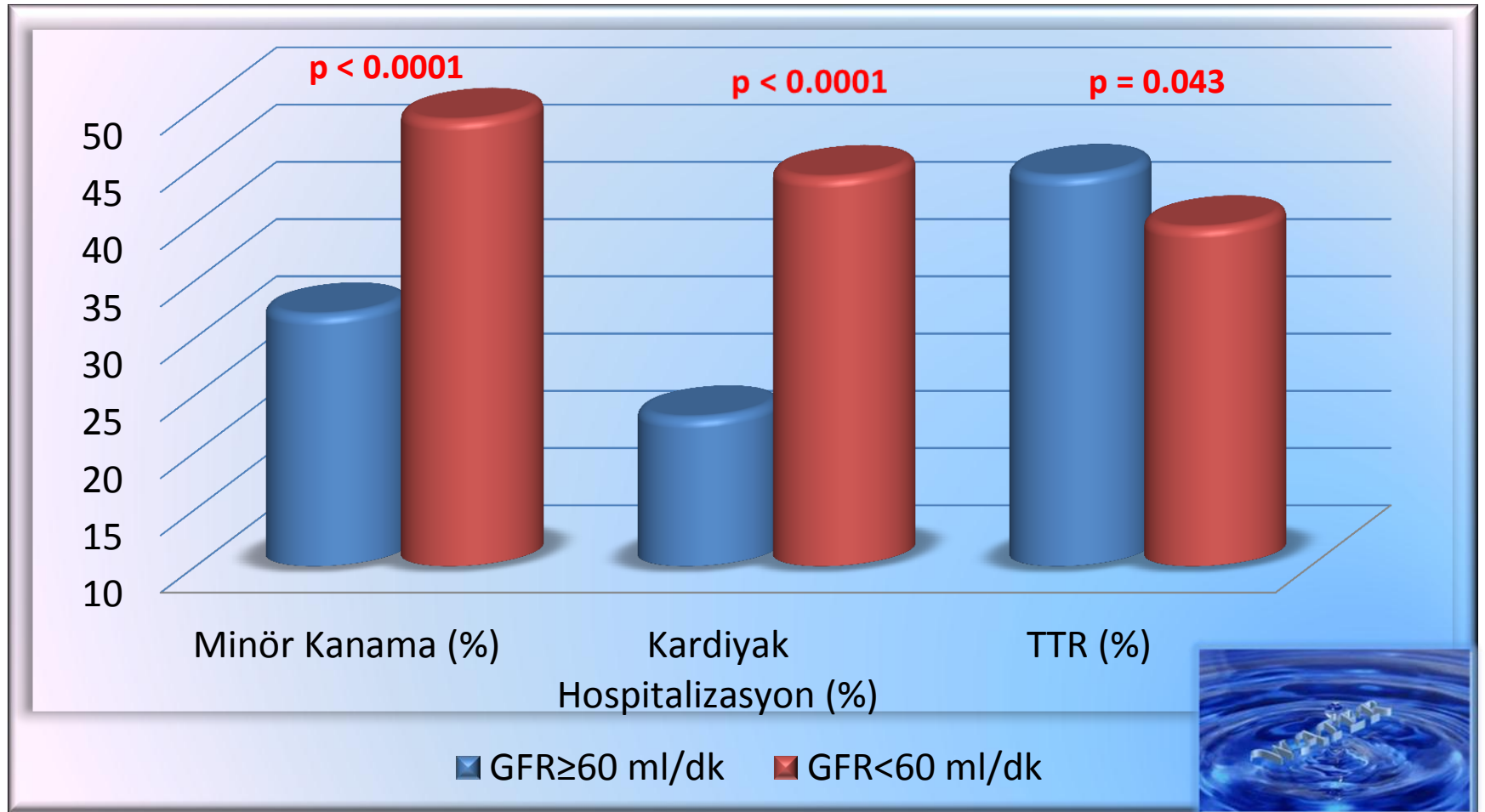
RENAL FONKSİYONLARA GÖRE DEMOGRAFİK ve KLİNİK ÖZELLİKLER

Kreatinin Klirensi (ml/dk)	≥ 60 ml/dk (n=339)	< 60 ml/dk (n=233)	p değeri
Kadın Cinsiyet (n; %)	188 (%55)	155 (%66)	0.0091
Paroksizmal AF	121 (%36)	62 (%27)	0.023
Kalp Yetmezliği	87 (%26)	115 (%49)	<0.001
D. Mellitus	66 (%19)	63 (%27)	0.041
Hipertansiyon	175 (%52)	153 (%66)	0.0011
KAH	76 (%22)	84 (%36)	0.176
PAH	25 (%7)	25 (%11)	<0.001
M. İnfarktüsü	28 (%8)	40 (%17)	0.0015
CABG	28 (%8)	27 (%12)	0.196
PKG	18 (%5)	14 (%6)	0.715
İnme	26 (%8)	37 (%16)	0.0026
CHA ₂ DS ₂ VASc Skoru	3.05±1.29 (3) (n = 222)	4.35±1.5 (4) (n= 181)	<0.0001

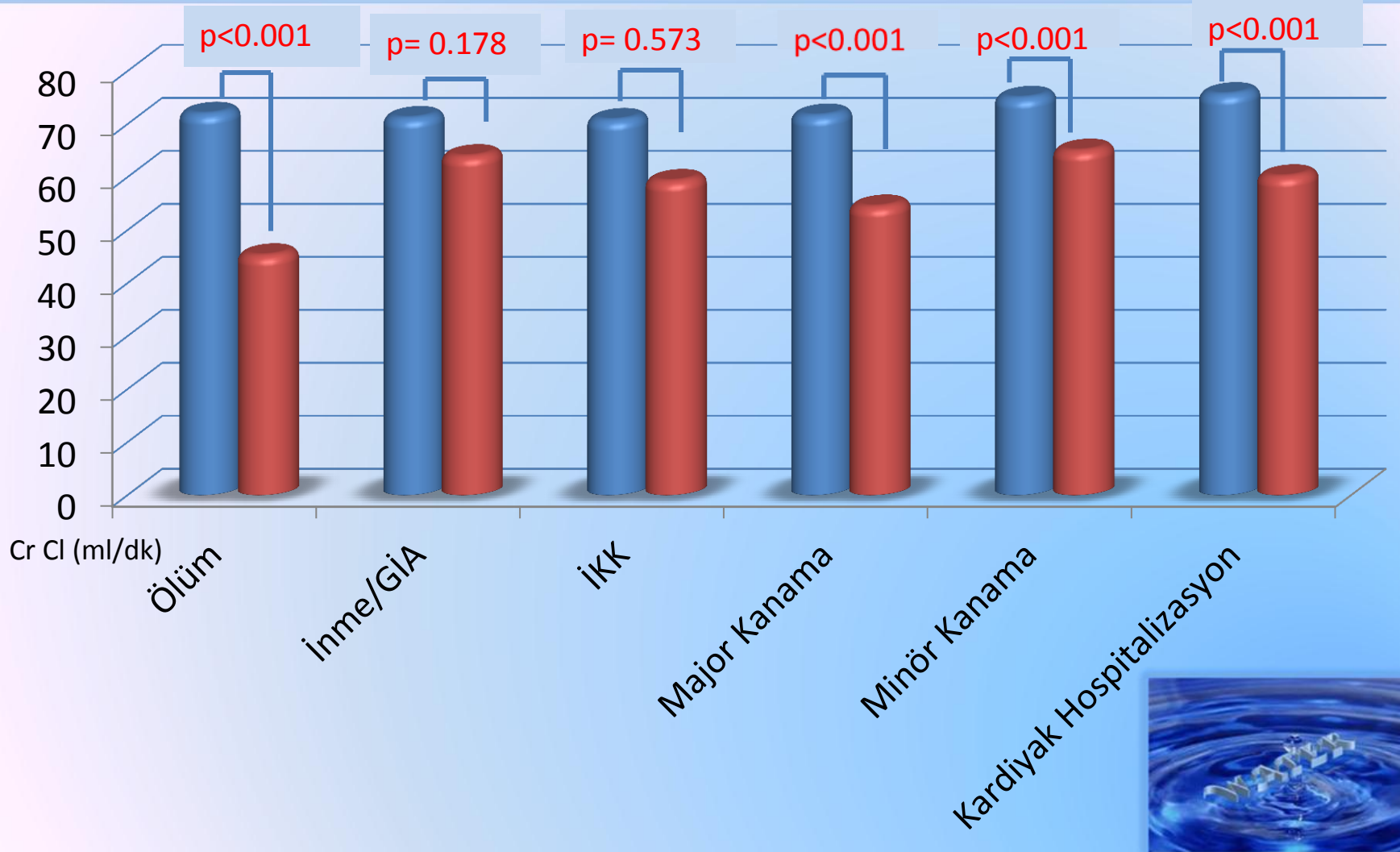
RENAL FONKSİYONLARIN SONLANIMLARA ETKİSİ-1



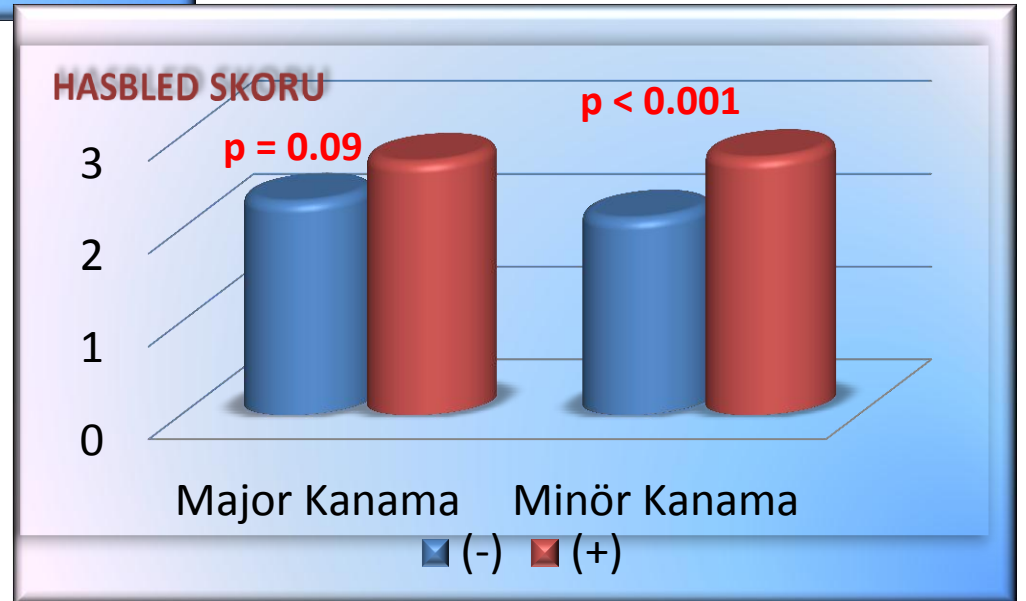
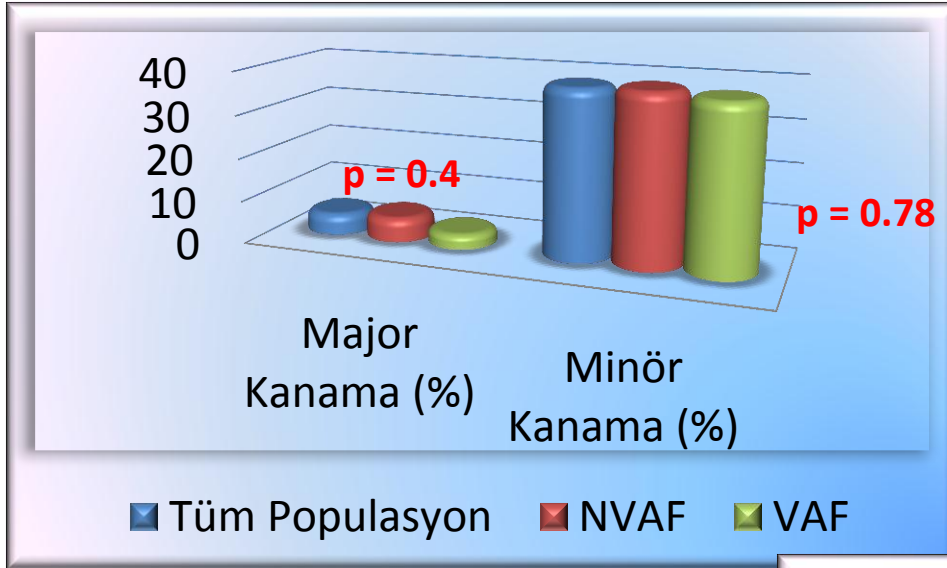
RENAL FONKSİYONLARIN SONLANIMLARA ETKİSİ-2



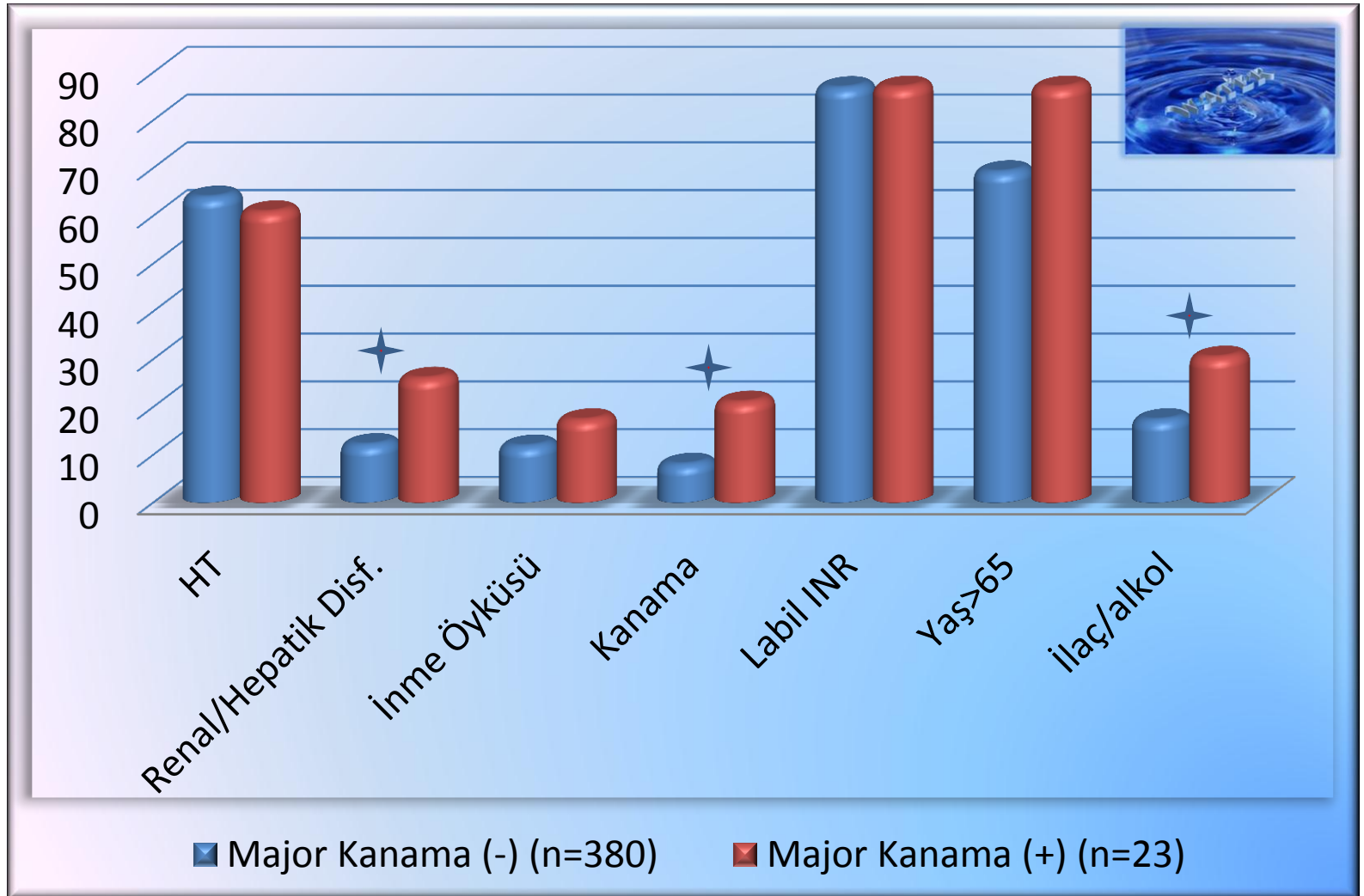
SONLANIMLARDA RENAL FONKSİYONLAR



KANAMA ve HASBLED SKORU



MAJOR KANAMA ve HASBLED SKORU



MİNÖR KANAMA ve HASBLED SKORU



■ Minör Kanama (-) (n=245)

■ Minör Kanama (+) (n=158)

KANAMA İÇİN GÖRECELİ RİSK ORANLARI

Major Kanama	RR
HT	0.95
Anormal renal/hepatik fonksiyonlar	2.14
İnme Öyküsü	1.47
Kanama	2.51
Labil INR (TTR<%60)	1
Yaş (≥ 65)	1.26
İlaç/Alkol	1.76

Minör Kanama	RR
HT	1.33
Anormal renal/hepatik fonksiyonlar	1.68
İnme Öyküsü	1.92
Kanama	2.45
Labil INR (TTR<%60)	1.04
Yaş (≥ 65)	1.41
İlaç/Alkol	2.23



TARTIŞMA-1

- AF; İleri yaş hastalığı olmakla birlikte VAF subgrubu görece daha genç bir popülasyonu temsil etmektedir.
- NVAf olguları daha yaşlı, daha kötü renal fonksiyonlara sahip, komorbiditelerin kümелendiđi bir popülasyon olarak dikkati çekmektedir.



TARTIŞMA-2



- AF, eŐ yaş dilimi aralıklarına dair kaba ölüm hızı ile kıyaslandığında ölüm riskini yaklaşık 4 kat artırmaktadır. (www.tuik.gov.tr)
- 2 yıllık izlemde AF'li her 20 kişiden birisinde inme/GİA gelişmiştir ve bu oran subgruplar için benzerdir.

TARTIŞMA-3

- 2 yıllık izlemde olguların yaklaşık 1/3'ü kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalize edilmiştir.
- Minör kanama tedavi ilişkili yaygın görölen bir komplikasyondur. 2 yıllık izlemde her 10 olgudan 4'ünde minör kanama gelişmiştir.



TARTIŞMA-4

- Ortalama 2 yıllık izlemde TTR'de kalma oranı oldukça düşüktür; bu durum NVAF popülasyonu için daha dramatiktir.
- TTR düzeyi; ölüm, minör kanama ve kardiyak hospitalizasyon sonlanımları açısından belirleyici nitelikte bir parametredir.



TARTIŞMA-5



- TTR'da kalma yüzdesi ilerleyen yaş ile birlikte azalmaktadır. Bu durum, oktagenerian ve nonagenerianlarda **sub**terapötik INR düzeylerine **sıcak bakılması** ile ilişkili olabilir.
- Eğitim düzeyi TTR üzerinde etkili bir unsur gibi gözükmemektedir.
- TTR değerinin **CHA₂DS₂VASc** Skoru arttıkça değişmemesi/azalması düşündürücüdür. Bu durumun en olası nedeni **ileri yaş** gibi gözükmemektedir.

TARTIŞMA-6



- CHA₂DS₂VASc Skoru ölüm, minör kanama ve kardiyak hospitalizasyon açısından belirleyici nitelikte bir parametredir.
- WATER Sonuçları; CHA₂DS₂VASc Skoru'nun NVAF olgularında inme riskini belirlemede spesifik bir parametre olmadığı hipotezini gündeme getirmiştir.
- Bununla birlikte CHA₂DS₂VASc Skoru'nun sensitivite analizi için ilişkili sonlanım sayısının yetersizliği (n=24) bir limitasyondur.

TARTIŞMA-7

- WATER populusyonunda renal fonksiyonların klinik sonlanımlar açısından belirleyici rolü olduğu ortaya konmuştur.
- Buna rağmen, renal fonksiyonları bozuk olgularda TTR değerlerinin daha düşük seyretmesi düşündürücüdür.

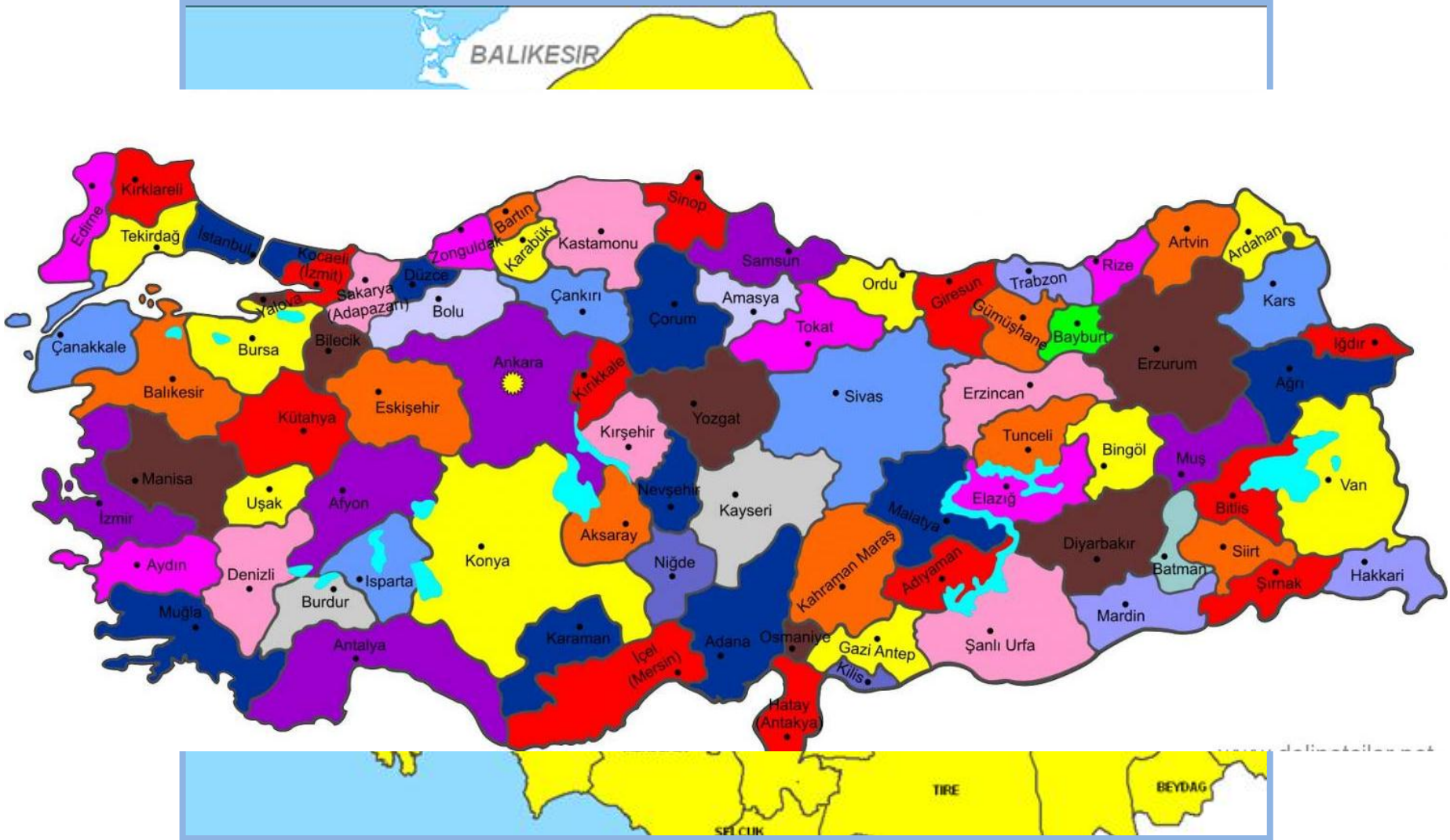




TARTIŞMA-8

- HASBLED Skorunun minör kanama açısından belirleyici rol oynadığı doğrulanmıştır.
- Buna karşın, major kanama sayısının düşük olması, söz konusu klinik durum için HASBLED Skorunun değerini gölgelemiş olabilir. ($p=0.09$)

LİMİTASYONLAR-1



LİMİTASYONLAR-2

- Tüm klinisyenler kardiyolog...
- Uyuncu kötü hastaların dışlanması; bias...
- INR ölçümlerinin standardizasyonu ???
- Subklinik sistemik embolizm sonlanımının suboptimal değerlendirilmesi...



LİMİTASYONLAR-3

