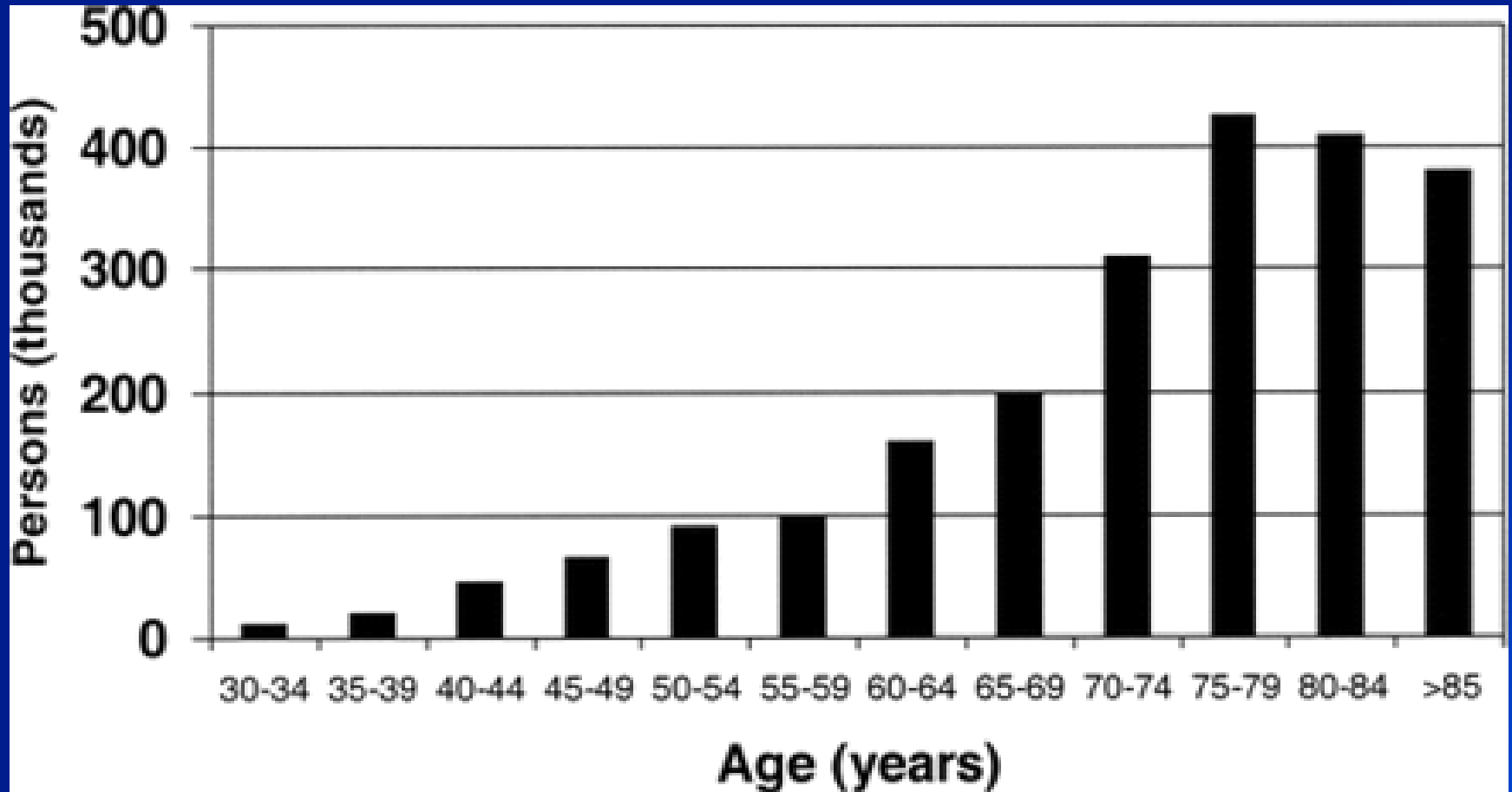


*Nonvalvular Atriyal Fibrilasyonda İnmenin  
Önlenmesinde Antikoagölan Tedavide Kanıtlar,  
Gerçekler, Deneyim ve Gelecek*



Prof.Dr.Bülent Görenek  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı  
Eskişehir

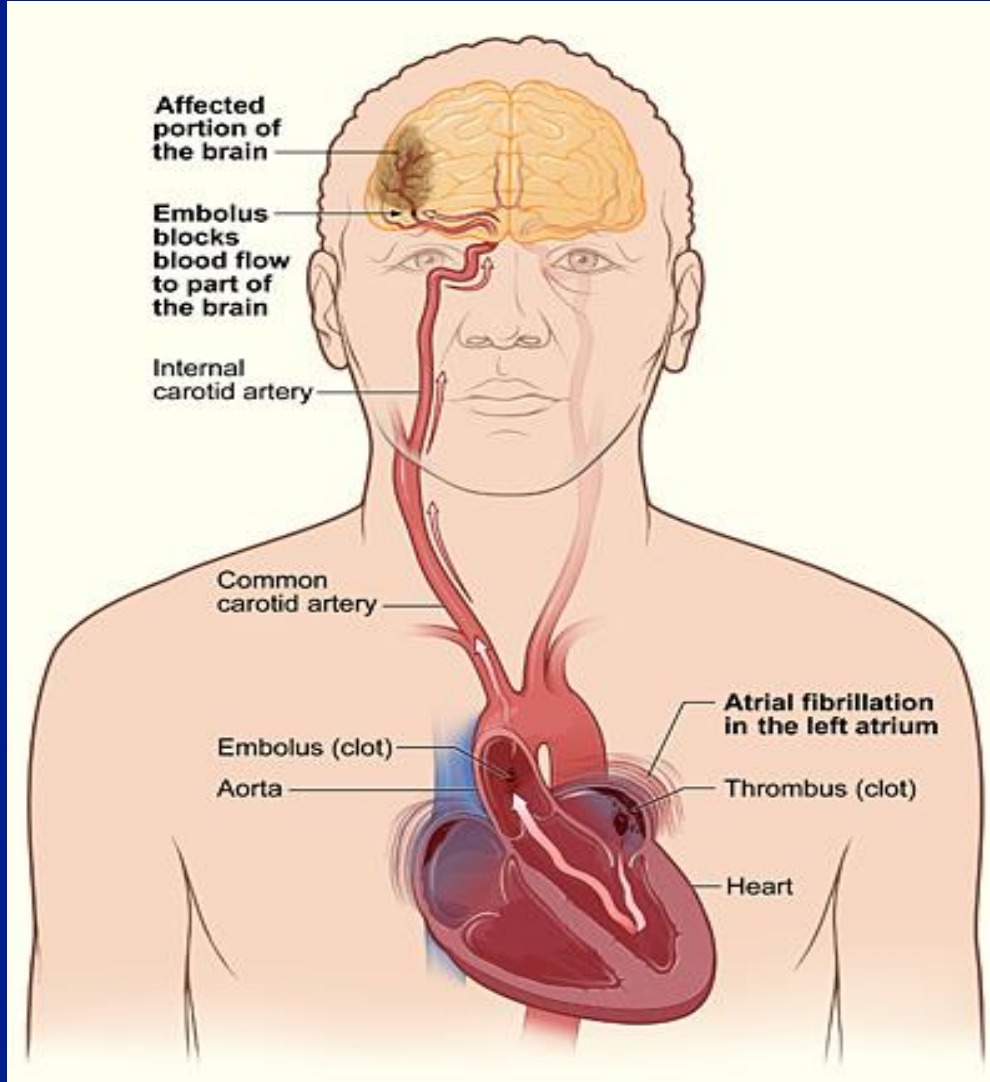
# Atrial fibrilasyon erişkinlerde en sık görülen uzun süreli aritmidir



**Atrial Fibrilasyonu Sevmiyoruz**

---

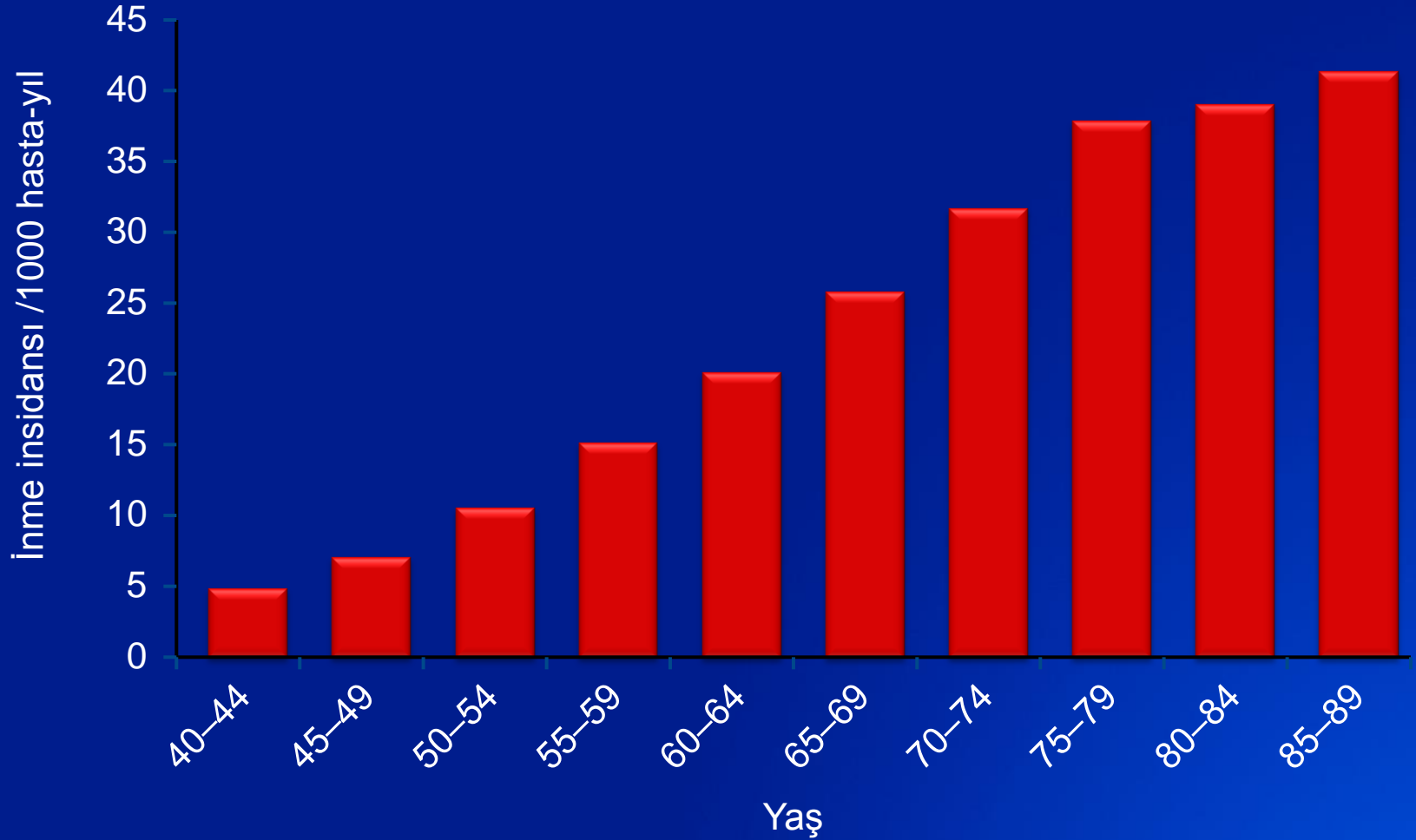
# İnme atriyal fibrilasyon en önemli sorun



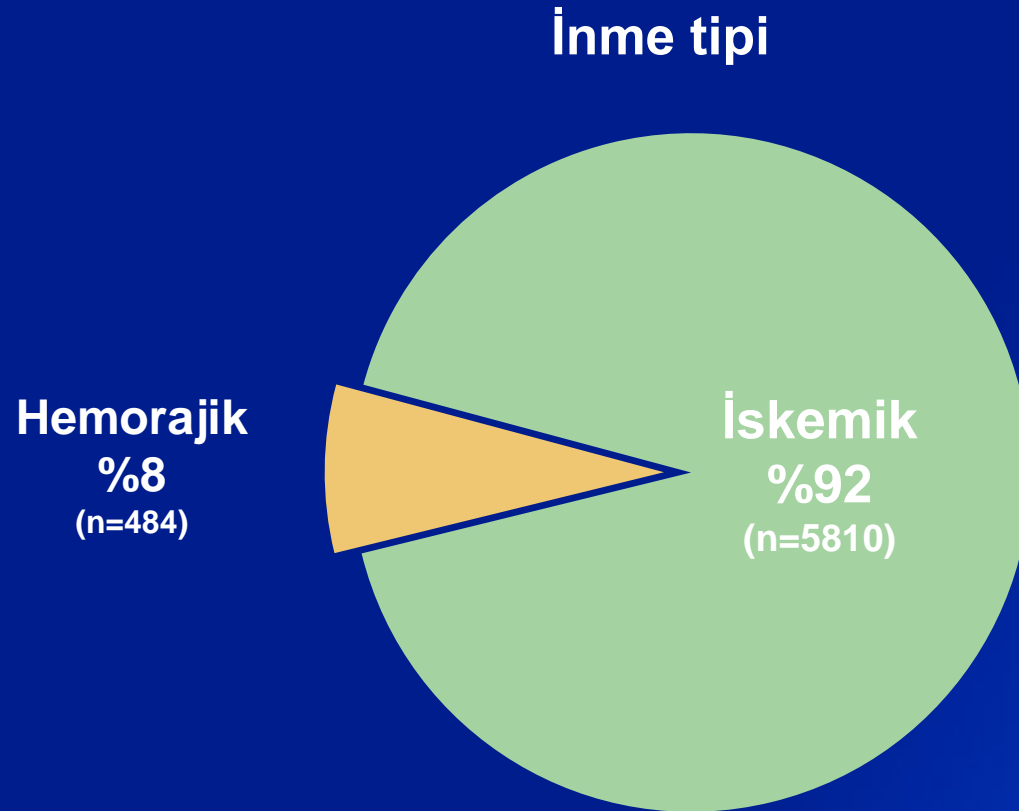
Atriyal fibrilasyon inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır.

Tüm tromboembolik olayların beşte birinden sorumludur.

# Atrial fibrilasyona bağlı inme insidansı yaşı ile birlikte artar



# Atrial fibrilasyonu olan hastalarda görülen inme sıklıkla iskemik karakterlidir

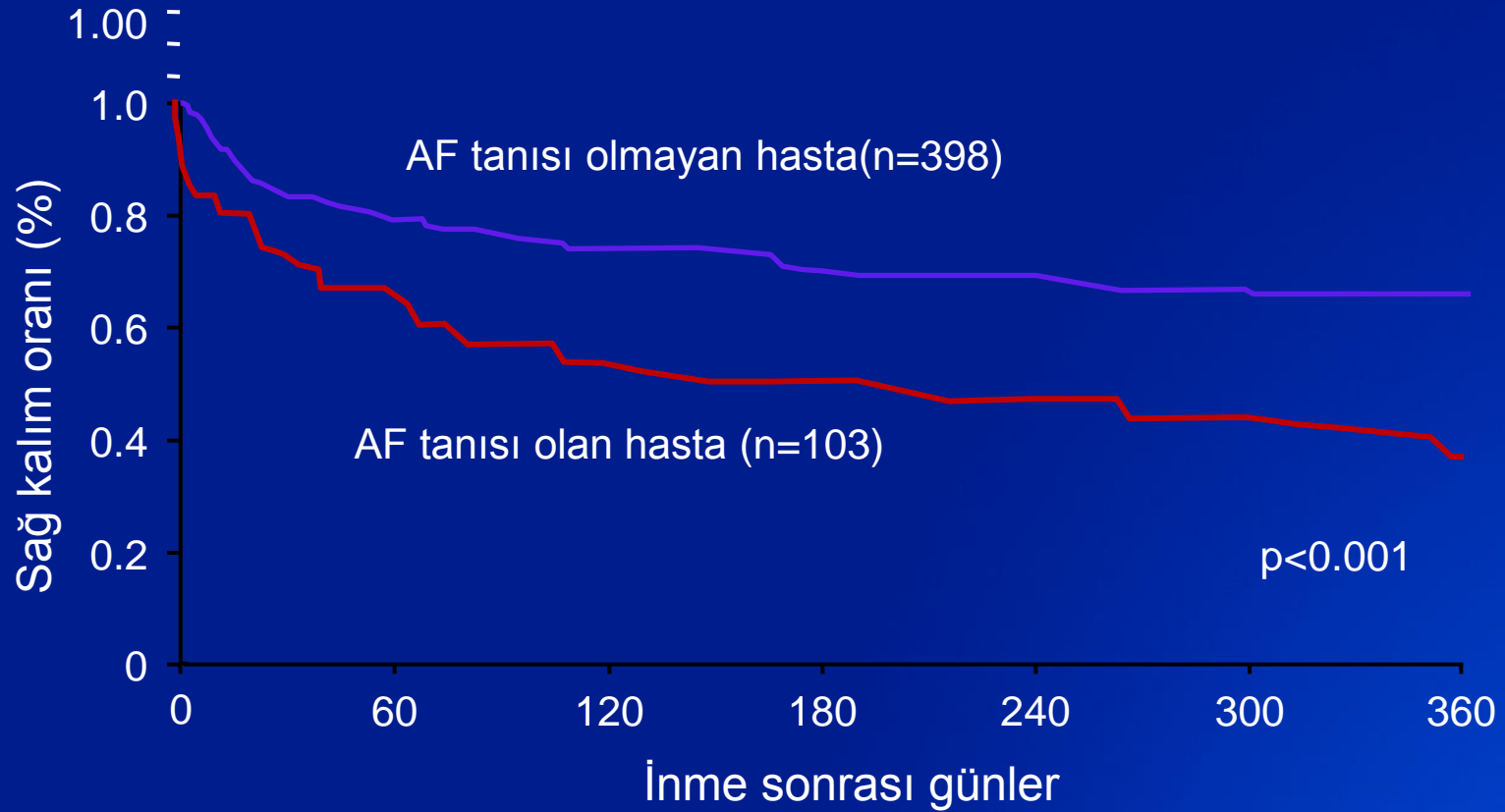


# **Atrial Fibrilasyona Bağlı İnmeden Çok Korkuyoruz**

---

# Atrial fibrilasyona bağlı iskemik inme yaşam süresini kısaltır

## İskemik inme sonrası sağ kalım

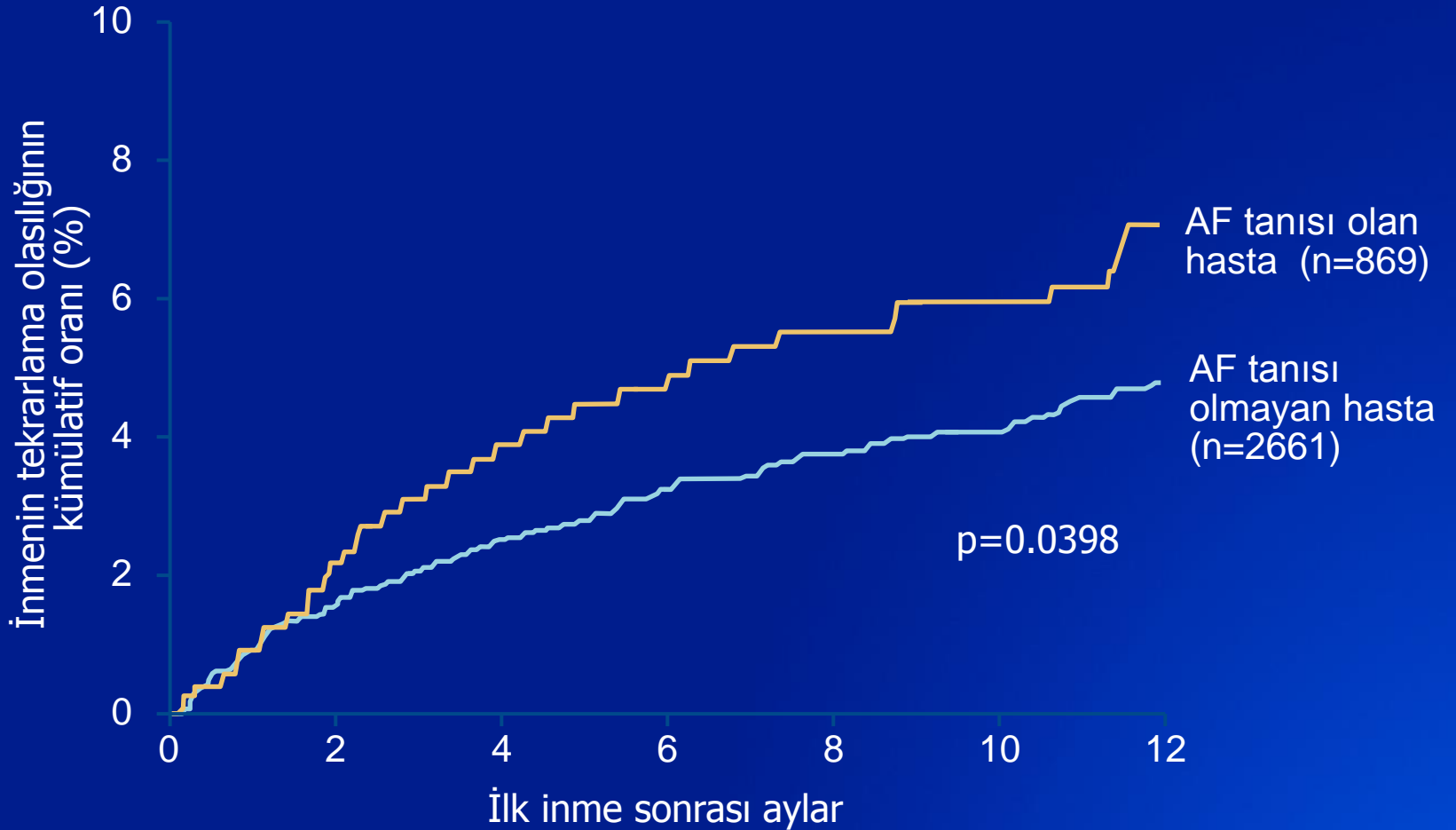




# AF'ye bağlı iskemik inme sonrası kalıcı sakatlık oranı yüksektir



# AF'ye bağlı iskemik inme sıklıkla tekrarlar



**Hastamızın Tromboembolik  
İnme ve Kanama Risklerini  
Net Olarak Ortaya Koymalıyız**

**Tablo 8 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skoru ve inme oranı**

| <b>(a) Non-valvüler AF'de inme ve tromboembolizm risk faktörleri</b>  |  |
|---|--|
| <b>Majör risk faktörleri</b>  | <b>Klinik açıdan önemli majör olmayan risk faktörleri</b>  |
| <p>Inme, GİA veya sistemik embolizm öyküsü<br/>Yaş <math>\geq</math> 75</p>   | <p>Kalp yetersizliği veya orta ila ağır derecede LV sistolik işlev bozukluğu (örn., LV EF <math>\leq</math> %40)<br/>Hipertansiyon – diabetes mellitus<br/>Kadın cinsiyeti – 65–74 arası yaş<br/>Damar hastalığı<sup>a</sup></p> |
| <b>(b) CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc kısaltması ile, puanlama esaslı skorlama sistemi olarak ifade edilen risk faktörü-temelli yaklaşım</b><br>(Not: Maksimum skor 9'dur çünkü yaş 0, 1 veya 2 puan katkıda bulunabilir) |  |
| <b>Majör risk faktörleri</b>  | <b>Skor</b>  |
| Konjestif kalp yetmezliği/LV işlev bozukluğu  | 1  |
| Hipertansiyon   | 1  |
| Yaş $\geq$ 75   | 2  |
| Diabetes mellitus   | 1  |
| Inme/GİA/tromboembolizm   | 2  |
| Damar hastalığı <sup>a</sup>  | 1  |
| Yaş 65–74   | 1  |
| Cinsiyet kategorisi (yani, kadın cinsiyeti)   | 1  |
| <b>Maksimum skor</b>  | <b>9</b>   |

**Tablo 10 HAS-BLED kanama riski skorunu içeren klinik özellikler**

| Harf | Klinik özellikler <sup>a</sup>                          | Verilen puanlar |
|------|---|-----------------|
| H    | Hipertansiyon   | 1               |
| A    | Anormal böbrek ve karaciğer işlevi<br>(her biri 1 puan) | 1 veya 2        |
| S    | İnme  | 1               |
| B    | Kanama  | 1               |
| L    | Labil INR'ler   | 1               |
| E    | Yaşlılar (örn., yaş >65)                                | 1               |
| D    | İlaçlar veya alkol (her biri 1 puan)                    | 1 veya 2        |
|      |   | Maksimum 9 puan |

**Risk Belirlemede Őu  
Hatalara Düşmeyelim!**

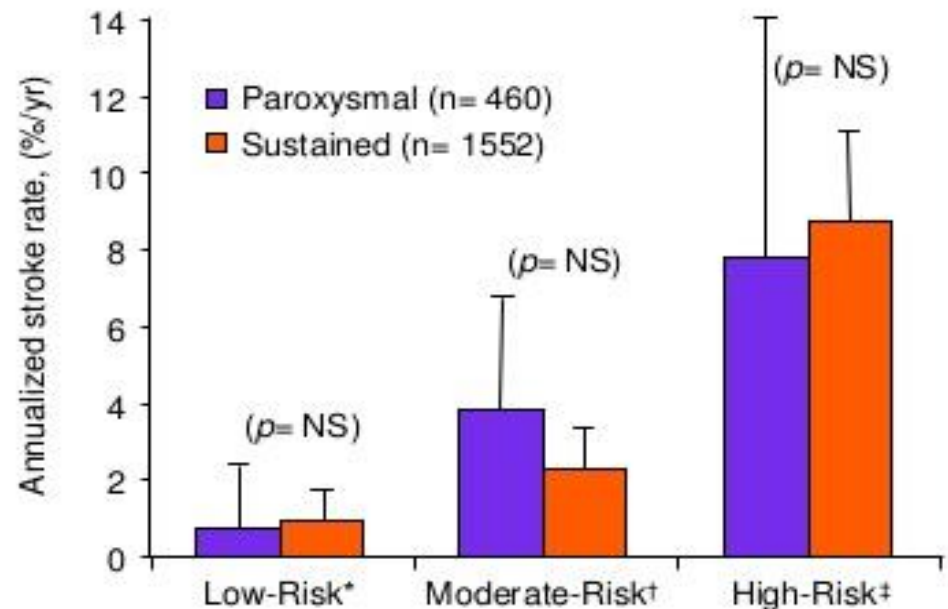


# Ischemic Stroke Risk Is Similar Regardless of Rate/Rhythm Control or Pattern of Atrial Fibrillation

**Paroksismal AF daha masumdur**

**X**

**Observed Rate of Ischemic Stroke by Risk Group and Type of AFib<sup>2</sup>**



\*No moderate or high-risk features.

†Hypertension (systolic BP > 160 mm Hg or diastolic BP > 90 mm Hg) and age ≤ 75 years; diabetes (definition not indicated); and no high-risk features.

‡Age > 75 years and hypertension or female, prior stroke or TIA.

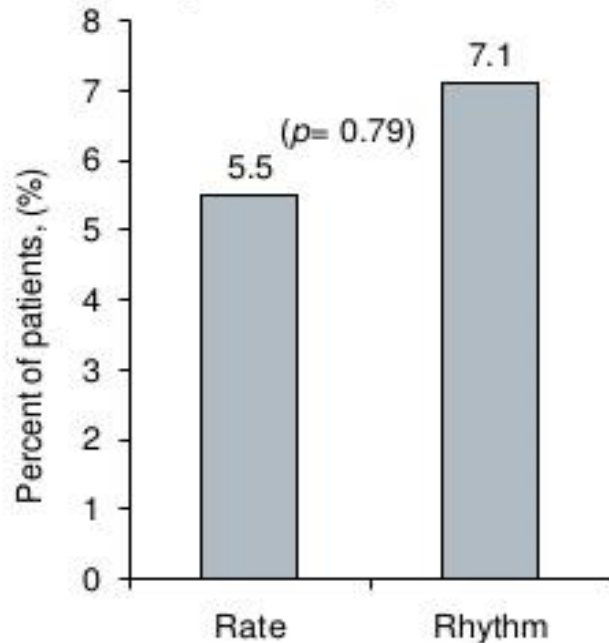
1. Wyse DG et al. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-1833.

2. Adapted with permission from Hart RG et al. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:183-187.



# Ischemic Stroke Risk Is Similar Regardless of Rate/Rhythm Control or Pattern of Atrial Fibrillation

Observed Rate of Ischemic Stroke by Rate or Rhythm Control<sup>1</sup>



**Ritim kontrolü inme riskini belirgin azaltır, OAK gereksinimini ortadan kaldırır**



\*No moderate or high-risk features.

<sup>†</sup>Hypertension (systolic BP > 160 mm Hg or diastolic BP > 90 mm Hg) and age ≤ 75 years; diabetes (definition not indicated), and no high-risk features.

<sup>‡</sup>Age > 75 years and hypertension or female, prior stroke or TIA.

1. Wyse DG et al. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-1833.

2. Adapted with permission from Hart RG et al. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:183-187.



**Nonvalvular AF'de  
inme riski yüksek değildir**

**X**

| <b>(c) CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoruna göre ayarlanmış inme oranı</b> |                            |  |
|--|----------------------------|--|
| <b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru</b>                                  | <b>Hastalar (n = 7329)</b> | <b>Ayarlanmış inme oranı (%/yıl)<sup>b</sup></b> |
| 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  |

**Tablo 9 AF'si olan hastalarda tromboprolaksiye yaklaşım**

| <b>Risk kategorisi</b>   | <b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru</b> | <b>Önerilen antitrombotik tedavi</b>   |
|--|---|--|
| Bir "majör" risk faktörü veya $\geq 2$ "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü | $\geq 2$  | OAK <sup>a</sup>   |
| Bir "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü                                    | 1   | OAK <sup>a</sup> veya günlük 75-325 mg aspirin. Tercih edilen: aspirinden ziyade OAK.  |
| Risk faktörü yok   | 0   | Günlük 75-325 mg aspirin veya hiçbir antitrombotik tedavi uygulanmaması. Tercih edilen: aspirinden ziyade hiçbir antitrombotik tedavi uygulanmaması. |

# **2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation**

**An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation**

**Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association**

**Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)\*, Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK), Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany), Paulus Kirchhof (UK)**

**ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen J. Bax (CPG Chairperson) (The Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (The Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland)**

**Document Reviewers: Panos Vardas (Review Coordinator) (Greece), Nawwar Al-Attar (France), Ottavio Alfieri<sup>†</sup> (Italy), Annalisa Angelini (Italy), Carina Blömstrom-Lundqvist (Sweden), Paolo Colonna (Italy), Johan De Sutter (Belgium), Sabine Ernst (UK), Andreas Goette (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Robert Hatala (Slovak Republic), Hein Heidbüchel (Belgium), Magnus Heldal (Norway), Steen Dalby Kristensen (Denmark), Philippe Kolh<sup>†</sup> (Belgium), Jean-Yves Le Heuzey (France), Hercules Mavrakis (Greece), Lluís Mont (Spain), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Bernard Prendergast (UK), Frans H. Rutten (The Netherlands), Ulrich Schotten (The Netherlands), Isabelle C. Van Gelder (The Netherlands), Freek W.A. Verheugt (The Netherlands)**

---

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc puanı  $\geq 2$  olan hastalarda,  
kontrendikasyon bulunmadığı sürece OAK  
tedavisinin:

- dozu ayarlanmış VKA (INR 2–3); ya da
- direkt trombin inhibitörü (dabigatran); ya da
- oral Faktör Xa inhibitörü (ör., rivaroksaban,  
apiksaban)

...ile gerçekleştirilmesi önerilir.

---

I

A

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru 1 olan hastalarda, řu antikoagölan tedaviler:

- dozu ayarlanmış VKA (INR 2–3); veya
- direkt trombin inhibitörü (dabigatran); veya
- oral Faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban)

hastanın kanama riski ve hastanın tercihi dikkate alınarak önerilmektedir

IIa

A

## 2014 AHA/ACC/HRS kılavuzu (Non-Valvüler AF'de İnmenin Önlenmesi)



# AHA/ACC/HRS 2014 AF Kılavuzu

- ✓ Hastanın inme riski için daha kapsamlı tromboembolik risk hesaplayıcısı olan CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorunun kullanılması
- ✓ İnme profilaksisinde ASA'nın rolünün azaltılması
- ✓ Non-valvüler AF için yeni üç antikoagülanın kullanılması (rivaroksaban, apiksaban, dabigatran)



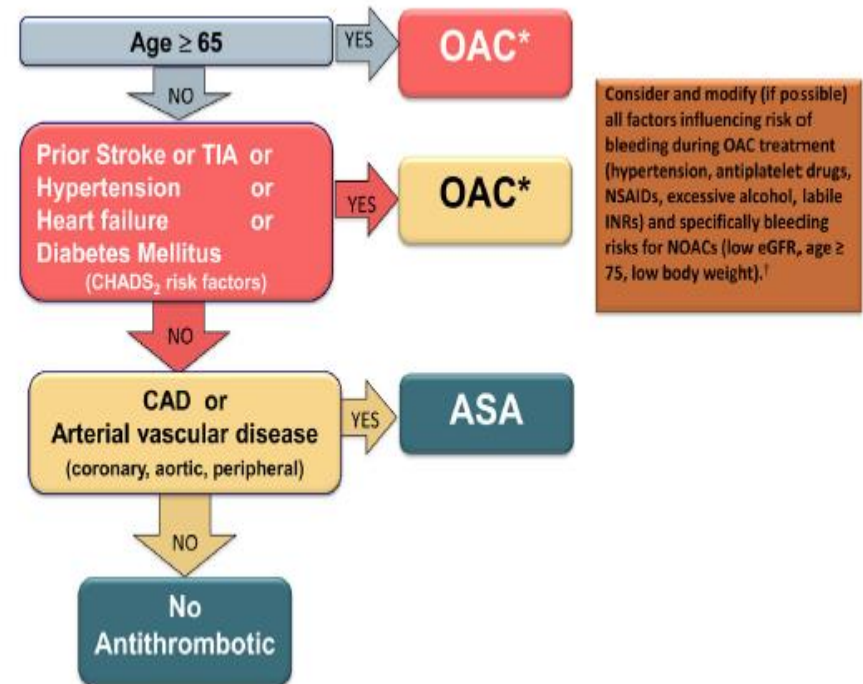
| <b>Öneriler</b>  | <b>Class*</b> | <b>Level#</b> | <b>Notlar</b>   |
|--|---------------|---------------|---|
| İnme riskinin değerlendirilmesi için CHA2DS2-VASc skoru önerilir.  | I             | B             |   |
| Önceden inme/TIA veya CHA2DS2-VASc skoru $\geq 2$ : OAK'lar önerilir.  |               |               |   |
| Varfarin   | I             | A             | No preference expressed for novel OACs vs VKAs        |
| Dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban  | I             | B             |   |
| Non-valvüler AF ve CHA2DS2-VASc skoru = 1 için, antitrombotik tedavi veya OAK ya da ASA tedavisi düşünülmez. | IIb           | C             | Other guidelines indicate preference for OAC over ASA |
| Non-valvüler AF ve CHA2DS2-VASc skoru = 0 için, antitrombotik tedavinin dışlanması makul bir yaklaşımdır.    | IIa           | B             |   |



## RECOMMENDATION

1. We recommend that all patients with AF or atrial flutter (AFL), whether paroxysmal or persistent, should be stratified using a predictive index for stroke risk (for example, the “CCS algorithm” based on the CHADS<sub>2</sub> model) (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).
2. We recommend that OAC therapy be prescribed for most patients aged  $\geq 65$  years or CHADS<sub>2</sub> score  $\geq 1$  (the “CCS algorithm”; Fig. 1) (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence).
3. We suggest that ASA (81 mg/d) be prescribed for patients with none of the risks outlined in the “CCS algorithm” (age  $< 65$  years and no CHADS<sub>2</sub> risk factors) who have arterial disease (coronary, aortic, or peripheral) (Conditional Recommendation, Moderate-Quality Evidence).
4. We suggest no antithrombotic therapy for patients with none of the risks outlined in the “CCS algorithm” (age  $< 65$  and no CHADS<sub>2</sub> risk factors) and free of arterial vascular disease (coronary, aortic, peripheral) (Conditional Recommendation, Low-Quality Evidence).

## The “CCS Algorithm” for OAC Therapy in AF



5. We recommend that when OAC therapy is indicated for patients with nonvalvular AF, most patients should receive dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban (when approved) in preference to warfarin (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).

**Tedavide Őu Hatalara  
Düşmeyelim!**

**Kreatinin klirensi bakmadan sadece  
üre ve kreatinin seviyeleri ile YOAK  
başlayabiliriz**

**X**

## Öneriler

Sınıf

Seviye

Yeni antikoagülanlarla tedaviye başlanmadan önce ve tedaviye başlandıktan sonra düzenli olarak böbrek fonksiyonlarının takibi (**kreatinin klirensi** ile) yıllık olarak yapılmalıdır, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ise bu takibin daha fazla (yılda 2-3 kez) yapılması önerilmektedir.

IIa

A

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCl <30 mL/min) yeni antikoagülan tedaviler (dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban) önerilmemektedir.

III

A

**Belli durumlarda düşük doz tercih etmeliyiz ve doz seçiminde hatalar yapmamalıyız**

# Hangi durumlarda YOAK'ların düşük dozları tercih edilmeli

Dabigatran reçetelendiğinde, hastaların çoğunda 110 mg b.i.d. yerine 150 mg b.i.d. dozu düşünülmeli, 110 mg b.i.d. dozu aşağıdaki durumlarda önerilmelidir:

- yaşlı hastalar, yaş  $\geq 80$
- beraberinde etkileşen ilaçların kullanımı (örn. verapamil)
- yüksek kanama riski (HAS-BLED skoru  $\geq 3$ )
- orta derece böbrek bozukluğu (KrKl 30-49 mL/dk).

**IIa**

**B**

Rivaroksaban düşünülüyorsa, çoğu hasta için 15 mg o.d.'den ziyade 20 mg o.d' lik dozu tercih edilmeli, 15 mg o.d. dozu aşağıdaki durumlarda önerilmelidir:

- yüksek kanama riski (HAS-BLED skoru  $\geq 3$ )
- orta derece böbrek bozukluğu (KrKl 30-49 mL/dk).

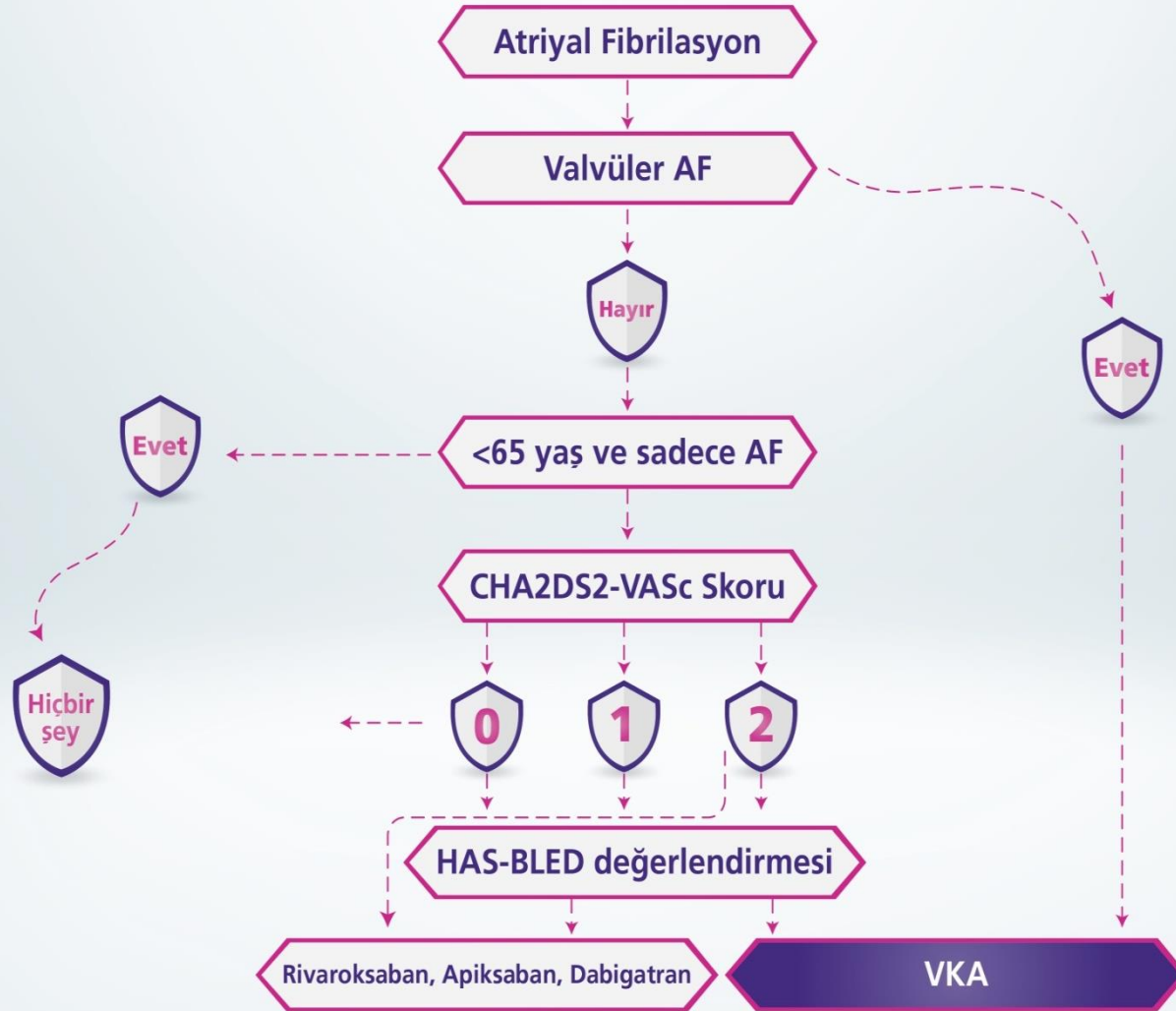
**IIa**

**C**

**Nonvalvular AF tanımlamasına  
bazen dikkat etmiyoruz**



# ESC 2012 AF Güncellemesi: OAK için hasta seçimi



**Önce Zarar Verme!**

**Varfarinin hakkını mı yiyoruz?**

*Uzun süredir K vitamini antagonistlerini  
kullanıyorum*

**Mevcut alışkanlığımı neden değiştirmeliyim?**

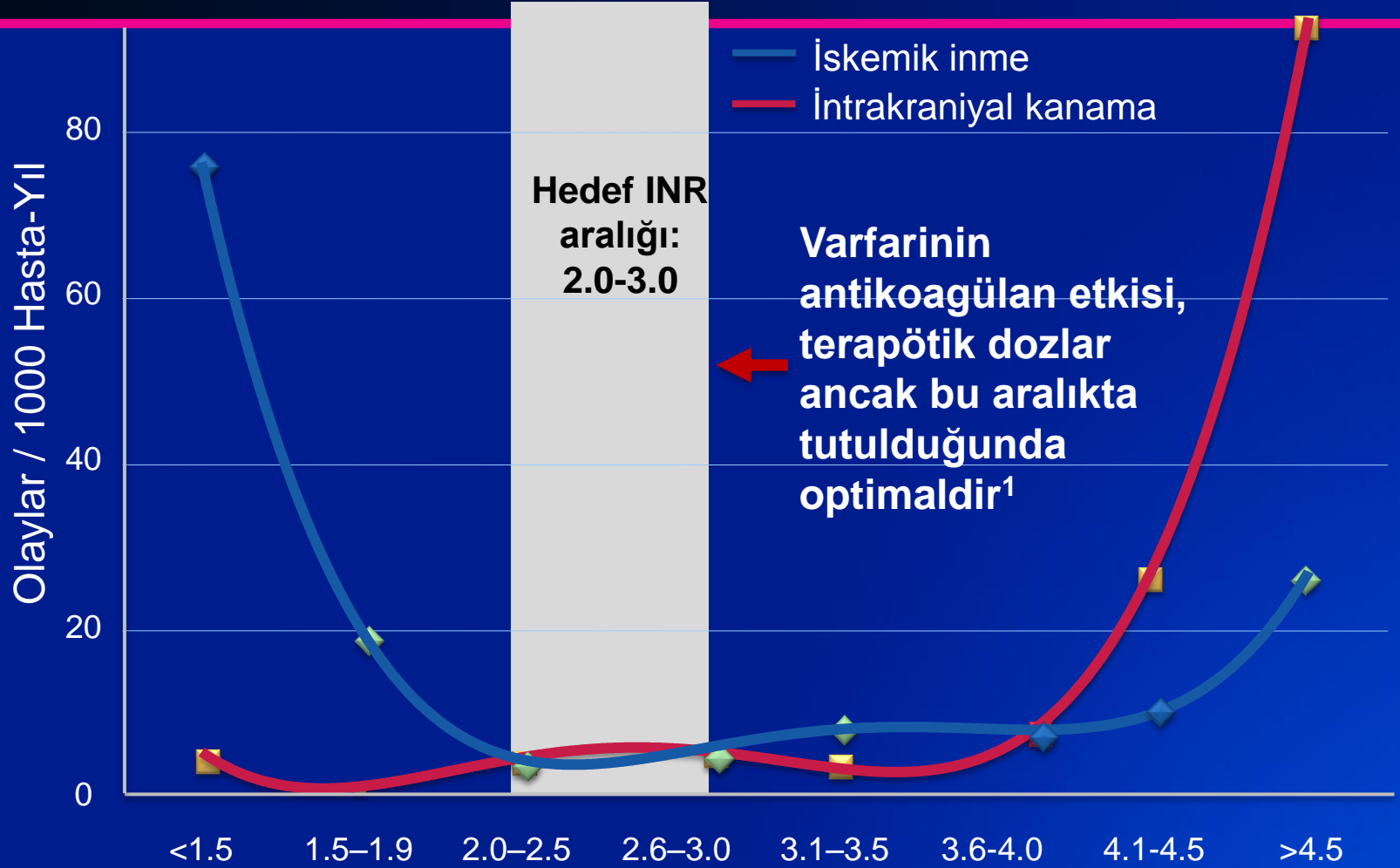
# Varfarin ile AF'ye bağlı inme önlenabilir

- 28,044 hastayı içeren 29 çalışmanın meta-analizi, iyi kontrollü varfarinin iskemik inme ve tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma sağladığını göstermiştir
- Uygun antikoagölan tedaviyle AF'ye bağlı inmelerin 2/3'ü önlenabilir (INR 2.0-3.0 aralığında)

**İnme oranında azalma**

**%64  
azalma**

# Varfarin dar bir terapötik aralığa sahiptir



# Varfarin tedavisinin birçok kısıtlılığı mevcuttur

Dar terapötik pencere  
(INR aralığı 2-3)

Öngörülemeyen yanıt

Rutin koagülasyon takibi

Yavaş etki başlangıcı/  
sonlanması

**Varfarin tedavisi  
pratikte  
kullanımını  
zorlaştıran  
birçok  
sınırlamaya  
sahiptir.**

Sık doz ayarlamaları

Pek çok gıda-ilaç etkileşimi

İlaçlar arasında birçok etkileşim

Varfarin direnci

OAK önerilen AF'li bir hastada terapötik antikaogülasyon sınırları içinde kalmada yaşanan güçlükler, VKA'ların yan etkileri ya da INR izlemesi yapılamaması yüzünden ayarlanmış dozda VKA (INR 2–3) kullanılmadığında, yeni OAK'lardan biri:

- bir direkt trombin inhibitörü (dabigatran); ya da
- bir oral Faktör Xa inhibitörü (ör., rivaroksaban, apiksaban)

...ile tedavi önerilir.

I

B

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 10

## Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators\*

**ROCKET AF Çalışması**

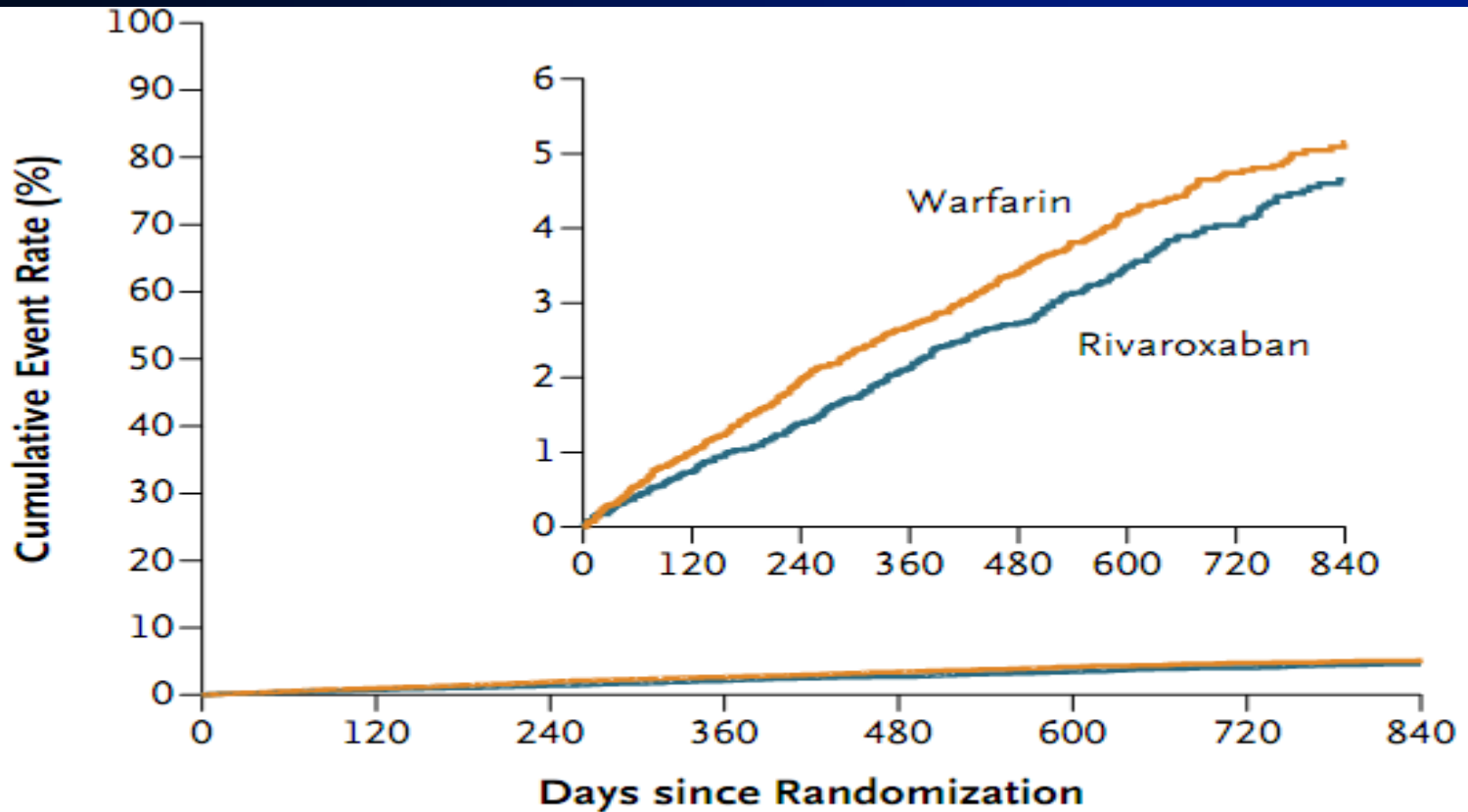


14264 AF hastası orta-yüksek inme riski

Non inferiorite çalışması

Randomizasyon;

- Rivaroksaban 20mg/gün ya da 15 mg/gün
- Varfarin (INR 2.0-3.0)



**No. at Risk**

|             |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Rivaroxaban | 7081 | 6879 | 6683 | 6470 | 5264 | 4105 | 2951 | 1785 |
| Warfarin    | 7090 | 6871 | 6656 | 6440 | 5225 | 4087 | 2944 | 1783 |

İnme ya da sistemik embolizmin önlenmesinde Rivaroksaban varfarin kadar etkin

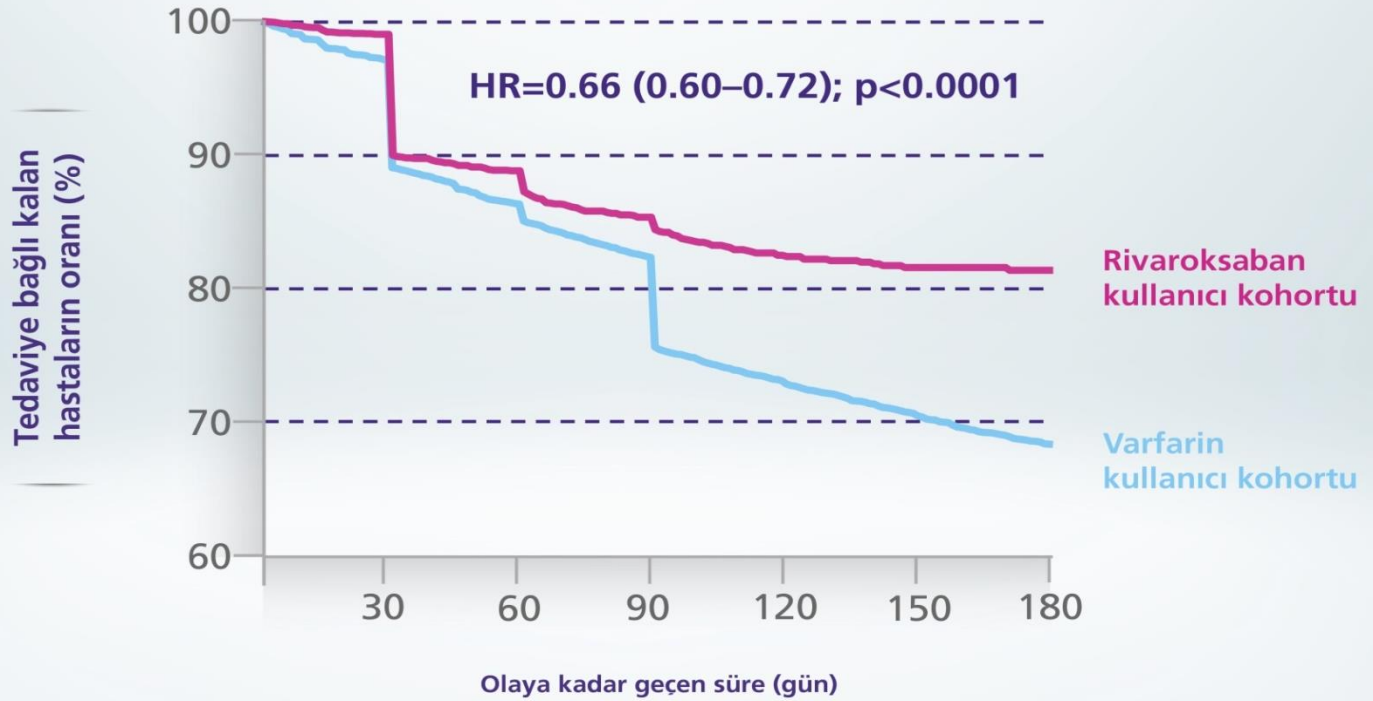
**Table 3. Rates of Bleeding Events.\***

| Variable   | Rivaroxaban<br>(N=7111) |                       | Warfarin<br>(N=7125) |                       | Hazard Ratio<br>(95% CI)† | P Value‡ |
|--|-------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|----------|
|  | Events                  | Event Rate            | Events               | Event Rate            |                           |          |
|  | no. (%)                 | no./100<br>patient-yr | no. (%)              | no./100<br>patient-yr |                           |          |
| Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding§ | 1475 (20.7)             | 14.9                  | 1449 (20.3)          | 14.5                  | 1.03 (0.96–1.11)          | 0.44     |
| Major bleeding   |                         |                       |                      |                       |                           |          |
| Any  | 395 (5.6)               | 3.6                   | 386 (5.4)            | 3.4                   | 1.04 (0.90–1.20)          | 0.58     |
| Decrease in hemoglobin $\geq 2$ g/dl   | 305 (4.3)               | 2.8                   | 254 (3.6)            | 2.3                   | 1.22 (1.03–1.44)          | 0.02     |
| Transfusion  | 183 (2.6)               | 1.6                   | 149 (2.1)            | 1.3                   | 1.25 (1.01–1.55)          | 0.04     |
| Critical bleeding¶   | 91 (1.3)                | 0.8                   | 133 (1.9)            | 1.2                   | 0.69 (0.53–0.91)          | 0.007    |
| Fatal bleeding   | 27 (0.4)                | 0.2                   | 55 (0.8)             | 0.5                   | 0.50 (0.31–0.79)          | 0.003    |
| Intracranial hemorrhage  | 55 (0.8)                | 0.5                   | 84 (1.2)             | 0.7                   | 0.67 (0.47–0.93)          | 0.02     |
| Nonmajor clinically relevant bleeding  | 1185 (16.7)             | 11.8                  | 1151 (16.2)          | 11.4                  | 1.04 (0.96–1.13)          | 0.35     |

İntrakraniyal ve ölümcül kanama Rivaroksabanda daha az

# Rivaroksaban tedavisine bağlı kalma

## Tedaviye bağlı kalma



European Heart Journal Advance Access published September 1, 2015

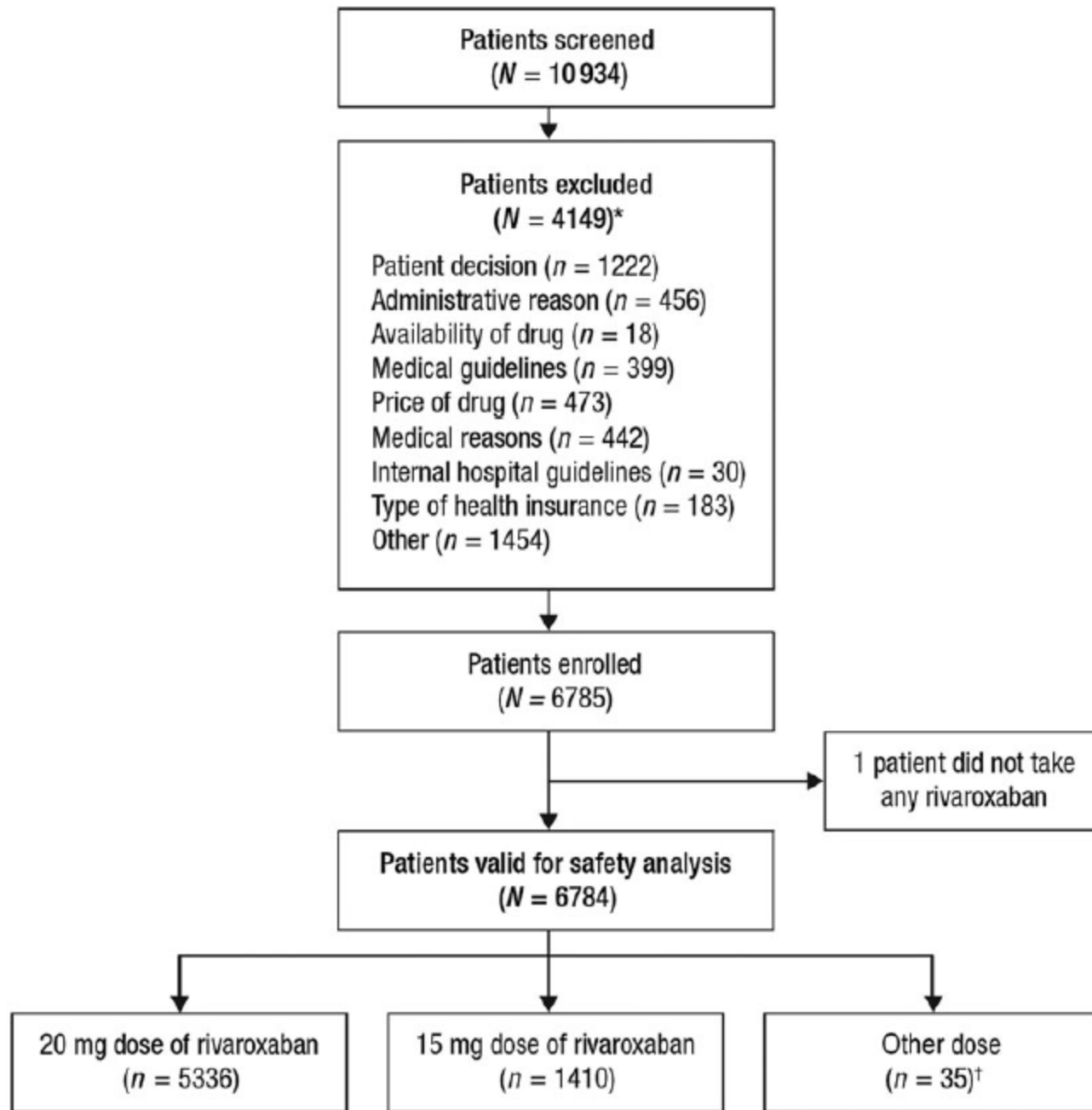


European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehv466

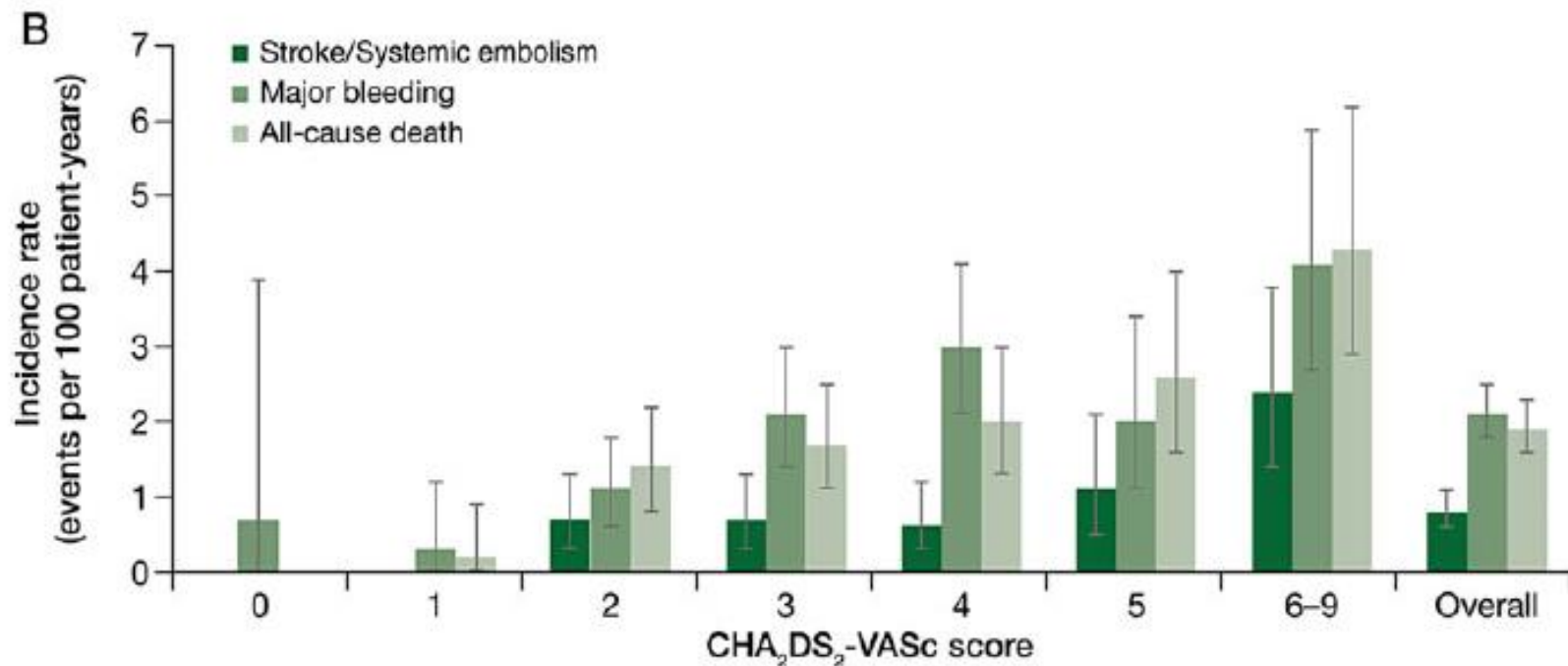
**FASTTRACK**  
**ESC Clinical Registry**

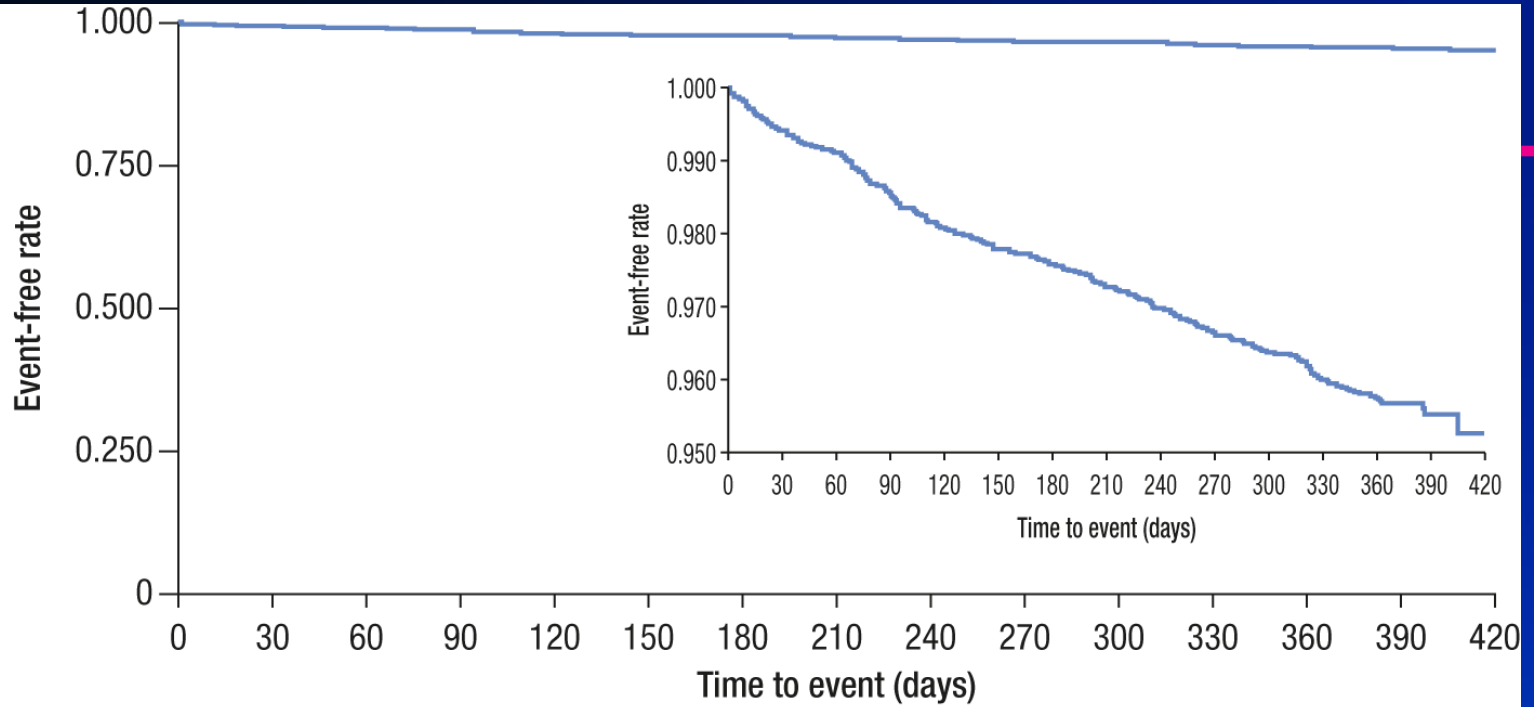
# **XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation**

**A. John Camm<sup>1\*</sup>, Pierre Amarenco<sup>2</sup>, Sylvia Haas<sup>3</sup>, Susanne Hess<sup>4</sup>, Paulus Kirchhof<sup>5,6</sup>, Silvia Kuhls<sup>7</sup>, Martin van Eickels<sup>4</sup>, and Alexander G.G. Turpie<sup>8</sup>, on behalf of the XANTUS Investigators**



# CHADS2 Skoruna Göre Yıllık İnsidanslar





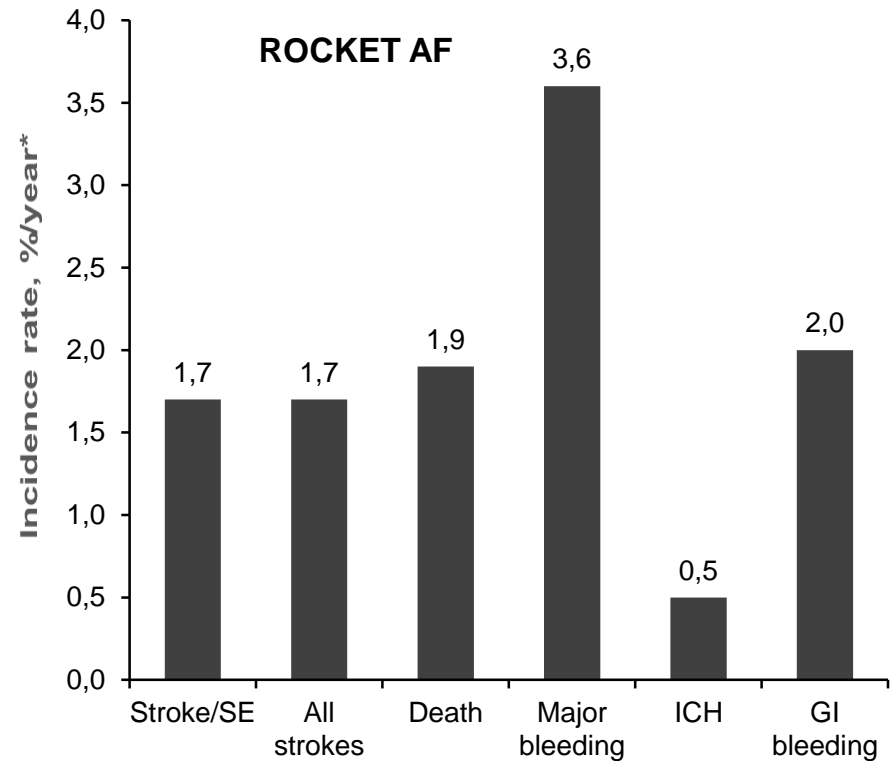
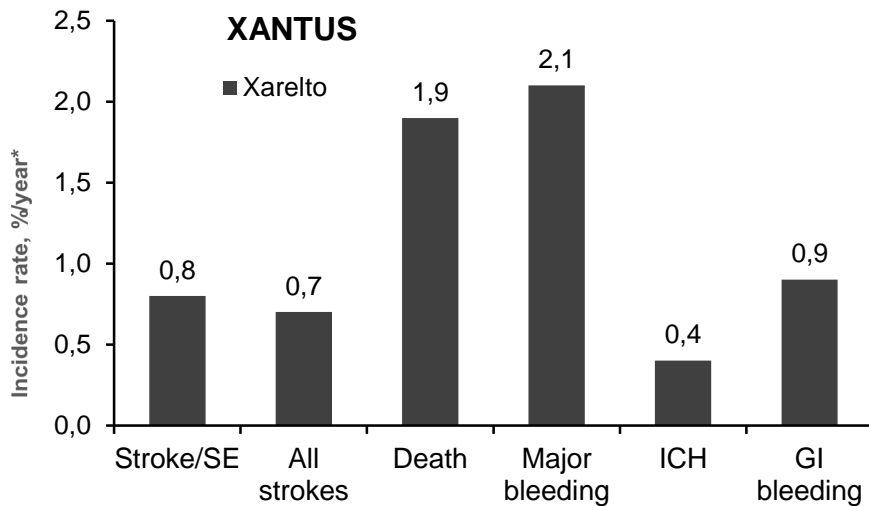
Patients at risk: 6784 6515 6332 6181 6016 5896 5812 5713 5633 5549 5458 5237 4258 1139 510

Toplamda 6522 (%96) major kanama, tüm nedenlere bağlı ölüm veya inme/SE görülmemiştir.



# Temel Sonuçların Karşılaştırılması: XANTUS - ROCKET AF

|                        | CHADS <sub>2</sub> | Geçirilmiş İnme# |
|------------------------|--------------------|------------------|
| ROCKET AF <sup>1</sup> | 3.5                | 55%              |
| XANTUS <sup>2</sup>    | 2.0                | 19%              |





**Neden Rivaroksaban?**

# Neden Rivaroksaban?

ROCKET AF'de Rivaroksaban kendini nispeten daha riskli hasta grubunda sınamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların CHADS<sub>2</sub> skorları yüksekti.

Bu hastaların muhtemelen HAS-BLED skorları da yüksekti.

Rivaroksaban hem tromboembolik inme hem de kanama riski yüksek olan hasta grubunda etkin ve güvenli olduğunu ortaya koymuştur.

Xantus'da ise nispeten daha az riskli hastalardaki etkinliğini ve güvenliğini ortaya koymuştur.

# Neden Rivaroksaban?

İlaç etkileşimleri çok daha az.

# Neden Rivaroksaban?

Gerekli olan durumlarda düşük doz seçeneđi var.  
Düşük dozun seçilmesi gereken durumlar daha az.

# Neden Rivaroksaban?

Akut koroner sendromlarda kullanım  
endikasyonu olan tek YOAK.

# Neden Rivaroksaban?

AF kardiyoversiyonunda kullanilma endikasyonu var.

# Neden Rivaroksaban?

AF ablasyonunda kullanım endikasyonu var.



# Neden Rivaroksaban?

Bu konularda randomize çalışması olan tek YOAK.

# Neden Rivaroksaban?

Dispepsi nadir. İyi tolere ediliyor.

# Neden Rivaroksaban?

Tek doz kullanım kolaylığı.

# Teşekkürler



© 2012 Eren Erken

Sazova Parkı, Eskişehir