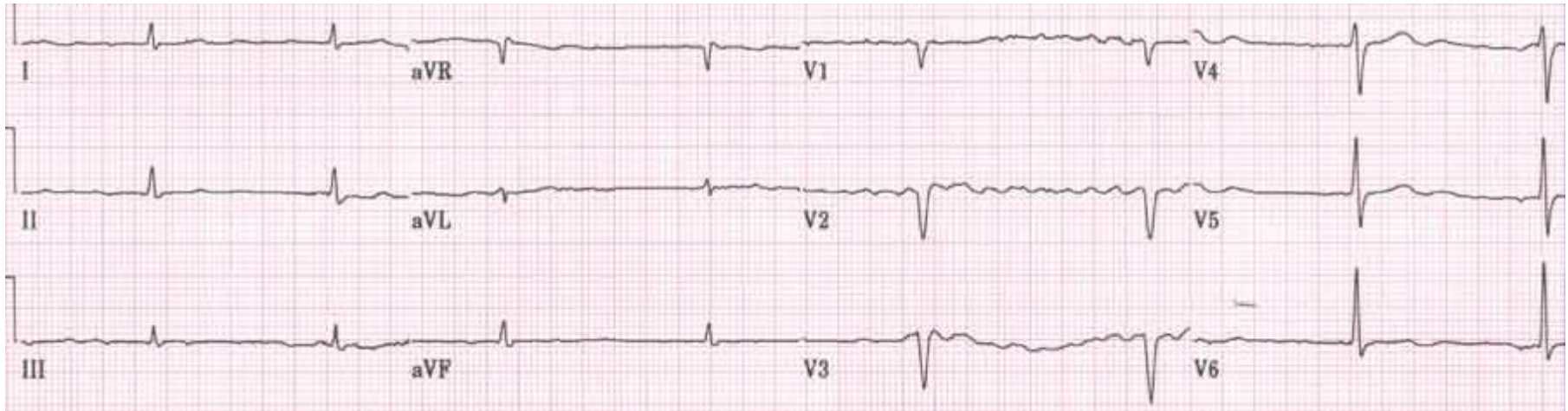


Antikoagölasyon Sırasında Zor Kararlar

Prof. Dr. İbrahim BARAN
MEDICANA Bursa Hastanesi
Kardiyoloji Bölümü

Atrial Fibrilasyon



CHA₂DS₂-VASc skorlamasına göre inme riski

CHA ₂ DS ₂ -VASc kriterleri	Skor	Toplam skor	Hasta (n=7329)	Hesaplanmış inme riski (%/yıl)*
Konjestif kalp yetmezliği/ son ventrikül disfonksiyonu	1	0	1	0.0
Hipertansiyon	1	1	422	1.3
≥75 yaş	2	2	1230	2.2
Diabetes mellitus	1	3	1730	3.2
İnme/geçici iskemik atak/TE	2	4	1718	4.0
Vasküler hastalık (geçirilmiş miyokard infarktüsü, periferik damar hastalığı ya da aortta plak)	1	5	1159	6.7
65–74 yaş arası	1	6	679	9.8
Cinsiyet (örnek, kadın cinsiyet)	1	7	294	9.6
		8	82	6.7
		9	14	15.2

*Tedavi alınmadığındaki inme riski (Hart RG et al. 2007)

TE = tromboembolizm

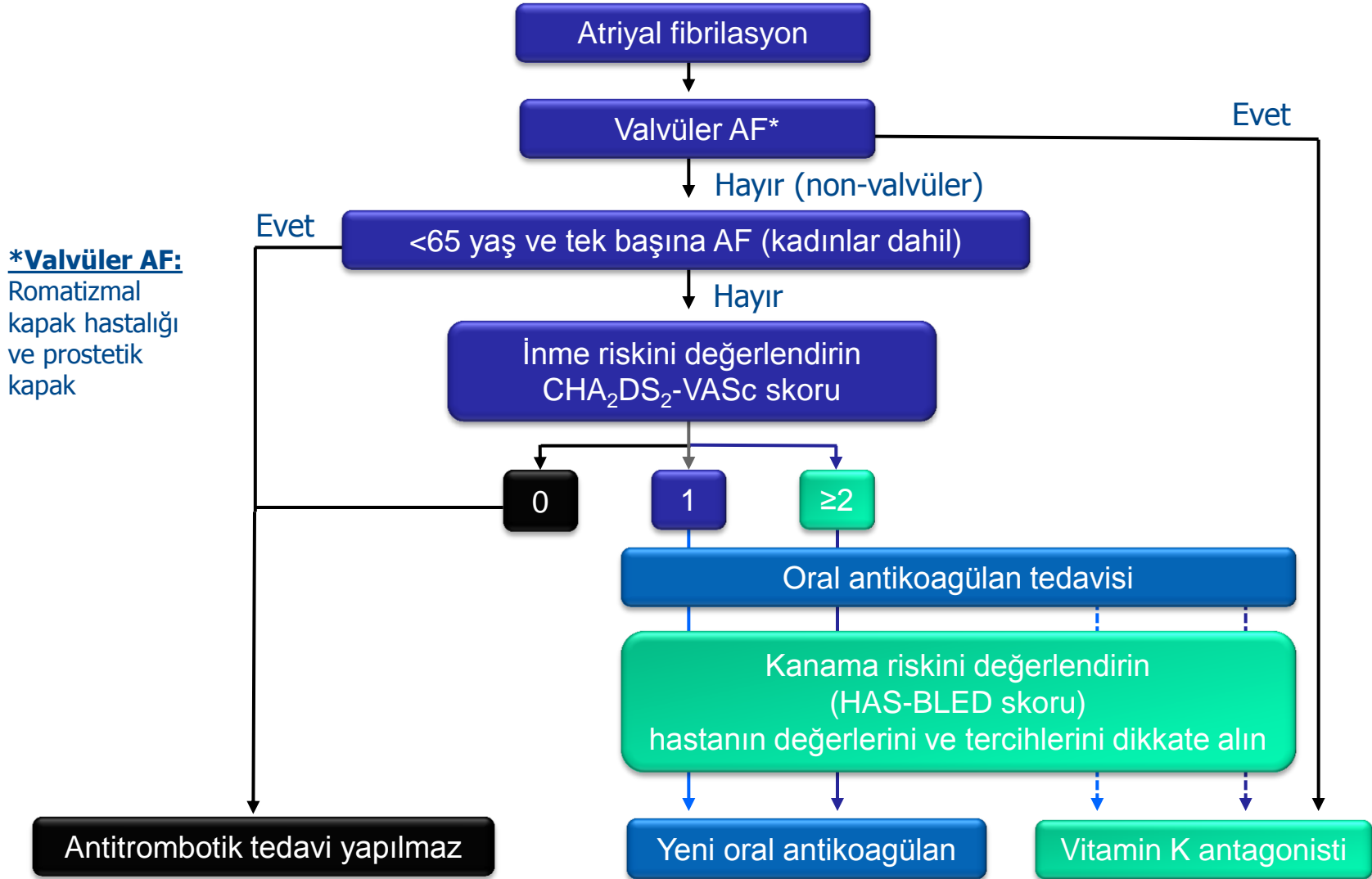
HAS-BLED skorlamasına göre kanama riski

HAS-BLED risk kriterleri	Skor
Hipertansiyon	1
Anormal KC veya böbrek fonksiyonları (her biri 1 puan)	1 veya 2
İnme	1
Kanama	1
Değişken INR değerleri	1
Yaş (>65 yaş)	1
İlaçlar veya alkol (her biri 1 puan)	1 veya 2

HAS-BLED toplam skor	N	Kanama	100 hasta-yıl* başına kanama
0	798	9	1.13
1	1286	13	1.02
2	744	14	1.88
3	187	7	3.74
4	46	4	8.70
5	8	1	12.5
6	2	0	0.0
7	0	–	–
8	0	–	–
9	0	–	–

*p ≤0.007 olduğunda anlamlı kabul etmektedir

ESC-2016 Kılavuzu Tedavi Önerileri



- OAK tedavi AF hastalarında embolik olayların çoğunu engelleyebilir ve yaşam süresini uzatabilir
- OAK tedavi net olarak ASA kullanımı veya sıfır tedaviden üstündür

OLGU

72 yaşında erkek hasta, tesadüfen NVAF tanısı

- Atipik göğüs ağrısı nedeniyle kardiyak değerlendirme yapılan hastada çekilen EKG'de AF saptanıyor. EKO bulgularına göre non-valvüler AF tanısı alıyor

Klinik hikaye	Halen kullandığı ilaçlar	Fizik muayene ve lab. testleri
<ul style="list-style-type: none">• İyi kontrollü diyabetes mellitus• Kontrolsüz HT	<ul style="list-style-type: none">• Metformin• Ramipril	<ul style="list-style-type: none">• KB: 165/95 mmHg• Nabız: 90 vuru/dk• CrCL: 62 mL/dk

CHA₂DS₂-VASc skorlamasına göre bu hastanın inme riski

CHA ₂ DS ₂ -VASc kriterleri	Skor
Konjestif kalp yetmezliği/ son ventrikül disfonksiyonu	1
Hipertansiyon	1
≥75 yaş	2
Diabetes mellitus	1
İnme/geçici iskemik atak/TE	2
Vasküler hastalık (geçirilmiş miyokard infarktüsü, periferik damar hastalığı ya da aortta plak)	1
65–74 yaş arası	1
Cinsiyet (örnek, kadın cinsiyet)	1

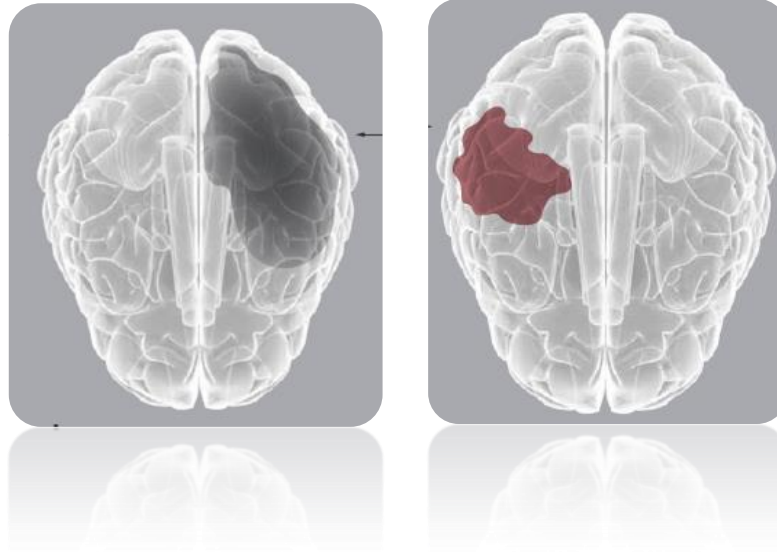
TE = tromboembolizm

Toplam skor	Hasta (n=7329)	Hesaplanmış inme riski (%/yıl)*
0	1	0.0
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

*Tedavi alınmadığındaki inme riski (Hart RG et al. 2007)

Hedef

- İskemik inme riskini azaltmak
- Kanamaya yol açmamak



Antitrombotik Tedavi Alternatifleri

- ASA
- ASA + klopidogrel
- Vit K antagonistleri (VKA)
 - Warfarin
- Yeni oral antikoagülanlar
 - F IIa inhibitörleri
 - Dabigatran
 - F Xa inhibitörleri
 - Rivaroksaban
 - Apiksaban
 - Edoxaban

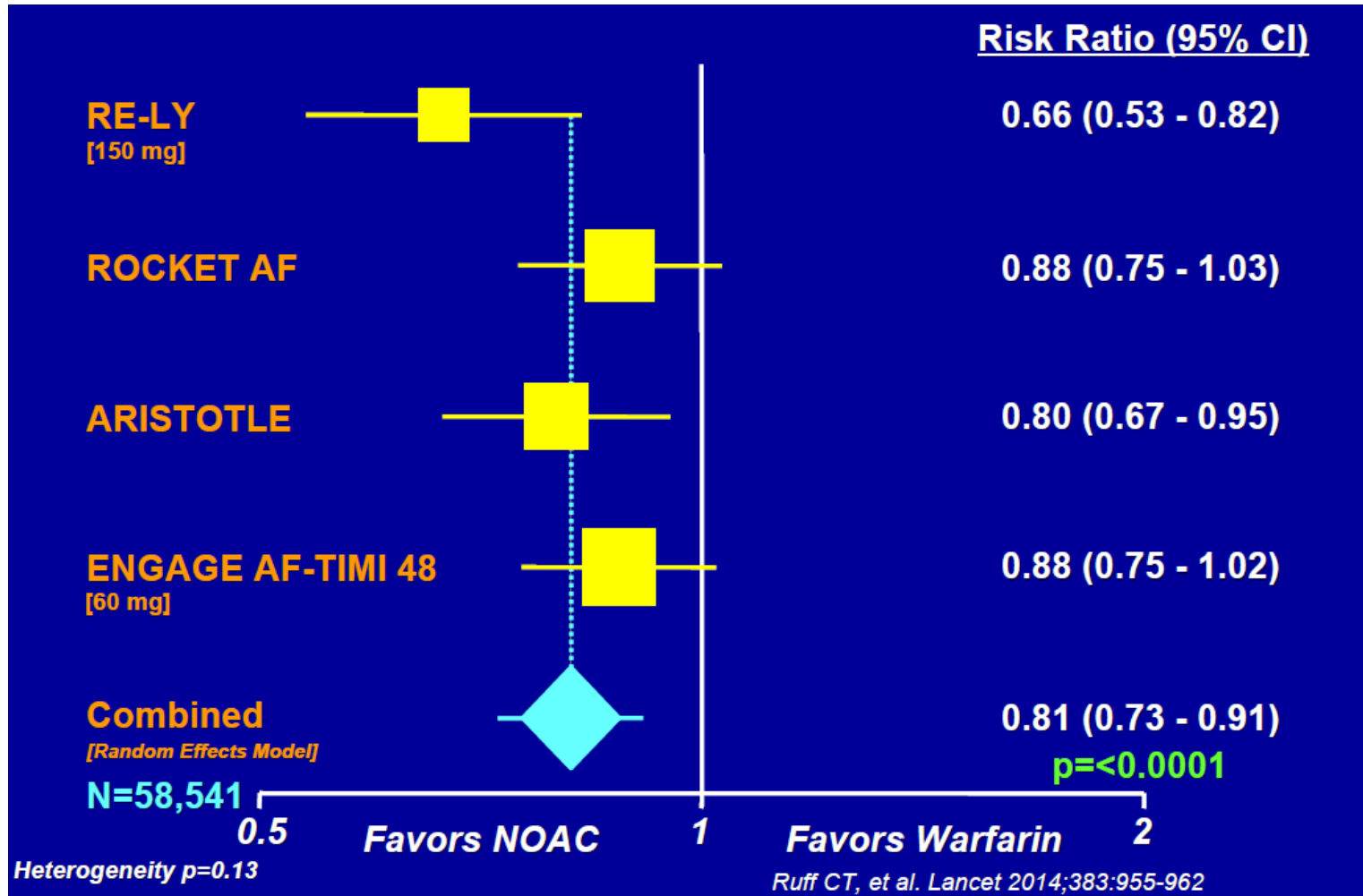
Warfarin Tedavisi- Sıkıntılar

- **Etki başlaması ve sonlanması yavaş**
- **Genetik deęişkenlik - metabolizma**
- **Etkileşim sık**
 - **İlaç**
 - **Gıda**
- **INR takibi**
 - **Etkinlik ve güvenlik için şart**
 - **Uğraştırıcı**

YOAK Tedavisi- Sıkıntılar

- **Tedavi uygulama oranı düşük**
- **Gereksiz veya erken sonlandırma**
- **İlaca erişim güç (maliyet)**
- **Kanama riski**
 - **Major veya minör kanama**
 - **Kanama sonrası ilacın sürekli bırakılması**
 - **Kanama korkusuyla OAK'tan kaçınma veya ASA tercihi**
- **Uygun olmayan doz kullanımı**
- **Özel hasta gruplarında sıkıntılar**
- **Tedaviye rağmen tromboemboli**

Warfarine karşı YOAK: İnme veya SEE



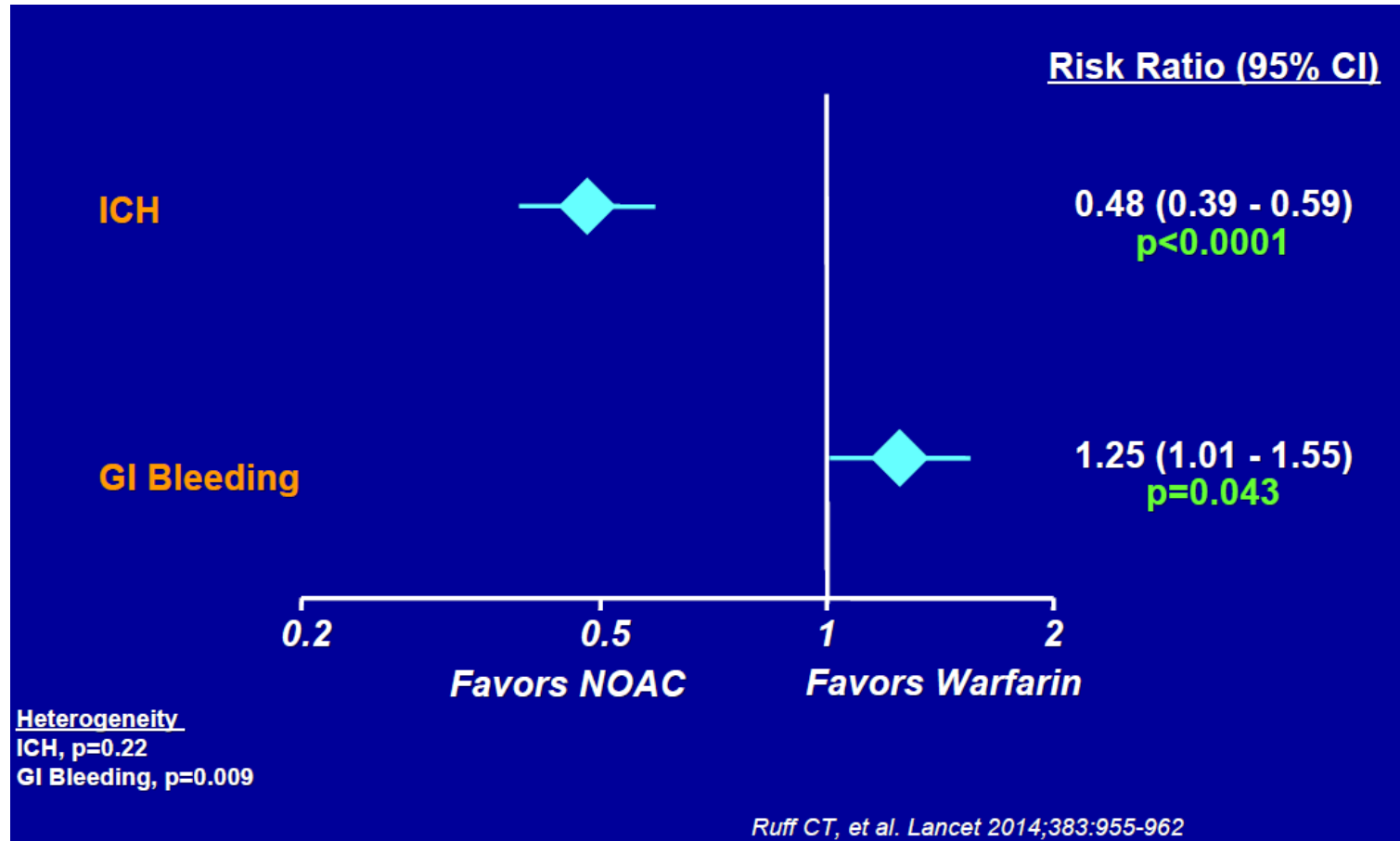
Hastamıza önce Warfarin başlanıyor, INR ayarlamadaki sorunlar ve daha etkili emboli korunması için Dabigatran 150 mg 2x1 tedavisine geçiliyor

1 yıl sonra

- Hasta acil ünitesine orta derecede GIS kanama ile başvuruyor
- Dabigatranın son dozunu hastaneye başvurmadan 5 saat önce almış
- Hastaya gerekli tedaviler yapılıyor ve stabilize oluyor

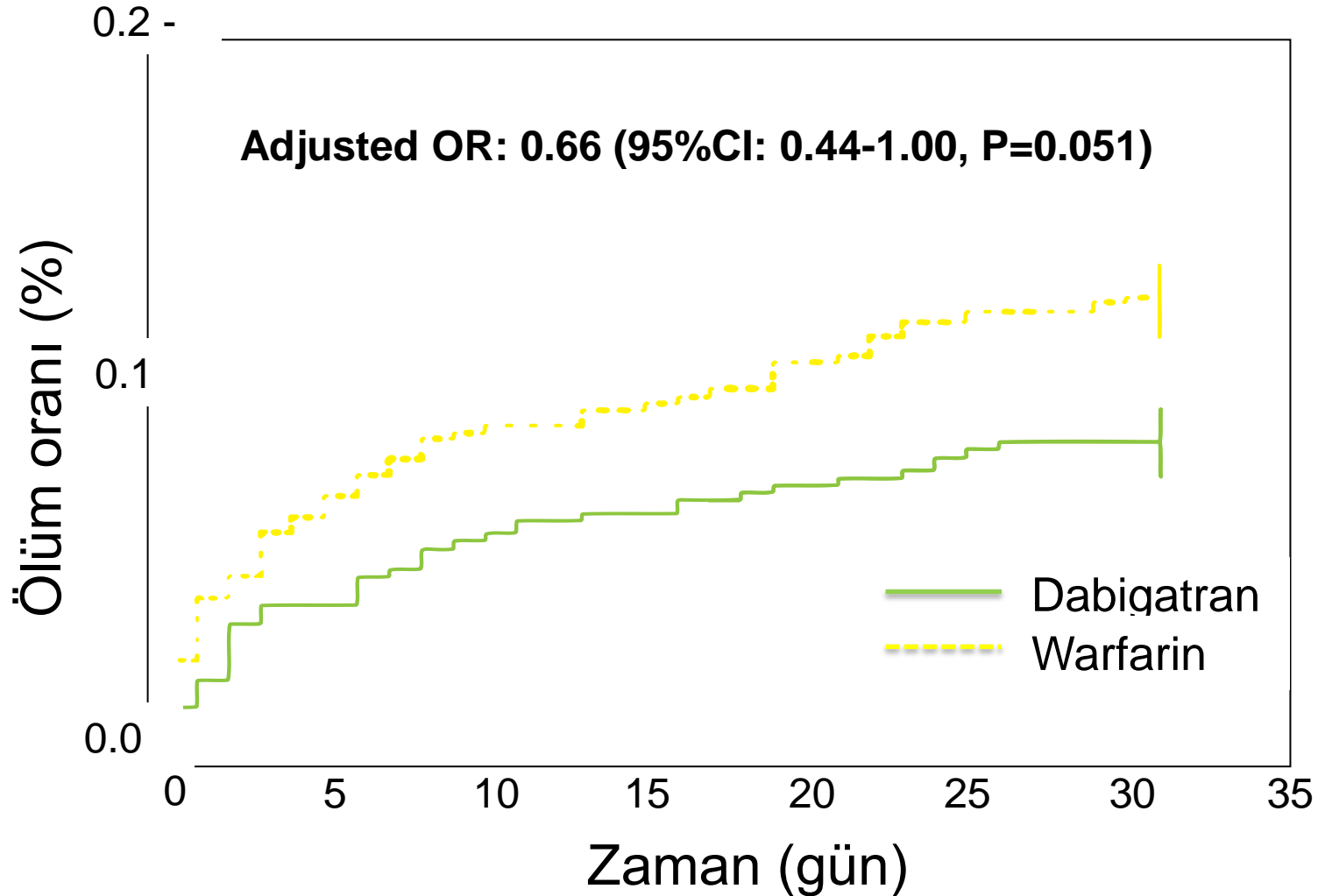
Klinik hikaye	Halen kullandığı ilaçlar	Muayene bulguları ve lab testleri
<ul style="list-style-type: none">• AF (1 yıl önce tanı konmuş)• DM + HT	<ul style="list-style-type: none">• Dabigatran 150• Ramipril• Metformin• Nebivolol	<ul style="list-style-type: none">• KB: 118/75 mmHg• Nabız: 82 vuru/dk• CrCL: 60 mL/dk• Orta derecede GIS kanama

YOAK çalışmalarında intrakraniyal ve GIS kanama



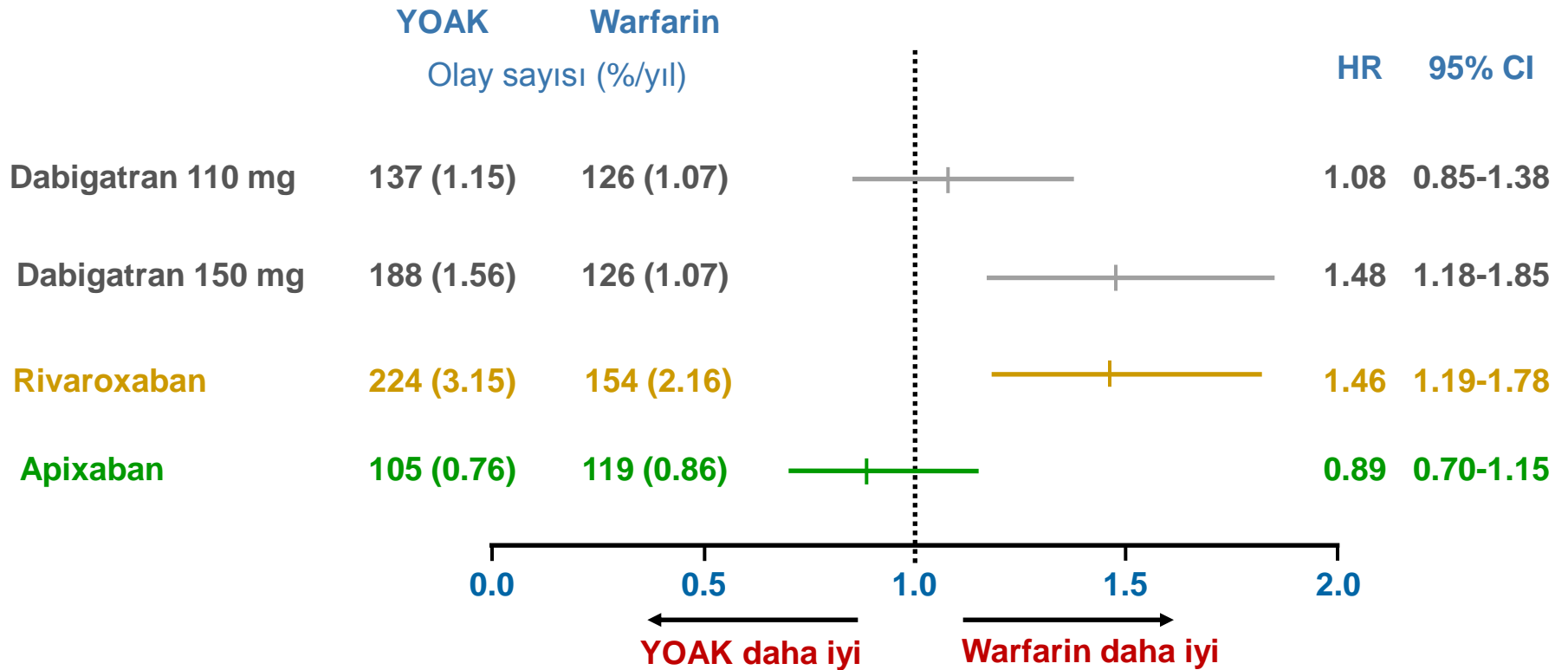
Majör kanama ölümcüldür

30 günlük mortalite: dabigatran ile warfarini karşılaştıran 5 faz III çalışması



GIS kanama öyküsü veya riski yüksek hastalarda ilaç seçimi

YOAK karşı warfarin: Major gastrointestinal kanama



Kafa kafaya karşılaştırma yoktur.

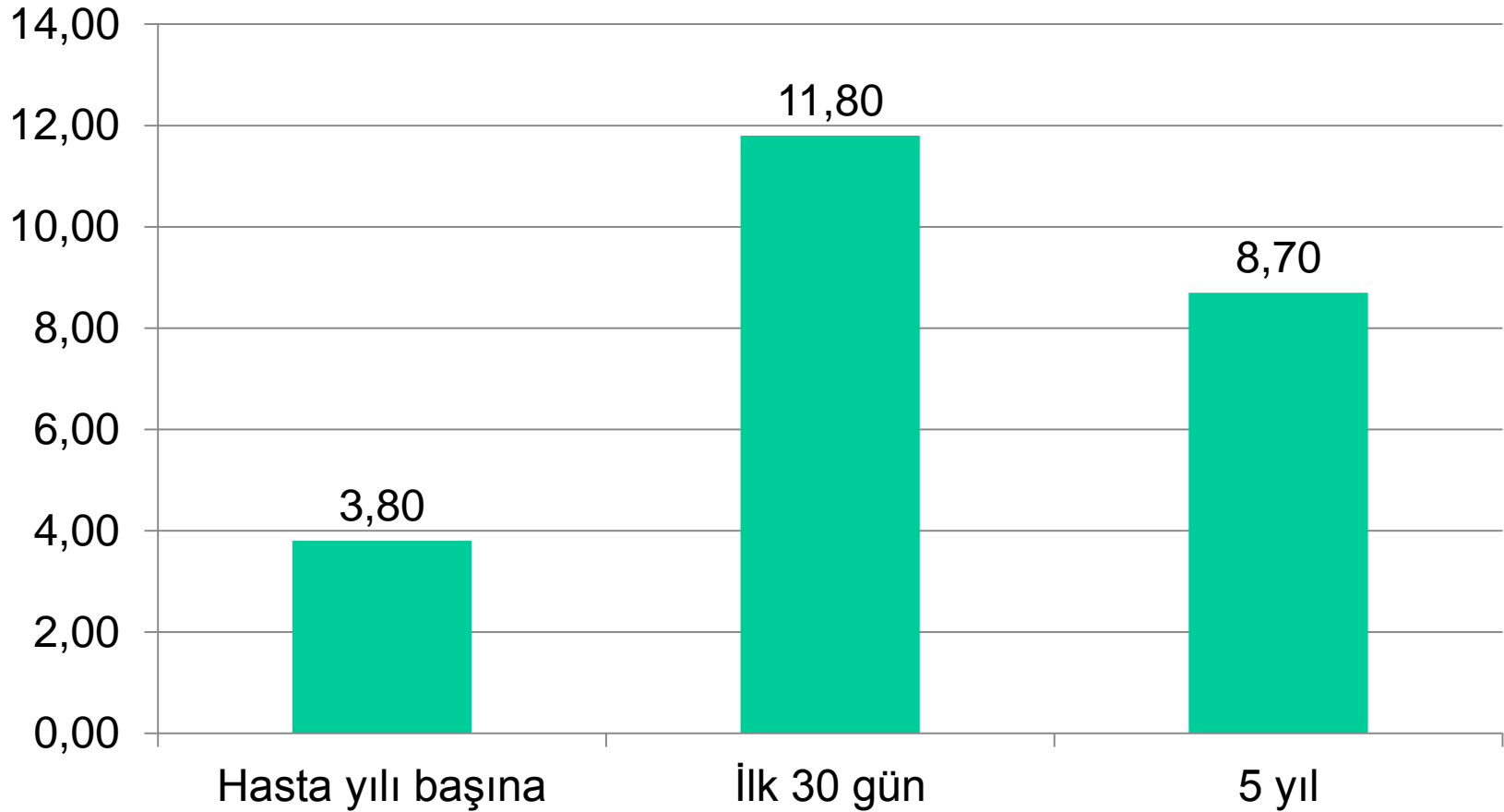
GIS Kanama Riski

- Dabigatran 150 >
- Rivaroksaban >
- Edoksaban >
- Dabigatran 110 >
- Warfarin >
- Apiksaban

- Hastamız Warfarin kullansa daha mı iyi olurdu?

Warfarin tedavisinde majör kanama sıklığı

Kanada kaydı: Warfarin başlanan 125,195 AF hastası (yaş≥66)



Majör kanama: kanama nedeniyle hastaneye başvuru

Warfarinde kanama TTR ilişkisi

SPORTIF III ve V çalışmalarında warfarin verilen hastalar.

	TTR < 60%	TTR 60-75%	TTR>75%
İnme/SE,%	2.10	1.34	1.07
Major Kanama %	3.85	1.96	1.58
Mortalite, %	4.2	1.84	1.69

Yaşlılarda intrakraniyal kanamaların çoğu (%62) INR<3.0'da meydana gelir.

Characteristic	Case-Patients (n = 170)	Controls (n = 1020)
Median age (interquartile range), y	78 (72–84)	75 (69–81)
Median international normalized ratio (interquartile range)†	2.7 (2.1–3.6)	2.3 (1.9–2.8)
Men, %	57	59
White, %‡	93	96
Comorbid conditions, %§		
Hypertension	69	61
Cerebrovascular disease	37	20
Diabetes mellitus	19	21
Congestive heart failure	27	36
Coronary artery disease	41	40
Cancer	20	21
Aspirin use, %	20	19

Kanama sonrası OAK tekrar başlayalım mı?

Warfarin kullanırken GİS kanama geçiren 442 hastanın 90 gün sonuçları

	Tekrar warfarin (+) (n=260)	Tekrar warfarin (-) (n=182)	HR (%95 CI)	P
Tromboz	%0.4	%6	0.05 (0.01-0.58)	<0.001
Tekrar GİS kanama	%10	%6	1.32 /0.50-3.57)	0.09
Ölüm	%6	%20	0.31 (0.15-0.62)	<0.001

Kanama sonrası OAK tekrar başlayalım mı?

OAK kullanırken beyin kanaması geçiren 1752 hasta

	Tekrar OAK (+) (n=621)	Tekrar OAK (-) (n=372)	HR (%95 CI)	Antiplatelet (+) n=759
İskemik inme/SE	%5.3	%10.4	0.59 (0.33-1.03)	%10.3
Tekrar beyin kanaması	%8	%8.6	0.91 (0.56-1.49)	%5.3
Majör kafa dışı kanama	%1.5	%1.5	0.92 (0.30-2.76)	%2.6
Ölüm	%9.7	%19.1	0.55 (0.37-0.82)	%19.5

Oranlar 100 kişi-yılı başınadır.

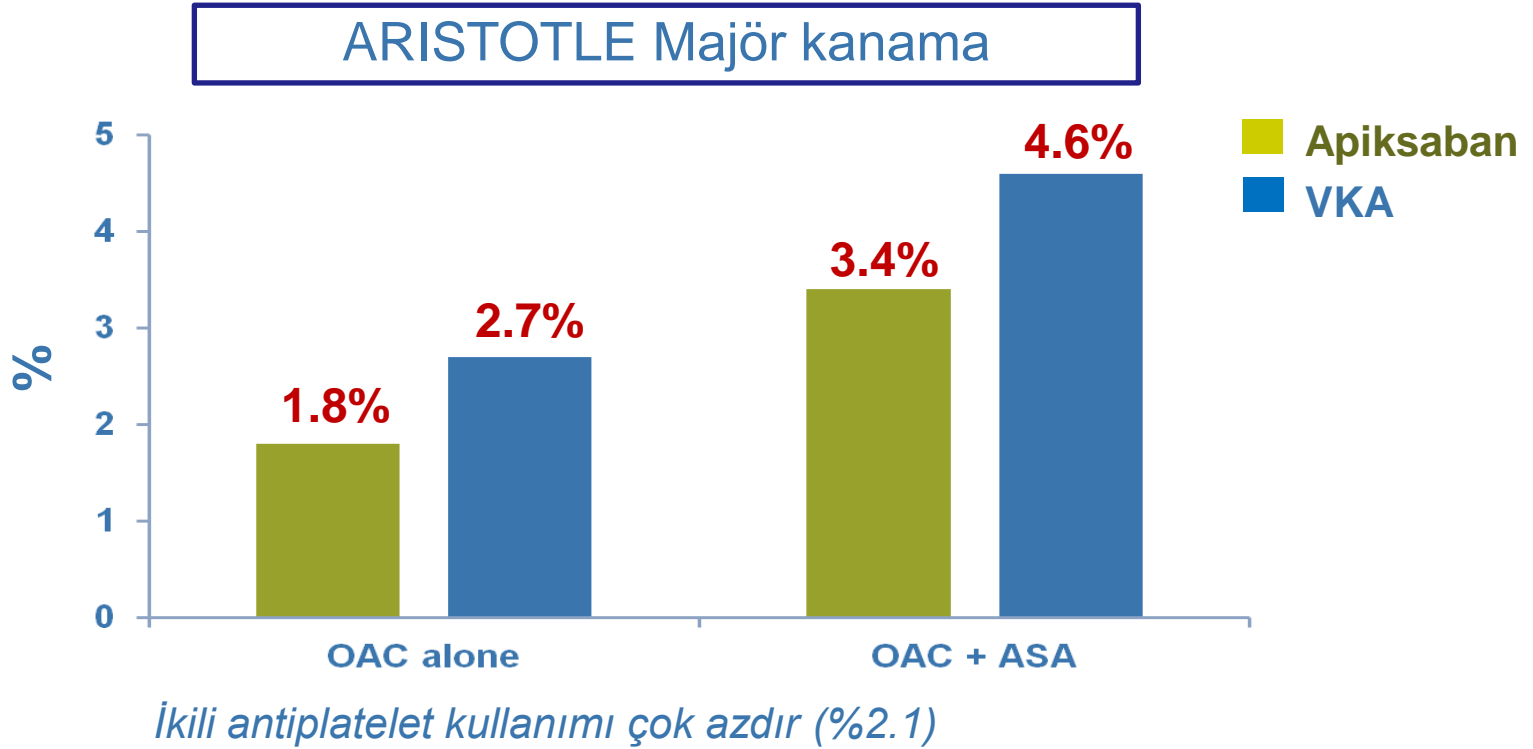
Kanama riskini belirle

	Puanı
Hipertansiyon (sistolik >160 mm Hg)	1
Anormal renal veya KC fonksiyonu	1-2
Stroke	1
Bleeding history veya anemi	1
Labile INR (TTR < 60%)	1
Elderly (yaş >75 yıl)	1
Drugs (antiplatelet, NSAID) veya alkol	1-2
Yüksek risk (> 4%/yıl)	≥ 4
Orta risk (2-4%/yıl)	2-3
Düşük risk (< 2%/yıl)	0-1

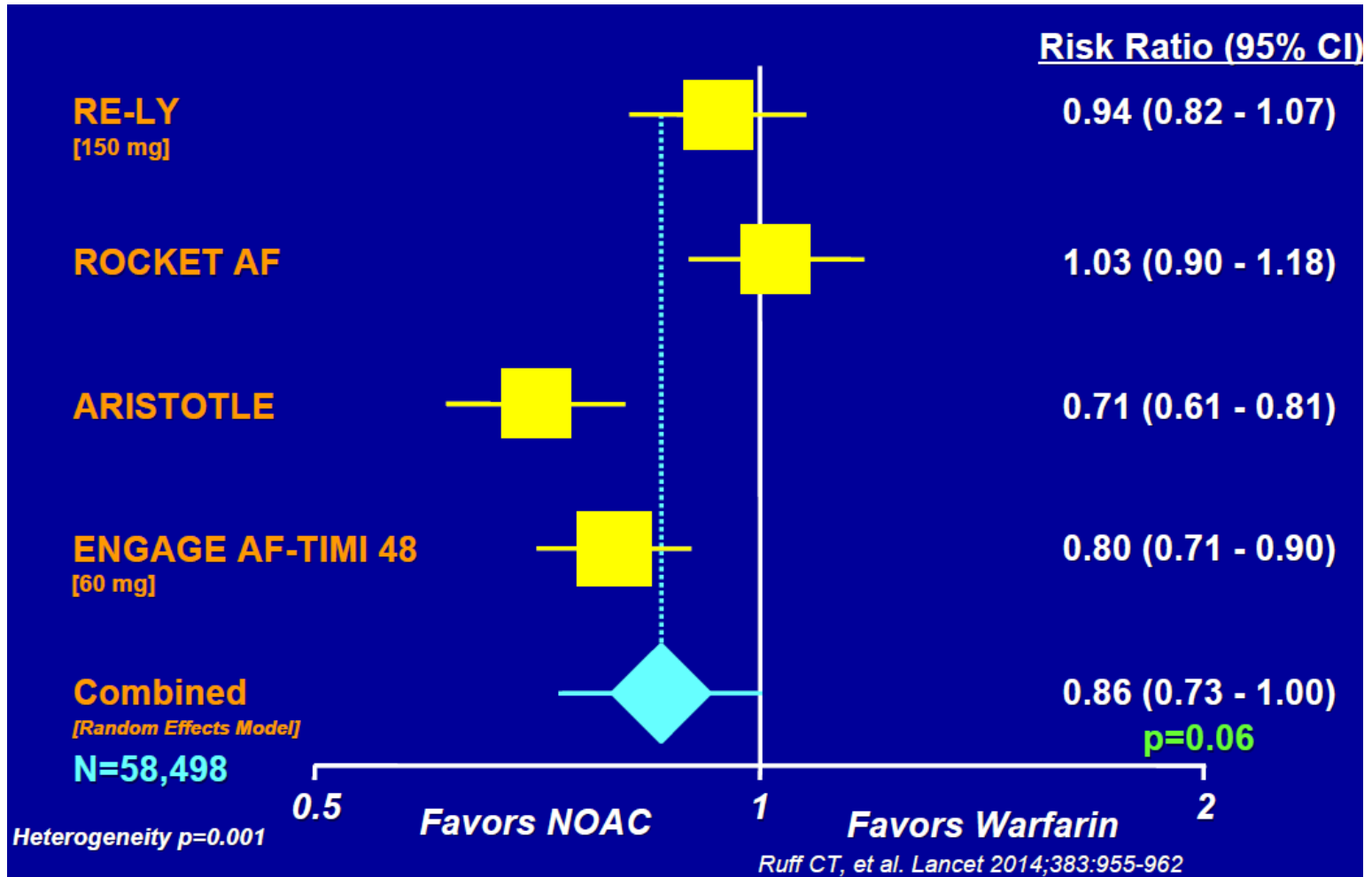
Kanama riski azaltılabilir

	Puani
Hipertansiyon (sistolik >160 mm Hg)	1
Anormal renal veya KC fonksiyonu	1-2
Stroke	1
Bleeding history veya anemi	1
Labile INR (TTR < 60%)	1
Elderly (yaş >75 yıl)	1
Drugs (antiplatelet, NSAID) veya alkol	1-2
Yüksek risk (> 4%/yıl)	≥ 4
Orta risk (2-4%/yıl)	2-3
Düşük risk (< 2%.yıl)	0-1

Antiplatelet ve NSAİ'den kaçınmak kanama riskini azaltır

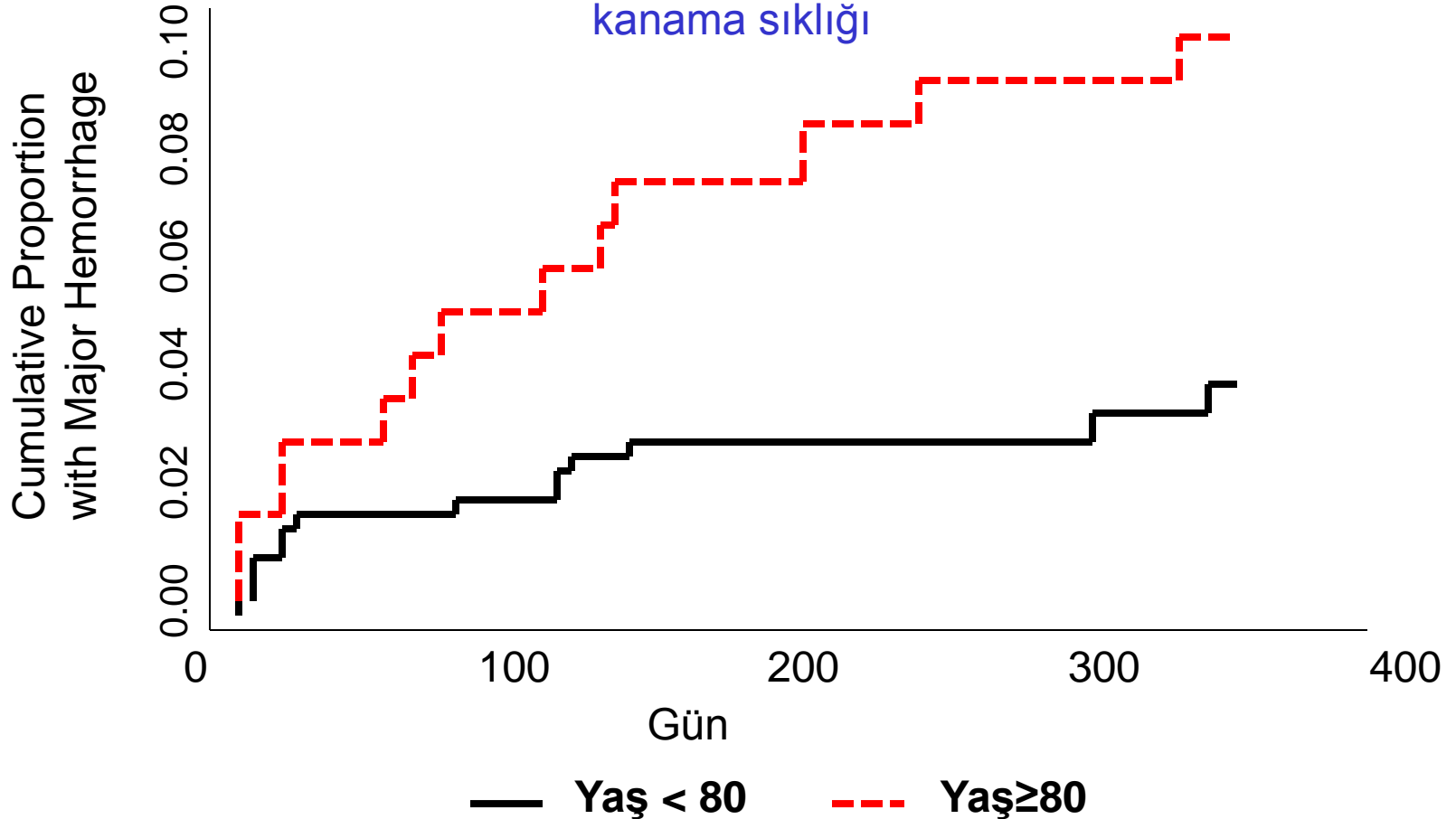


Warfarine karşı YOAK: Major Kanama



Kanama yaşla ilgilidir.

Yeni warfarin başlananlarda ilk yıl içindeki yaşa göre kümülatif majör kanama sıklığı



- Hastamıza GIS kanama riski düşük olan Apiksaban başlandı
- PPI ile mide koruma altına alındı

3 yıl sonra

- Hasta mevcut tedavisi ile 3 yıl sorun yaşamadı
- Şu an 76 yaşında

Klinik hikaye	Halen kullandığı ilaçlar	Muayene bulguları ve lab testleri
<ul style="list-style-type: none">• AF (4 yıl önce tanı konmuş)• DM + HT	<ul style="list-style-type: none">• Apikaban 5 mg 2x1• Ramipril• Metformin• Nebivolol• PPI	<ul style="list-style-type: none">• KB: 135/75 mmHg• Nabız: 74 vuru/dk• CrCL: 52 mL/dk

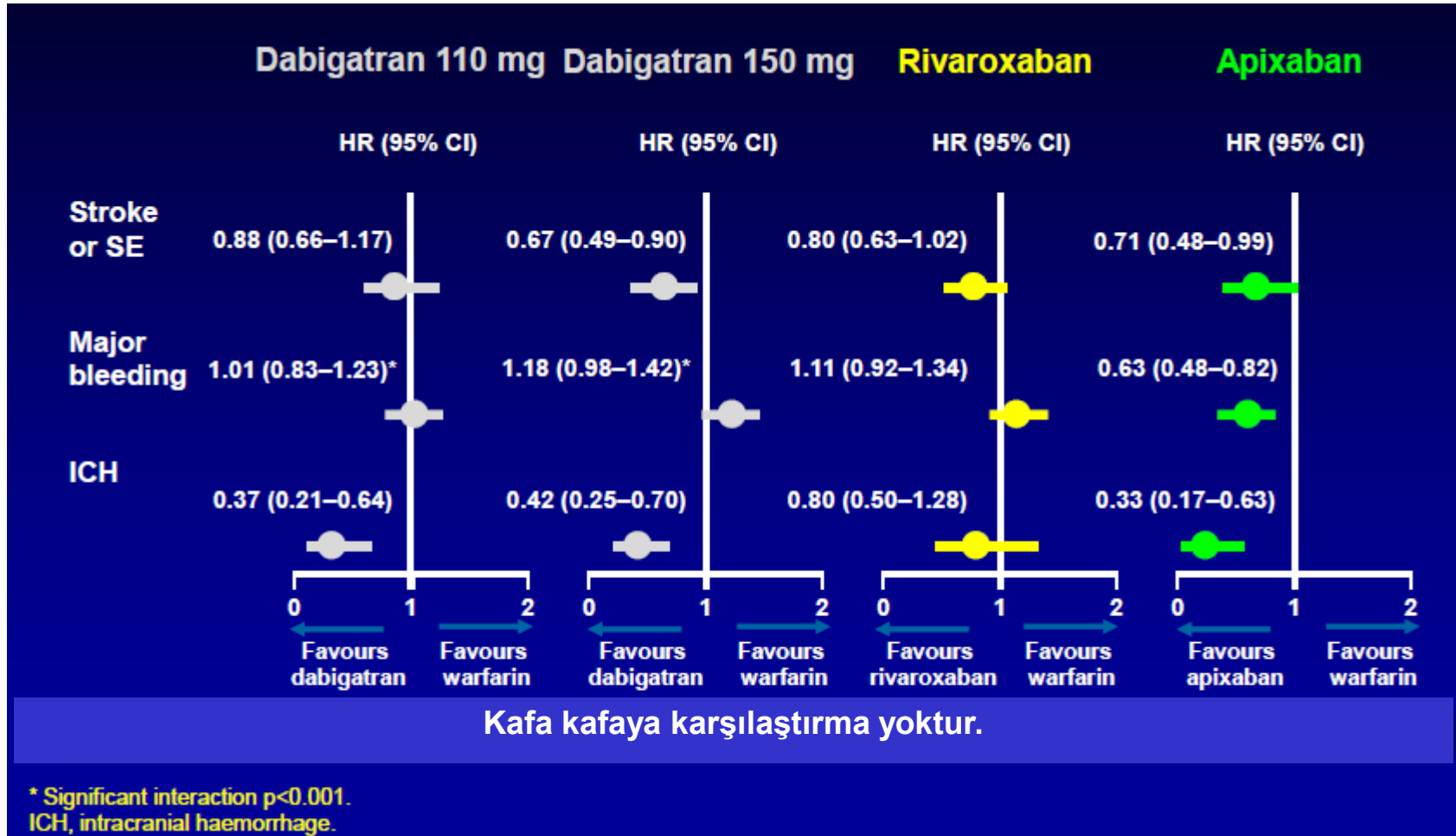
HAS-BLED Skoru

	Puani
Hipertansiyon (sistolik >160 mm Hg)	1
Anormal renal veya KC fonksiyonu	1-2
Stroke	1
Bleeding history veya anemi	1
Labile INR (TTR < 60%)	1
Elderly (yaş >75 yıl)	1
Drugs (antiplatelet, NSAID) veya alkol	1-2
Yüksek risk (> 4%/yıl)	≥ 4
Orta risk (2-4%/yıl)	2-3
Düşük risk (< 2%.yıl)	0-1

Yaşlı hastalarda diğer sorunlar

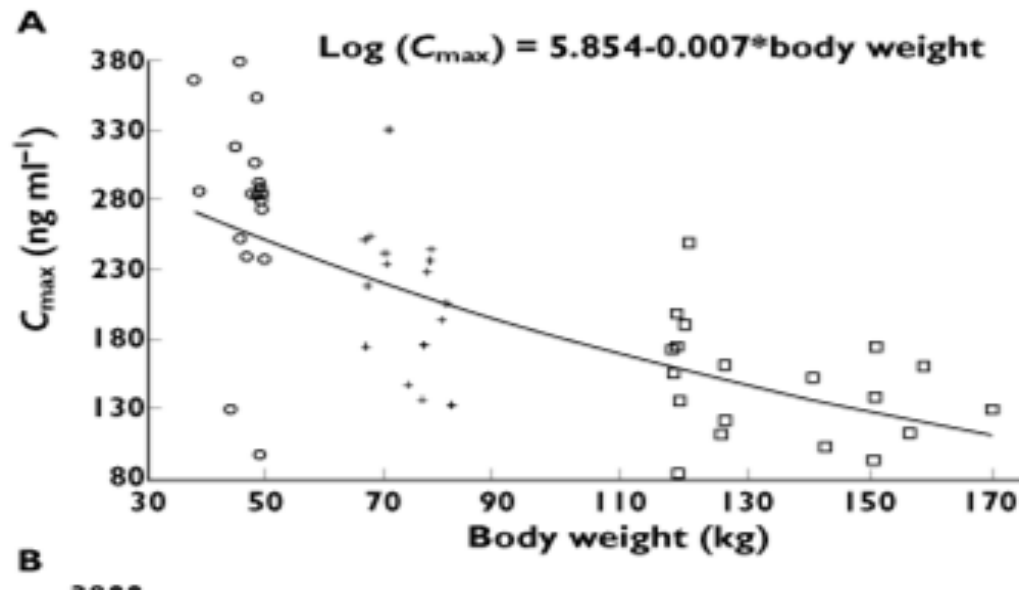
- Eşlik eden ek hastalıklar
- Böbrek yetmezliği
- KC yetmezliği
- Düşme riski
- Demans (İlacı atlama veya fazla doz alma)
- Çoklu ilaç kullanımı ve etkileşim

≥75 yaş grubunda YOAK'ların warfarine göre etkinliği ve güvenliği



Düşük Vücut Ağırlığı (<60 kg)

- Kanda YOAK düzeyi % 22-40 daha yüksek (özellikle edoksaban ve apiksaban)
- Kanama testlerinde anlamlı uzama
- Major kanamalar anlamlı olarak daha yüksek
- Diğer kanamalar anlamlı olarak daha yüksek



Apiksaban serum düzeyi değişimi

YOAK çalışmalarında doz azaltımı

RELY (Dabigatran)	ROCKET-AF Rivaroksaban)	ARISTOTLE (Apiksaban)	ENGAGE-AF (Edoksaban)
Yok	20→15 mg <ul style="list-style-type: none">• Kreatinin klirensi 30-49 mL/dak	5→2.5 mg Őunlardan ikisi: <ul style="list-style-type: none">• Yaş ≥80 yıl• Kilo ≤60 kg• Serum kreatinin ≥1.5 mg/dL	60→30 mg 30→15 mg <ul style="list-style-type: none">• Kreatinin klirensi 30-50 mL/dak• Kilo ≤60 kg• Kinidin verapamil veya dronedaron kullanımı

Yaşlı hastada kanama riskini düşürmek için

- Kanama riskini belirle
- Modifiye edilebilir risk faktörlerini modifiye et
- YOAK'ların “renal doz”larını kullan
- Böbrek fonksiyonlarını takip et
- GIS kanama riski yüksek olanlarda PPI kullan
- Kanama ile ilgili diğer klinik faktörlere dikkat et
- İlaç etkileşimine dikkat et
- OAK seçimine dikkat et

1 ay sonra

- Hastamız tedavi altında iken sağ taraflı g¼ç kaybı ve konuşma bozukluğu ile acile başvurdu
- Acil kraniyal CT'de kanama saptanmadı

Klinik hikaye	Halen kullandığı ilaçlar	Muayene bulguları ve lab testleri
<ul style="list-style-type: none">• AF (4 yıl önce tanı konmuş)• DM + HT	<ul style="list-style-type: none">• Apiksaban 5 mg 2x1• Ramipril• Metformin• Nebivolol• PPI	<ul style="list-style-type: none">• KB: 135/75 mmHg• Nabız: 74 vuru/dk• CrCL: 52 mL/dk

Akut İskemik Strok Tedavisi

- Semptomlar başladıktan 4,5 saat içinde tPA infüzyonu
 - Warfarin kullananlarda INR < 1,7 ise
 - Dabigatran kullananlarda son doz 48 saat önce ve APTT normal ise
 - Diğer durumlarda kontrendike
- 6 saat içinde direkt trombektomi

Akut İskemik Strok Tedavisi

- 7-14. günlerde verilen parenteral AK'lar rekürren strok riskini biraz azaltırken, kanama riskini biraz artırır (Klas III)
- Erken OAK başlanması
 - Büyük stroklarda kanama riskini artırır
 - TIA ve küçük strokta rekürrensi önler

Akut İskemik Strok Tedavisi

- OAK tedavisi altında Strok veya TIA geçiren hastada OAK değişimi düşünölmelidir
- Mevcut tedaviye ASA veya Klopidoğrel eklenmesi sadece kanama riskini artırır

Patient with atrial fibrillation and acute TIA or ischaemic stroke
Exclusion of intracerebral bleeding by CT or MRI

TIA

Mild stroke
(NIHSS <8)

Moderate stroke
(NIHSS 8–15)

Severe stroke
(NIHSS ≥16)

Consider additional clinical factors favouring early / delayed initiation of OAC

Factors favouring early initiation of OAC:

Low NIHSS (<8):
Small/no brain infarction on imaging
High recurrence risk, e.g. cardiac thrombus on echo
No need for percutaneous endoscopic gastrostomy
No need for carotid surgery
No haemorrhagic transformation
Clinically stable
Young patient
Blood pressure is controlled

Factors favouring delayed initiation of OAC:

High NIHSS (≥8):
Large/moderate brain infarction on imaging
Needs gastrostomy or major surgical intervention
Needs carotid surgery
Haemorrhagic transformation
Neurologically unstable
Elderly patient
Uncontrolled hypertension

Evaluate haemorrhagic transformation by CT or MRI at day 6

Evaluate haemorrhagic transformation by CT or MRI at day 12

Start OAC

1 day after acute event

3 days after acute event

6 days after acute event

12 days after acute event

Kafaiçi kanama olursa

- Kanama için risk faktörü var ve tedavi edildi ise 4-8 hafta sonra tekrar OAK başlanabilir
- Risk faktörü yoksa kanama riski düşük olan OAK'a geçilebilir
- LAA kapatma düşünülebilir

Girişimsel LAA kapatma

- ESC kaydında başarı % 98
- Komplikasyon oranı % 4 (30 günlük)
- OAK kullanamayan hastalar için uygun
- OAK altında olay geçirenler için uygun
- Daha kapsamlı çalışmalar gerekli

LAA Cerrahi kapatma

- Eş zamanlı cerrahi yapılacak hastalar için uygun
- Cerrahi ligasyon veya eksizyon yapılabilir
- Kontrollü çalışma daha az
- Rezidüel LAA akımı veya kısmi eksizyon strok riskini artırır
- Daha kapsamlı çalışmalar gerekli

Teşekkürler