

YOAK'LAR Gelecek İçin Neler Vadediyor ?

Dr.İzzet Erdinler

YOAK Tedavisinin Devamlılığı

- Valvüler AF'lu 36.000 hastada yapılan bir çalışmada, altı ayın üzerindeki izlem periyodunda %62-80 oranında tedaviye devam etme yetersizliği vardır.
- Birçok YOAK kısa ömürlüdür.
- Tedaviye bağımlılık yetersizliği etkinlik ve maliyet kaybı yaratır.

RAMSES Çalışması : Türkiyede YOAK Tedavisinin Yanlış Kullanımı

- 2086 hasta izlenmiştir.
- 1247 hasta(%59.8) yeterli ve uygun tedavi almaktadır.
- 809 hasta (%40.2) uygun tedavi almamaktadır.
- 634 hastanın (%30.4) ilaç kullanım dozu olması gerekenden düşüktür.
- 205 hastanın (%9.8) ilaç kullanım dozu olması gerekenin üzerindedir.

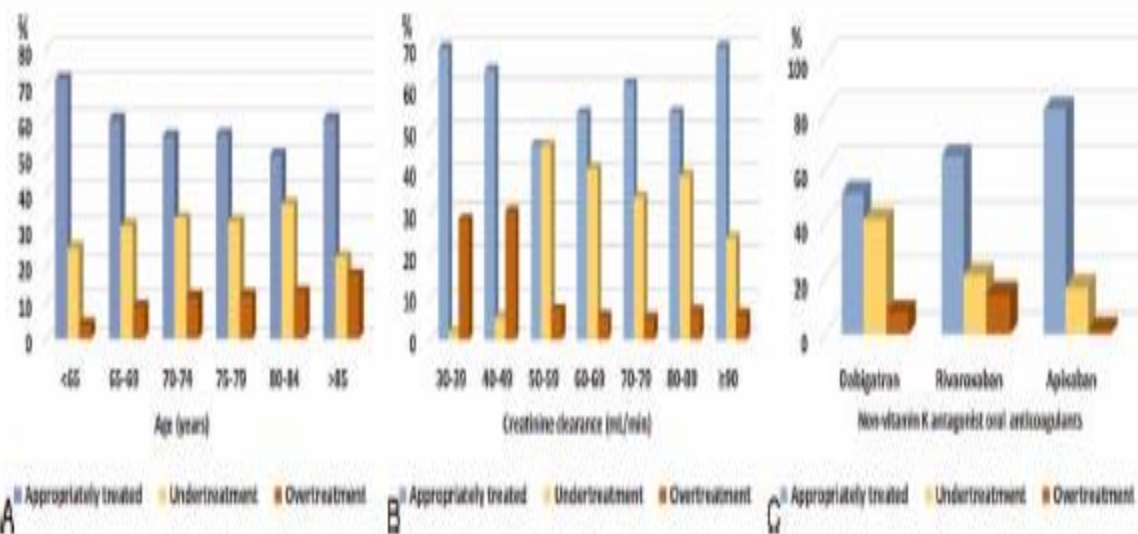


Figure 3. Rate of age categories (A), creatinine clearance (CrCl) categories (B), and novel oral anticoagulant (NOAC) therapies (C) in relation to under-treated (UT), appropriately treated (AT), and over-treated (OT) groups.

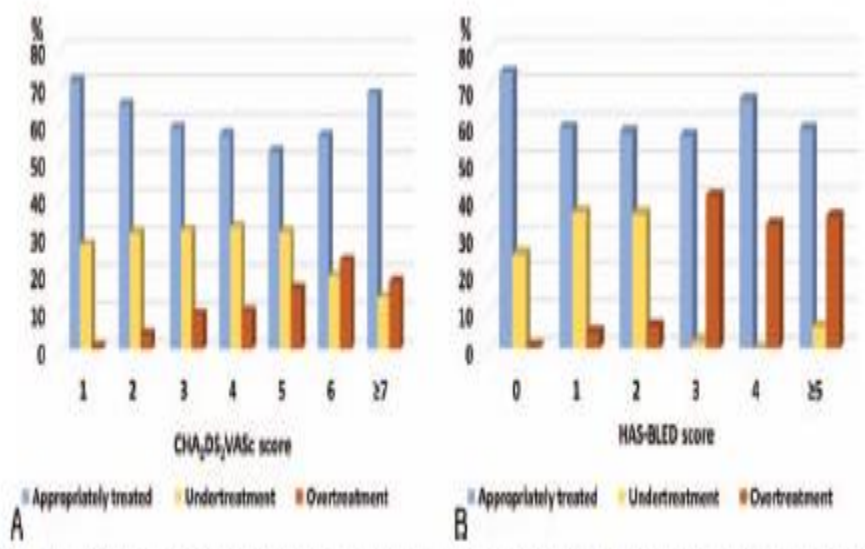


Figure 4. Distribution of CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores based on undertreated, appropriately treated, and overtreated groups.

Contraindications for NOACs

- Moderate to severe mitral stenosis (usually of rheumatic origin)
- Mechanical prosthetic valve
- CrCl < 15 mL/min -- no official indication for use

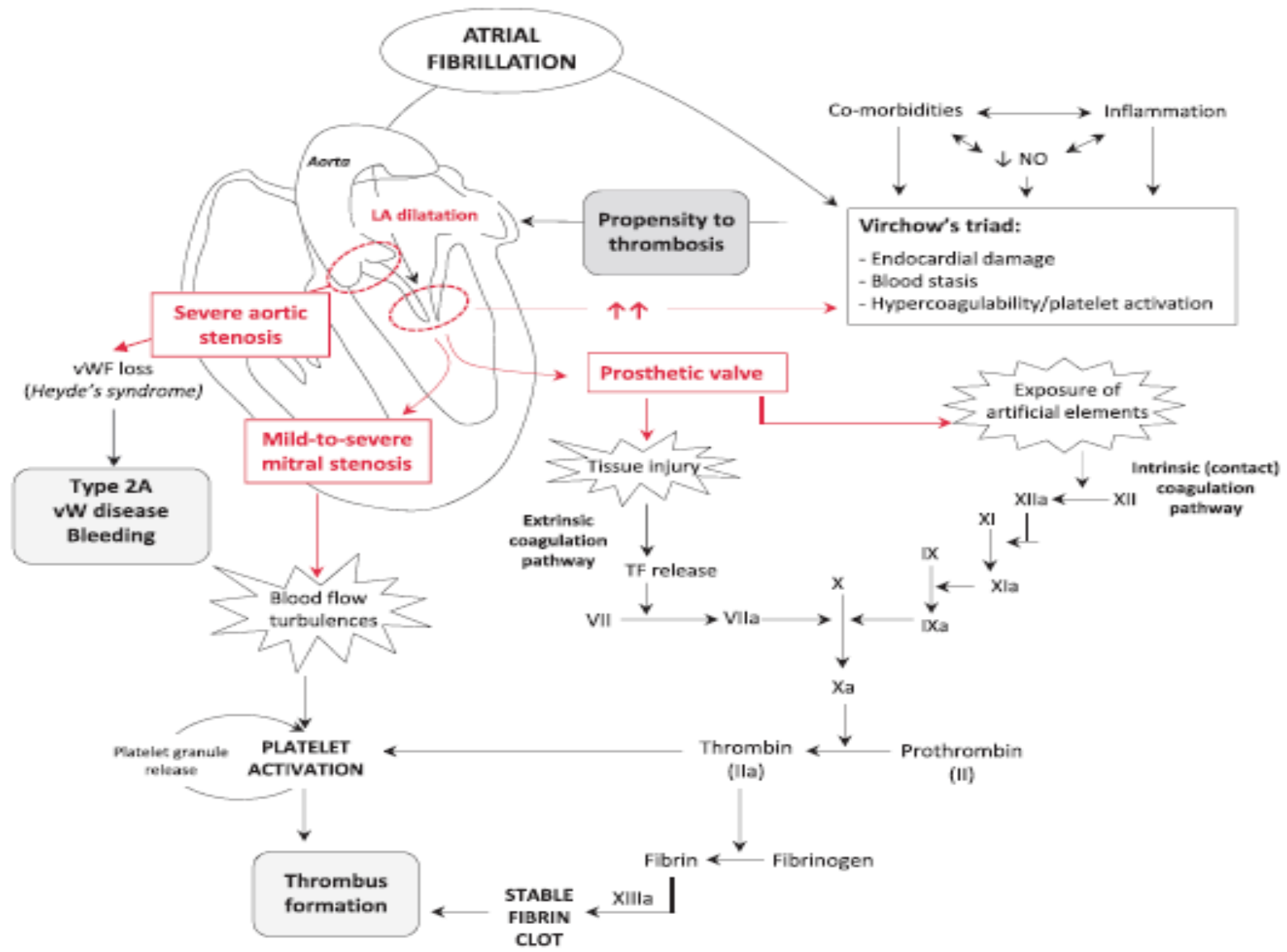


Table 4 Inclusion/exclusion criteria pertinent to valvular heart disease in the pivotal NOAC trials in patients with 'non-valvular' AF and valvular disease type distribution across the trials

Inclusion (✓)/exclusion (–) criteria	RE-LY ⁴¹	ROCKET-AF ⁵⁸	ARISTOTLE ⁶⁰	ENGAGE-AF ⁶²	AVERROES ⁶³
Prosthetic heart valve(s)					
Mechanical	–	–	–	–	–
Bioprosthesis	–	–	✓	✓	✓
Prior surgical repair ^a	–	✓	✓	✓	✓
Moderate-to-severe MS	–	–	–	–	–
Other significant valve disease ^b	–	✓	✓	✓	–
Mild-to-moderate valve disease	✓	✓	✓	✓	✓
Subgroups with a cardiac valve disease ^c	RE-LY ⁶⁸	ROCKET-AF ⁶⁴	ARISTOTLE ⁶⁷	ENGAGE-AF ⁶⁸	
Total n (%)	3950 (21.8)	2003 (14.1)	4808 (26.4)	2824 (13.4)	NR
Moderate/severe MR	3101 (78.5)	1756 (87.7)	3526 (73.3)	2250 (79.6)	NR
Moderate/severe AR	817 (20.7)	486 (24.3)	887 (18.4)	369 (13.0)	NR
Moderate/severe AS	471 (11.9)	215 (10.7)	384 (8.0)	165 (5.8)	NR
Other	1179 (6.5)	11 (0.6) ^d	2124 (44.2)	NR	NR
Mild MS	193 (4.9)	NR	131 (2.7)	254 (9.0)	NR
Prior valve surgery (excluding mechanic prosthetic heart valve)	Not applicable	106 (5.3)	251 (5.2)	325 (11.5)	NR
Valve repair	—	42 (2.1%)	NR	123 (4.3)	NR
Valvuloplasty	—	64 (3.2%)	NR	19 (0.7)	NR
Bioprosthetic valves	—	Not applicable	82 (1.7)	191 (6.8)	NR

AF, atrial fibrillation; AR, aortic regurgitation; AS, aortic stenosis; MR, mitral regurgitation; MS, mitral stenosis; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; NR, not reported.

^aAnnuloplasty, Commissurotomy, Valvuloplasty, etc.

^bClinically significant, but not requiring immediate surgery repair.

^cCategories are not mutually exclusive.

^dWithout any of the preceding.

Valvuler Kalp Hastalığında Varfarin-YOAK Karşılaştırılması

- YOAK'ların kullanımı ,varfarine göre
 - VKH'a bağlı olmaksızın daha az inme-sistemik emboli
 - Benzer kanama oranları,
 - Daha az IKH yaratır.
- VKH ,YOAK'ların koruyucu etkisini engellemez.

Orta-Ağır MS da YOAK Neden Kullanılmıyor ?

- Yeterli alışma yok,
- MS'nun prevalansı Batı lkelerinde düşük,
- YASAKLAMADAN önce bilgi edinmemiz gerek.
- ARISTOTLE trial de söylendiği gibi klinik olarak anlamlı MS da ,apixabanın inmenin önlenmesinde etkin olmadığını düşündürecek neden yoktur.
- Hemodinamik olarak anlamlı olmayan MS da ve başarılı mitral balon valvulotomili hastalarda YOAK kullanılabilir.

Mekanik Kalp Kapaklarında YOAK Kullanılmaz mı ?

- Şimdilik Kullanılmamalı,
- RE-ALIGN çalışması olumsuz sonuçlandı.
- Kapak ringinin endothelial doku ile kaplanmasından sonra (Varfarin ile 3 aylık tedavi sonrası) karşılaştırmalı bir çalışma yapılabilir.
- **CATHAR Trial**; Rivaroxaban-Mekanik Prostetik Aortik Kapak Çalışması

Annuloplasti,Kommissurotomi,Valvuloplasti,Bioprostetik Kapaklar

- YOAK'ların varfarinden üstün olduğu ve öncelikle tercih edilmesi gerektiği söylemek için kanıtlar yeterli değil.
- Postop 3-6 ay sonrasında kullanılabilir.
- **RIVER Trial** ,Bioprostetik kapaklarda ,AF olamayan hastalarda Rivaroxaban

Trans-Aortik Valve Girişimleri

- Ağır AS da a. fib sıktır.TAVI ile birlikteliği tüm nedenli ve KV ölümü 2 kat arttırır.
- TAVI popülasyonun en faz %30'u OAK kullanması gerekir.
- TAVI popülasyonun %40'ından fazlasında AF gözlenir.
- TAVI popülasyonun %35'inden fazlasında TAVI öncesi stent işlemleri yapılır,DAPT ve OAC tedavi gerektirir.
- Gözlemsel çalışmalarda,TAVI hastalarında VKA,VKA ve ASA göre daha güvenlidir.İskemik olayları önlemede benzer etkinliktedir.

Table 6 Recommendations for antithrombotic therapy during and after TAVI in the guidelines in patients with and without indication for OAC

	ACC/AHA/STS ^{7,9}	ESC ⁸⁰	ACCP ⁴⁴	CCS ^{44,80}
Procedural	Unfractionated Heparin (ACT > 300 s)	–	–	
Post-procedural	Aspirin 81 mg indefinitely and Clopidogrel 75 mg for 3 up to 6 months	Aspirin (or clopidogrel) indefinitely Aspirin and clopidogrel in first 3 months after TAVI	Aspirin (50–100 mg/day) and Clopidogrel (75 mg/day) in the first 3 months	Low-dose Aspirin indefinitely and 1–3 months of a thienopyridine (no evidence).
Patients with a clear indication for OAC (as in AF)	It is reasonable to continue low-dose Aspirin, but other antiplatelet therapy should be avoided	No antiplatelet therapy but OAC alone	No recommendation	Adjunctive antiplatelet agents is controversial and triple therapy should be avoided

ACC, American College of Cardiology; ACT, activated clotting time; ACCP, American College of Chest Physicians; AF, atrial fibrillation; AHA, American Heart Association; ASA, acetylsalicylic acid (aspirin); AVR, aortic valve replacement; CCS, Canadian Cardiovascular Society; ESC, European Society of Cardiology; INR, international normalized ratio; VKA, vitamin K antagonists.

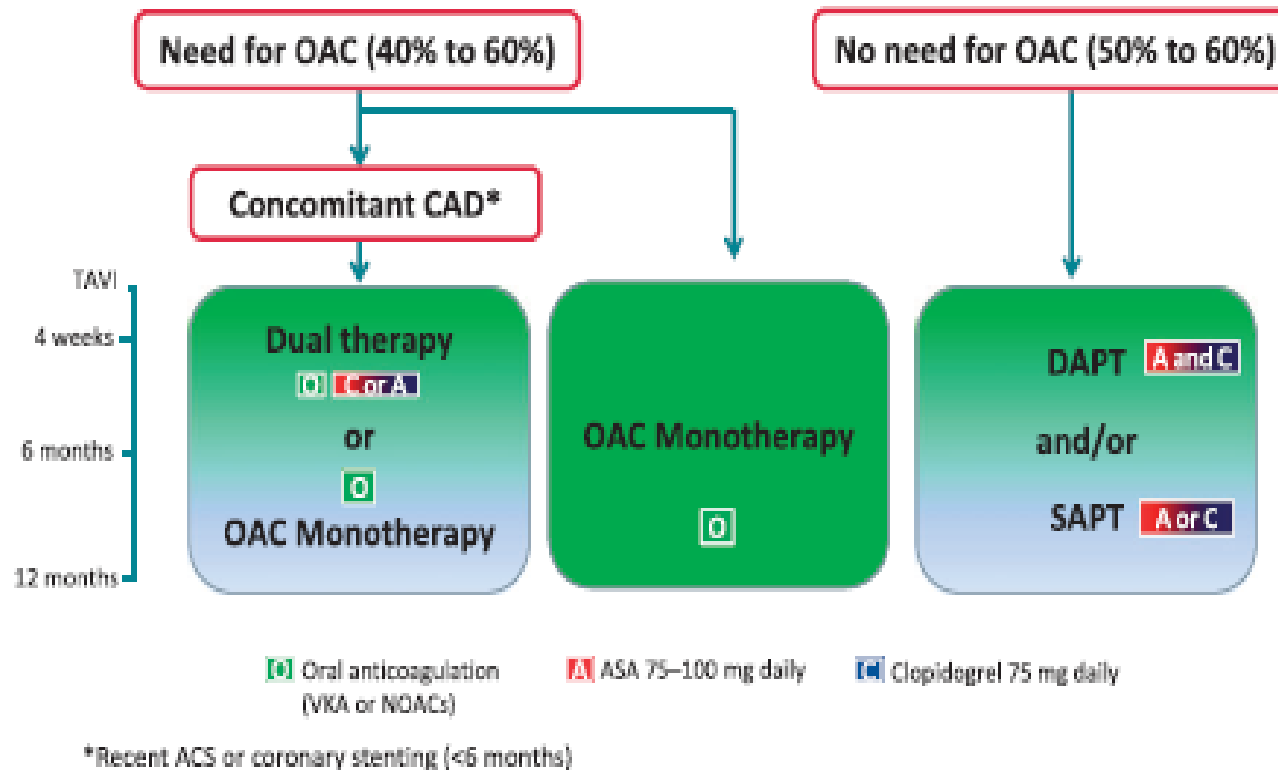


Figure 2 Proposed algorithm for AF patients undergoing a TAVI procedure (adapted from references 87). O refers to oral anticoagulation as VKA (or possibly NOAC). ASC, acute coronary syndrome; CAD, coronary artery disease; DAPT, dual antiplatelet therapy; OAC, oral anticoagulant; SAPT, single antiplatelet therapy.

Transkatater Kalp Kapak Trombozu

- Semptomatik tromboz oranı %0.6,transaortik gradient tüm hastalarda artmıştır.
- HALT(leaflet kalınlığında azalma),RELM(leaflet hareketinde azalma),normal transvalvuler gradient ile birlikte transkatater ve cerrahi aortik kapakları etkiler.Prevalansı %4-20 dir.Bu durumların subklinik leaflet trombozu ile ilişkili olması ihtimali vardır.Antikoagölan tedavi alan hastalarda HALT/RELM gözlenmez,tedavi ile çözülür.Semptomatik transkatater kalp kapak trombozunda 1-3 ay antikoagölan tedavi önerilir.
- Tromboz durumunda N-terminal proBNP ve gradient artar.
- En sık balon-expandable Transkatater aortik valv replasmanında ve kapak içi kapak yerleşiminde gözlenir.

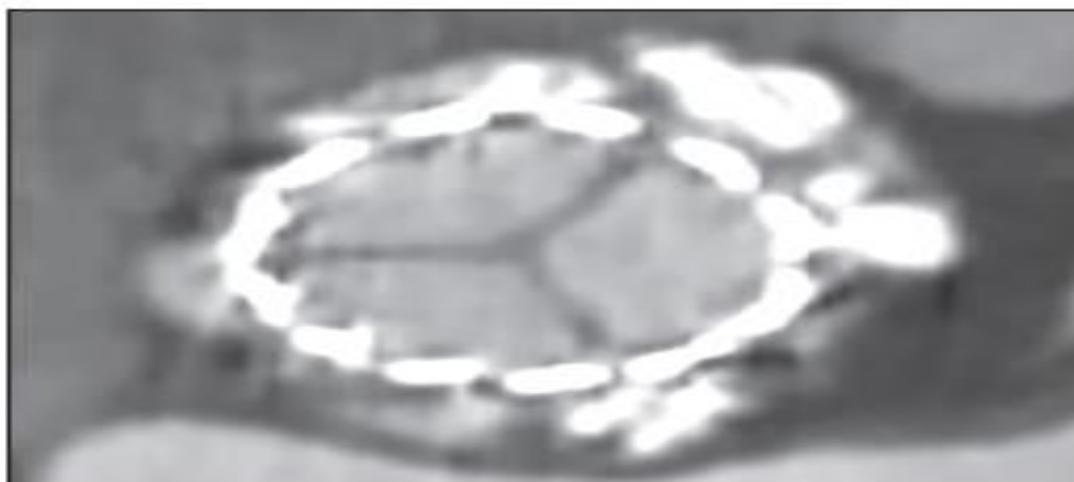


Figure 1. MDCT at 3 months post-TAVR shows slight thickening of THV cusps. Mean trans-THV gradient (TTE) was 10 mmHg.

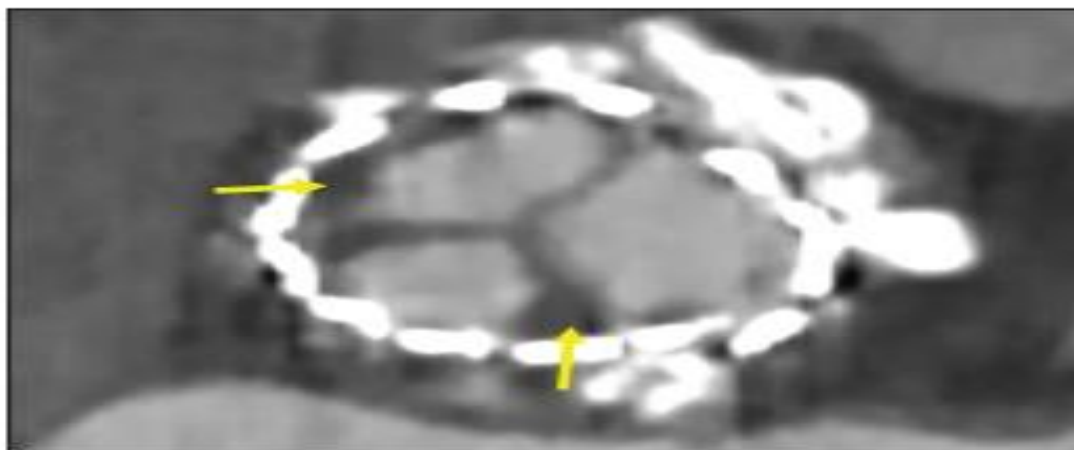


Figure 2. MDCT at 17 months post-TAVR shows low-to-moderate thrombus formation (yellow arrows). Mean trans-THV gradient (TTE) was 25 mmHg.

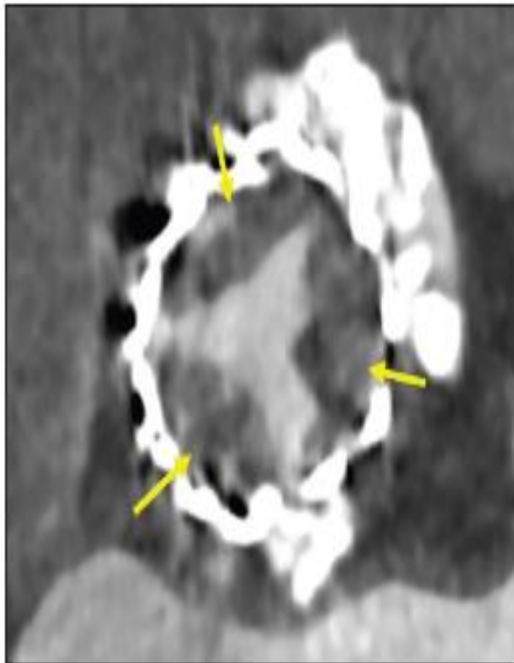


Figure 3. MDCT at 20 months post-TAVR shows severe thrombus formation (yellow arrows). Mean trans-THV gradient (TTE) was 73 mmHg.



Figure 4. MDCT at 24 months shows slight thickening of THV cusps but no thrombus formation. Mean trans-THV gradient (TTE) was 10 mmHg.

Trans-Aortik Valve Girişimleri- Atrial Fibrilasyonu Olmayan Hastalarda YOAK ile Tedavi

- GALİLEO-rivaroxaban vs antiplatelet tedavi
- ATLANTİS –Apixaban vs antiplatelet tedavi
- ENVISAGE-Edoksaban

LAA Oklüzyonu

- LAAO, uzun süreli OAK alamayan AF hastalarda sınıf IIB önerisidir.
- LAAO sonrası, düşük kanama riski olanlarda 6 hafta VKA ve tek antitrombositer tedavi verilir. Sonrasında clopidogrel veya ASA kullanımı önerilir.
- LAAO sonrası VKA alamayanlarda tek antitrombositer tedavi verilir.
- **ADRIATIC Trial**; LAAO sonrası AF'li hastalarda Apixaban vs tek ya da çift anti-trombositer tedavi çalışması devam etmektedir.
- ASAP çalışmasında, Watchman device ile LAAO sonrası antiplatelet tedavi güvenilir şekilde yapılmıştır.

Düşük ve Orta Geliri Olan Ülkelerde Valvuler AF ve Maliyet

- Nonvalvüler AF göre, valvüler AF da inme riski daha fazladır(%4-yıl vs %17-18 –yıl)
- AF, bioprotez valv trombozunu artırır.
- Romatizmal Kalp hastalığı daha sıktır.
- Antikoagülasyon seviyesi yeterince izlenemez.
- Hastaların çoğunluğu gençtir(ortalama yaş 28), önemli bir kısmı işsizdir, çoğunluğu üreme çağındaki kadınlardır(%51-66). Batı ülkelerine göre 10-12 yaş gençtir.
- İnme riskinin fazlalığı, sonrasında yaşam boyu disability major ekonomik kayıplara neden olur.

Brezilyada Varfarin-YOAK Maliyet Analizi

- 633 hasta, ortalama yaş 62,
- İzlem süresi 64+28 gün
- Varfarinle takip maliyeti YOAK'lardan fazladır.

Hemodializ Hastaları YOAK
Kullanamaz mı ?

Dabigatran ^a		Rivaroxaban ^b		Edoxaban		Apixaban ^c	
CrCl mL/min	Dose	CrCl mL/min	Dose	CrCl mL/min	Dose	Metric	Dose
>30	150 mg BID	>50	20 mg QD	>95	Avoid Use		5 mg BID
30–15	75 mg BID	50–15	15 mg QD	>50–≤95	60 mg QD	2 of 3: ≥80 y SCr >1.5 mg/dL Weight ≤60 kg	2.5 mg BID
<15	Avoid Use	<15	Avoid Use	50–15	30 mg QD		
		Hemodialysis	15 mg QD ^d	<15	Avoid Use	Hemodialysis	5 mg BID ^e

Figure 1 Dosing recommendations in the US based on kidney function measured by creatinine clearance, as per prescribing information.^{24–27} BID = twice daily; CrCl = creatinine clearance; P-gp = P-glycoproteins; QD = once daily; SCr = serum creatinine. ^aNot recommended for patients with CrCl <30 mL/min taking concomitant P-gp inhibitors; the dose should be reduced or avoided in patients with CrCl 30–50 mL/min who use concomitant P-gp inhibitors. ^bShould be taken with the evening meal. ^cApixaban should be reduced to a dose of 2.5 mg BID in patients for whom 2 of the following apply: serum creatinine >1.5 mg/dL, age ≥80 years old, body weight ≤60 kg; apixaban may be administered to patients on hemodialysis at a dose of 5 mg unless dose administration is warranted based on reduction criteria. ^dLabeling suggests rivaroxaban may be administered to patients on hemodialysis at a dose of 15 mg unless dose administration is warranted based on reduction criteria; however, as it has not been adequately studied in a large-scale clinical trial, use in this population should be avoided whenever possible. ^eLabeling suggests apixaban may be administered to patients on hemodialysis at a dose of 5 mg unless dose administration is warranted based on reduction criteria; however, as it has not been adequately studied in a large scale clinical trial, use in this population should be avoided whenever possible.

Hemodializ Hastalarında YOAK Kullanımı

- Apixaban ve rivaroxaban kullanımını destekleyen ufak çaplı güvenirlilik çalışmaları vardır.
- Apixabanın 5 mg günde iki kez kullanımının kanama ve emboli riski üzerine etkisi hemodializ hastalarında net bilinmemekte ,çalışmaları sürmektedir.
- Rivaroxaban 15 mg dozunda bu popülasyonda kullanılabilir.
- Geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç var.

İnme ve YOAK

- Kriptojenik İnme
- Kriptojenik İnme ve PFO
- İntrakranial ateroskleroz
- Laküner İnme
- Servikal Arter Disseksiyonu – hastalık yaygın değil, çalışması var, tamamlanması güç
- Venöz Sinüs Trombozu, nadir bir durum, YOAK kullanımına uygun

Kriptojenik İnme

- Tanım:İnmeye neden olan yüksek riskli (a. fibrilasyon, valvuler kalp hastalığı, damar darlığı) mekanizmaları olmadan olan nonlacuner infaktüsdür. İlk atak sonrası hastaların 30 günde %6'sı, 90 günde %10'nunda inme tekrarlar.
- İskemik inmelerin %30-40'ını oluşturur.
- ESUS-embolic stroke of undetermined source-inmenin diğer nedenleri bulunmadığında kullanılan bir terimdir.
- PAF, kriptojenik inmesi olan hastaların 3 de birinde gözlenir.
- PFO , inmeli hastalarda %25-30 oranında rastlanır. Kriptojenik inmeli hastalarda bu oran daha fazladır. İnme mekanizması paradoks emboli ve DVT varlığıdır.

CRYSTAL AF

Study of Continuous Cardiac Monitoring to Assess Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke

Phase 3, randomized, prospective study in patients with cryptogenic stroke
Sample size ~ 450 patients

- Inclusion criteria
 - Recent cryptogenic symptomatic transient ischemic attack (TIA) or cryptogenic ischemic stroke

Continuous cardiac monitoring:
Reveal XT™ insertable cardiac monitor

Control arm:
Follow-up at the same frequency, but with no insertable cardiac monitor

Primary outcome: Time to first documented episode of AF within 6 mo after stroke
Secondary outcomes: Time to first documented episode of AF by 12 mo of CRM; incidence of stroke and transient ischemic attack (TIA); cardiovascular drug changes (oral anticoagulation and antiarrhythmic drugs); quality of life; clinical disease burden and care pathway; patient assistant impact on AF diagnosis

CRYSTAL AF

Detection of AF With Insertable Cardiac Monitor

Time, mo	ICM, %	Control, %	HR	P Value
6	8.9	1.4	6.43	.0006
12	12.4	2.0	7.32	.0001
36	30.0	3.0	8.78	.0001

WARRS Study

- Varfarine karşın aspirinin tekrarlayıcı inme alışmasında rolü araştırılmıştır.Varfarin,ASA üstün bulunmamıştır.
- Ancak altgrup analizlerinde varfarin 2 yıllık inme rekürrensini ve ölüm riskini azaltmıştır.
- Kriptojenik inme ve PFO olan hastalarda recürrent inmenin azaltılmasında varfarin aspirinden daha üstündür.
- Kriptojenik inmesi olan,hipertansiyon ve posterior dolaşım inmesi olmayanlarda inme rekürrensini ve ölüm riskini azaltmıştır.
- Kanama riskindeki artış varfarin grubunda %2.2,ASA grubunda %1.5 olarak saptanmıştır.

YOAK ve ESUS Çalışmaları

- RE-SPECT ESUS---Dabigatran
- NAVİGATE ESUS---Rivaroksaban Erken sonlandırıldı,etkinlik belirlenmedi,15 mg Rivaroksaban ile ASA 3 yıllık takipte izlendi.
- ATTICUS ----Apixaban

Sol Atrial Disfonksiyon ve İnme

- AF yokluğunda Sol atrial disfonksiyonu ve genişlemesi inme riskini artırır.Sol atrial genişlemenin EKG,ekokardiyografik bulguları İnme'yi artırır.
- Sol atrial appendiks'in kapatılması,yılda %1.7 oranında iskemik stroke riskini azaltır.Bu CHADS2 skorundan daha az olsada AF yok iken sol atrial yapısal ve fonksiyonel anormalliklerini gösterir.
- SVT,AF yokluğunda iskemik inmeyi 2 kat artırır.

Sol Atrial Disfonksiyon ve İnme

- WARSS çalışmasında Varfarin yüksek NT-ProBNP'li hastaların %5'inde 2 yıllık inme ve ölüm riskini azaltır.
- 2 yıllık olay oranı Varfarin grubunda %16.6,ASA grubunda %45.9 dur.
- YOAK kullanımı ?

Kalp Yetersizliği ve YOAK

- WARCEF(Warfarin vs Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction) alışmasında ortalama 5 yıllık izlemde iskemik inmeyi varfarin ASA göre azaltmaktadır.Bu fayda major kanamadaki artışla dengelenir.
- Alt grup analizinde EF%15 ve altında olanlarda ve inme öyküsü olanlarda fayda en fazladır.

Laküner İnme

- Nondisabling inmede (TIA ve minör iskemik inme) apixaban-Clopidogrel ve ASA (**ADANCE Trial**) kombinasyonunun etkisi araştırılmaktadır.
- Aynı konuda yapılan rivaroxaban çalışması aspirine karşın yapılmaktadır(**TRACE Trial**)
- Edoksaban da bu indikasyonda çalışılmaktadır.

Antitrombotik Tedavi Sonrası İntraserebral Kanama Geçiren NVAF 'lu Hastalarda Ne Yapmalı ?

- Avrupa klavuzu:Tedavinin bireyselleştirilmesi ve rekürrent İSK ve tromboemboli olay riskine göre değerlendirme yapılmasını önermektedir.
- Kuzey Amerika klavuzu:Nonlobar İSK ve tüm İSK'lı hastalara daha sonrasında antitrombositer tedavi önerilmektedir.
- Daha Açık öneri literatürde şöyledir:Lobar hemoraji ya da serebral amiloid anjiopatide antikoagülan tedaviye bağlı İSK rekürrensi yüksektir.Antikoagülan tedavi önerilmez.

Derin hemisferik İSK ve yıllık inme riski %6.5 olan CHADS2 \geq 4 ya da CHA2DS2-VASc \geq 5 olanlara antikoagülan tedavi verilmelidir.

Tedavi İSK sonrası 10. haftada başlanması önerilir.

Halen APIXABAN –Antiplatelet çalışması olan **APACHE-AF** çalışması devam etmektedir.

Antifosfolipid Antikor Sendromu (AFAS)

- Hastalık:
 - 1-Venöz ve arteryel trombozis ve / ya da
 - 2-Gebelik morbiditesi
 - 3-Üç serolojiden birinin pozitifliği
 - a-Lupus anticoagülant
 - b-Anti-cardiolipin antikorları
 - c- anti-B2 glikoprotein 1 antikorları
 - Hastalığın geleneksel tedavisi varfarin kullanımıdır.
 - YOAK kullanımı varfarin yerine tercih edilebilir.

Antifosfolipid Antikor Sendromu (AFAS) ve YOAK Kullanımı

- **RAPS Trial**, SLE'li ve SLE'si olmayan trombotik antifosfolipid sendromu'lu hastalarda rivaroxaban ile varfarin tedavisini karşılaştıran bir çalışmadır.
- Primer son noktası endojen trombin potansielidir (ETP), sekonder son noktası 210 günlük izlem sırasında tromboz rekürrensidir.
- Çalışmada **rivaroksaban varfarine non-inferior olarak bulunmuştur. Ayrım yönünden yeterli güce ulaşmada hasta sayısı yeterli olmamıştır.**
- Rivaroksaban için ETP noninferior seviyeye ulaşmamış ve yüksek riskli hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Antifosfolipid Antikor Sendromu (AFAS) ve YOAK Kullanımı

- Literatür bilgileri rivaroxaban'ın kullanımının etkin olduğu olgu serilerini bildirirken yetersiz kaldığı hasta serilerinin varlığını da göstermektedir. Rivaroxabanın **TRAPS çalışması** sürmektedir.
- Üç antikorun yüksek oranda pozitif olduğu hastalarda tek faktör inhibisyonun yeterli olmayabileceği ifade edilmektedir.
- **Apixabanın** bu konuda devam eden bir çalışması vardır.

Elektriksel Kardioversion, Atrial Fibrilasyon Ablasyonunda NOAC Kullanımı

İlaç	Kardioversion sırasında VKA göre NOAC etkinliği çalışmaları	Atrial Fibrilasyon ablasyonu sırasında VKA göre NOAC etkinliği çalışmaları
Rivaroksaban	X-Vert	VENTURE-AF, OCEAN-AF
Dabigatran	-	RE-CIRCUT, ABRIDGE-J
Apiksaban	EMANATE Trial	-AXAFA-AF
Edoksaban	ENSURE-AF	-ELIMINATE

Kanser İle İlgili Tromboz Tedavisi

VTE Tedavisi: Kanserli hastalar

Yük

- ◆ VTE, kanserli hastalarda ölümün önde gelen nedenlerinden biridir¹
- ◆ Kanser VTE riskini 4-7 kat arttırmaktadır¹⁻⁴
 - Bildirilen insidans %4-20 olduğu halde, otopside %50 gibi yüksek bir insidans söz konusudur
 - Hastanede yatan hastalarda ve aktif kanser tedavisi alanlarda risk daha fazladır

Tedaviyle ilgili zorluklar

- ◆ VTE tedavisinin kemoterapi nedeniyle komplike hale gelmesi
- ◆ İnvaziv tanı ve tedavi prosedürleri sırasında antikoagülan yönetimi
- ◆ Antikoagülan tedavisinin aşağıdakilere dayalı olarak hastaya göre ayarlanması:
 - Klinik durum ve kanser evresi
 - Rekürren VTE ve kanama riski ile hastanın tercihi

VTE Tedavisi: Kanserli hastalar

- VTE Akut Tedavi:

Standart tedavi:LMWH(rekürensi de azaltır)

Hokusai-VTE çalışmasında kanserli hastalar edoxaban rekürrent VTE önlemede noninferiorite sınırına ulaşmada yetersizdir.

Altı çalışmayı içeren 1132 kanserli hastayı içeren metaanalizde rekürrens ve major kanama oranları YOAK ve Varfarinle tedavi edilenlerde benzerdir.

VTE Tedavisi: Kanserli hastalar

- Hastanede VTE'nin Önlenmesi:

MAGELLAN çalışmasında Rivaroxaban

ADOPT çalışmasında Apixaban ,

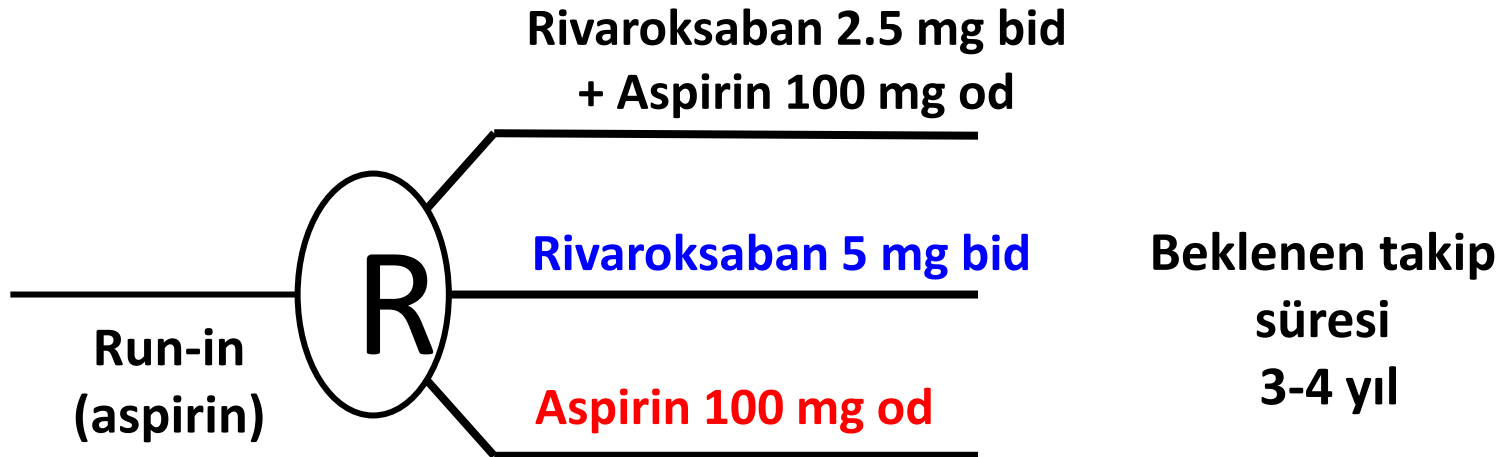
medikal nedenlerle hastaneye yatırılmış ya da cerrahi sebeplerle hastanede izlenen hastalarda rutin farmakolojik VTE profilaksisinde enoksaparine noninferior olarak tespit edilmiştir.

Uzamış tedavi kanama riskini artırır.

- Kemoterapi alan tromboz gelişimi yüksek olan ambulator hastalarda rutin profilaksi önerilmez. Apixaban ve rivaroxabanın çalışmaları devam etmektedir.

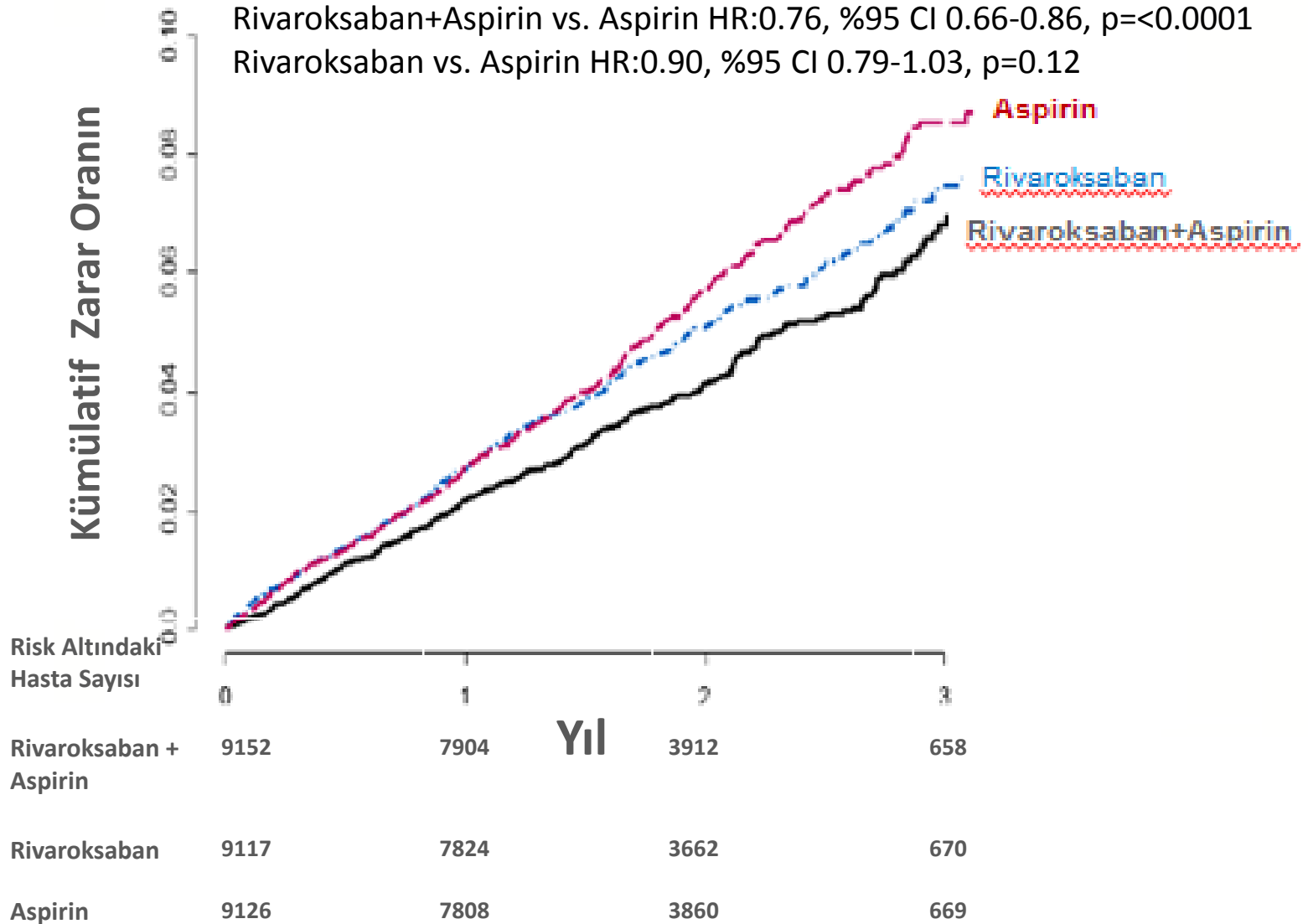
KAH ve YOAK Kullanımı

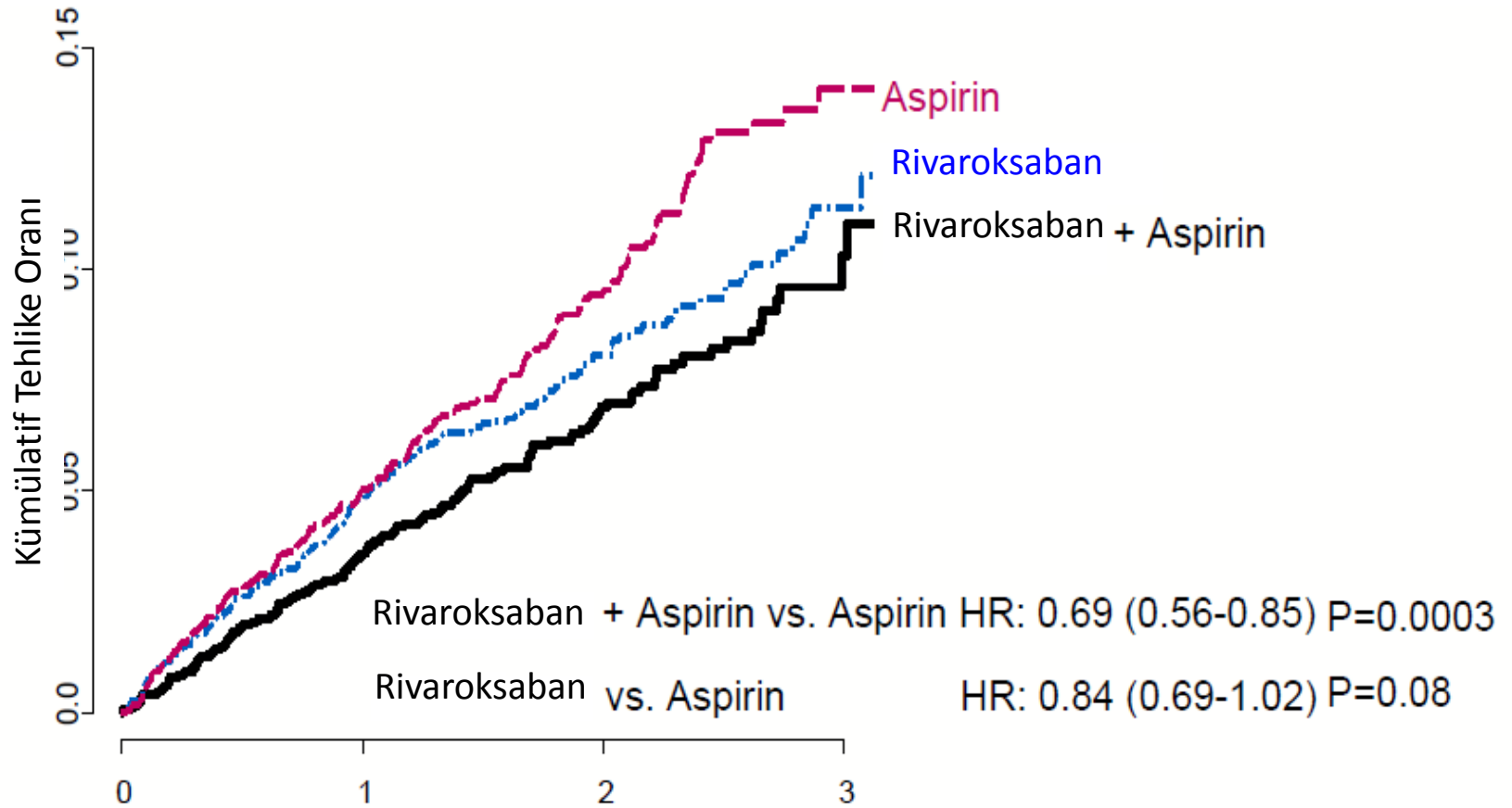
Stabil KAH veya PAH 2200 primer sonuç olayı



1. Eikelboom JW *et al.* *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118;
2. Bosch J *et al.* *Can J Cardiol* 2017;33(8):1027–1035

Primer: KV Ölüm, inme, MI

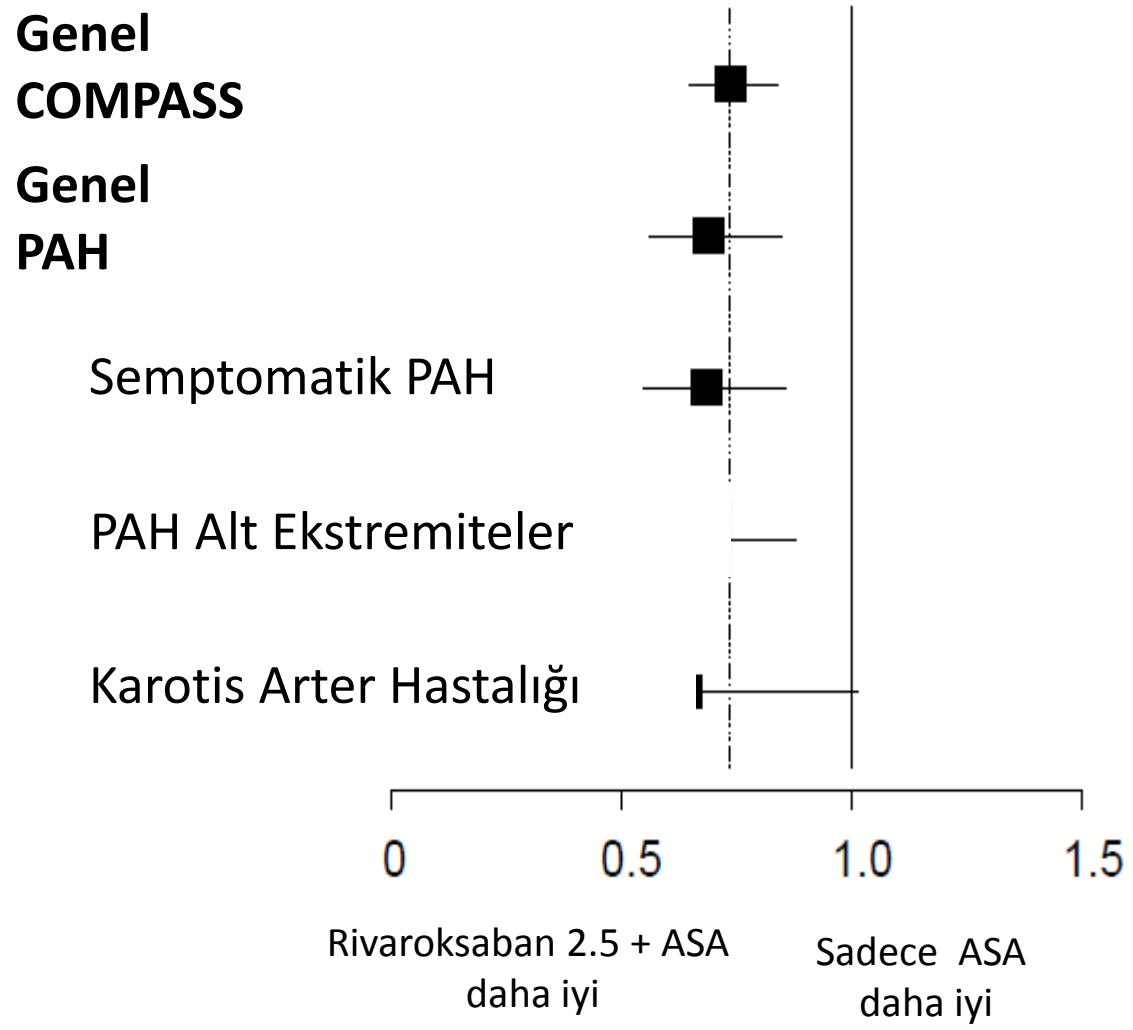




No. at Risk	0	1	2	3
Riva + ASA	2492	2069	893	124
Riva	2474	2023	864	147
ASA	2504	2034	911	113



MACE, MALE veya Major Amputasyon



Anand SS *et al.* ESC 2017, Abs 1157; Available at:
<http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=1220&sessId=22247&subSessId=0>;
Anand SS *et al.* Lancet 2017;In Press

COMPASS in context

Antithrombotics for 2^o prevention

	CHARISMA Clopidogrel + aspirin	PEGASUS Ticagrelor 90 + aspirin	PEGASUS Ticagrelor 60 + aspirin	COMPASS Rivaroxaban + aspirin
MACE	7%	15%	16%	24%
Death	1%	0%	11%	18%
Stroke	21%*	18%	25%	42%
MI	6%*	19%	16%	14%
M. Bleeds	-25% to -62%†	-169%	-132%	-70%
ICH	4%	-44%	-33%	-12%

*Non-fatal. †severe and moderate GUSTO, respectively

COMPASS in context

Lipid-lowering, BP-lowering, ACE

	Lipid lowering (1mmol/L)	BP Lowering (10mm Hg)	ACE (HOPE)	COMPASS Rivaroxaban+ aspirin
MACE	21%	20%	22%	24%
Death	9%	13%	16%	18%
Stroke	15%	27%	32%	42%
MI	24%	17%	20%	14%
MALE	-	-	11%	46%

HOPE Investigators. N Engl J Med 2000;342:145-53. Ettehad D, et al. Lancet 2016;387:957-67.

CTT Collaboration. Lancet 2015;385:1397-1405; Collins R, et al. Lancet 2016;388:2532-61.

COMPASS Çalışması_KAH/PAD

- ❑ KAH veya PAH olan hastalarda **Rivaroksaban 2.5mg BID+aspirin** dual pathway inhibisyonu ile tek başına aspirine kıyasla **kombine inme, kardiyovasküler ölüm ve MI ,riskini** anlamlı olarak **% 24 düşürmektedir.**
- ❑ **Rivaroksaban 2.5mg BID + aspirin 100 mg OD,** tek başına 100 mg aspirin OD ile karşılaştırıldığında **% 42 inmede ve % 22 kardiyovasküler ölümdede rölatif risk azalması** sağlamıştır.
- ❑ Kanama oranları düşüktür, **major kanama artarken, özellikle intrakranial, kritik organ veya fatal kanamada anlamlı bir artış saptanmamıştır.**
- ❑ Genel **mortalite % 18** azalmaktadır.
- ❑ Bu kombinasyon rejimi **% 20 net klinik fayda** ile önemli bir iyileşme göstermektedir.
- ❑ **PAH** olan hastalarda **aspirinle kombinasyonda akut ekstremitte iskemisini (erkeklerde RRR =% 46) ve amputasyonları (RRR =% 70)** önemli derecede önleyen tek FXa inhibitörü

COMPASS alışması –Ne Yeni ?

İnmede Sekonder Koruma

- Önceki İnmeli hastalarda kombinasyon her yıl için tüm inmeleri %3.4 den %0.7 azaltmaktadır (alışmada kombinasyon tüm inme oranını azaltmıştır).NNT 37 dir.
- Erken disability azalmaktadır.
- İnme'nin 30 günündeki ölüm riski kombinasyon ve ASA tedavisinde aynıdır.
- Hemorajik transpormasyon beklenenin aksine ASA koluna göre daha azdır.
- Tek başına rivaroksaban tüm inme sayısını azaltmamaktadır.

COMPASS alışması –Ne Yeni ?

Maliyet Analizi

- Kombinasyon,tek başına ASA tedavisinden daha iyidir.
- Hospitalizasyon,procedürler,major kardiovasküler olayların direkt maliyeti kombinasyonda daha dūřüktür.
- Benzer sonuçlar US,KANADA,FRANSA ve ALMANYA dan da gelmektedir.

COMPASS alışması –Ne Yeni ?

Maliyet Analizi

- Farklılık;
 - 1-KAH da 360\$ ile en az,
 - 2-PAD da 1270 \$,
 - 3-KAH ve PAH da 1663 \$,
 - 4-iki ya da daha fazla vasküler yatak hastalığında 1684 \$,

Kombinasyon resüste kardiyak arrest,venöz tromboembolizm,angina da daha düşük maliyetli,kalp yetersizliği,aritmisi,TIA,acile kanama ile başvurma ve hastaneye yatırma durumunda yüksek maliyetlidir.

Kalp Yetersizliği ve YOAK

Kalp Yetersizliği ve Oral Antikoagölan Kullanımı İndikasyonları

- Atrial fibrilasyon varlığı,
- Önceden tromboemboli geçiren hastalar
- Kalp içinde trombus varlığı

Kalp Yetersizliğinde İnme Riski

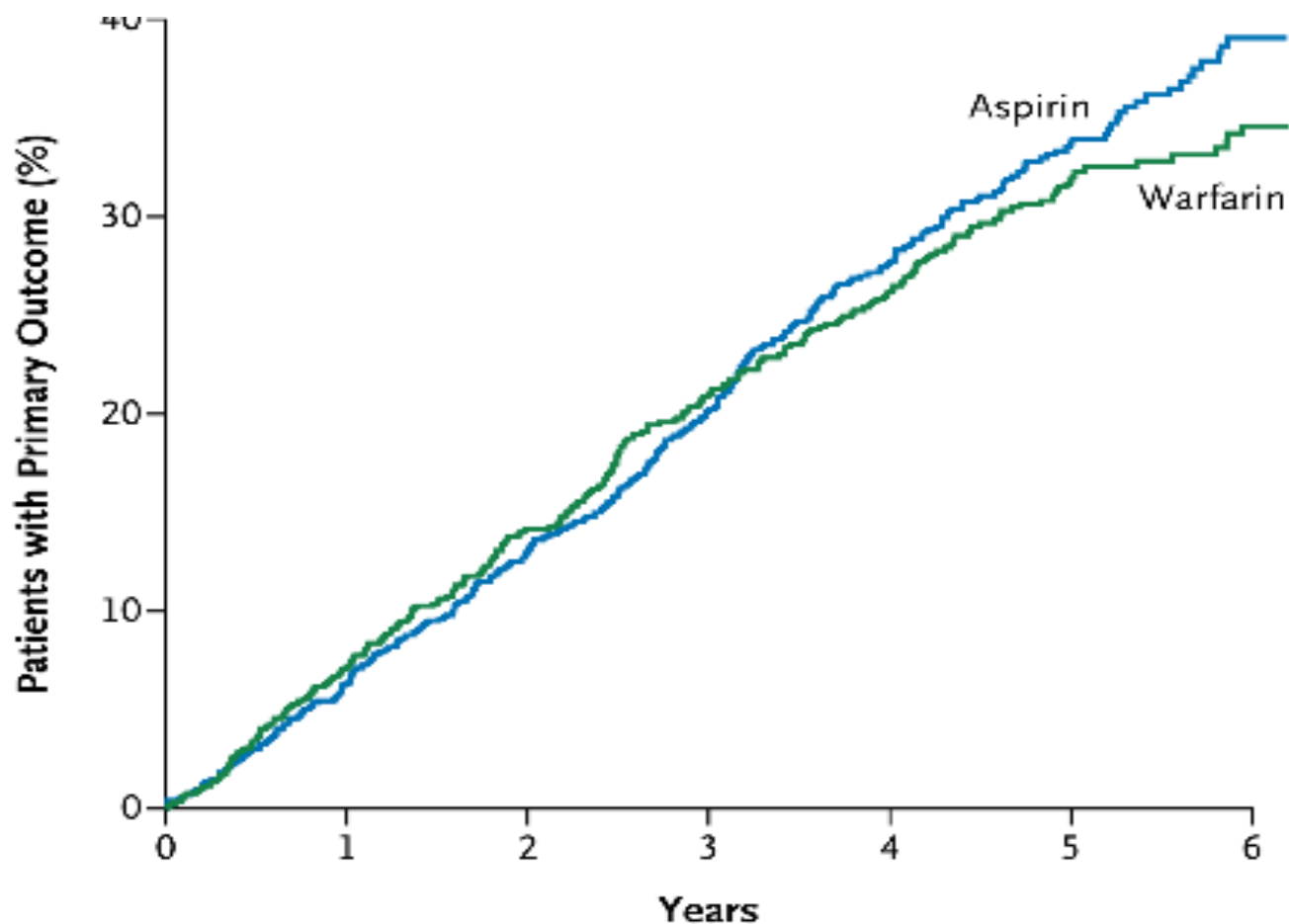
- Genel popülasyondan daha fazladır. Kalp yetersizliği tanısının konulduğu ilk yılda 1000 hastada 18 iken, 5 yıldan sonra 1000 de 47'e çıkar.
- Atrial Fibrilasyon ve KY de RİSK ARTIŞI 1.6-3.1 KATTIR.
- AF ve KY varlığında Varfarin ya da YOAK kullanımı önerilir.

Kalp Yetersizliğinde Venöz Tromboemboli Riski

- Kalp yetersizliği ile hastanede yatan hastalarda venografi ile %10-22 oranında rastlanır.
- Kalp yetersizliği olan hastalarda pulmoner emboli %3-10 oranında ölüm nedenidir.
- Bu iki durumun önlenmesinde DMAH önerilmektedir.

Kalp Yetersizliği ve Sinüs Ritmi

- Danish kohortunda kalp yetersizliği olan,atrial fibrilasyonu olmayan ve antikoagölan tedavi almayan hastalarda CHA2DS2-VASc skoru 2 ve daha fazla ise yıllık inme riski %1.5,4 ve üzerinde ise AF ile olanlara göre AF 'si olmayanlarda inme riski daha fazladır.
- Klavuzlar bu durumda antikoagölan tedavi önermezler.
- KY ve sinüs ritmi olan hastalarda varfarinle yapılmış dört çalışma vardır.
- WARCEF,WATCH,HELAS,WASH çalışmalarında KV mortalite ve morbidite aspirinle,placebo karşılaştırmasında farklılık göstermemiştir.



No. at Risk

Aspirin	1163	1073	860	658	508	329	94
Warfarin	1142	1049	852	653	525	363	115

Figure 1. Cumulative Incidence of the Primary Outcome

The primary outcome was the time to the first event in the composite end point of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or death from any cause.

Kalp Yetersizliği ve Sinüs Ritmi

- WARCEF ve WATCH alışmasında varfarinle ,aspirine göre iskemik inme azalmıştır.
- WARCEF alışmasında iskemik inmedeki azalma kanama komplikasyonundaki artışla dengelenmiştir.
- **COMMANDER –HF** alışması ,sadece iskemik orijinli ,AF olmayan KY hastalarında rivaroxabanın faydasını değerlendirmektedir.

Kalp Yetersizliğinde Venöz Tromboemboli Riski

- Hastanede yatan hastalarda tromboflaksi konusunda yapılmış iki çalışmada KY olan hastalar da vardır.
- MAGELLAN ve ADOPT çalışmaları YOAK ile yapılmış ve venöz tromboemboli etkinliğini göstermiştir. Ancak kanama riski artmıştır.

Table 6. Incidence Rates for the Primary Efficacy End Point Up to Day 10 and Day 35 for Patients With NYHA III or NYHA IV Heart Failure

Treatment Group	NYHA III	NYHA IV
Baseline NT-proBNP median, pg/mL	1386	3056
Up to Day 10, n/N (%)		
Overall	51/1481 (3.4)	24/671 (3.6)
Enoxaparin	24/743 (3.2)	15/336 (4.5)
Rivaroxaban	27/738 (3.7)	9/335 (2.7)
Up to Day 35, n/N (%)		
Overall	77/1388 (5.5)	35/610 (5.7)
Enoxaparin/placebo	42/705 (6.0)	21/309 (6.8)
Rivaroxaban	35/683 (5.1)	14/301 (4.7)

NT-proBNP indicates N-terminal probrain natriuretic peptide; and NYHA, New York Heart Association.