

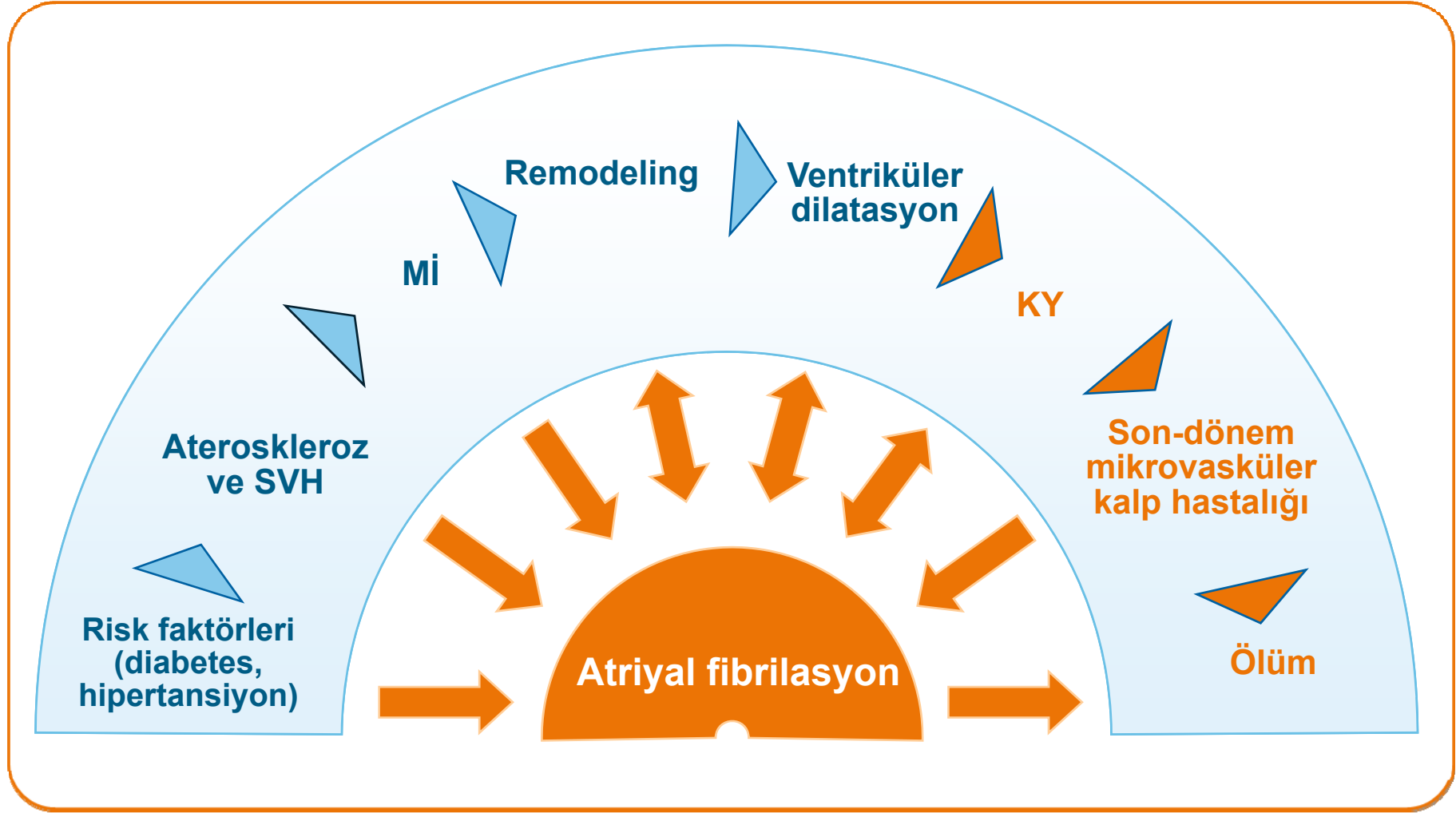


5. İstanbul Dahiliye Klinikleri Buluşması
4-6 Aralık 2015; İstanbul

Özel Hasta Gruplarında Atriyal Fibrilasyon

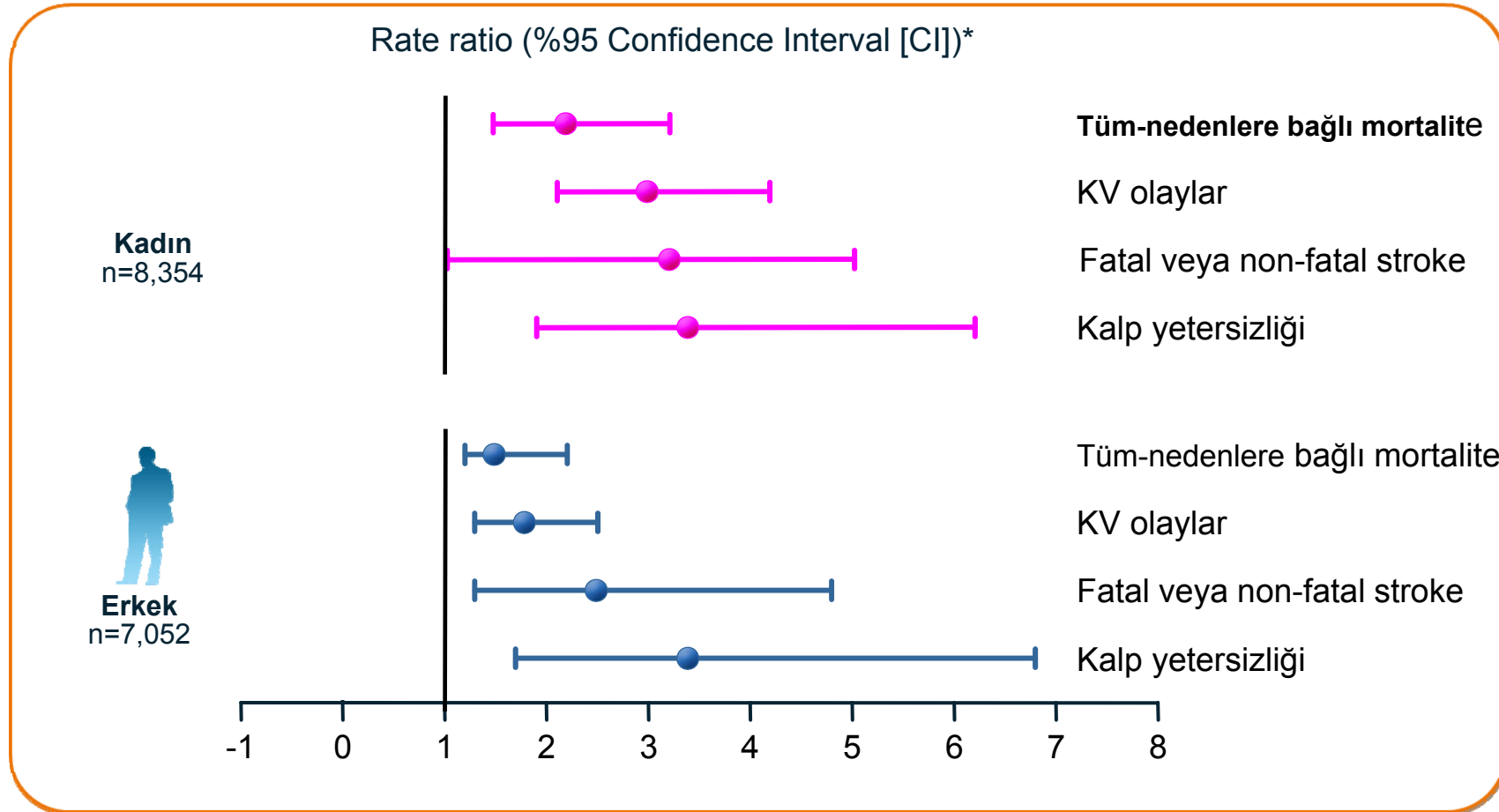
Prof. Dr. Ahmet Kaya Bilge
İstanbul Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

AF kardiyovasküler hastalık zemininde ortaya çıkabilir ve hastalık gelişimini yansıtır.



AF'lı hastalarda 20-yıllık KV hastalık ve ölüm riski artmıştır.

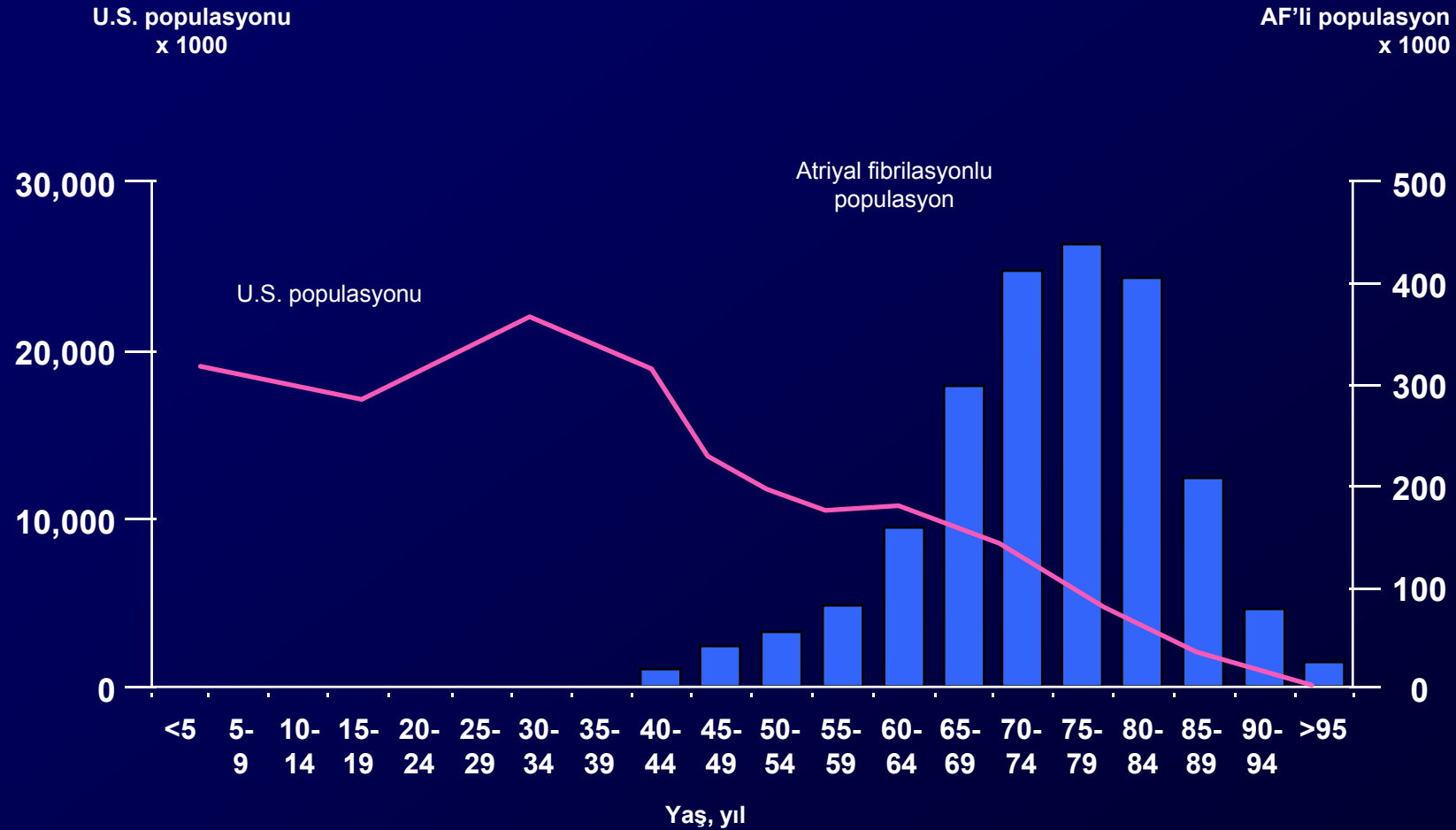
▶ Scotland bilgisi



* Yaşa göre ayarlanmış; takip süresi 20 yıl
Stewart S, et al. *Am J Med* 2002;113:359-64.

KV olaylar: ölüm veya hastane yatışı

Atriyal Fibrilasyon Demografik Özellikler



Feinberg WM. Arch Intern Med. 1995;155:469-473.

Yaşlanan Dünya (2030)



Türkiye'de popülasyonun % 12.5-20'si 60 yaşın üzerinde olacak..

Atriyal Fibrilasyon Taraması

- 65 yaş üstündeki hastalarda EKG ile asemptomatik atriyal fibrilasyon aranmalıdır.

ESC 2012, Sınıf I, B

Yaşlılarda AF *problemler*

- Kırılgan, birçok co-morbid
- AF insidans ve prevalansı daha yüksek
- Sıklıkla tanı atlanır
- Hem tromboemboli hem de kanama riski daha yüksek
- Genellikle permanant
- Atipik semptomlar sık
- AF hız yanıtında sempatik etkilere daha duyarsız
- İlaçların proaritmik etkileri daha sık

AF'de yeni tedavi amaçları

**Remodelling'i
Önleme**

Upstream tedaviler

**Kardiyovasküler
morbidite &
mortalite'nin
önlenmesi**

İlaç-Kateter ablasyon

**Tromboemboli'nin
önlenmesi**

Yeni antikoagülan veya
Antiplatelet'ler

Hız kontrolü

Yeni ilaçlar?

Ritm kontrolü

Yeni anti-aritmik ilaçlar

**F
A
R
M
A
K
O
L
O
J
İ
K

A
F

T
E
D
A
V
S
İ**

*on top of standard therapies (antihypertensives, antithrombotics, etc)

AF'de yeni tedavi amaçları

**Remodelling'i
Önleme**

Upstream tedaviler

**Kardiyovasküler
morbidite &
mortalite'nin
önlenmesi**

İlaç-Kateter ablasyon

**Tromboemboli'nin
önlenmesi**

Yeni antikoagülan veya
Antiplatelet'ler

Hız kontrolü

Yeni ilaçlar?

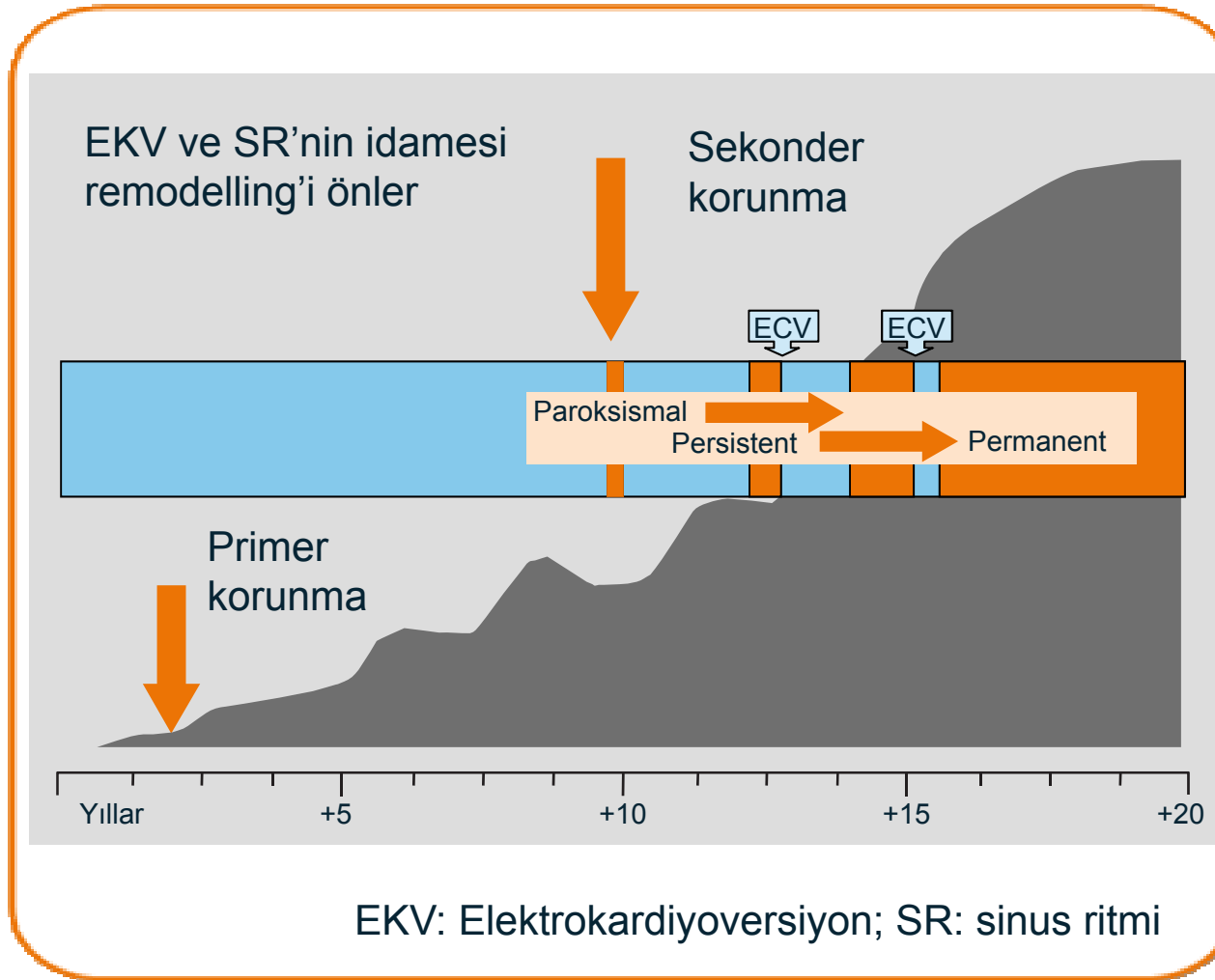
Ritm kontrolü

Yeni anti-aritmik ilaçlar

**F
A
R
M
A
K
O
L
O
J
İ**
**A
F
T
E
D
A
V
S
İ**

Upstream Tedavi

Primer korunma ve erken etkili tedavi 'remodelling' prosesini yavaşlatabilir veya durdurabilir.



Primer korunma:
hipertansiyon,
dislipidemi, diabetes
mellitus gibi birlikte
olan durumların
tedavisini kapsar...

Sekonder korunma:
atriyal fibrilasyonun
uygun tedavisini
kapsar.

AF'de yeni tedavi amaçları

Remodelling'i
Önleme

Upstream tedaviler

Kardiyovasküler
morbidite &
mortalite'nin
önlenmesi

İlaç-Kateter ablasyon

Tromboemboli'nin
önlenmesi

Yeni antikoagülan veya
Antiplatelet'ler

Hız kontrolü

Yeni ilaçlar?

Ritm kontrolü

Yeni anti-aritmik ilaçlar

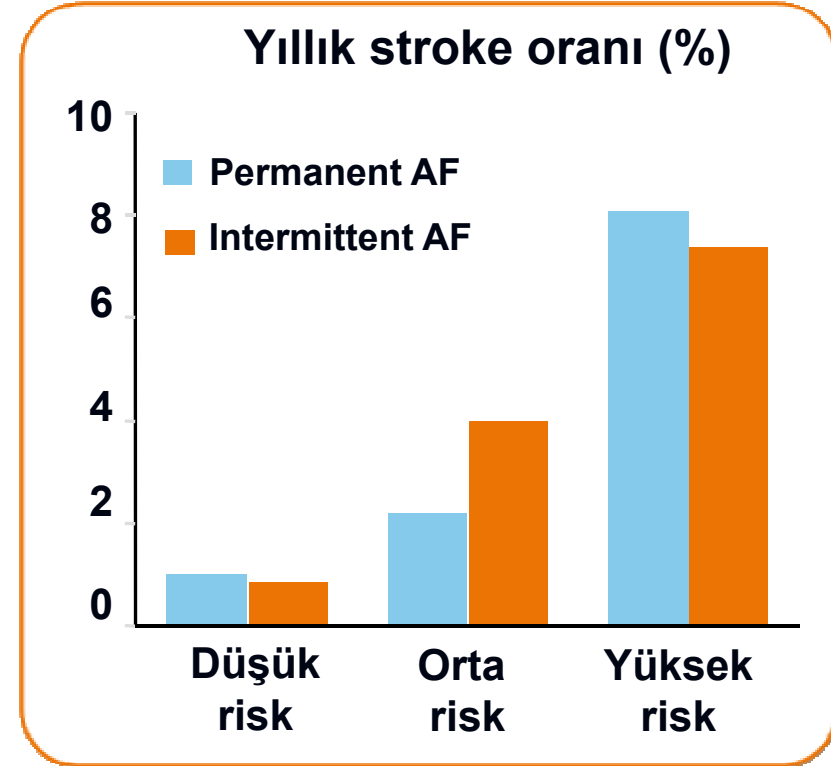
F
A
R
M
A
K
O
L
O
J
İ
K

A
F
T
E
D
A
V
S
İ

*on top of standard therapies (antihypertensives, antithrombotics, etc)

Stroke AF'nin en sık görülen ve sakat bırakıcı komplikasyonudur

- ▶ AF'li hastalarda tüm-nedenlere bağlı stroke'un yıllık insidensi %5'dir¹
- ▶ Stroke için bağımsız bir risk faktörüdür²
 - AF stroke riskini ~5-kat artırır²
 - ABD'deki tüm stroke'ların ~1/3'nin nedeni AF'dir. ¹
 - Stroke riski yaşla artar¹
- ▶ Stroke riski asemptomatik AF'de bile devam eder³



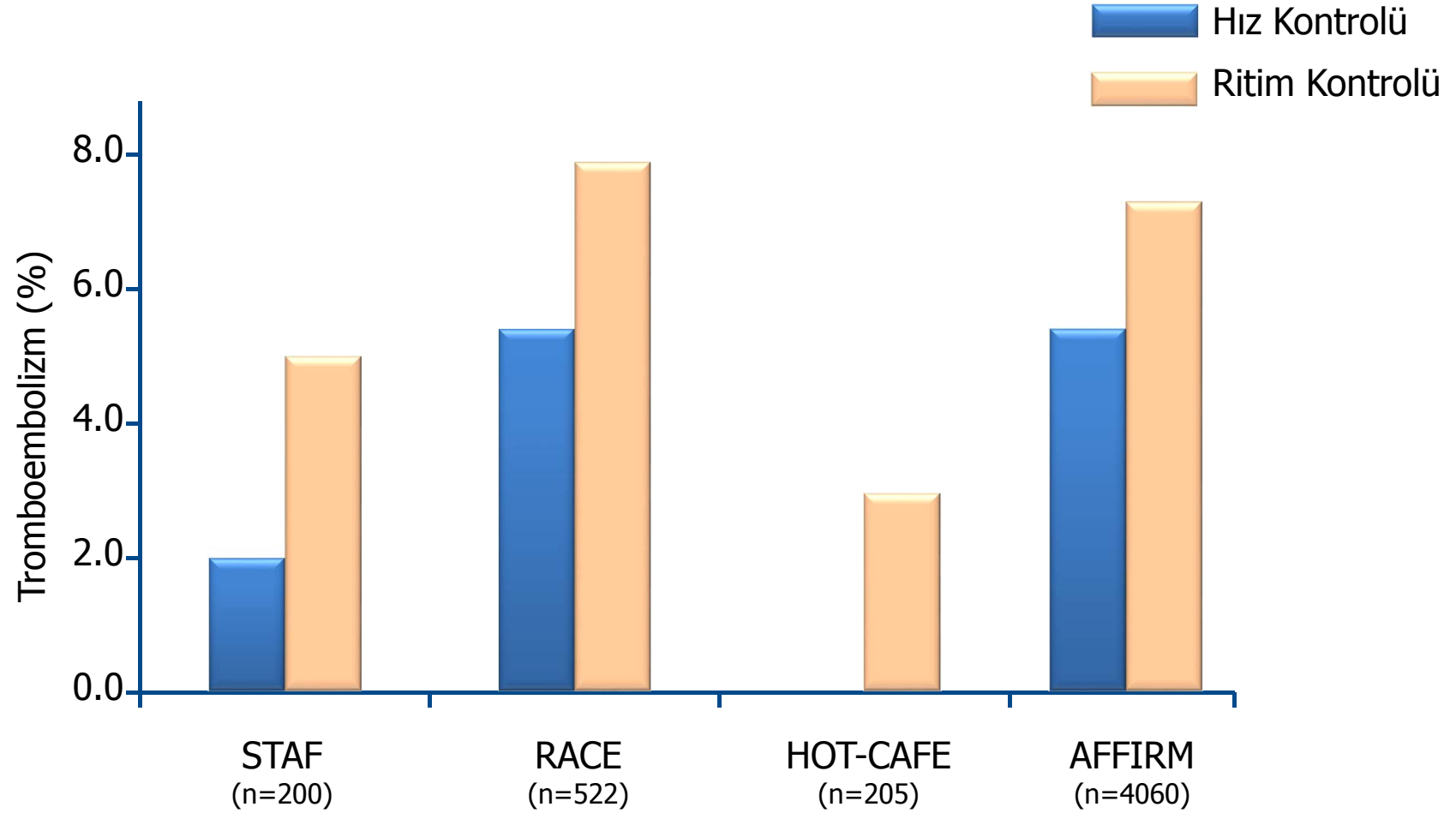
1. Fuster V, et al. *Circulation* 2006;114:e257-e354.

2. Wolf PA, et al. *Stroke* 1991;22:983-8.

3. Page RL, et al. *Circulation* 2003;107:1141-5.

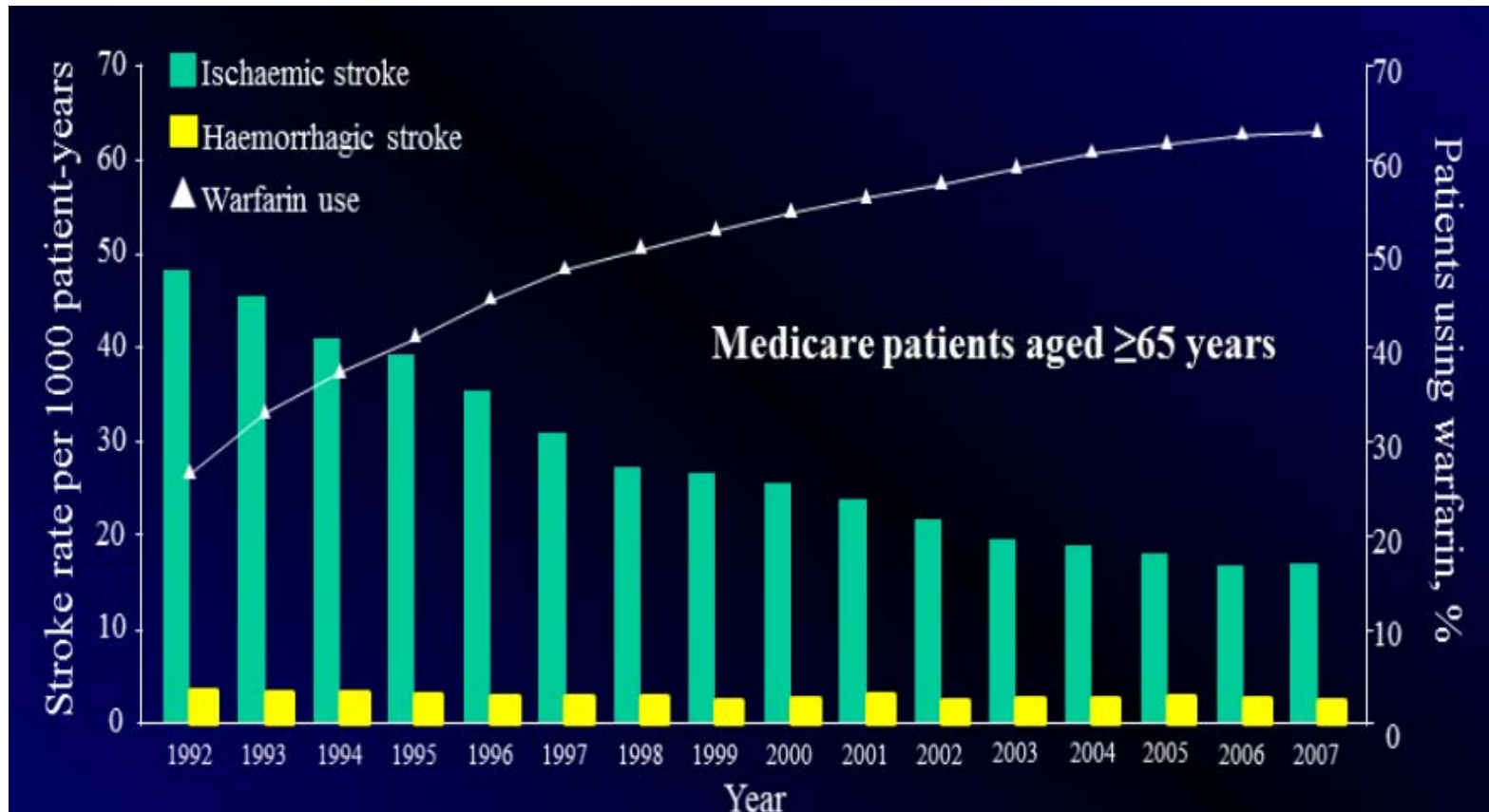
4. Hart RG, et al. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7.

Hız veya ritim kontrolü sağlansa dahi inme riski devam eder



Grafik, ilgili referansdan adapte edilmiştir.

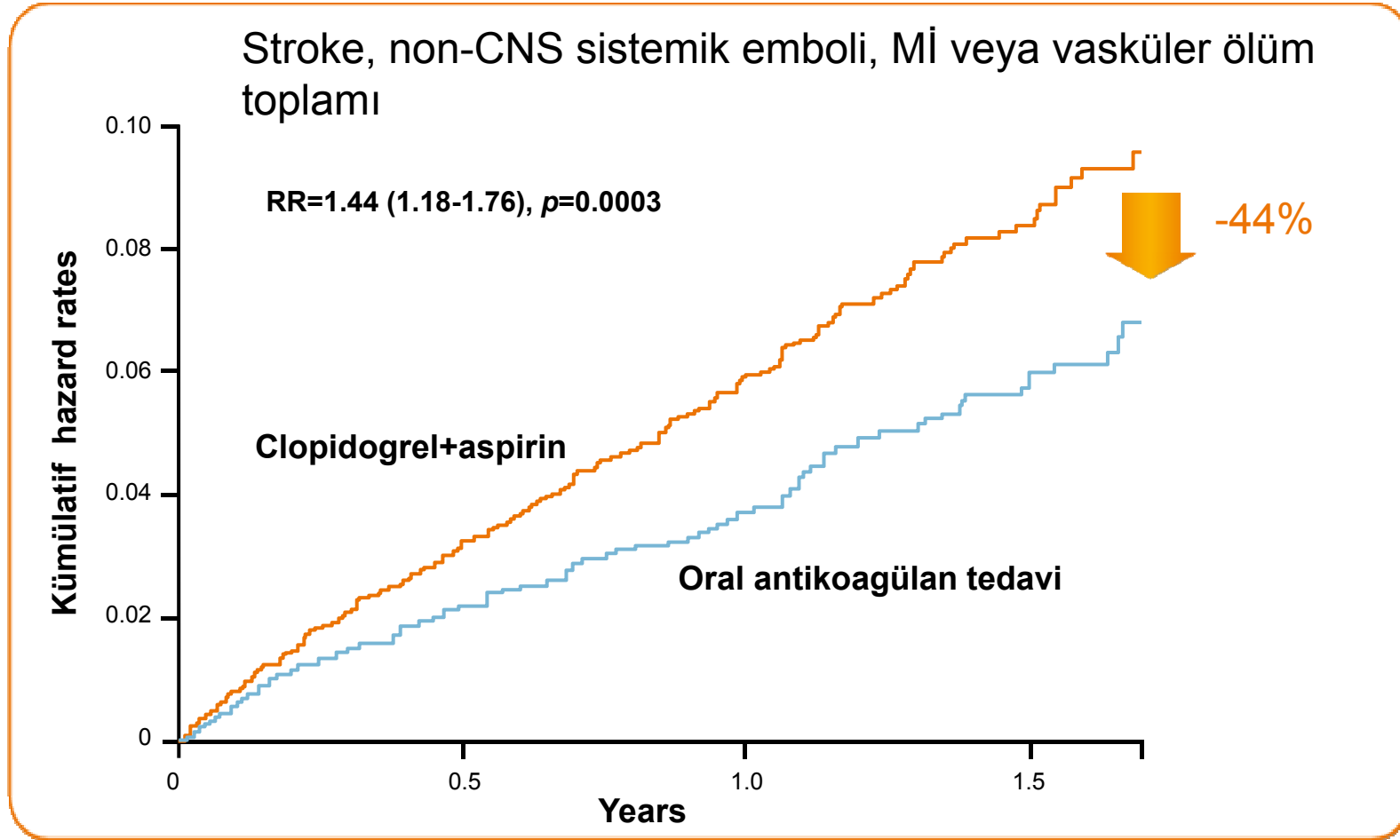
AF olan Medicare hastalarında iskemik inme ve antikoagülan tedavi eğilimleri: 15 yıllık perspektif (1992-2007)



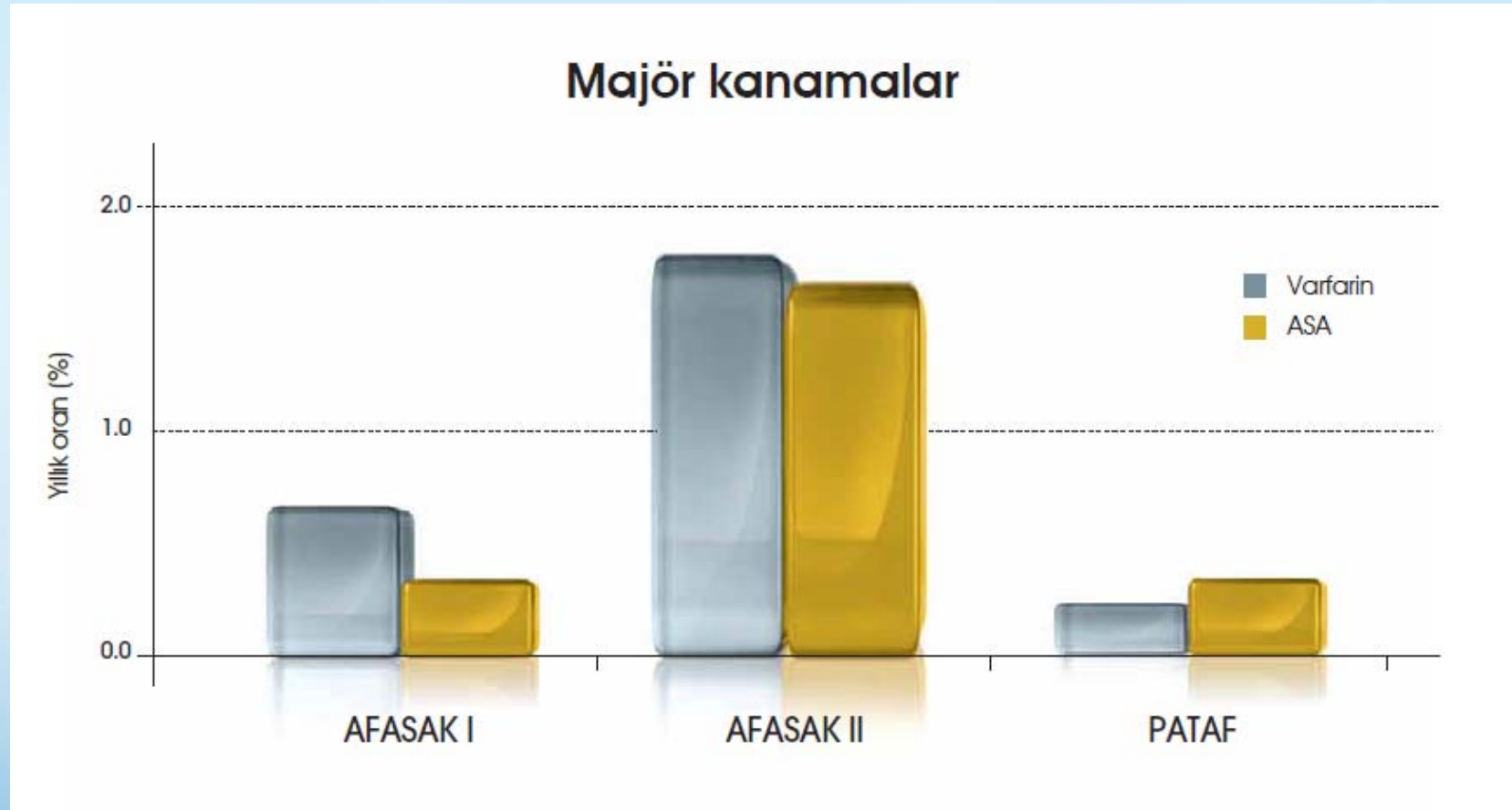
ACTIVE W

OAC'nin Önleyici Üstünlüğü (primer sonlanma)

Median 1.28 yıl takip sonunda erken sonlandırıldı.



Varfarin ile ASA'ya Ait Majör Kanama Oranı Benzerdir¹



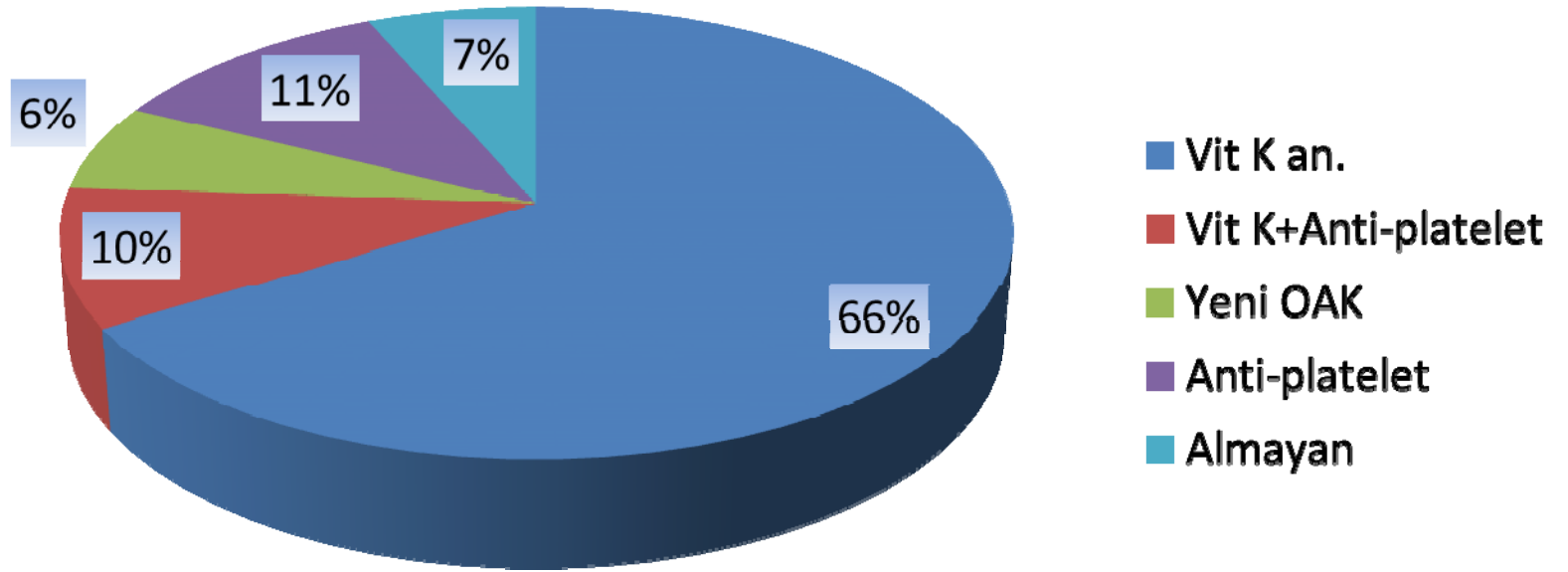
VKA tedavisinin sınırlamaları

- ▶ Aşağıdakiler nedeniyle doz-yanıt bakımından hastalar arası ve bireysel önemli deęişkenlik¹:
 - Komorbid durumlar
 - Genetik polimorfizmler
 - Gıda ve eşzamanlı ilaçlarla çok sayıda etkileşim
 - Öngörülemeyen farmakoloji
- ▶ Dar terapötik aralık¹
 - Düzenli koagülasyon takibi ve doz ayarlaması gerekliliği
 - Terapötik aralıkta kalınamaması inme veya advers kanama olayı riskini artırmaktadır²
- ▶ Yetersiz kullanım²⁻⁴
 - Hemoraji kaygısı; intrakraniyal hemoraji en yıkıcı kanama olayıdır⁵
 - Özellikle olası faydalar karşısında yüksek kanama riski öngörülen yaşlı hastalarda ⁵

1. Ansell J *et al.* *Chest* 2008;133:160S–198S; 2. Nieuwlaat R *et al.* *Am Heart J* 2007;153:1006–1012;
3. Ogilvie IM *et al.* *Am J Med* 2010;123:638–645; 4. Nieuwlaat R *et al.* *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434;
5. Waldo A *et al.* *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729–1736

Atriyal Fibrilasyon

ESC 2010 kılavuz sonrası; PREFER in AF
7 Avrupa ülkesi, 461 merkez, N: 7232 hasta
Yaş: 71.5±11,% 60 erkek; CH₂DS₂VASc skor: 3.4±1.8

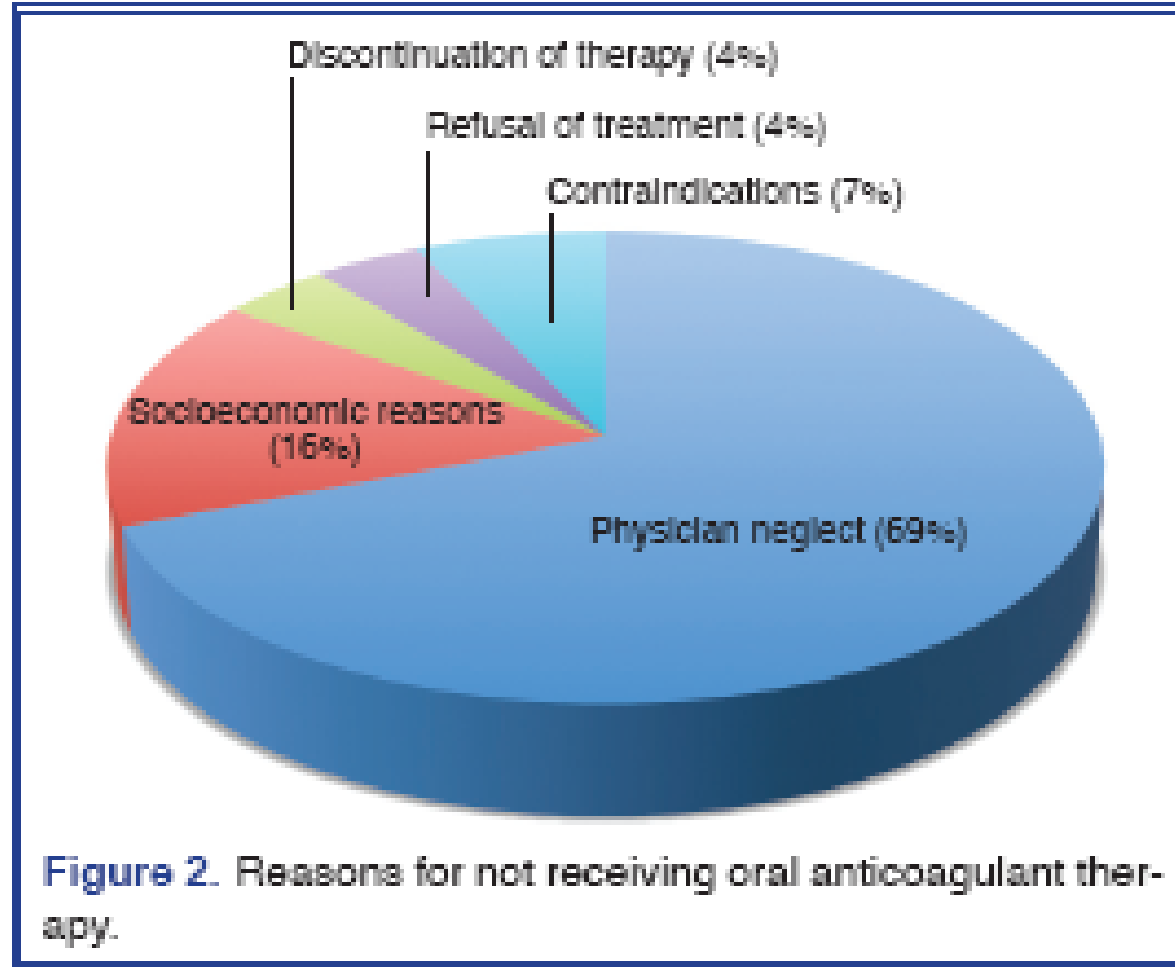


Yaş: 71.5±11,% 60 erkek; CH₂DS₂VASc skor: 3.4±1.8

Türkiye AF epidemiyolojisi; çok merkezli AFTER çalışması ön sonuçları

Warfarin	1115	49.7
Acetylsalicylic acid	1183	52.7
Clopidogrel	134	6
Ticlopidine	12	0.5
ACE-I	723	32.2
ARB	427	19.0
Beta-blockers	1316	58.7
Non-dihydropyridine CCB	355	15.8
Dihydropyridine CCB	171	7.6
Digoxin	622	27.7
Diuretics	1047	46.7
Statins	318	14.2
Alfa-blockers	40	1.8
Nitrates	65	2.9
Amiodarone	97	4.3
Propafenone	33	1.5

Türkiye AF epidemiyolojisi; çok merkezli AFTER çalışması ön sonuçları



Türkiye AF epidemiyolojisi; çok merkezli AFTER çalışması ön sonuçları

	n	%	Mean±SD
Gender (Male / Female)	900 / 1342	40.1 / 59.9	
Age	2242		66.8±12.3
Age ≥75	669	29.8	
Body mass index	2227		27.8±5.3
Atrial fibrillation type			
Non-valvular	1745	77.8	
Valvular	497	22.2	
Prosthetic valve	280	12.5	
First attack	91	4.1	
Paroxysmal	328	14.6	
Persistent-permanent	1823	81.3	
Hypertension	1501	66.9	
Heart failure / LV dysfunction	641	28.6	
Type II diabetes mellitus	494	22	
Vascular disease	566	25.2	
Thyroid dysfunction	118	5.3	
Smoking	280	12.5	
Stroke / TIA / Thromboembolism	342	15.3	
Bleeding history	250	11.2	
Labile INR	252	11.2	
Effective INR	460	41.3	

ESC 2012 AF Tedavi Kılavuzuna Göre İyi Kontrollü Varfarin?

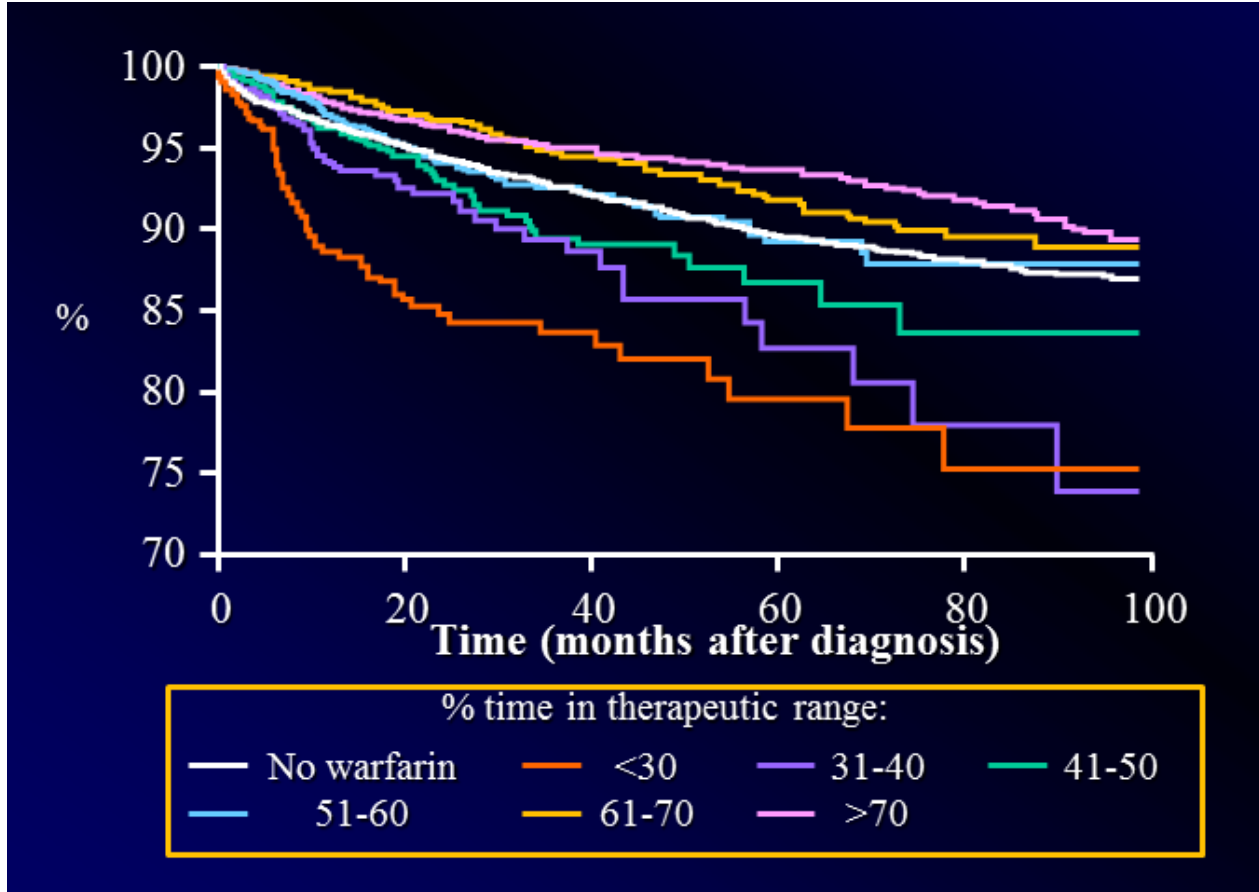
ESC 2012 AF Tedavi Kılavuzu Güncellemesi

To achieve this, it is necessary to be more inclusive (rather than exclusive) of common stroke risk factors as part of any comprehensive stroke risk assessment. Indeed, patients with AF who have stroke risk factor(s) ≥ 1 are recommended to receive effective stroke prevention therapy, which is essentially OAC with either well-controlled VKA therapy [INR 2–3, with a high percentage of time in the therapeutic range (TTR), for example, at least 70%]²⁸ or one of the NOACs.



İyi kontrol edilmiş VKA tedavisi
INR'nin %70'ten daha fazla, 2-3 aralığında olması

Suboptimal antikoagulasyon inme ve mortalite ile ilişkilidir



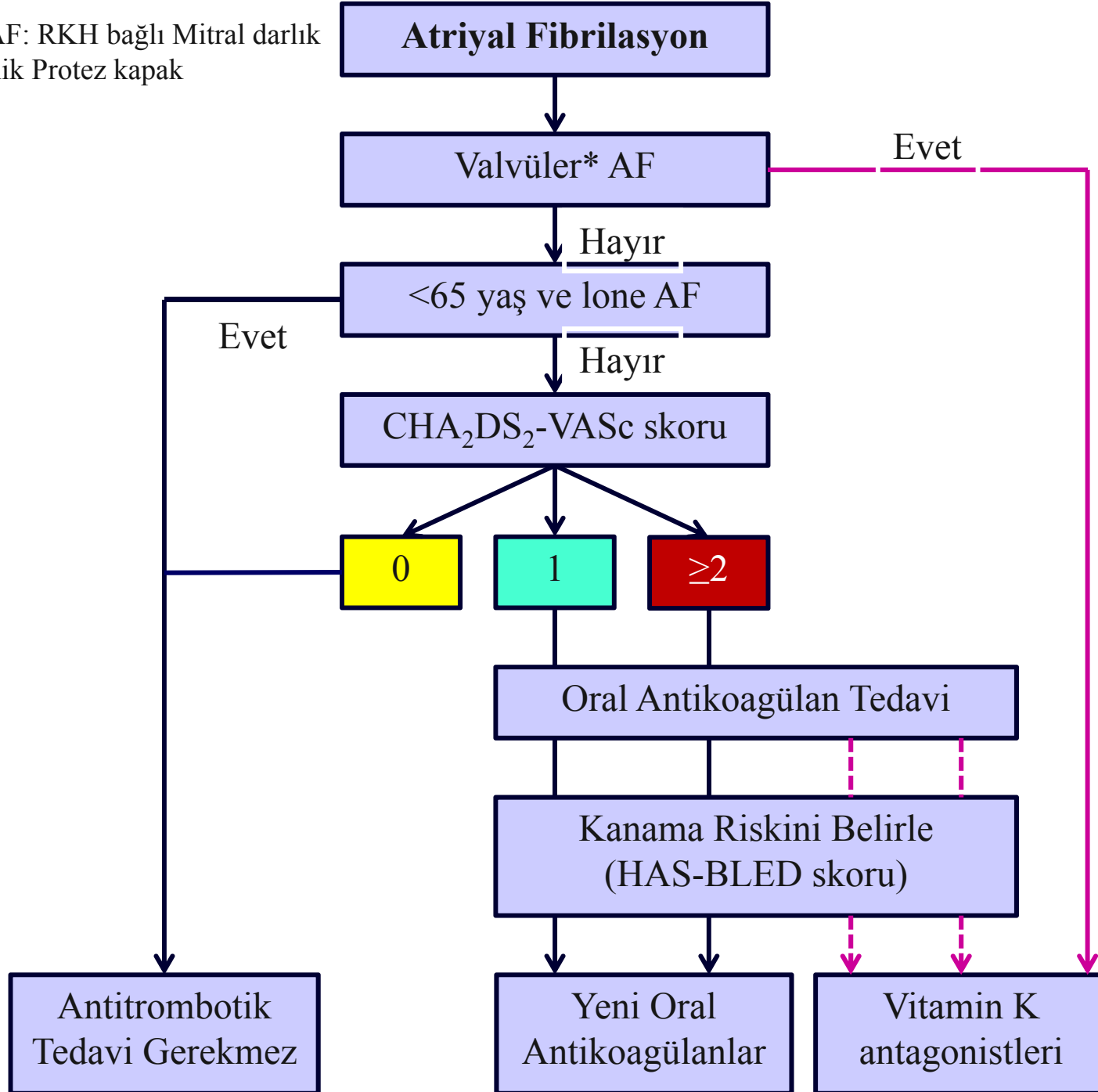
TTR >%70 olan hastalarda inme riski TTR<%30 olanlara göre %79 daha azdır

Yeni oral antikoagülanlar

- ▶ Geliştirilmekte olan YOAK aşağıdaki ihtiyaçları karşılamalıdır:
 - Öngörülebilir farmakoloji
 - Tek bir koagülasyon faktörü hedefi
 - Gıda ve eşzamanlı ilaçlarla daha az sayıda etkileşim
 - Sabit dozlarda kullanım
 - Rutin koagülasyon takibi gerekliliği yok
 - VKA'lara kıyasla daha iyi fayda-risk profili

*: Valvüler AF: RKH bağlı Mitral darlık veya Mekanik Protez kapak

ESC 2012



CHA₂DS₂VASc Skoru

Risk faktörü	Skor
Konjestif kalp yetersizliği veya LV disfonksiyonu (EF _≤ %40)	1
Hipertansiyon	1
Yaş ≥ 75	2
Diyabetes mellitus	1
İnme / GİA / trombo-embolizm	2
Vasküler hastalık (Eski MI, periferik arter hastalığı; aort plağı)	1
Yaş 65-74	1
Cinsiyet (kadın cinsiyet)	1

CHA₂DS₂-VASc total score	Rate of stroke/other TE (%/yr) (95% CI)*
0	0 (0–0)
1	0.6 (0.0–3.4)
2	1.6 (0.3–4.7)
3	3.9 (1.7–7.6)
4	1.9 (0.5–4.9)
5	3.2 (0.7–9.0)
6	3.6 (0.4–12.3)
7	8.0 (1.0–26.0)
8	11.1 (0.3–48.3)
9	100 (2.5–100)

HASBLED Kanama Skoru

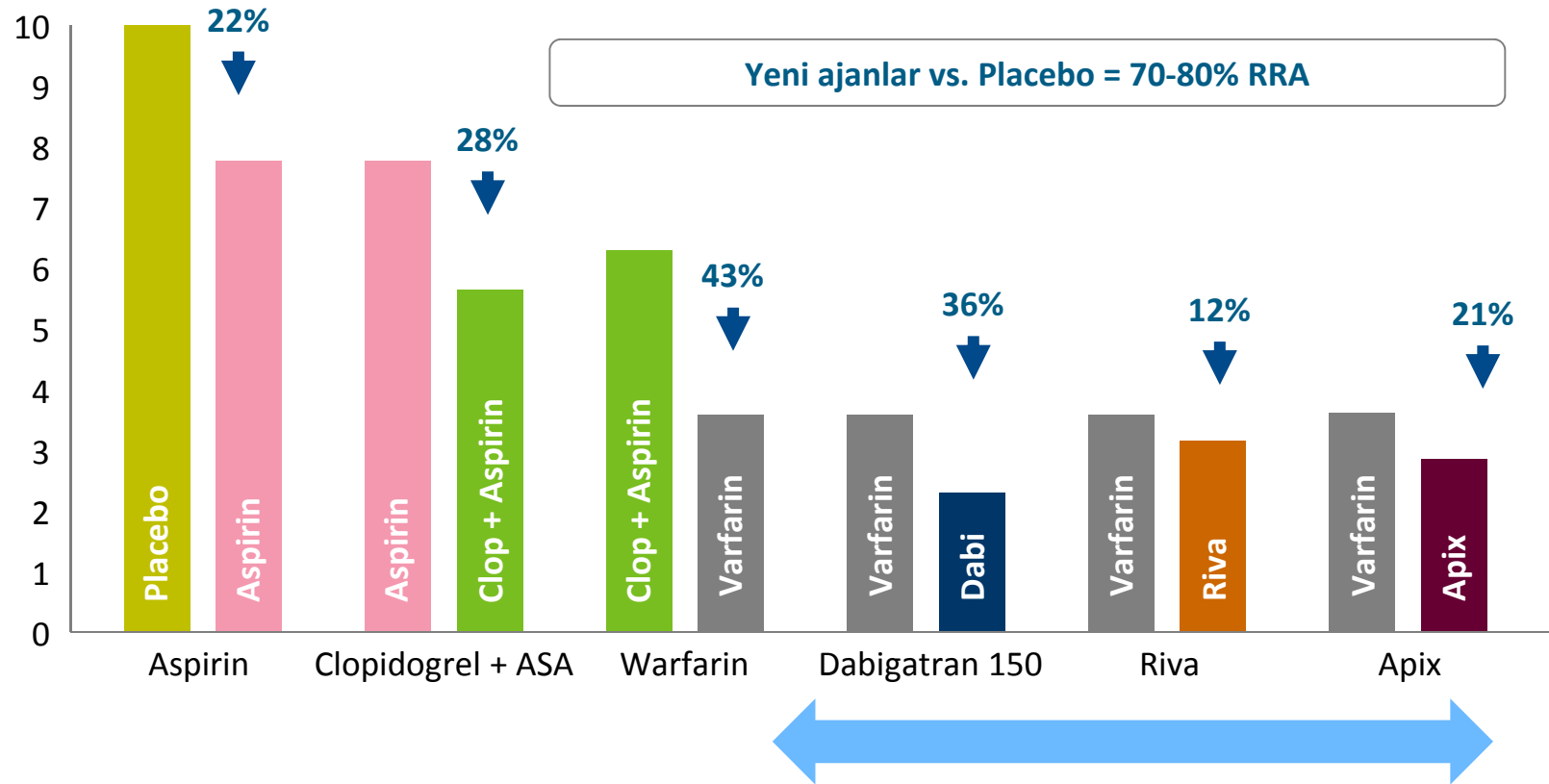
Harf	Klinik Özellik	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal böbrek ve karaciğer fonksiyonu (her biri 1 puan)	1 veya 2
S	Stroke	1
B	Bleeding (Kanama)	1
L	Labil INR	1
E	Yaşlılık (>65 yaş)	1
D	Drug veya alkol (her biri 1 puan)	1 veya 2
	TOPLAM	9 puan

Yeni Anti-trombotik Ajanlar

ESC 2012

Olay %/yıl	Dabigatran RE-LY		Rivaroxaban ROCKET-AF		Apixaban (ARISTOTLE)	
	Warfarin	Dabigatran	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin	Apixaban
Stroke/sistemik emboli	1.69	1.11 p<0.001	2.4	2.1 p<0.001	1.6	1.27 p<0.001
İskemik stroke	1.2	0.92 p<0.03	1.42	1.34 p=0.581	1.05	0.97 p=0.42
Hemorajik stroke	0.38	0.10 p<0.001	0.44	0.26 p=0.024	0.47	0.24 p<0.001
Majör kanama	3.36	3.11 p=0.31	3.4	3.6 p=0.58	3.09	2.13 p<0.001
İntrakraniyal kanama	0.74	0.30 p<0.001	0.7	0.5 p=0.02	0.80	0.33 p<0.001
Ekstrakranial kanama	2.67	2.84 p=0.38	-	-	-	-
Miyokard infarktüsü	1.02	0.81 p=0.12	1.1	0.9 p=0.09	0.61	0.53 p=0.37
Ölüm	4.13	3.64 p=0.051	2.2	1.9 p=0.13	3.94	3.52 p=0.047

İnmeyi önleme gücü



Yeni OAK'ların warfarin ile kıyaslanması: **RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE**

Yeni oral antikoagülanlar: Faz 3 klinik çalışma sonuçlarının özeti ¹				
Varfarine kıyasla	Dabigatran 150 mg (2x1)	Dabigatran 110 mg (2x1)	Rivaroksaban	Apiksaban
İnme açısından non-inferiorite	✓	✓	✓	✓
İnme/SE primer sonlanım noktasında üstünlük	✓			✓
Hemorajik inmede azalma	✓	✓	✓	✓
İskemik inmede azalma	✓			
Mortalitede azalma	(✓)			✓
Kardiyovasküler mortalitede azalma	✓			
Majör kanamada azalma		✓		✓
Majör ve minör kanamalarda azalma	✓	✓		✓
Gastrointestinal majör kanamalarda artış	✓		✓	
Miyokard infarktüsünde artış	?	?		
Daha az tedaviyi bırakma				✓

Connolly et al NEJM 2009; Patel et al NEJM 2011; Granger et al NEJM 2011; Giugliano et al NEJM 2013

NVAF'li hastalarda inmeyi önleyici olarak YOAK'ların varfarin ile karşılaştırılması¹

Varfarine kıyasla tehlike oranları ve %95 güven aralıkları:

- Birincil etki sonuçları (yatay çizgiler)
- Majör kanama (dikey çizgiler)

Bunlar yeni antikoagülanların kafa kafaya karşılaştırmaları değildir, dolayısıyla dikkatli değerlendirilmelidir.

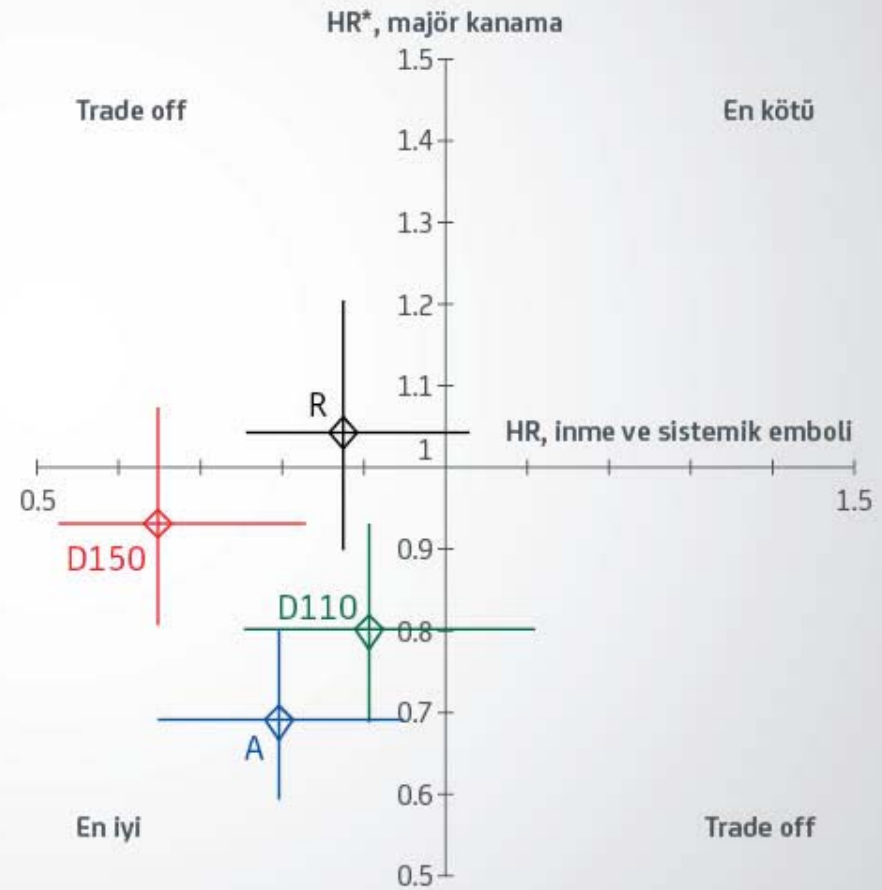
D150: Dabigatran 150 mg (RE-LY sonuçları)

D110: Dabigatran 110 mg (RE-LY sonuçları)

R: Rivaroksaban (ROCKET-AF sonuçları)

A: Apiksaban (ARISTOTLE sonuçları)

SE: Sistemik emboli



*Hazard ratio

Referans: 1.Schulman et al. Thromb Res 2013;131:563-6

Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Walter N. Kernan, Bruce Ovbiagele, Henry R. Black, Dawn M. Bravata, Marc I. Chimowitz, Michael D. Ezekowitz, Margaret C. Fang, Marc Fisher, Karen L. Furie, Donald V. Heck, S. Claiborne (Clay) Johnston, Scott E. Kasner, Steven J. Kittner, Pamela H. Mitchell, Michael W. Rich, DeJuran Richardson, Lee H. Schwamm and John A. Wilson

Stroke. published online May 1, 2014;
Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2014 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

Non-valvüler AF'de inmenin sekonder proflaksisinde;

Class I; VKA (*kanıt düzeyi A*), Apixaban (*kanıt düzeyi A*),

Dabigatran (*kanıt düzeyi B*). İlaç seçimi; risk faktörleri, maliyet, tolerabilite, hasta tercihi, ilaç etkileşimleri, renal fonksiyonlar, warfarin kullanlarda TTR gibi parametrelere bakarak kişiselleştirilmelidir.

Class IIa; Rivaroxaban (*kanıt düzeyi B*)

Olgu-1

- 80 y kadın
- 1 yıl önce geçici iskemik atak geçirmiş.
- Çekilen EKG'de AF saptanıyor.
- Kapak patolojisi saptanmamış

Klinik hikaye	Halen kullandığı ilaçlar	Fizik muayene ve lab. testleri
<ul style="list-style-type: none">• Geçirilmiş TIA	<ul style="list-style-type: none">• ASA	<ul style="list-style-type: none">• KB: 130/85 mmHg• Nabız: 80 vuru/dk• CrCL: 58 mL/dk

CHA₂DS₂-VASc skorlamasına göre hastanın inme riskinin hesaplanması

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

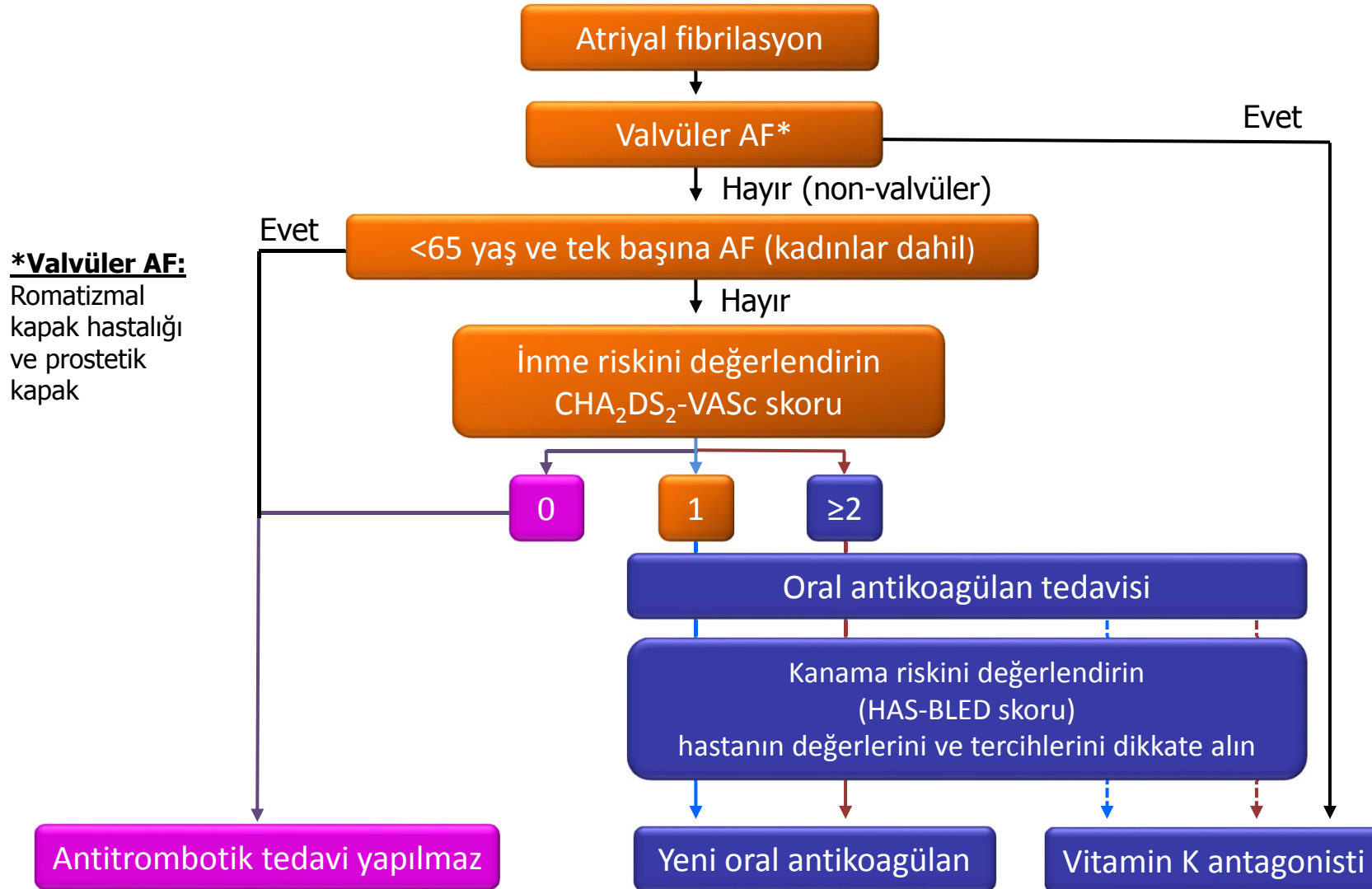
TE = tromboembolizm

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)

1. Lip G et al. Chest 2010;137:263-72, 2. Lip G et al. Stroke 2010; 41:2731-8,
3. Camm J et al. Eur Heart J 2010; 31:2369-429, 4. Hart RG et al. Ann Intern Med 2007;146:857-67

Tedavi alternatifleri nelerdir?



HAS-BLED skorlamasına göre bu hastanın kanama riskinin hesaplanması

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 (örnek, >65 yaş)	1
İlaçlar veya alkol (her biri 1 puan)	1 veya 2

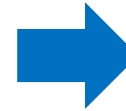
HAS-BLED toplam skor	N	Kanama	100 hasta-yıl* başına kanama
0	798	9	1.13
1	1286	13	1.02
2	744	14	1.88
3	187	7	3.74
4	46	4	8.70
5	8	1	12.5
6	2	0	0.0
7	0	–	–
8	0	–	–
9	0	–	–

*p ≤0.007 olduğunda anlamlı kabul etmektedir

Doz seçimi

Öneri	Sınıf	Düzye
<p>Dabigatran veya Rivaroxaban reçete edildiğinde, düşük dozları aşağıdaki koşullarda önerilmektedir:</p> <p>•yaşı ≥80 olan yaşlı hastalar</p> <ul style="list-style-type: none">•etkileşim gösteren ilaçların (ör., verapamil) eş zamanlı kullanımı•yüksek kanama riski (HAS-BLED puanı ≥3)•orta düzeyde böbrek işlev bozukluğu (KrKl 30–49 mL/dk) <p>Apixaban reçete edildiğinde, düşük dozu: ≥80 yaş, <60 kg zayıf veya kreatininin ≥1.5 mg/dl ; en az ikisinin olması halinde</p>	IIa	B

HAS-BLED risk kriterleri	Skor
H (Hipertansiyon)	1
A (Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu)	1 veya 2
S (İnme)	1
B (Kanama)	1
L (INR değişkenliği)	1
E (Yaş >65)	1
D (ilaç veya alkol)	1 veya 2



Olgu-2

Hasta Bilgileri	
Cins	Kadın
Yaş	66
Kilo	72 kg
Kan basıncı	142/88 mmHg
Nabız	74
Kreatinin klirensi (CrCl)	49 mL/min

Hikaye
<ul style="list-style-type: none">• 3 yıldır hipertansiyon• 4 yıldır hiperkolesterolemi• Yeni tanı konmuş NVAF
İlaç <ul style="list-style-type: none">• ACE inh• Statin

CHA₂DS₂-VASc	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Aged ≥75 years	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1
Aged 65–74 years	1
Sex category (i.e. female gender)	1
Maximum score	9

3

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 (örnek, >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

▶ Yeni tanı konulmuş NVAF; CHA₂DS₂-VASc 3 ve HAS-BLED 3; orta derece renal yetersizlik (CrCl = 49 mL/min)

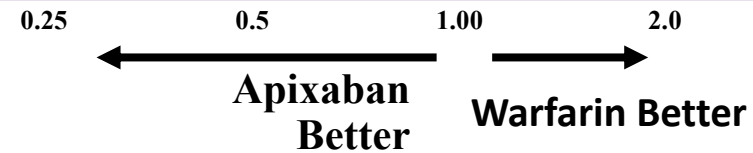
▶ **Bu hasta için hangi antitrombotik tedavi önerirsiniz?**

1. Antitrombotik tedaviye gerek yok
2. Aspirin + clopidogrel
3. Warfarin (INR 2.0–3.0)
4. Yeni OAK

	Apixaban	Warfarin	Hazard Ratio (95% CI)	p value for Interaction
	% / yr (No. of Events)			
Stroke / systemic embolism				0.705
eGFR >80 mL/min*	0.99 (70)	1.12 (79)		
eGFR >50-80 mL/min†	1.24 (87)	1.69 (116)		
eGFR ≤50 mL/min‡	2.11 (54)	2.67 (69)		
Major bleeding				0.030
eGFR >80 mL/min*	1.46 (96)	1.84 (119)		
eGFR >50-80 mL/min†	2.45 (157)	3.21 (199)		
eGFR ≤50 mL/min‡	3.21 (73)	6.44 (142)		

*n=7,518 (42%); †n=7,587 (42%); ‡n=3,017 (17%)

Cockcroft-Gault method displayed here; Results were consistent regardless of methods for GFR estimation



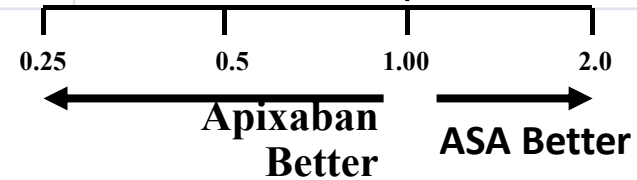
Apixaban is not recommended in patients with CrCl of < 15 mL/min or patients undergoing dialysis

Patients with serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 micromole/L) associated with age ≥80 years or body weight ≤60 kg should receive the lower dose of apixaban 2.5 mg twice-daily; as well as patients with exclusive criteria of renal impairment (CrCl 15–29 mL/min)²

Adapted from Hohnloser et al. Eur Heart J 2012;22:2821–2830.

Tüm eGFR düzeylerinde Apixaban warfarine göre daha etkili ve daha az kanama ile ilişkili

	Apixaban	ASA	Hazard Ratio (95% CI)	p value for interaction
	% / yr (No. of Events)			
Stroke / systemic embolism				0.10
eGFR ≥60 mL/min*	1.7 (34)	2.8 (60)		
eGFR 30–59 mL/min†	1.8 (17)	5.6 (51)		
Major bleeding				0.82
eGFR ≥60 mL/min	0.9 (19)	0.8 (18)		
eGFR 30–59 mL/min†	2.5 (24)	2.2 (20)		



* $n=3828$, † $n=1697$

ASA = acetylsalicylic acid

eGFRs are in mL/min per 1.73 m^2

Adapted from Eikelboom et al. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21:429–35.

Olgu-2

Hasta Bilgileri	
Cins	Kadın
Yaş	66
Kilo	72 kg
Kan basıncı	142/88 mmHg
Nabız	74
Kreatinin klirensi (CrCl)	49 mL/min

Hikaye
<ul style="list-style-type: none">• 3 yıldır hipertansiyon• 4 yıldır hiperkolesterolemi• Yeni tanı konmuş NVAF
İlaç <ul style="list-style-type: none">• ACE inh• Statin• OAK (INR 2-3; TTR>%70) veya Apixaban 5 mg bid

Olgu-3

Hasta Bilgileri	
Cins	Kadın
Yaş	63
Kilo	71 kg
Kan basıncı	118/78 mmHg
Kalp hızı	100
Renal fonksiyon	normal

Hikaye

- Hafif konjestif kalp yetersizliği- LVSD
- 1 yıl önce üst GIS kanama, (gastroskaopide eroziv gastrit), Gastroözafagial reflux hastalığı (GERD)

İlaç

- Furosemide
- Losartan
- Pantoprazole

Prezentasyon

- 1 aydır çarpıntı şikayeti var, son vizitten sonra >48 saatten devam ediyor
- EKG de AF ritmi; valvular hastalık yok
→ **Newly diagnosed NVAF**

CHA₂DS₂-VASc	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Aged ≥75 years	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1
Aged 65–74 years	1
Sex category (i.e. female gender)	1
Maximum score	9

2

OAK kullanımında: problem ?

Gastroesophageal reflux hastalığı

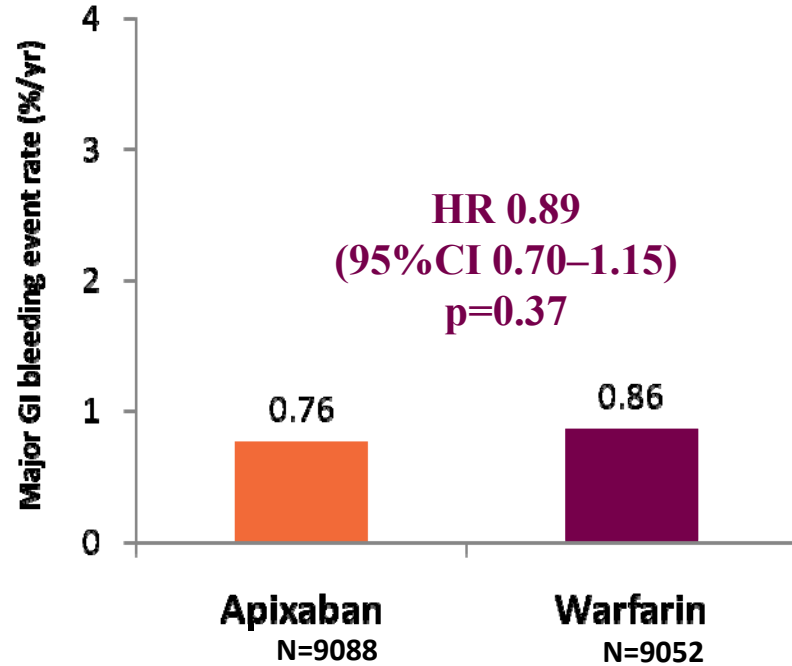
GIS kanama öyküsü

- GI kanama ve dispepsiye neden olabilir
- Standard tedaviye “proton pump inhibitors” eklenmeli

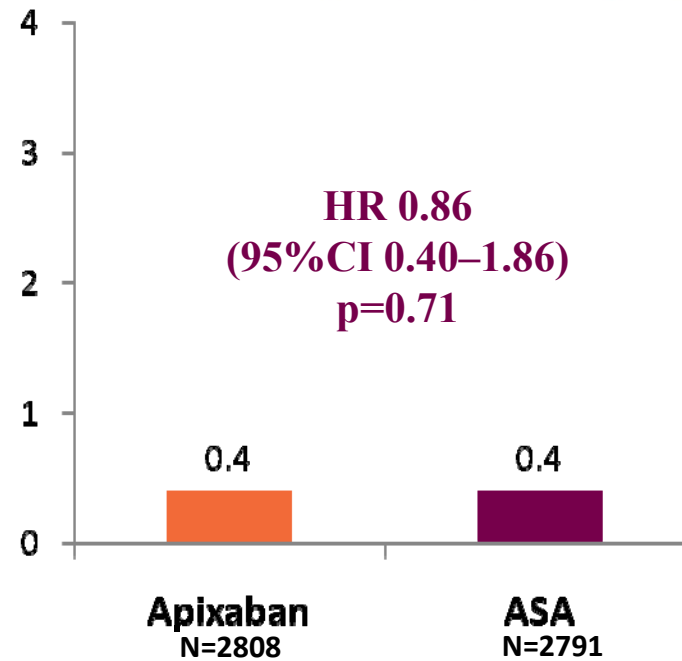
Yeni OAK'ların warfarin ile kıyaslanması: **RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE**

Yeni oral antikoagülanlar: Faz 3 klinik çalışma sonuçlarının özeti ¹				
Varfarine kıyasla	Dabigatran 150 mg (2x1)	Dabigatran 110 mg (2x1)	Rivaroksaban	Apiksaban
İnme açısından non-inferiorite	✓	✓	✓	✓
İnme/SE primer sonlanım noktasında üstünlük	✓			✓
Hemorajik inmede azalma	✓	✓	✓	✓
İskemik inmede azalma	✓			
Mortalitede azalma	(✓)			✓
Kardiyovasküler mortalitede azalma	✓			
Majör kanamada azalma		✓		✓
Majör ve minör kanamalarda azalma	✓	✓		✓
Gastrointestinal majör kanamalarda artış	✓		✓	
Miyokard infarktüsünde artış	?	?		
Daha az tedaviyi bırakma				✓

Connolly et al NEJM 2009; Patel et al NEJM 2011; Granger et al NEJM 2011; Giugliano et al NEJM 2013



Adapted from Granger et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992



Adapted from Connolly et al. *N Engl J Med.* 2011;364:806–817

ASA, acetylsalicylic acid

Apixaban ile major GI kanama

Olgu-3

Hasta Bilgileri	
Cins	Kadın
Yaş	63
Kilo	71 kg
Kan basıncı	118/78 mmHg
Kalp hızı	100
Renal fonksiyon	normal

Medikal Hikaye
<ul style="list-style-type: none">• Yeni tanı NVAF• CHA₂DS₂-VASc = 2• Gastroesophageal reflux hastalığı (GERD)
<ul style="list-style-type: none">• OAK (INR 2-3; TTR>%70) veya• Apixaban 5 mg bid• Hastaya TEE sonrası CV

AF'de yeni tedavi amaçları

**Remodelling'i
Önleme**

Upstream tedaviler

**Kardiyovasküler
morbidite &
mortalite'nin
önlenmesi**

İlaç-Kateter ablasyon

**Tromboemboli'nin
önlenmesi**

Yeni antikoagülan veya
Antiplatelet'ler

Hız kontrolü

Yeni ilaçlar?

Ritm kontrolü

Yeni anti-aritmik ilaçlar

**F
A
R
M
A
K
O
L
O
J
İ
K

A
F
T
E
D
A
V
S
İ**

Paroksizmal – Persistan AF tedavi

RİTİM KONTROLÜ

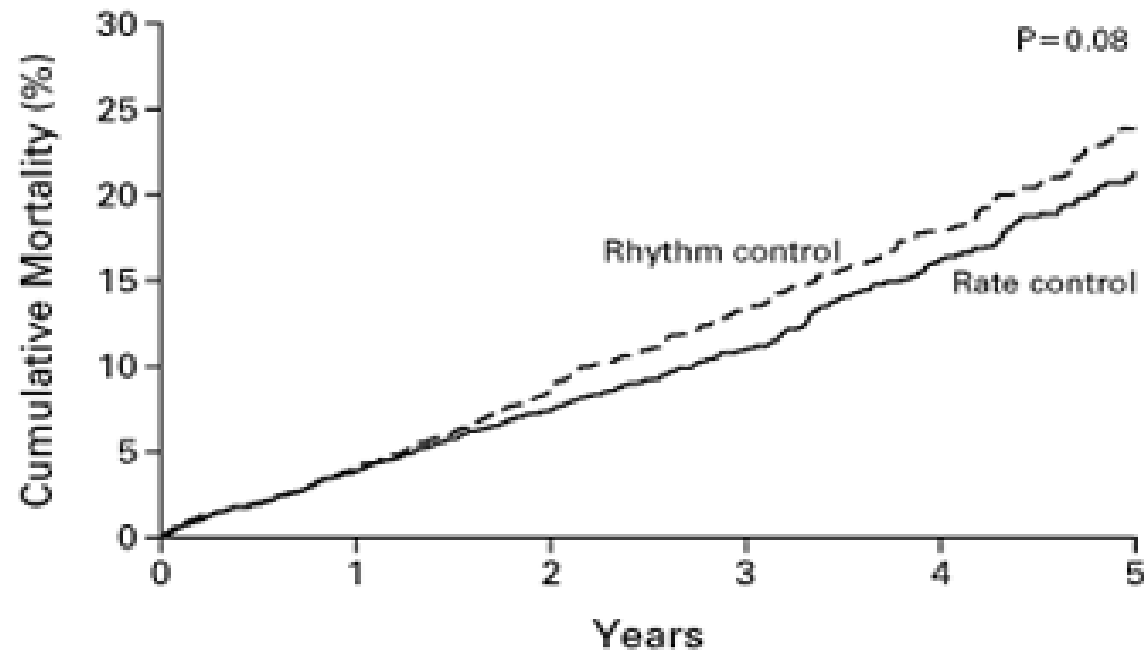
- Semptomların azalması
- Hayat kalitesinin düzelmesi
- Ventrikül ve atriyum fonksiyonunun korunması
- Antikoagülan ihtiyacının azalması
- Muhtemel prognoz faydası

HIZ KONTROLÜ

- Antiaritmik ilaçların toksisitesinden kaçınılması
- Sık CV'dan kaçınılması
- Hospitalizasyonun azalması

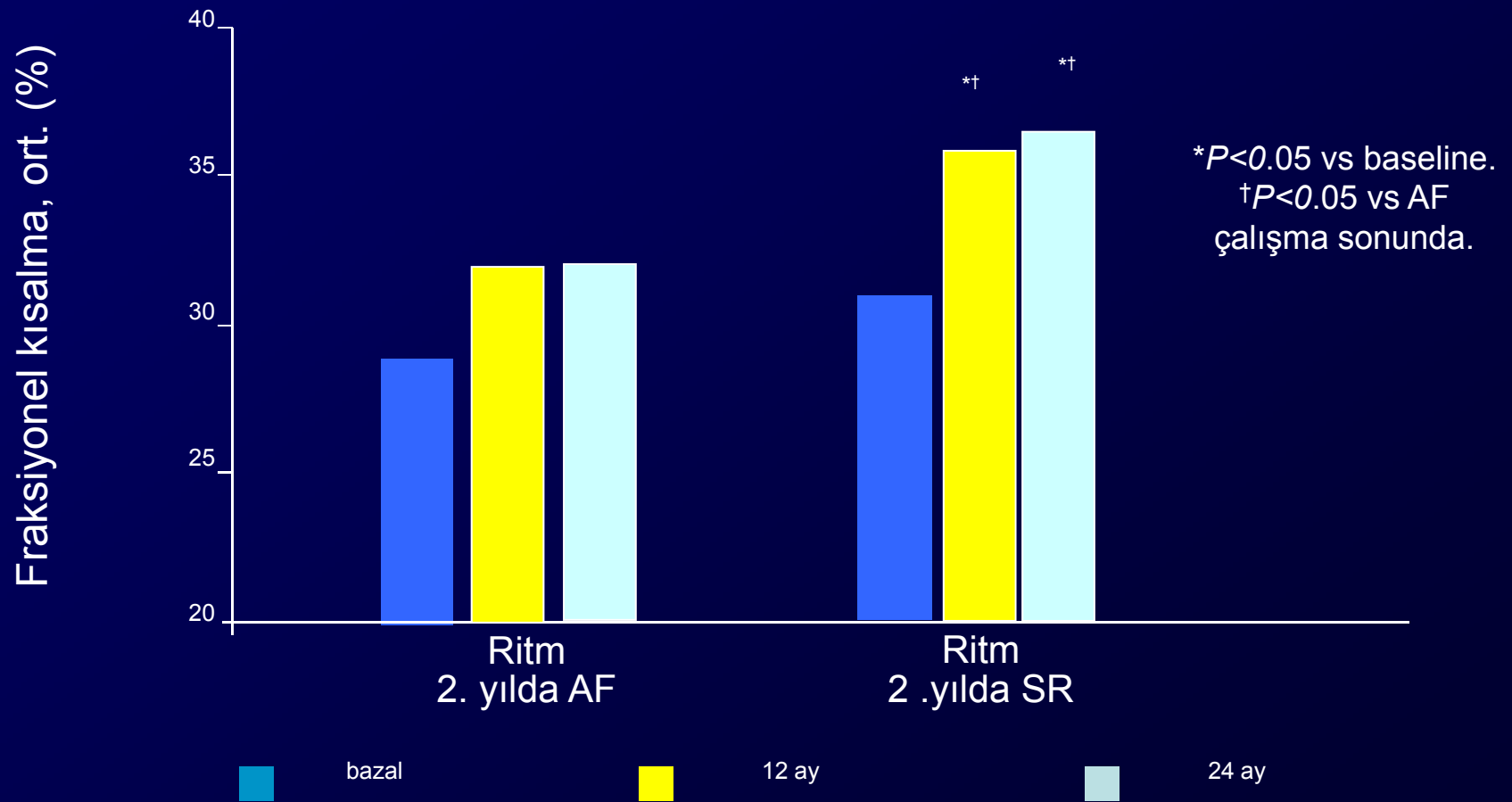
AFFIRM Çalışması

(N Engl J Med 2002;347:1825-33)



No. of DEATHS	number (percent)					
Rhythm control	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)
Rate control	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	275 (16)	306 (21)

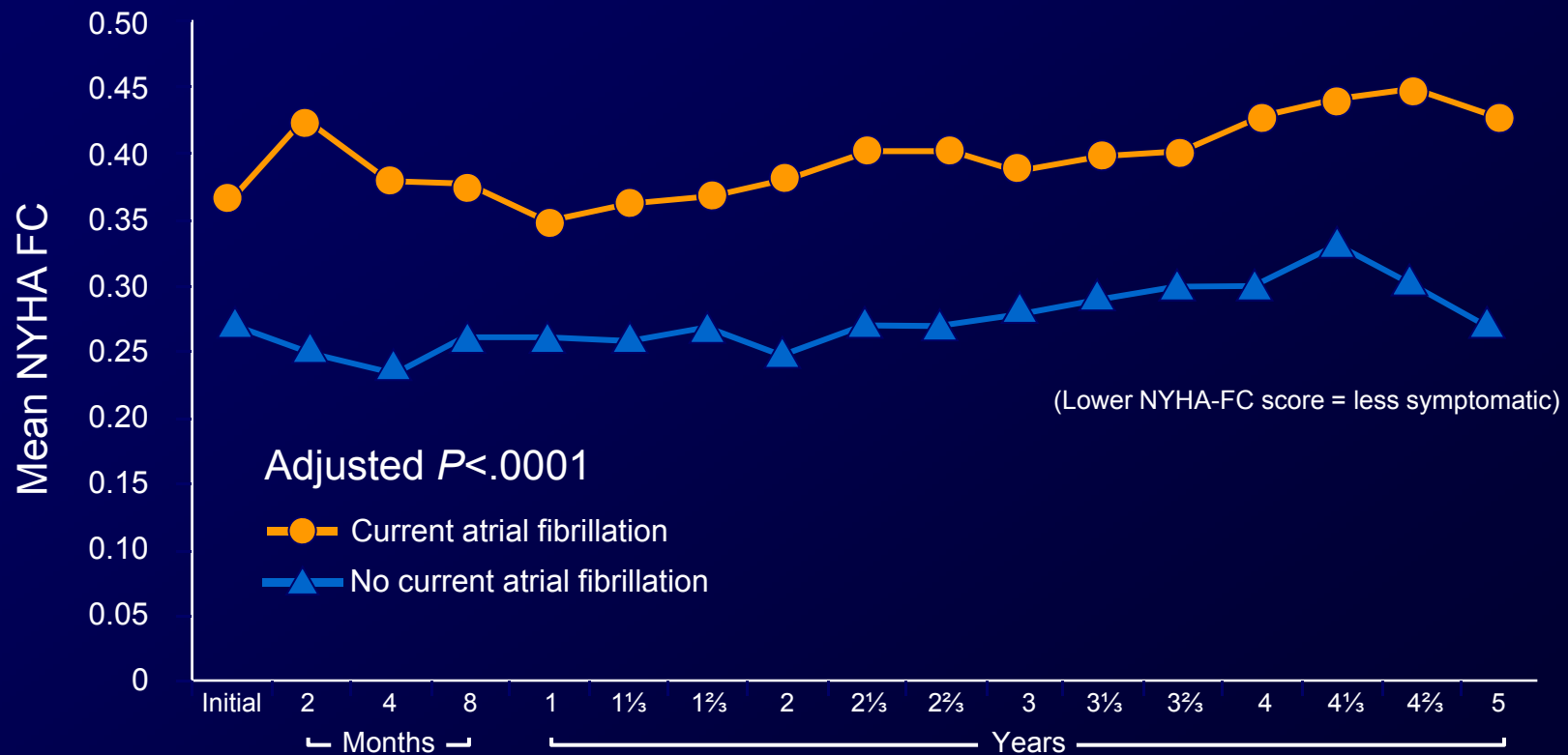
RACE: Uzun süreli sinus ritmi kalp fonksiyonlarını düzeltir..



Uzun süreli sinus ritmi sağlanması fonksiyonel kapasiteyi düzeltir

AFFIRM

(NYHA-FC)



Olgu-4

- K.M, 74 y erkek
- Hipertansif ve tip II DM mevcut. ACE inh. ve Metformin kullanıyor. 1 hafta önce preop konsültasyon esnasında AF saptanıyor.
- Kreatinin, KC fonksiyonları ve TSH normal. Fizik muayenesi normal
- EKO da EF: % 64, LA 48 mm
- Uygun tedavi yaklaşımı ne olmalı ?

- A. Heparin altında TEE yapılmalı trombüs yoksa CV ile sinüs ritmi sağlanmalı sonrasında OAK ve antiaritmik tedavi
- B. 1 ay OAK sonrasında CV takiben amiodarone
- C. Betabloker yeterli olmazsa Digoksin eklenerek istirahat kalp hızı 90/dk, orta derece eforlarda 110/dk olacak hız kontrolü
- D. Verapamil ile istirahat kalp hızı 110/dk olacak şekilde gevşek hız kontrolü+OAK
- E. Diltiazem ile gevşek hız kontrolü + ASA

AF'da hız ve ritim kontrolü kararı

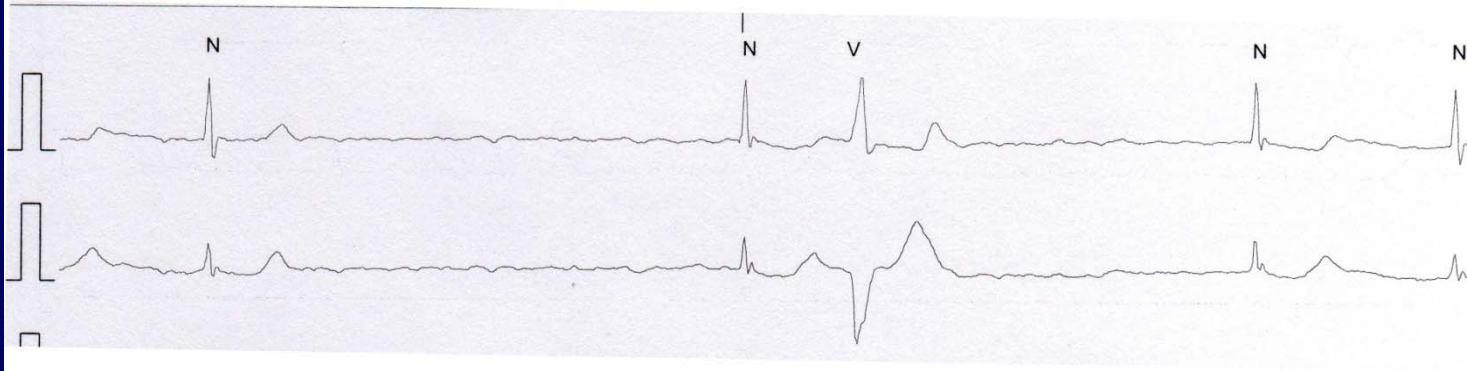
Öneriler	Endikasyon sınıfı	Endikasyon seviyesi
<i>Minor semptomları olan veya asemptomatik (EHRA I) yaşlı hastalarda hız kontrolü ilk yaklaşım olmalı</i>	I	A
Ritim kontrolü yaklaşımda –nüksler- sırasında ventrikül hızını yeterli kontrolünü sağlayabilmek için hız kontrolüne devam edilmeli	I	A
<i>Uygun hız kontrolüne rağmen semptomatik kalan hastalarda (EHRA_≥2) ritm kontrolü yapılmalı</i>	I	B
AF'na bağlı kalp yetersizliği varsa semptomların düzeltilmesi için ritm kontrolü düşünülmeli	IIa	B
Kateter ablasyon tedavisine aday olabilecek genç semptomatik hastalarda ritm kontrolü ilk yaklaşım olmalı	IIa	C
AF'nu tetikleyen substratın (iskemi, hipertiroidi vs) düzeltildiği hastalarda ritm kontrolü düşünülmeli	IIa	C

AF'da Kronik Hız Kontrolüne İlişkin Öneriler	Endikasyon sınıfı	Endikasyon seviyesi
Paroksizmal, persistan ve permanent AF de ilaçlarla hız kontrolü yapılmalı; tedavi kişiselleştirilmeli, bradikardiden kaçınılmalı	I	B
Aktivite sırasında semptomatik olanlarda yeterli hız kontrolü egzersiz testi ile belirlenmeli	I	C
Preeksitasyonu ve AF hikayesi olan hastalarda hız kontrolü için propafenon veya amiodaron kullanılmalı	I	C
Tedaviye istirahat kalp hızı <110/dk olacak şekilde gevşek hız kontrolü protokolü ile başlanmalı	IIa	B
Gevşek hız kontrolünde semptomlar sebat ediyor ve taşikardiyo-miyopati oluşuyorsa istirahat kalp hızı <80/dk ve orta egzersizde <110/dk hız kontrolü yapılmalı ve Holteri ile denetlenmeli	IIa	B
Non-permanent AF'de NYHA III/IV kalp yetersizliği hastaları dışında dronedaron ile hız kontrolü yapılabilir	IIa	B
Digoksin kalp yetersizliği ve LV disfonksiyonu olan ve sedanter yaşayan hastalarda endikedir	IIa	C
Diğer tedaviler başarısız veya kontrendike ise PO amiodaron ile hız kontrolü yapılabilir	IIb	C
Paroksizmal AF de digoksin hız kontrolü için tek başına kullanılmamalı	III	B

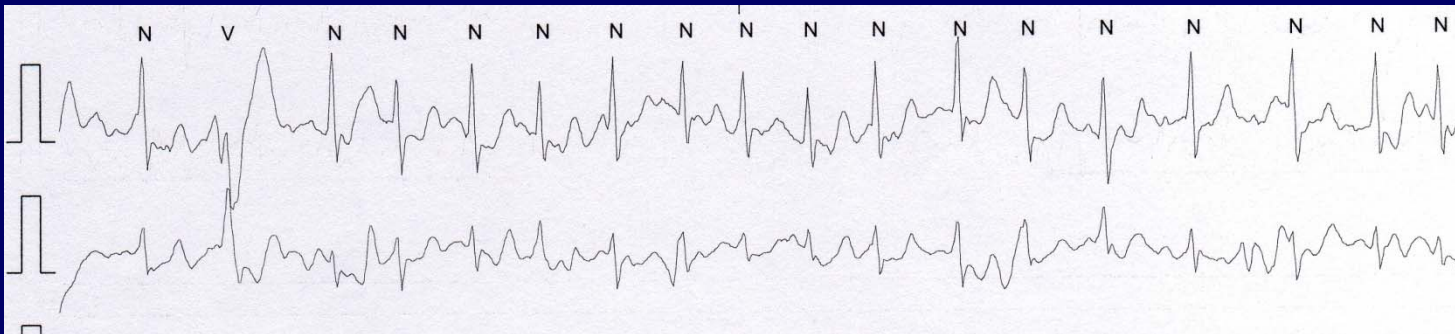
62 yaş, erkek
KKH
Permanent AF
Düşük doz BB

Atrial Fibrilasyon Hız Kontrolü

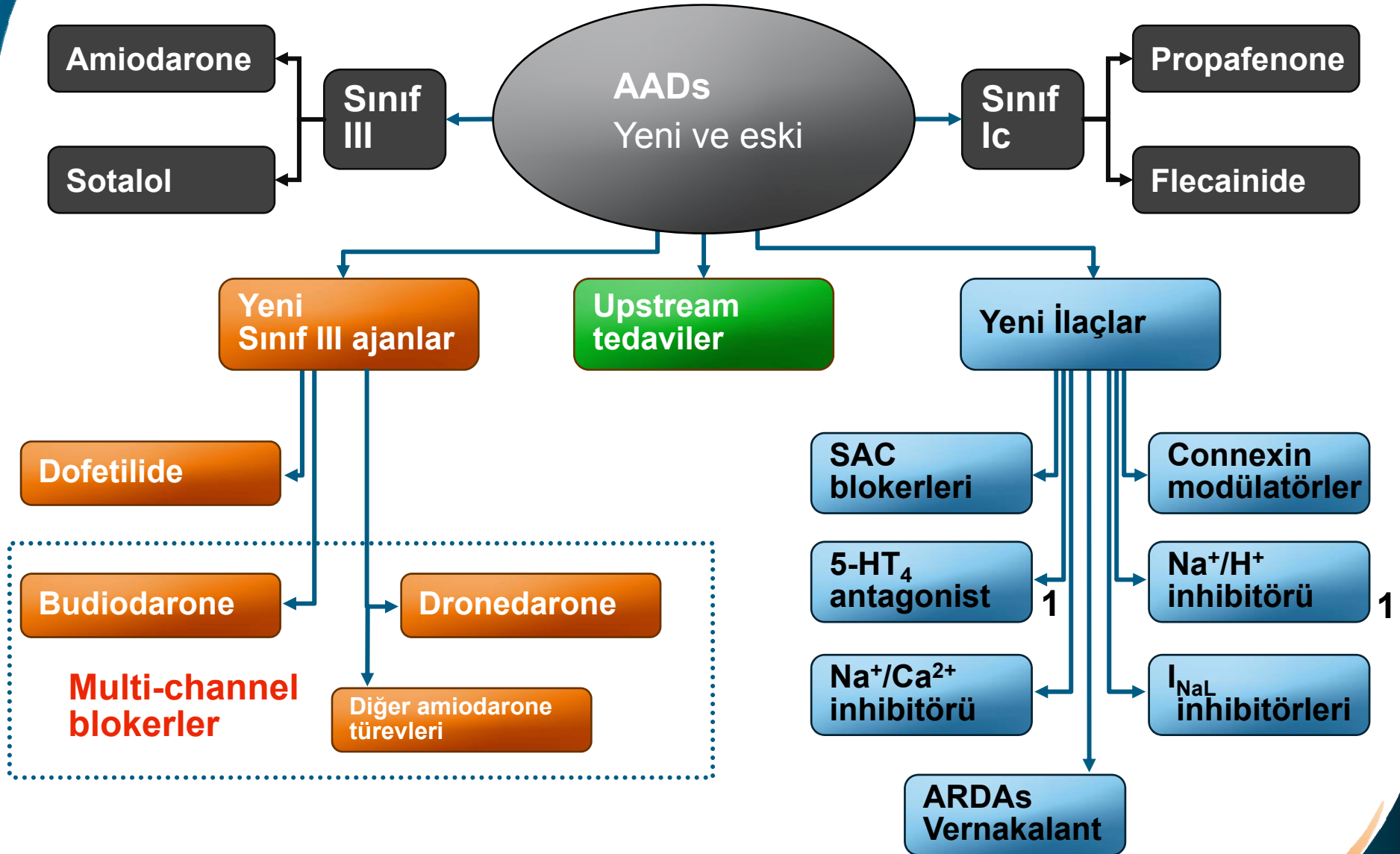
Pause: 2830 ms



V. hızı: 181/dak



AF: anti-aritmik ilaçlar (AADs)



Atriyal Fibrilasyon

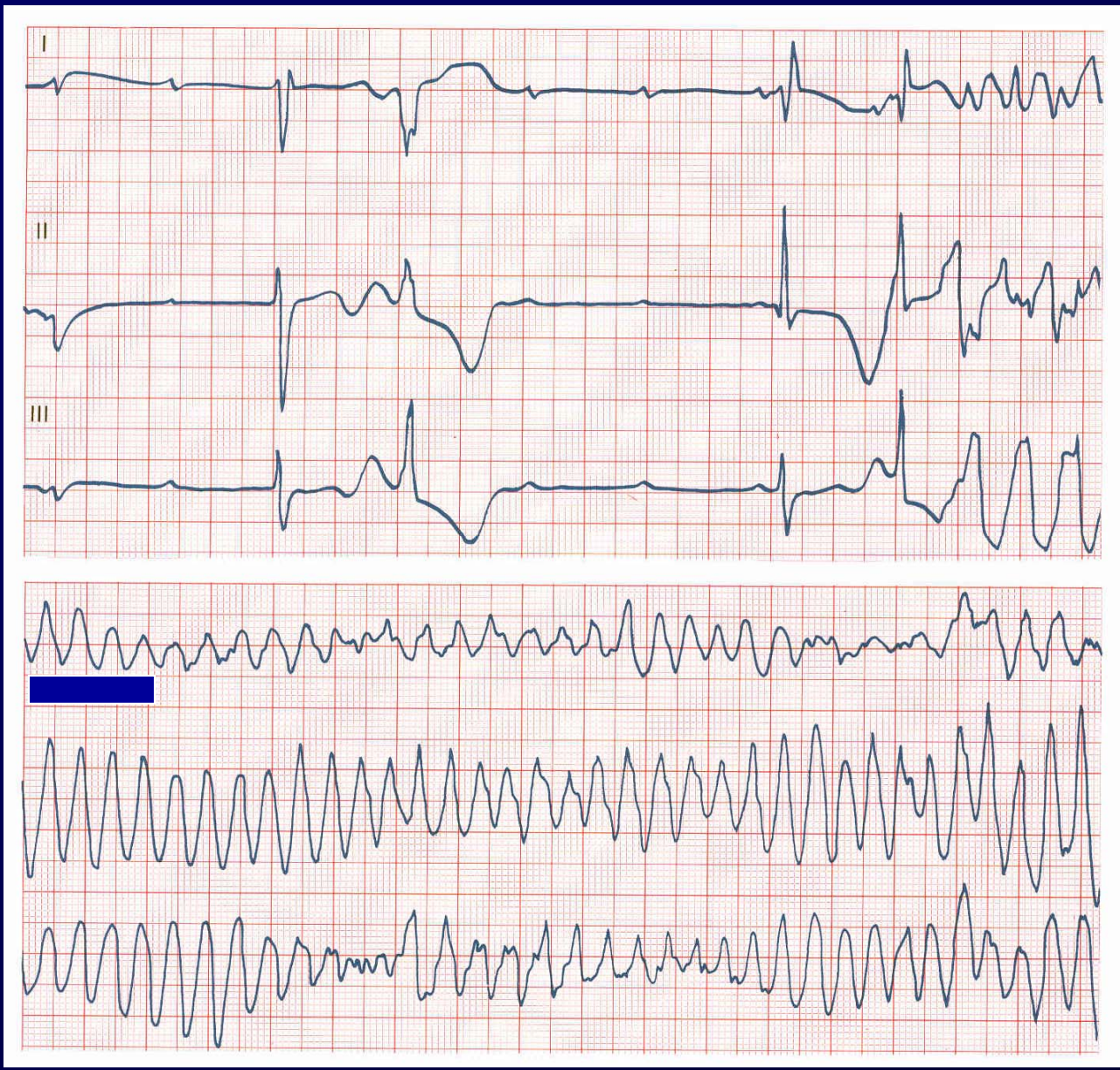
Anti-aritmik Tedavi

- Başarı şansı düşük
- Ciddi komplikasyonlar olabilir.
 - Proaritmi
 - Sol ventrikül disfonksiyonu
 - Organ toksisitesi
 - Diğer yan etkiler
- En etkin ilaç amiodaron'u alanlar 2 yıl içerisinde % 40-50 oranında yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmak zorunda kalıyor.

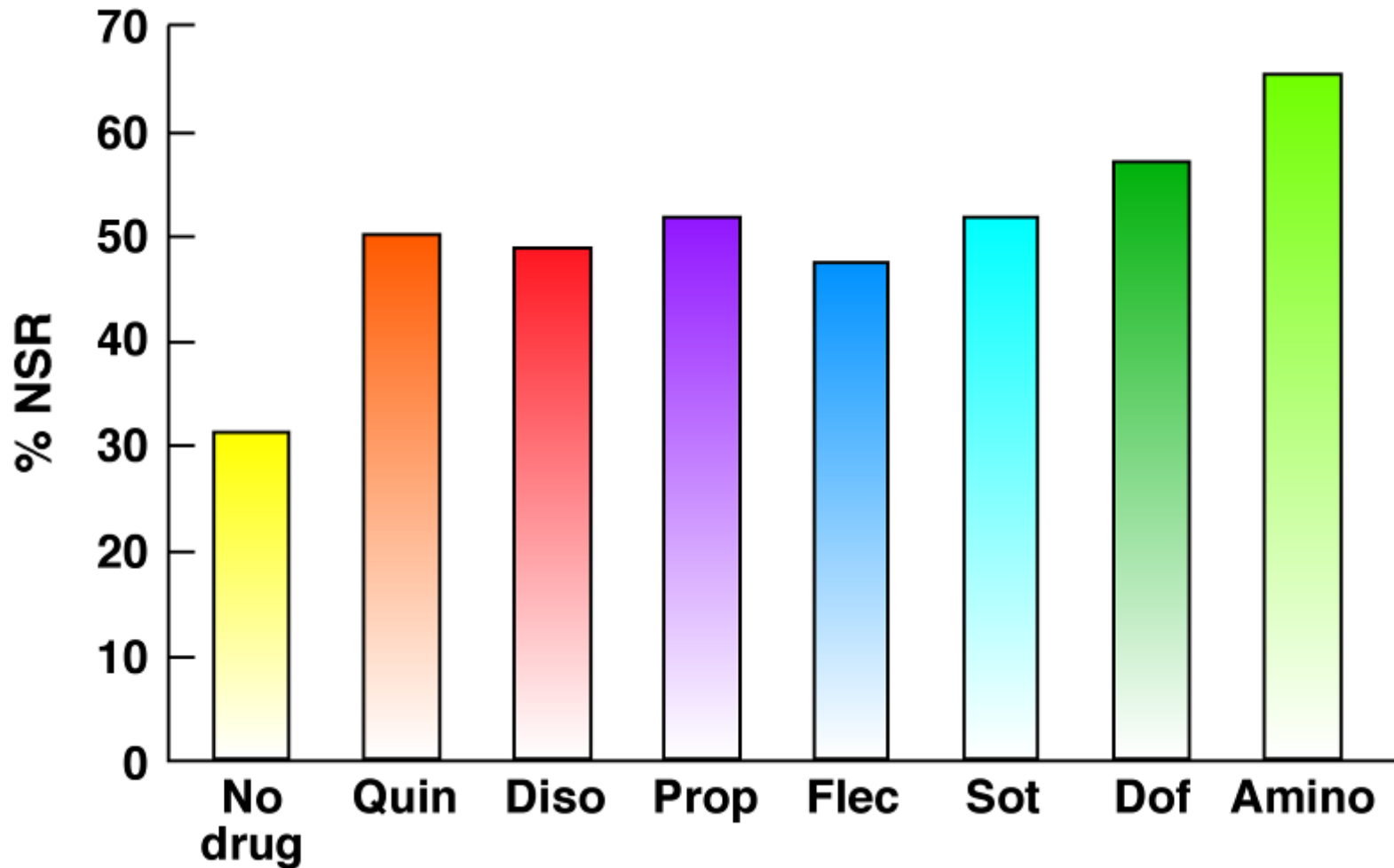
Antiarritmik İlaçlar

İlaç	Negatif İnotropik Etki	Proaritmi
Quinidine (Kinidin), IA	+/-	+++
Procainamide (Pronestyl), IA	+/-	++
Disopyramide (Norpace), IA	+++	++
Mexiletine (Meksitil), IB	+/-	+
Tocainide, IB	+/-	+
Encainide, IC	+	++++
Flecainide (Tombacor), IC	+++	++++
Propafenone (Rtymonorm), IC	++	+++
Sotalol (Darob), III	++	++
Amiodarone (Cordarone), III	+	+

Bradycardia-induced Torsade de Pointes



Sinüs ritmini ≥ 6 ay devam ettirme etkinliği



Anti-aritmik ilaç seçimi

- AHA-ACC 2013
- ESC: 2010
(Dofetilide hariç)

Yapısal Kalp Hast. Min./yok

Belirgin Yapısal Kalp Hast.

Remodelling'in önlenmesi:
ACE/ARB/Statin uygunsa BB

- Altta yatan durumun tedavisi
- Remodelling'in önlenmesi

Hipertansiyon

Kor. Kalp hast.

Kalp yetersizliği/SVD

SVH (-)

SVH (+)

Stabil I-II

FK: III-IV

- Dronedarone
- Flecainide
- Propafenone
- Sotalol

- Dronedarone

- Dronedarone
- Sotalol

- Dronedarone

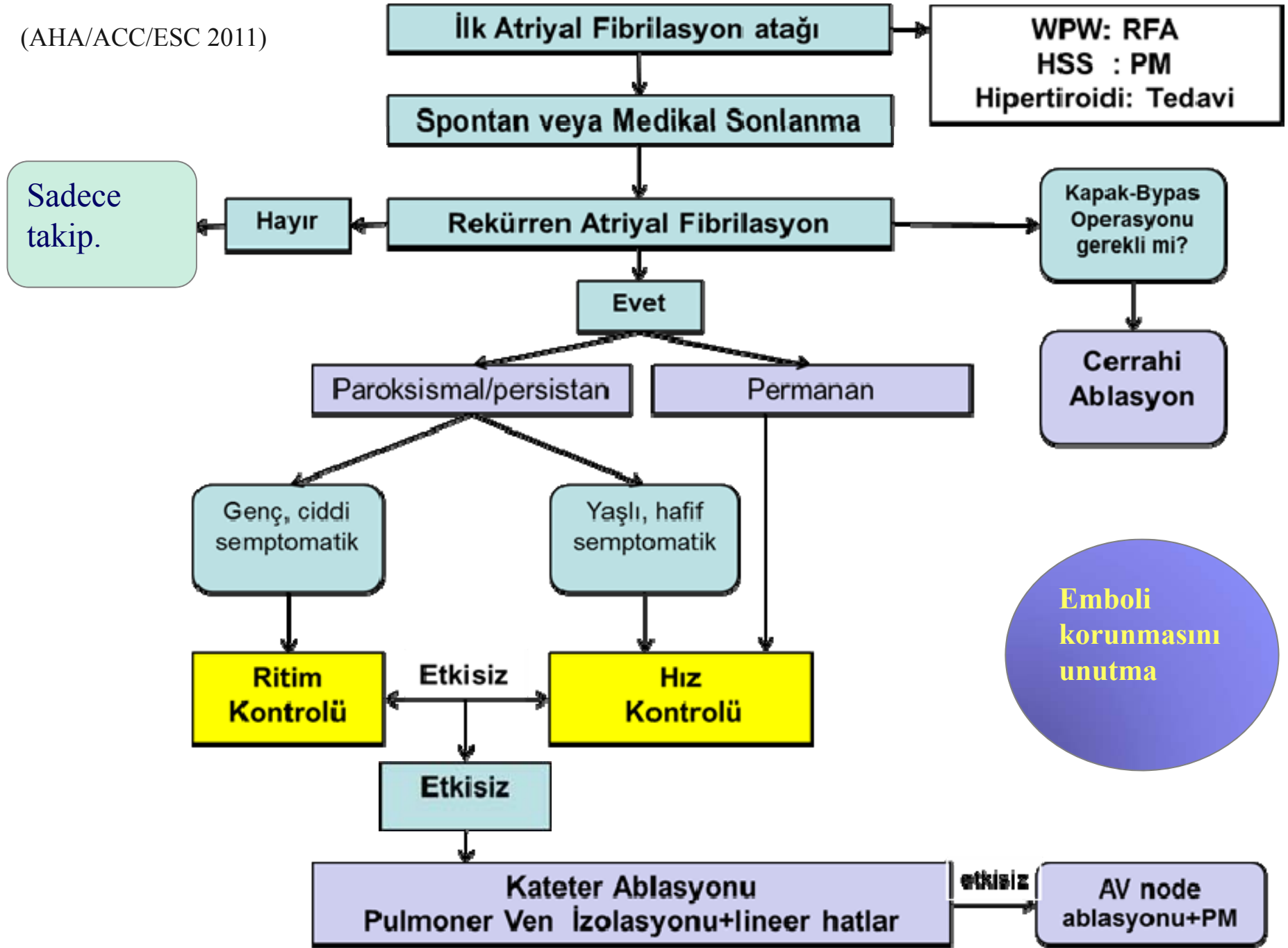
- Amiodarone
- Dofetilide

- Amiodarone
- Dofetilide

- Amiodarone
- Dofetilide

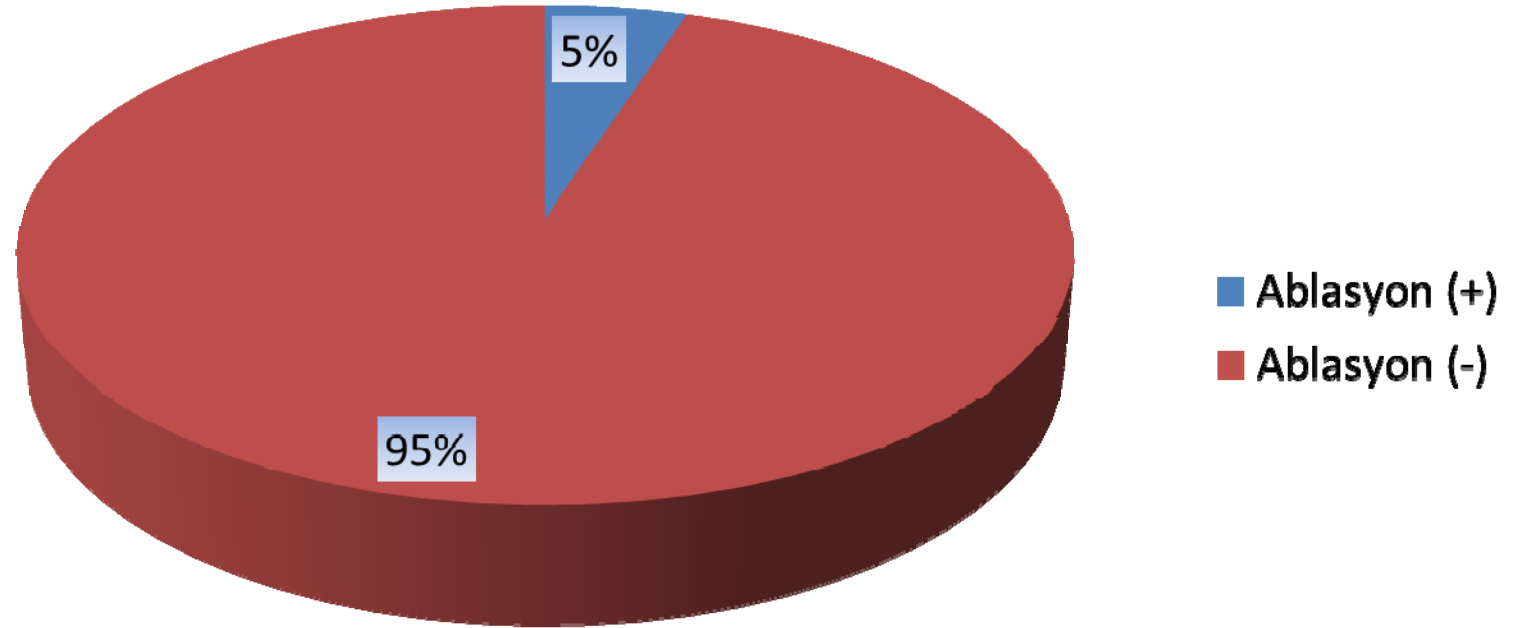
- Amiodarone
- Dofetilide

(AHA/ACC/ESC 2011)



Atriyal Fibrilasyon

ESC 2010 kılavuz sonrası; PREFER in AF
7 Avrupa ülkesi, 461 merkez, N: 7232 hasta
Yaş: 71.5±11,% 60 erkek; CH₂DS₂VASc skor: 3.4±1.8



Yaş: 71.5±11,% 60 erkek; CH₂DS₂VASc skor: 3.4±1.8

Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu (ACCF/AHA 2013)

(2006 ACCF/AHA/ESC ve 2011ACCF/AHA/HRS)

Sınıf I (Kanıt düzeyi A)

- Ciddi semptomatik paroksismal AF
- En az bir AA ilaç etkisiz
- Normal veya hafif geniş sol atriyum
- Normal veya hafif azalmış SV fonksiyonu
- Ciddi pulmoner hipertansiyon olmaması
- Deneyimli merkez (≥ 50 /yıl)

Sınıf IIa

- Semptomatik persistan AF

Sınıf IIb

- Ciddi sol atriyum dilatasyonu veya SV disfonksiyonu olan semptomatik paroksismal AF (Kanıt düzeyi A)

TEŞEKKÜRLER

KATETER ABLASYONU

Atriyal Fibrilasyonun Kateter Ablasyonu

- **Hız kontrolü**
 - AV düğüm modifikasyonu
 - AV düğüm ablasyonu+PM implantasyonu (CRT)
- **Ritm kontrolü-Küratif ablasyon**
 - Tetikleyici odakların ablasyonu
 - Pulmoner ven izolasyonu (Haissgaurre)+mitral isthmus+posterior line
 - Pulmoner ven «encircling» (C. Pappone)+mitral isthmus+posterior line
 - Antral ablasyon-vestibül ablasyonu (A. Natale)
 - AF'nin idamesini sağlayan odakların ablasyonu-Tüm PV'leri izole etmeden (F. Morady)
 - Kompleks parçalanmış atriyal elektrokardiyogramların ablasyonu
 - Atriyumun vagal denervasyonu (Coumel, Scherlag)
 - Kombine “tailored” yaklaşım

AV Node Ablasyon

- Medikal tedaviye dirençli semptomatik atriyal fibrilasyon
- Hasta seçimi
 - Kronik akciğer hastalığı
 - Diğer yüksek komorbiditeli durumlar
 - Küratif tedavinin etkisiz kaldığı semptomatik durumlar
 - İlaçlara intolerans olması
- CRT erken atriyal fibrilasyonlu hastalar

AV Node Ablasyonu+PM

Avantajları

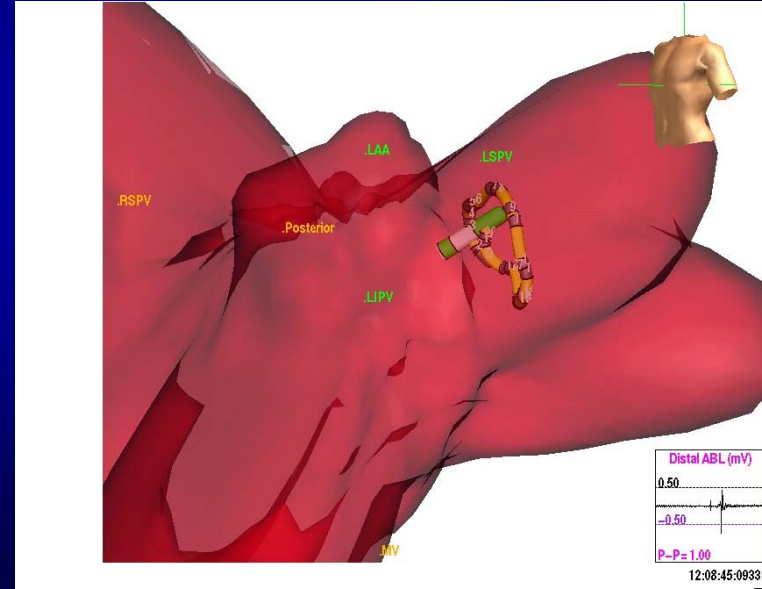
- Paroksizmal AF'li hastalarda semptomların kontrolü
- Kronik AF'li hastalarda düzenli ritmin değerleri
- Medikal tedaviye ihtiyaç kalmaz
- ICD'li hastalarda SVT/AF ya AF'ye ya da hıza bağlı uygunsuz şokların önlenmesi
- CRT'lı hastalarda uygun oranda «pacing» sağlanması

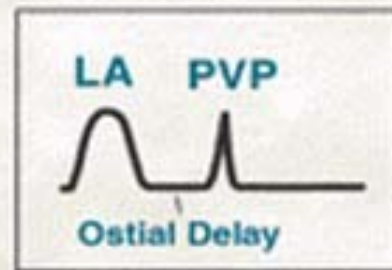
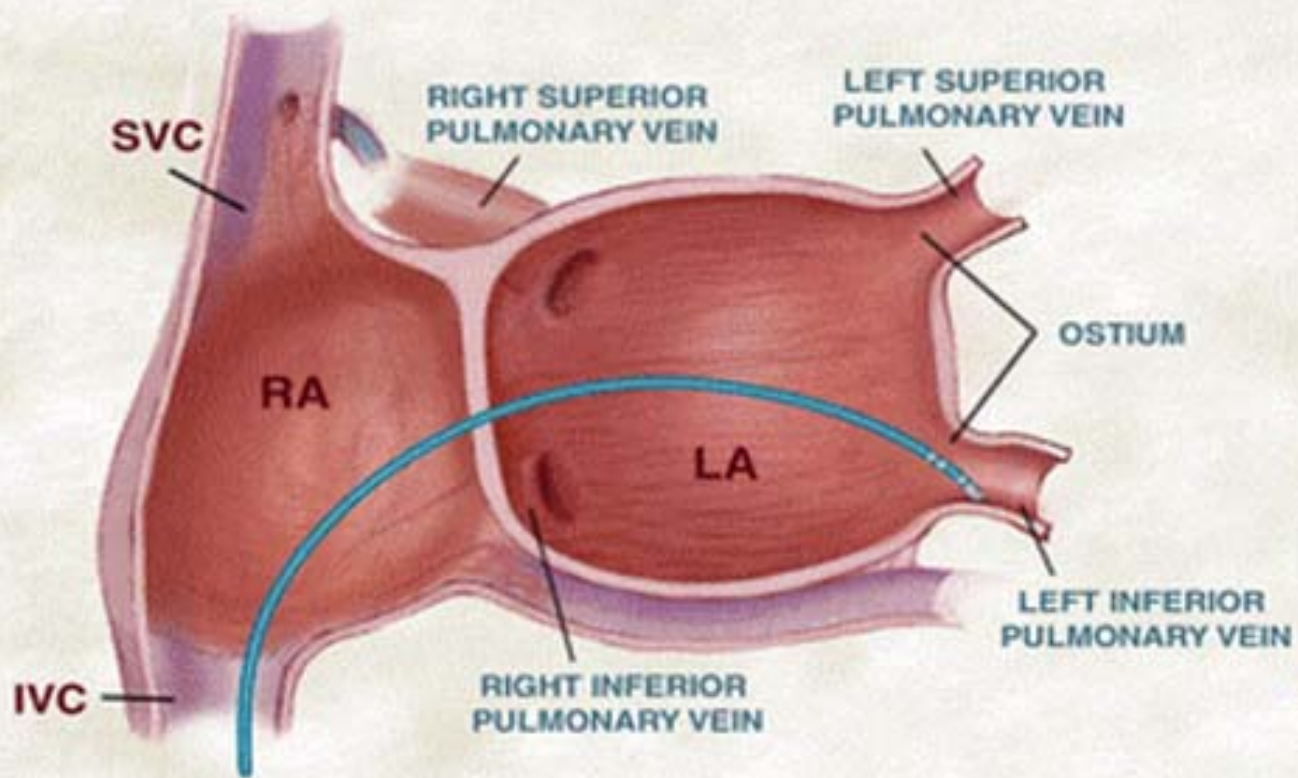
Dezavantajları

- Pace'e bağlı yaşam
 - Güvenlik ?
 - Battery depletion
 - Kronik pacing
- Küratif tedavi değil
 - Tüm semptomları ortadan kaldırmayabilir.
 - Antikoagülasyon gerekli

AF Kaynađı

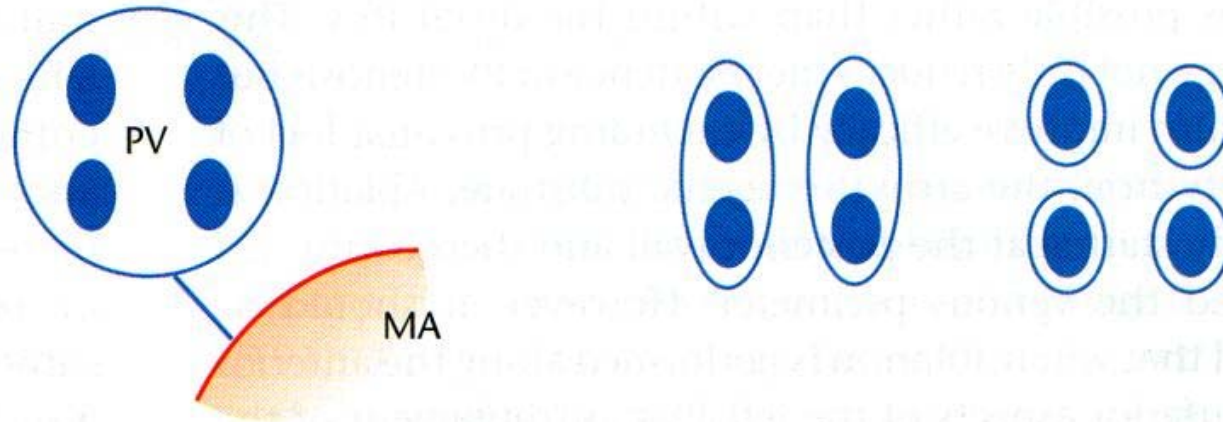
- Pulmoner ven % 90
- Pulmoner ven dışındaki odaklar % 10
 - Sađ atriyum
 - Koroner sinus
 - Vena kava superior
 - Vena kava inferior
 - Sol atriyum
 - Marshall veni



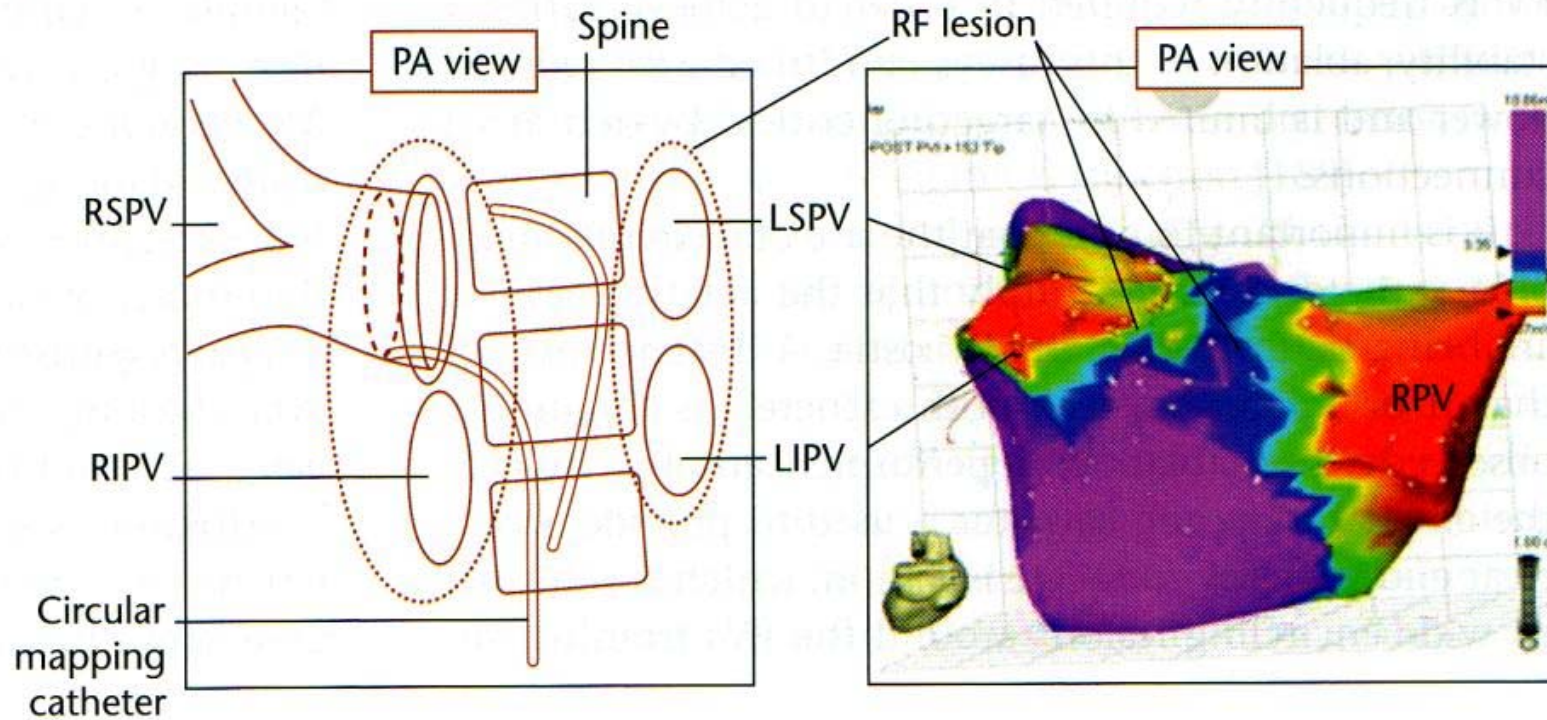


Pulmoner Ven İzolasyonu

A



B



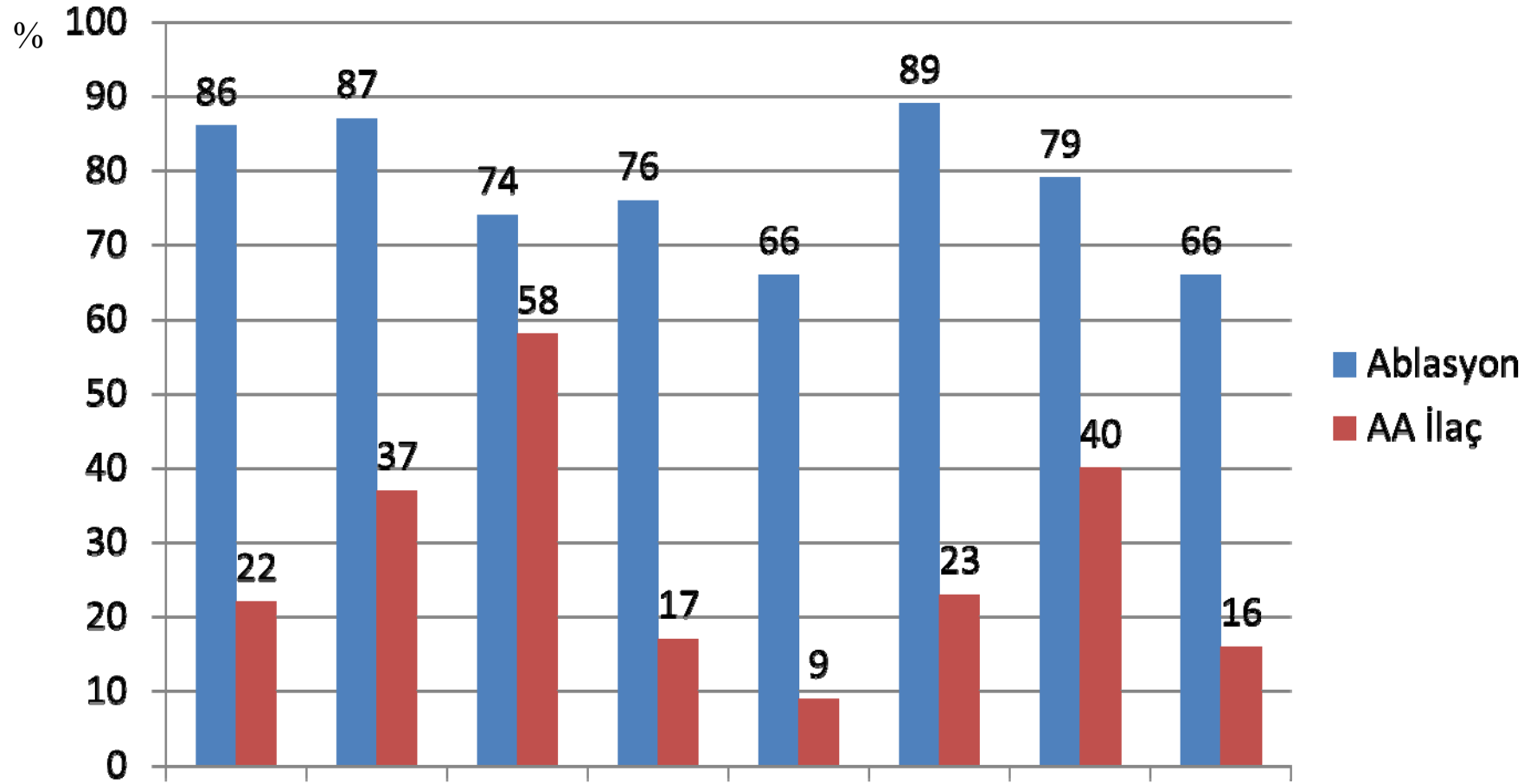
Atriyal Fibrilasyon

Ablasyon vs Medikal Tedavi

- Erken küratif tedavi avantajlı
- Ablasyonu erken dönemde yapmalı
 - «Remodelling»in önlenmesi
 - Başarı şansı fazla
 - Nüks ihtimali az
 - İşlem daha kolay
 - Komplikasyon ihtimali az

Ablasyon vs AA İlaç Etkinlik Karşılaştırılması

Randomize Çalışmalar



ACC 2011

Heart Fail Clin. 2013 Oct;9(4):515-32. doi: 10.1016/j.hfc.2013.07.006. Epub 2013 Aug 12.

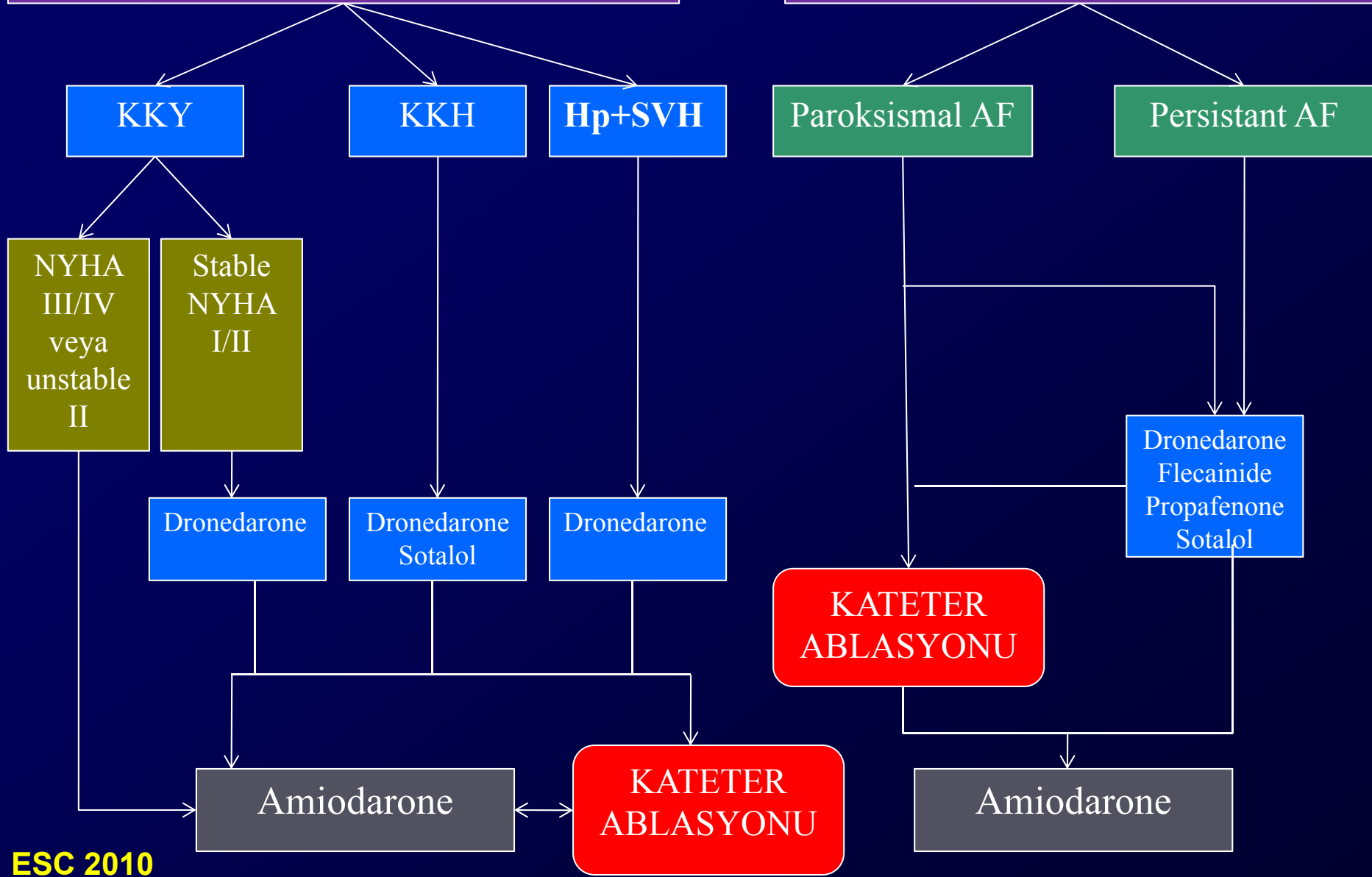
Catheter ablation of atrial fibrillation in heart failure.

Kirubakaran S, O'Neill MD.

- Atrial fibrilasyonda kateter ablasyonu ile sinus ritminin sağlanması sol ventrikül fonksiyonlarını belirgin olarak düzeltmektedir.
- Ancak bu vakalarda ablasyon daha zor, başarı şansı daha düşük ve nüks ihtimali daha yüksek (ACC/AHA 2013 indikasyon 2B)

Organik Kalp Hastalığı

Org. Kalp Hastalığı Minimal/yok



Organik Kalp Hastalığı

KKY

KKH

Hp+SVH

Dronedarone
buradan
kalktı....

Dronedarone
Sotalol

Dronedarone

Amiodarone

KATETER
ABLASYONU

Org. Kalp Hastalığı Minimal/yok

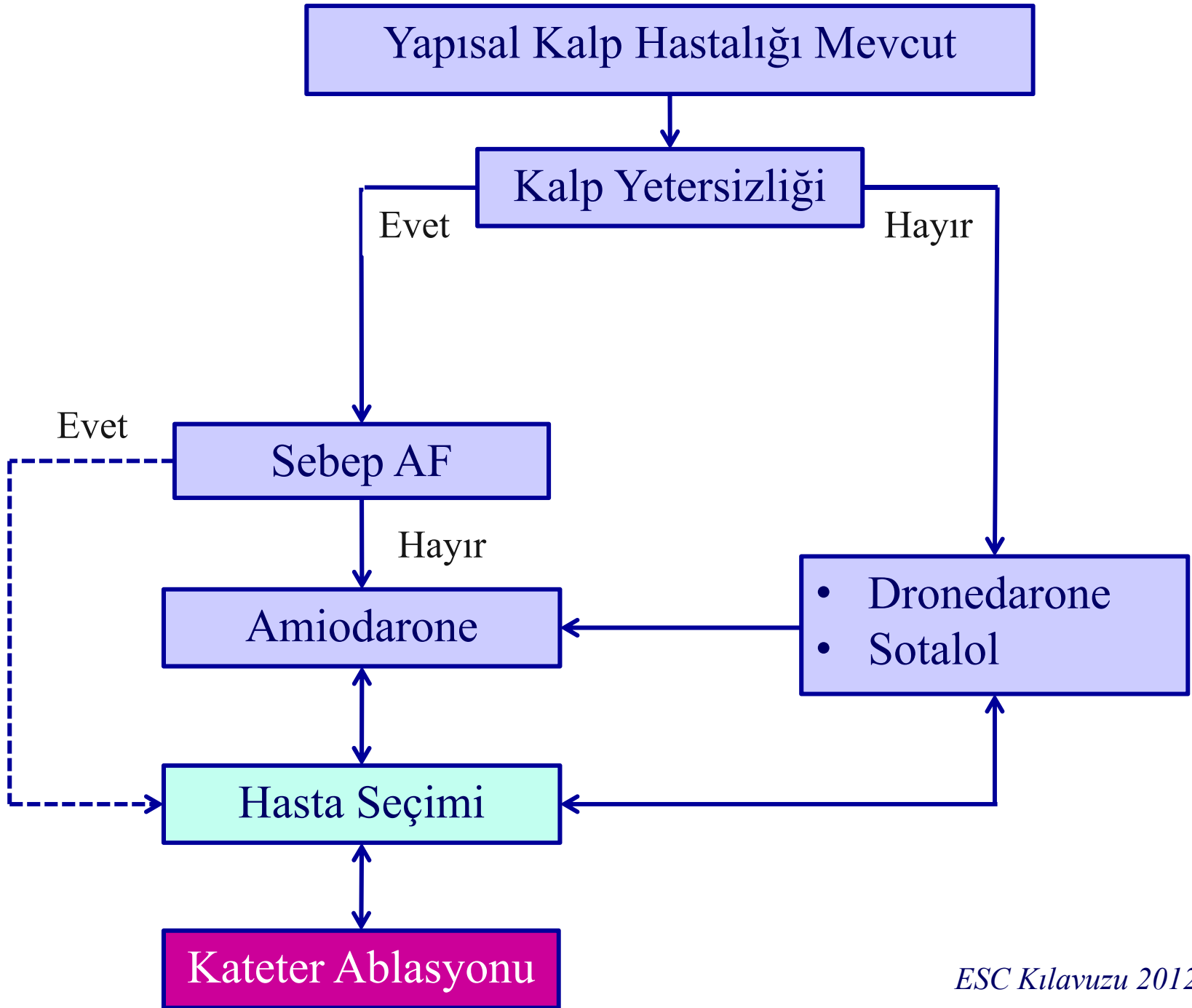
Paroksismal AF

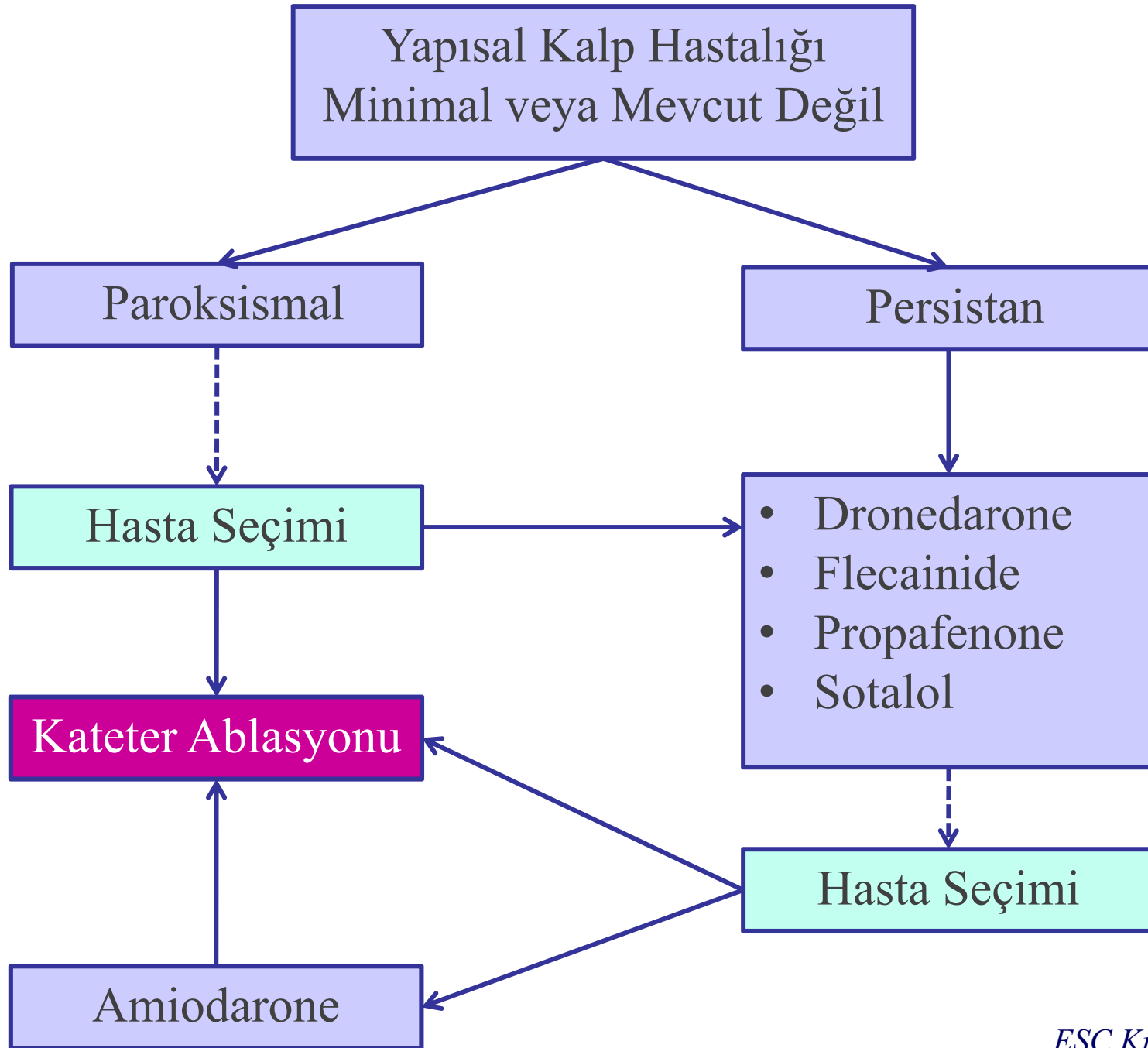
Persistant AF

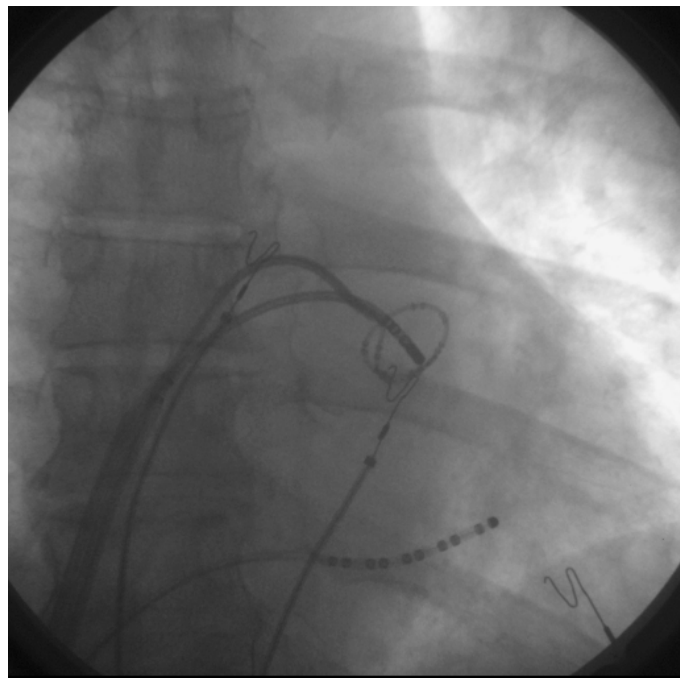
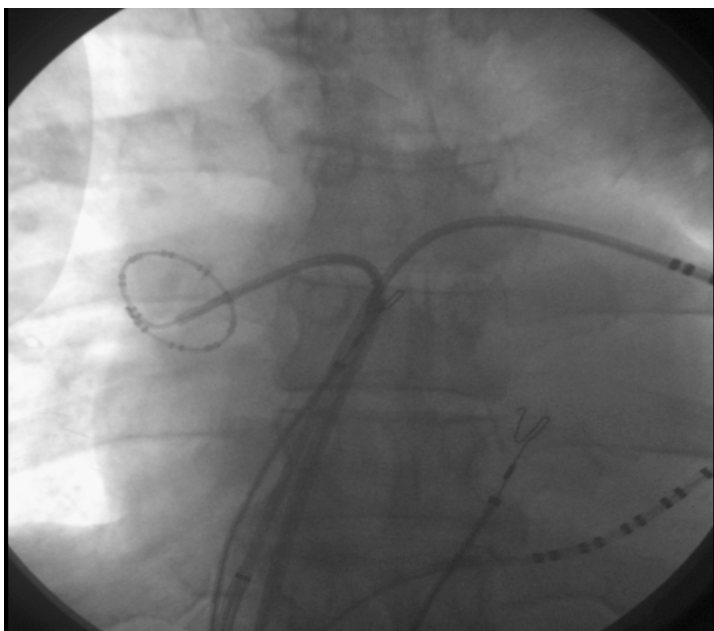
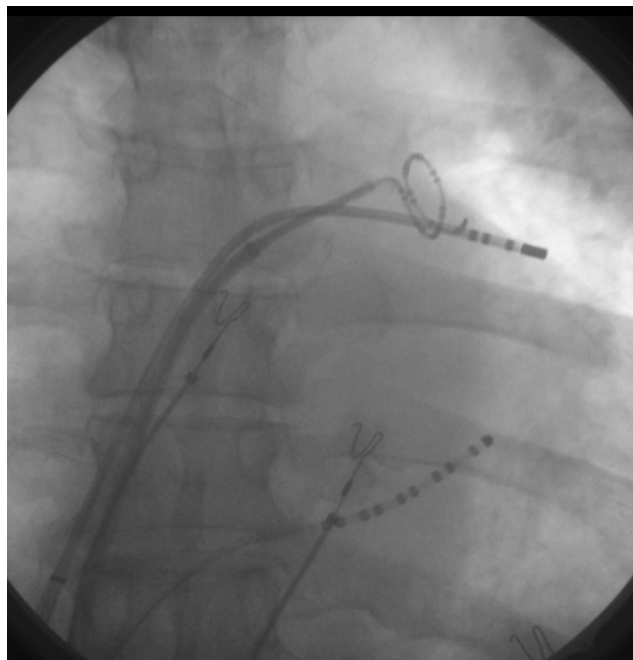
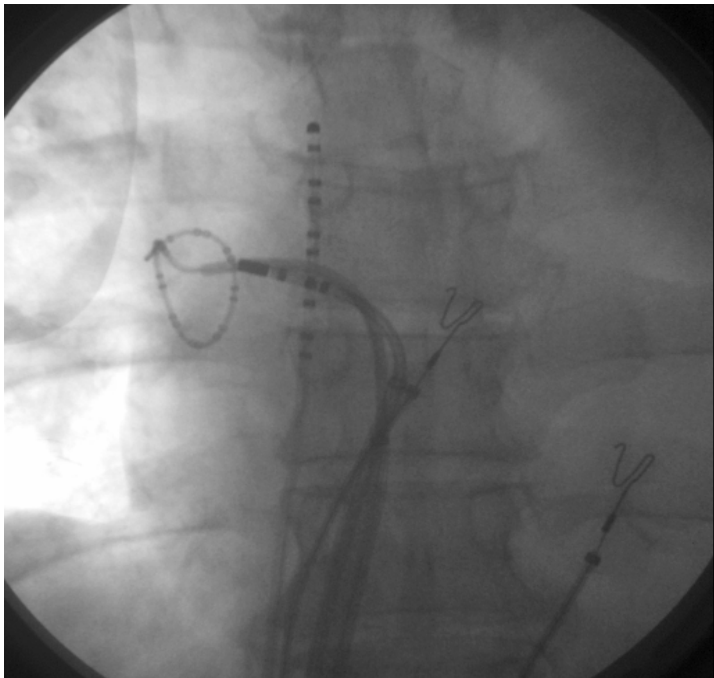
Dronedarone
Flecainide
Propafenone
Sotalol

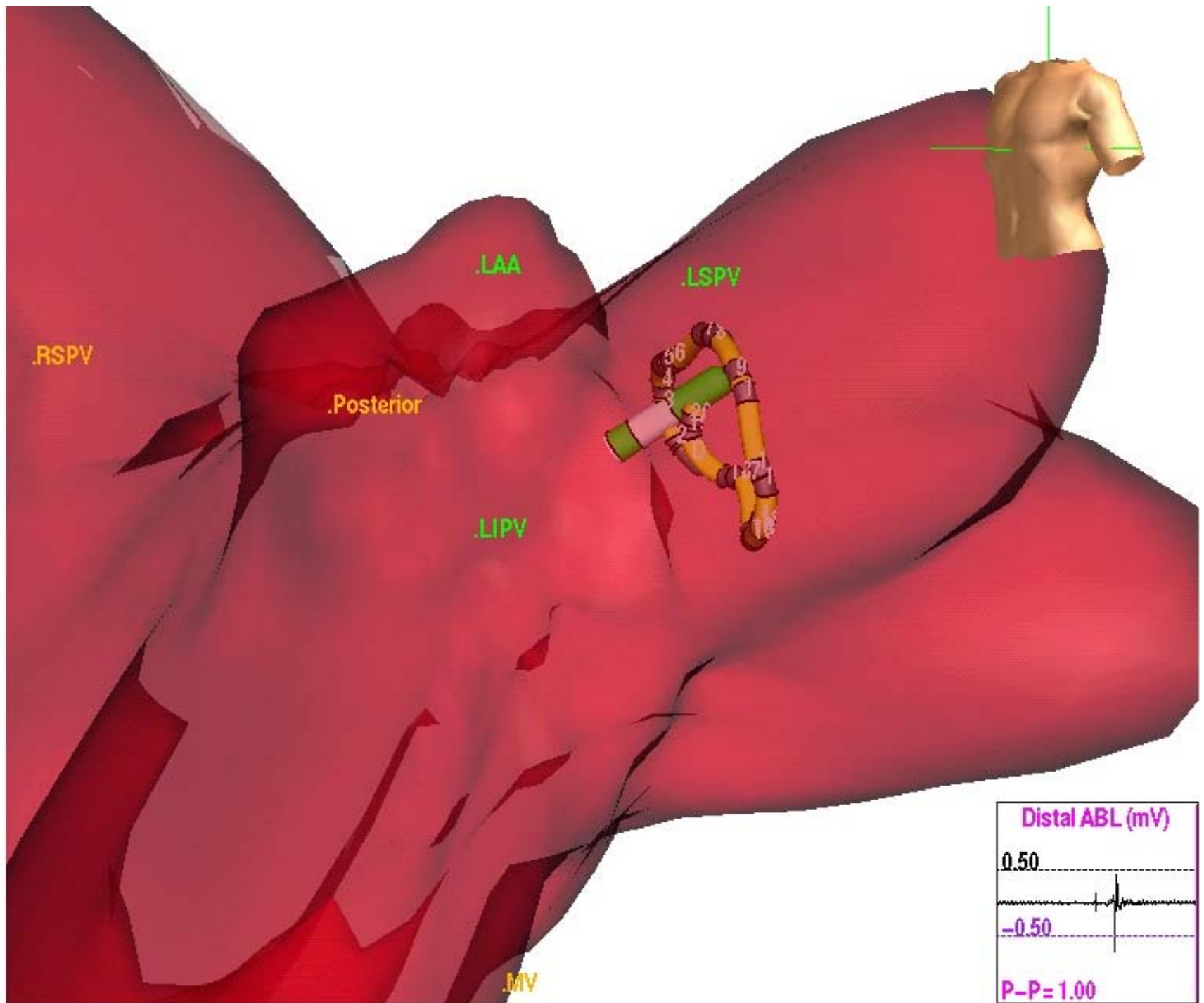
KATETER
ABLASYONU

Amiodarone

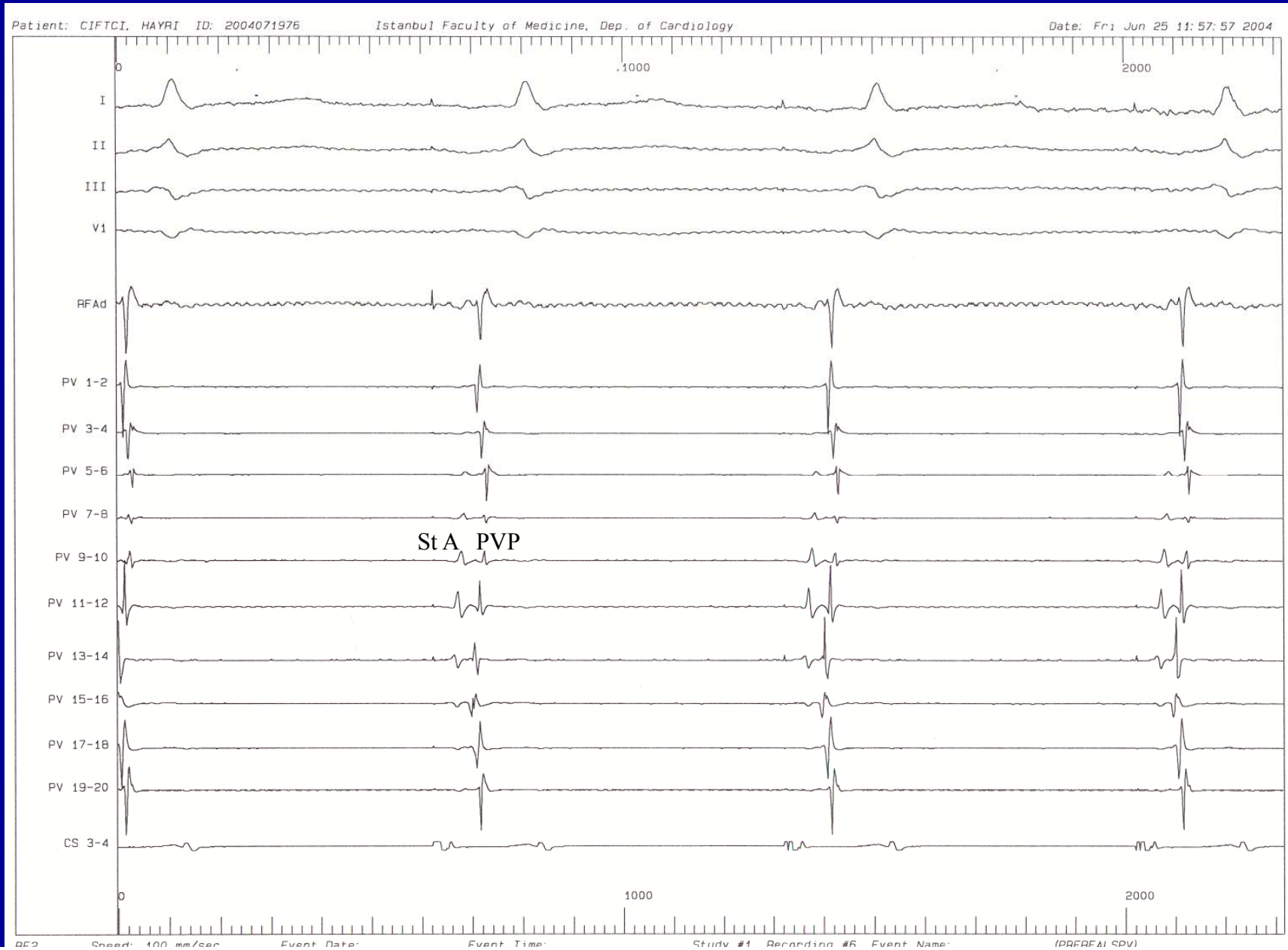




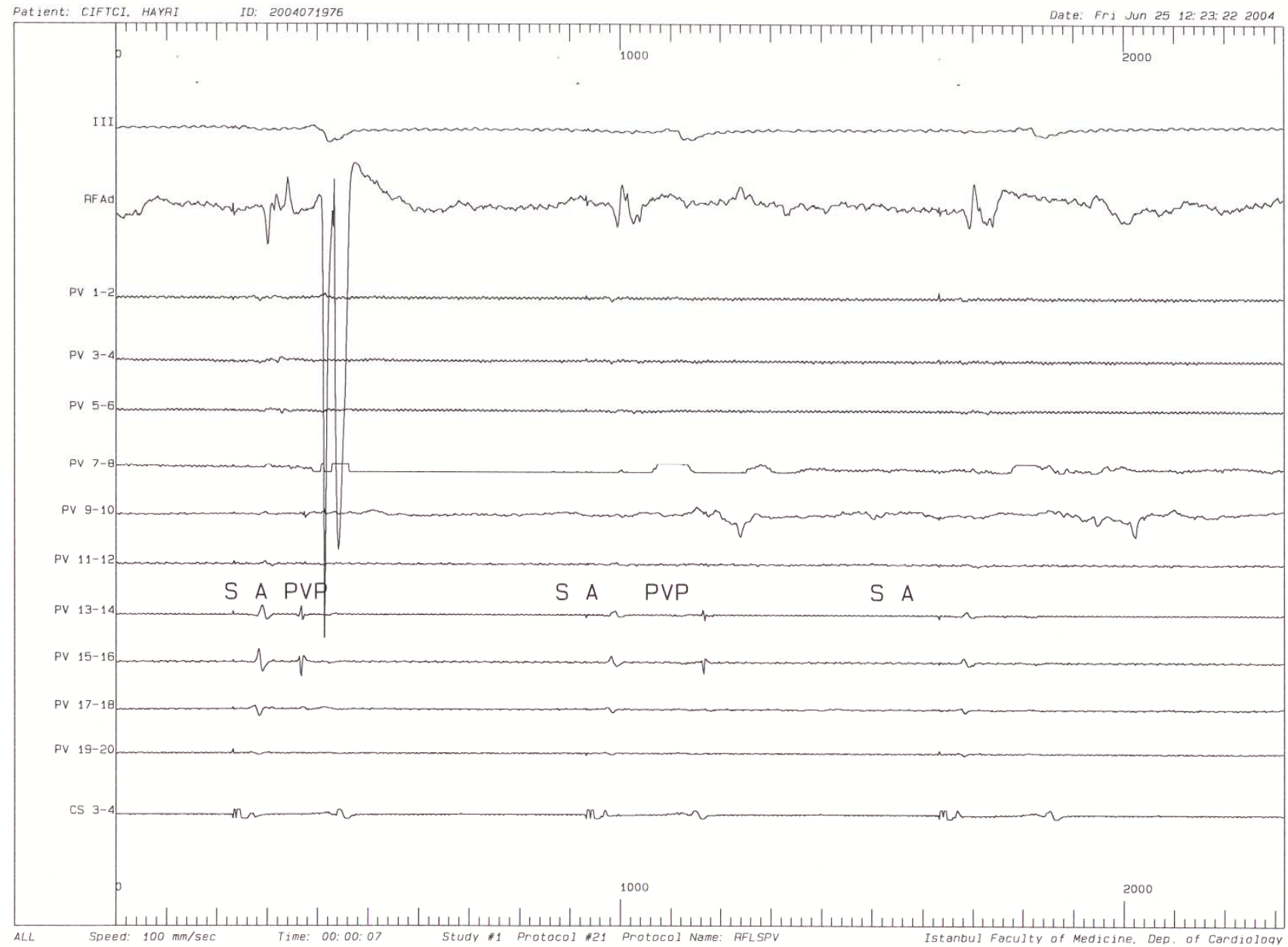




Pulmoner ven izolasyonu Pre-RFA



P ven izolasyonu-PV potansiyeli dissosiyasyonu

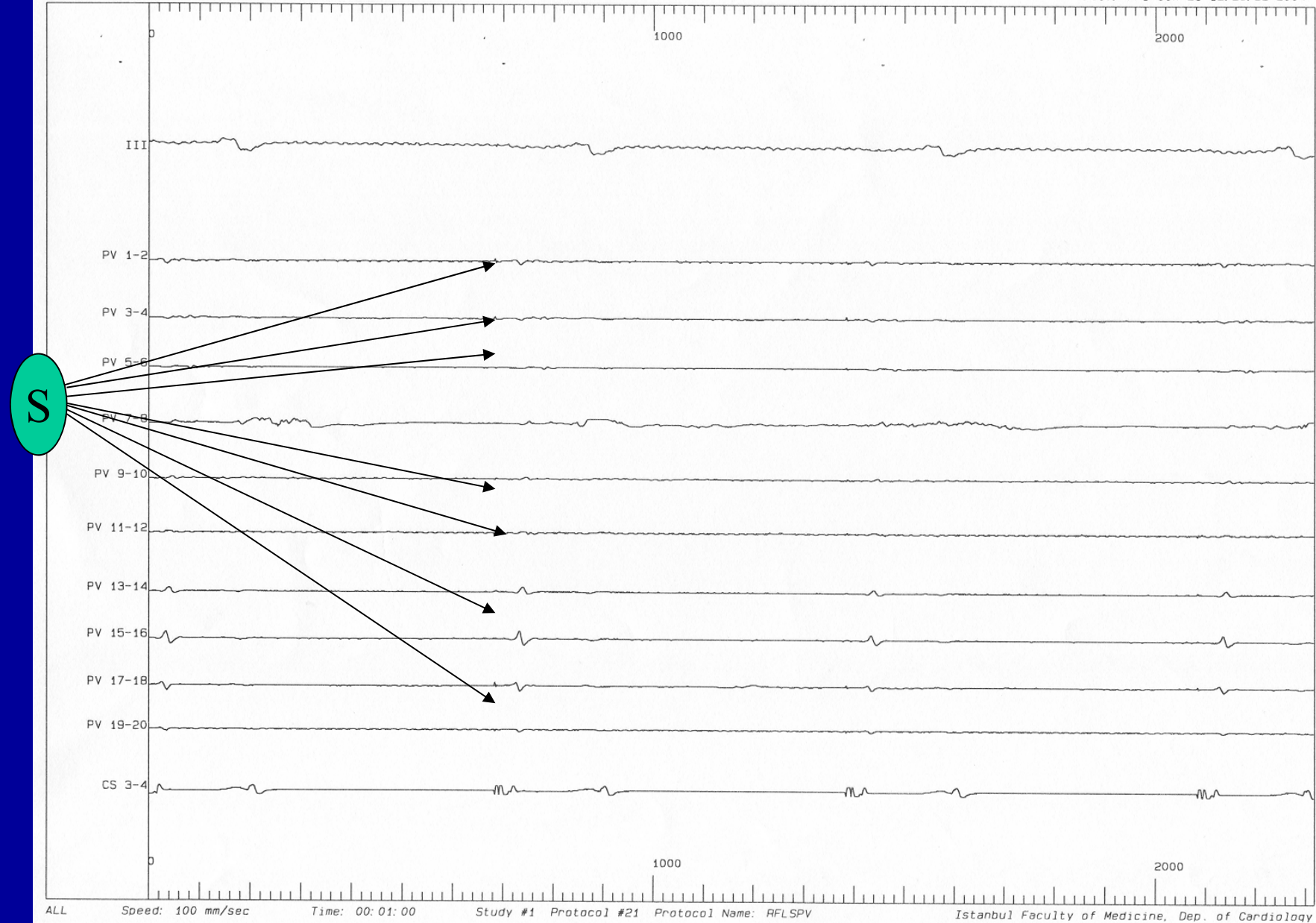


PVI-PostRFA

Patient: CIFTCI, HAYRI

ID: 2004071976

Date: Fri Jun 25 12: 23: 22 2004





LAT

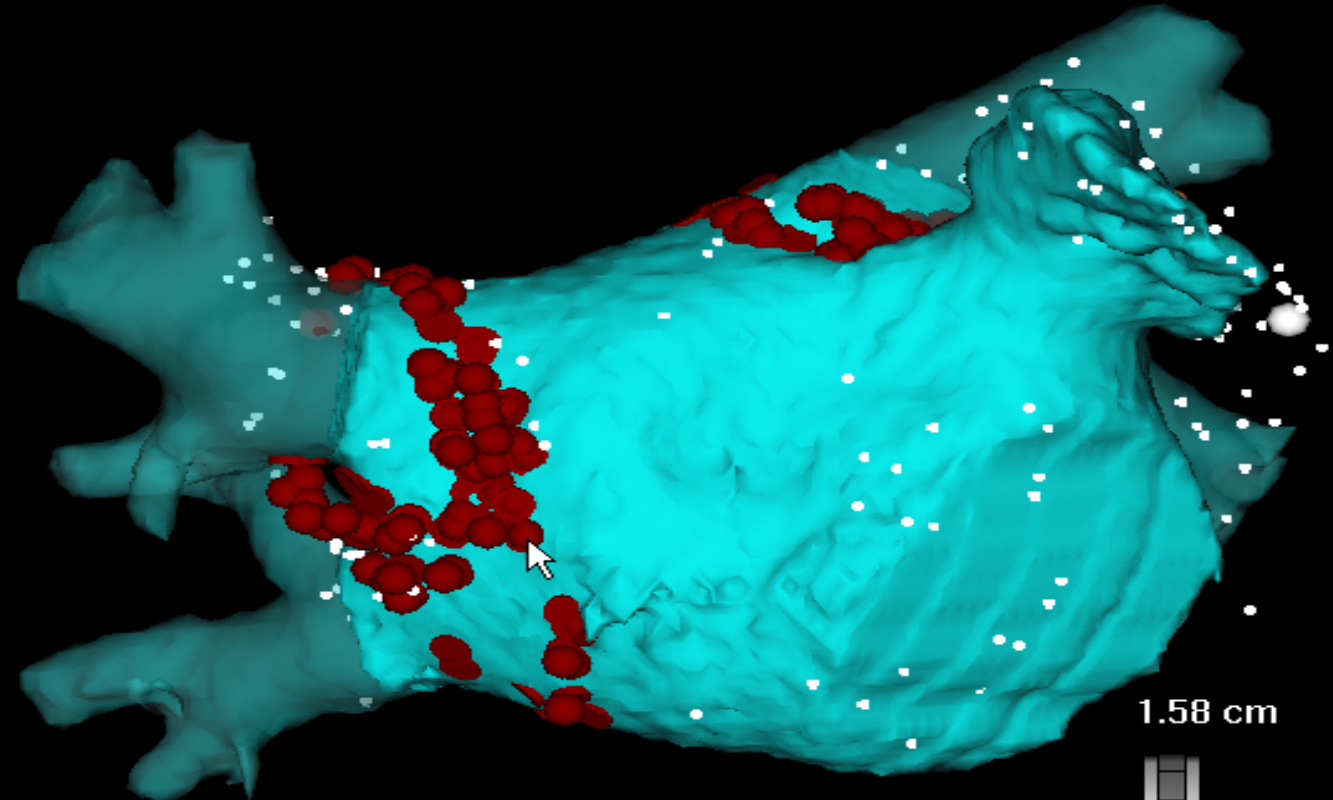
▶ 1-LA SR > 552 Points

30 y, erkek
Paroksizmal Lone AF
AADs: etkisiz

▶ LAshortPVs



AP



1.58 cm

Catheter distance > 10.0 (mm)

Volume: 123.29

LAO: 0°

Cranial: 0°

Swivel: 0°



Antrum Ablasyonu

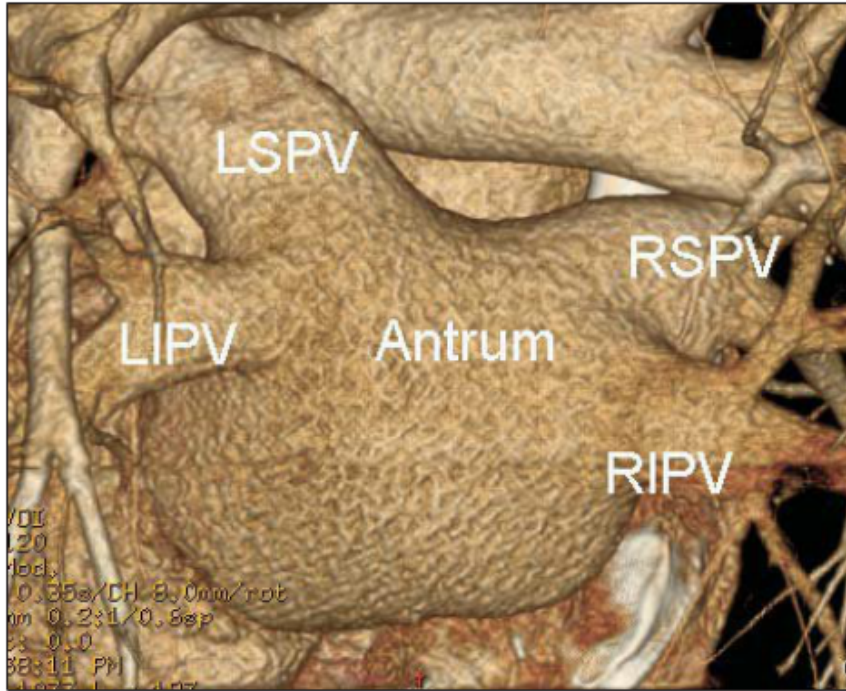
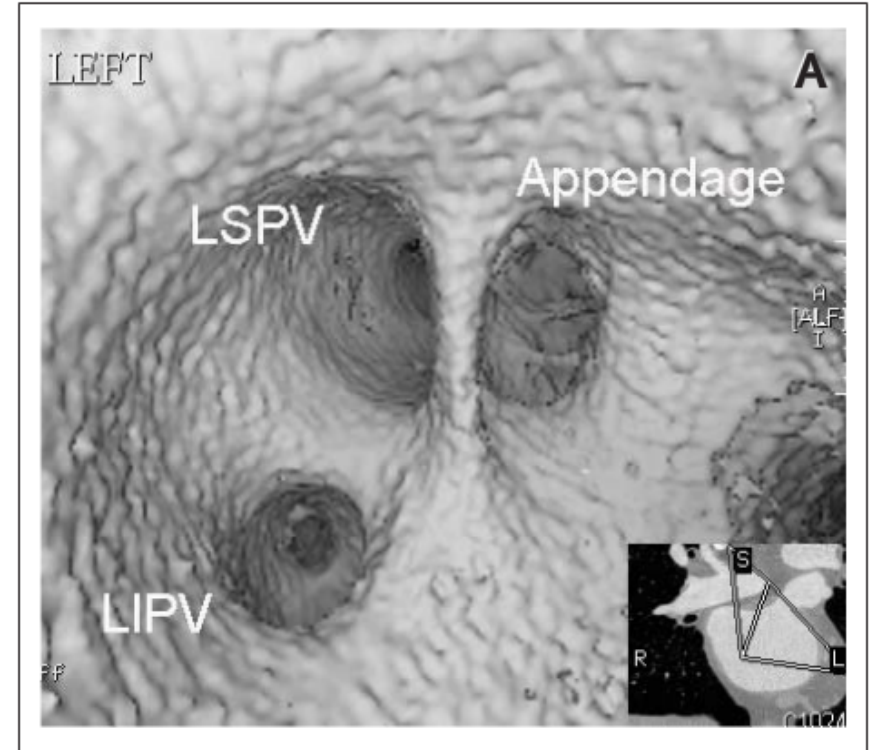



Figure 14.1 Three-dimensional CT reconstruction of the LA.

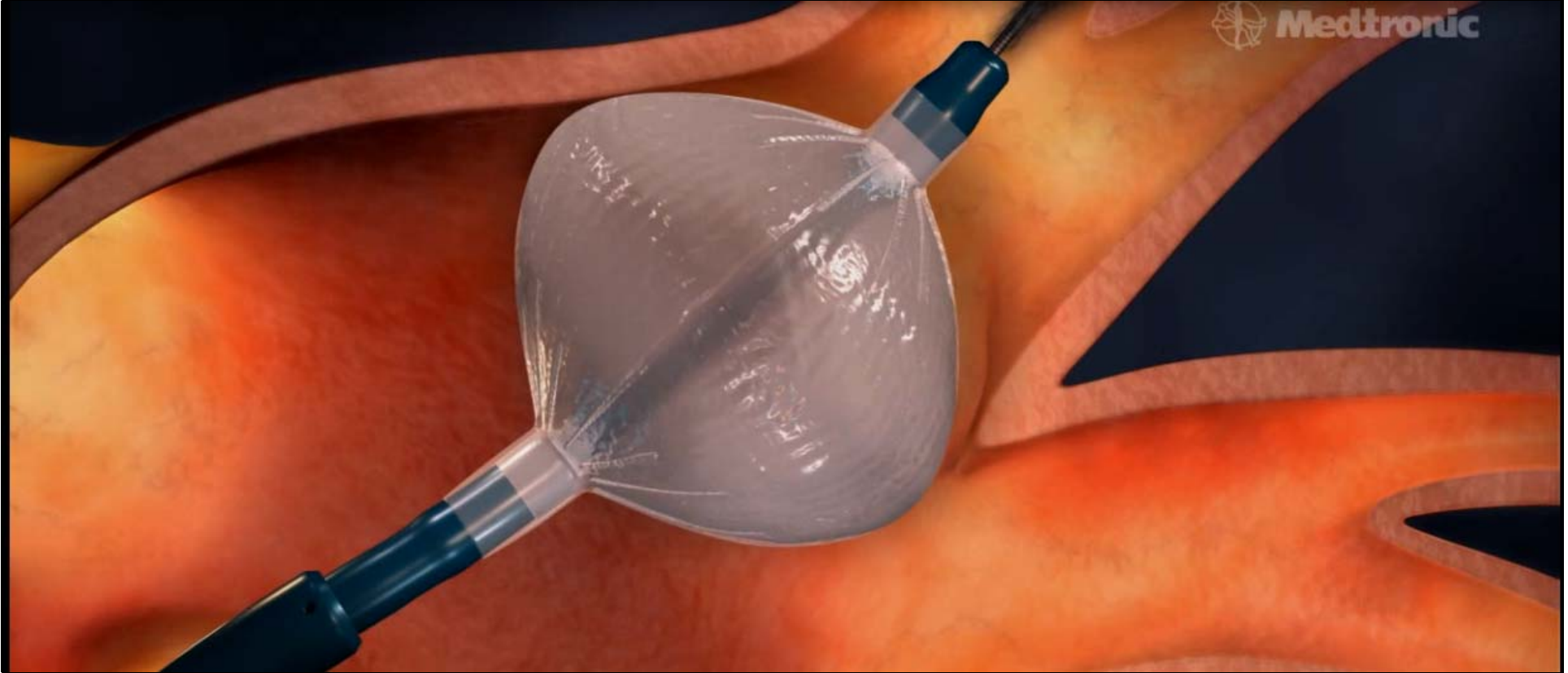


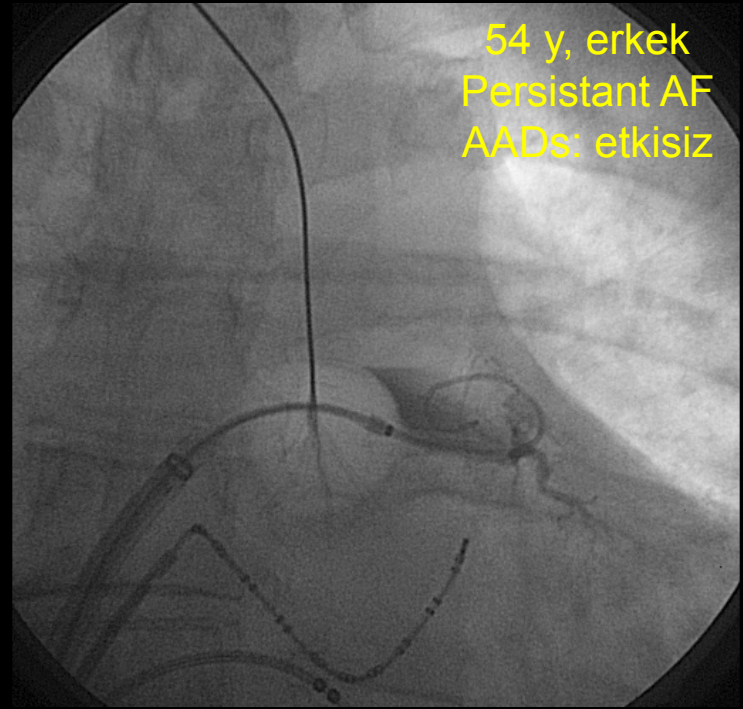
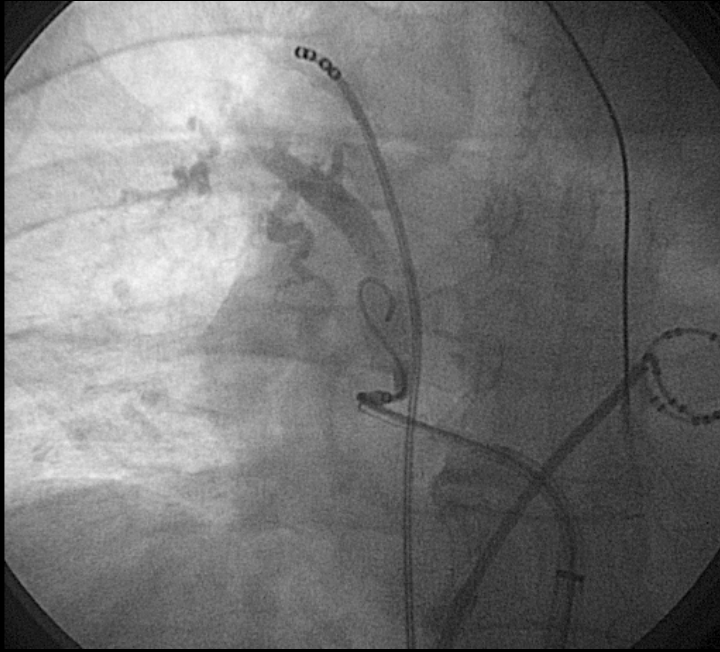
Atrial Fibrilasyon Ablasyonu

Yeni Enerji Kaynakları

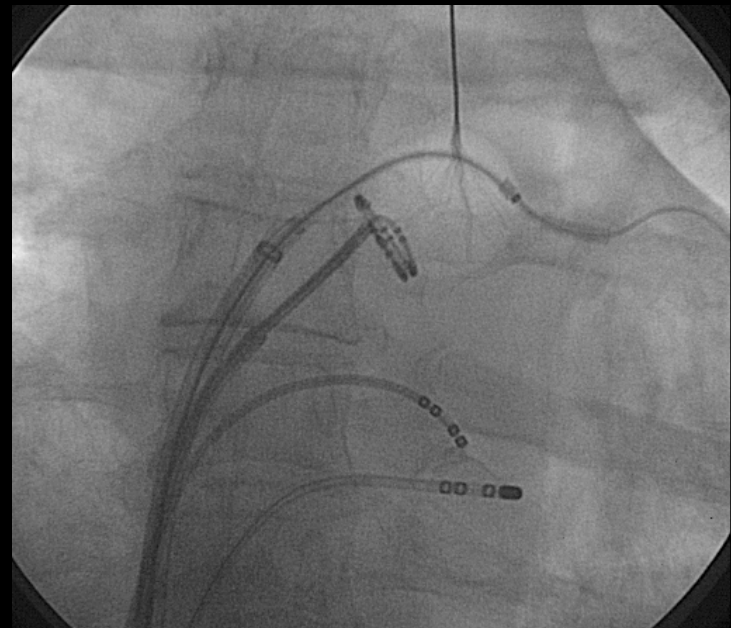
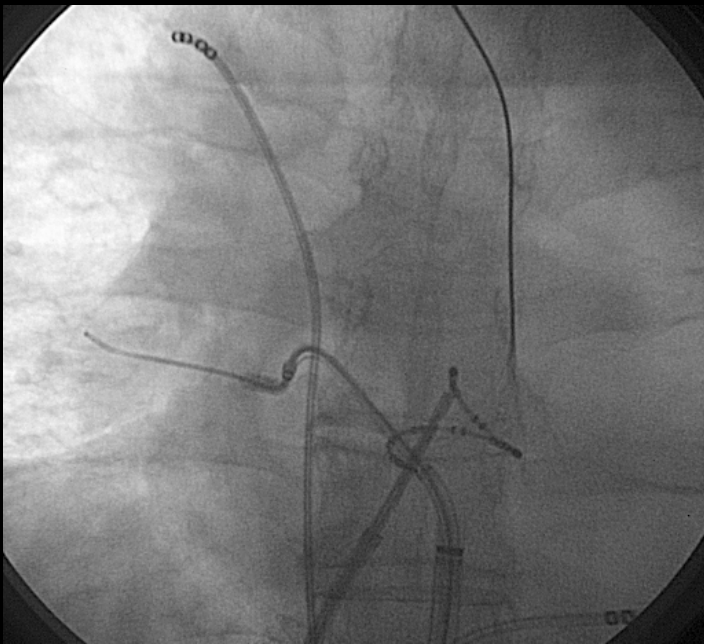
- **CryoCath Arctic Front Balloon**
- Ultrason ablasyon-High Intensity Focused Ultrasound Balloon
- Mikrodalga ablasyon
- Laser ablasyon

 Medtronic



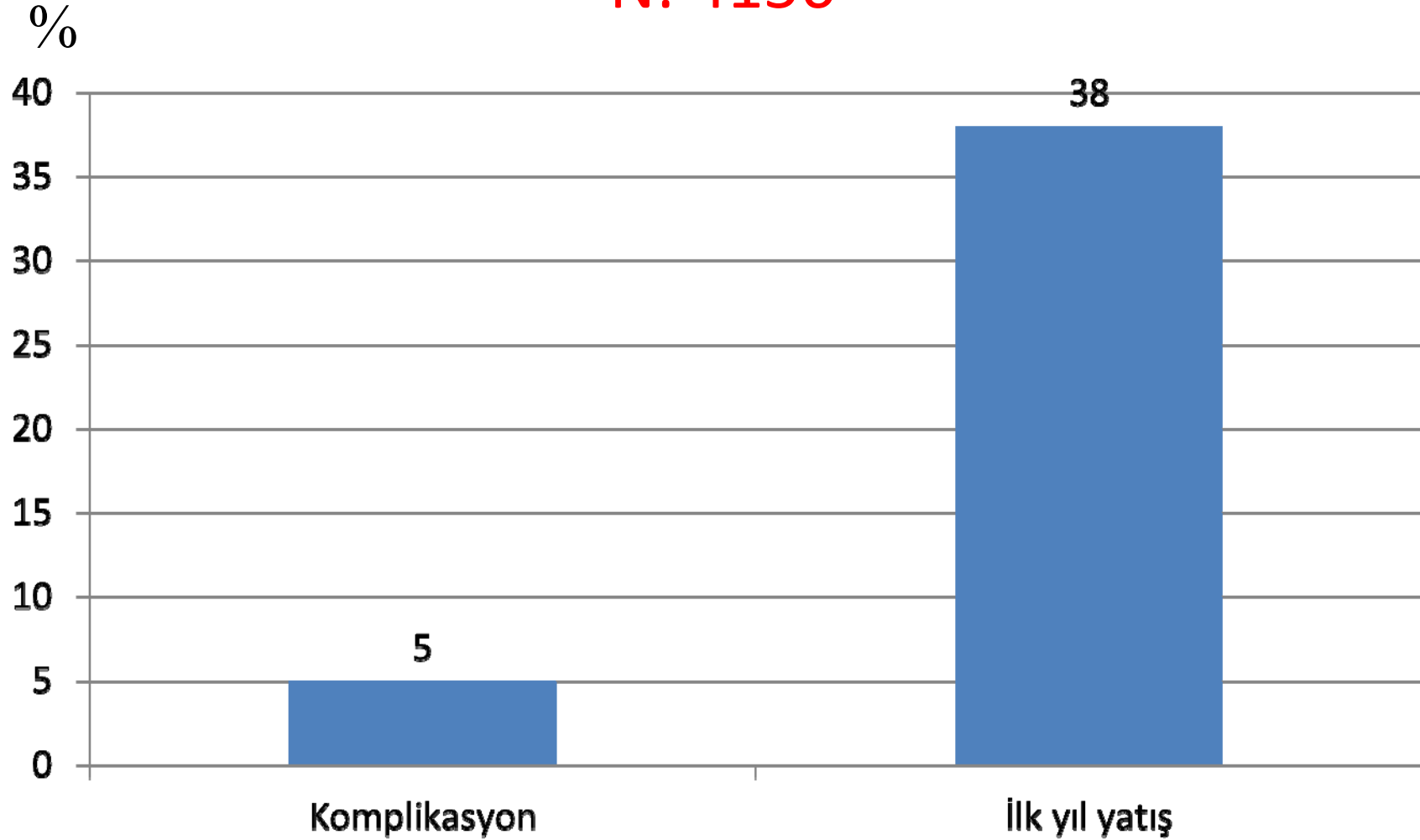


54 y, erkek
Persistant AF
AADs: etkisiz



Atrial Fibrilasyon Ablasyonu

N: 4156



Gizli Serebral İnfarktüs: % 4-35

Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis

Anand N. Ganesan, MBBS, PhD; Nicholas J. Shipp, PhD; Anthony G. Brooks, PhD; Pawel Kuklik, PhD; Dennis H. Lau, MBBS, PhD; Han S. Lim, MBBS, PhD; Thomas Sullivan, BMa, CompSc; Kurt C. Roberts-Thomson, MBBS, PhD; Prashanthan Sanders, MBBS, PhD

Background—In the past decade, catheter ablation has become an established therapy for symptomatic atrial fibrillation (AF). Until very recently, few data have been available to guide the clinical community on the outcomes of AF ablation at ≥ 3 years of follow-up. We aimed to systematically review the medical literature to evaluate the long-term outcomes of AF ablation.

Methods and Results—A structured electronic database search (PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane) of the scientific literature was performed for studies describing outcomes at ≥ 3 years after AF ablation, with a mean follow-up of ≥ 24 months after the index procedure. The following data were extracted: (1) single-procedure success, (2) multiple-procedure success, and (3) requirement for repeat procedures. Data were extracted from 19 studies, including 6 167 patients undergoing AF ablation. Single-procedure freedom from atrial arrhythmia at long-term follow-up was 53.1% (95% CI 46.2% to 60.0%) overall, 54.1% (95% CI 44.4% to 63.4%) in paroxysmal AF, and 41.8% (95% CI 25.2% to 60.5%) in nonparoxysmal AF. Substantial heterogeneity ($I^2 > 50\%$) was noted for single-procedure outcomes. With multiple procedures, the long-term success rate was 79.8% (95% CI 75.0% to 83.8%) overall, with significant heterogeneity ($I^2 > 50\%$). The average number of procedures per patient was 1.51 (95% CI 1.36 to 1.67).

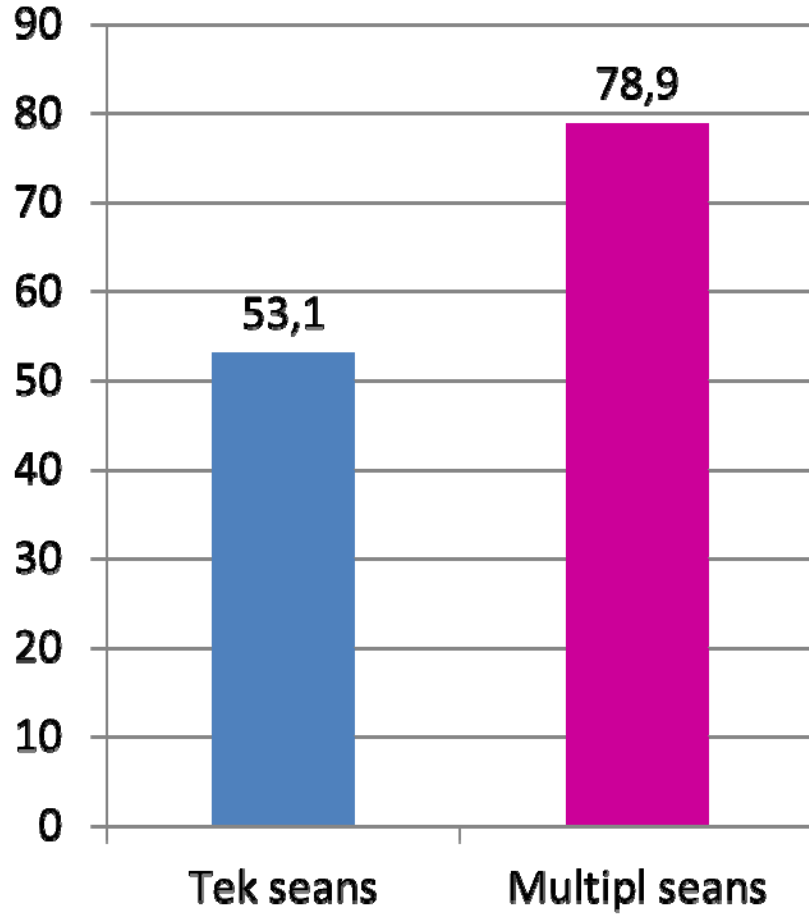
Conclusions—Catheter ablation is an effective and durable long-term therapeutic strategy for some AF patients. Although significant heterogeneity is seen with single procedures, long-term freedom from atrial arrhythmia can be achieved in some patients, but multiple procedures may be required. (*J Am Heart Assoc.* 2013;2:e004549 doi: 10.1161/JAHA.112.004549)

Key Words: ablation • arrhythmia • atrial fibrillation • long-term outcomes

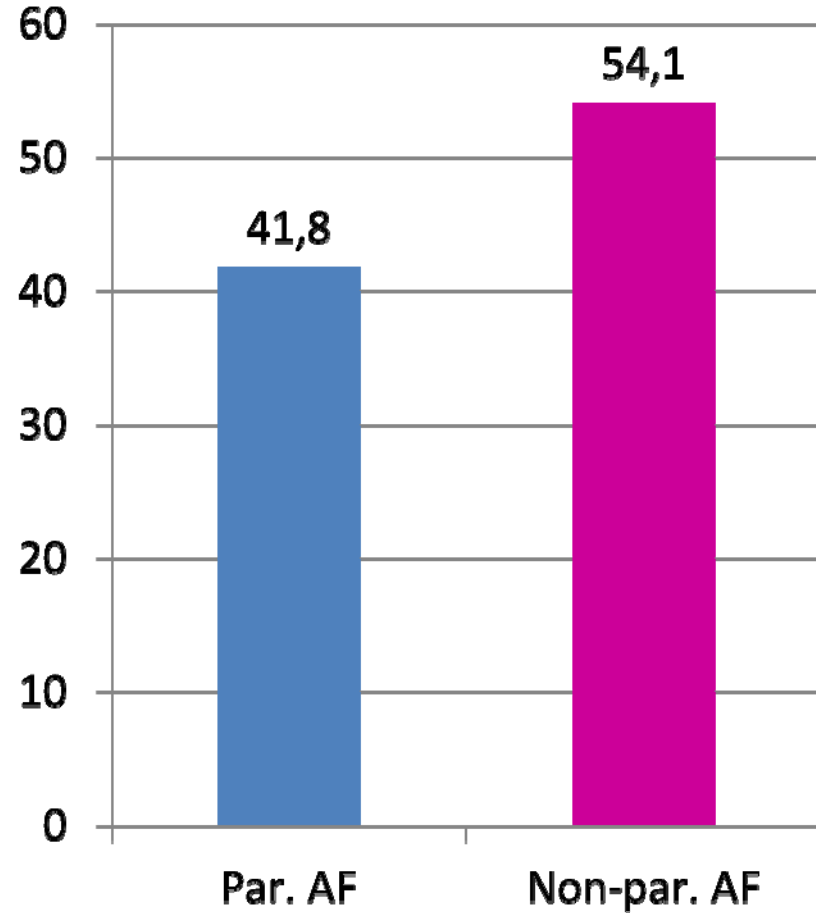
AF Ablasyonu Başarısı

N: 6167, 19 çalışma

(İndeks ablasyon ≥ 3 yıl ve ort. 24 ay takip)



Tekrarlanan işlem sayısı: 1.51



Tek Seans

Inhospital Complications Associated with Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in the United States between 2000-2010: Analysis of 93,801 Procedures.

Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, Grover P, Singh V, Vallurupalli S, Savani GT, Badheka A, Tuliani T, Dabhadkar K, Dibu G, Reddy YM, Sewani A, Kowalski M, Mitrani R, Paydak H, Viles-Gonzalez JF.

University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR.

Abstract

BACKGROUND: AF ablation has tremendous progress with respect to innovation, efficacy and safety. However limited data exists regarding burden and trends in adverse outcomes arising from this procedure. The aim of our study was to examine frequency of adverse events due to Atrial Fibrillation (AF) ablation and influence of operator and hospital volume on outcomes.

METHODS AND RESULTS: Using the Nationwide Inpatient Sample (NIS) we identified AF patients treated with catheter ablation. We investigated common complications including cardiac perforation and/or tamponade, pneumothorax, stroke, transient ischemic attack (TIA), vascular access complication (consisting of hemorrhage/hematoma, vascular complication requiring surgical repair, and accidental arterial puncture), and in-hospital death described with AF ablation and defined them by validated International Classification of Diseases (9th Edition) Clinical Modification (ICD-9-CM) diagnosis codes. An estimated 93,801 AF ablations were from the 2000 to 2010. The overall frequency of complications was 6.29% with combined cardiac complications (2.54%) being the most frequent. It was followed by vascular complications (1.53%), respiratory complications (1.3%) and neurological complications (1.02%). The in-hospital mortality was 0.46%. Annual operator (<25 procedures) and hospital volume (<50 procedures) were significantly associated with adverse outcomes. There was a small (non-significant) rise in overall complication rates.

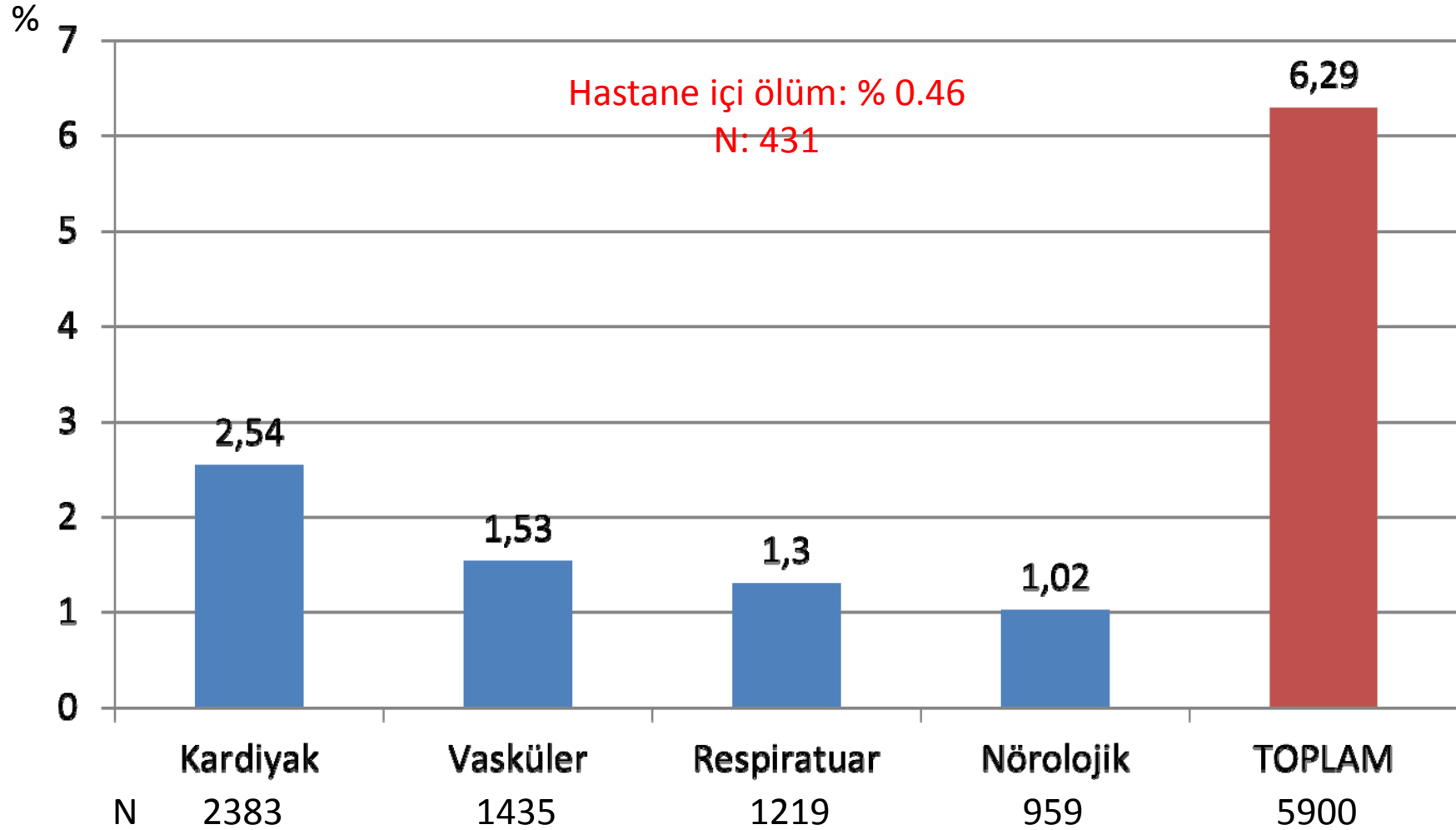
CONCLUSIONS: The overall complication rate was 6.29% in patients undergoing AF ablation. There was a significant association between operator and hospital volume on adverse outcomes. This suggests a need for future research into identifying the safety measures in AF ablations and instituting appropriate interventions to improve overall AF ablation outcomes.

KEYWORDS: Hospital volume, Operator volume, catheter ablation, complication, fibrillation

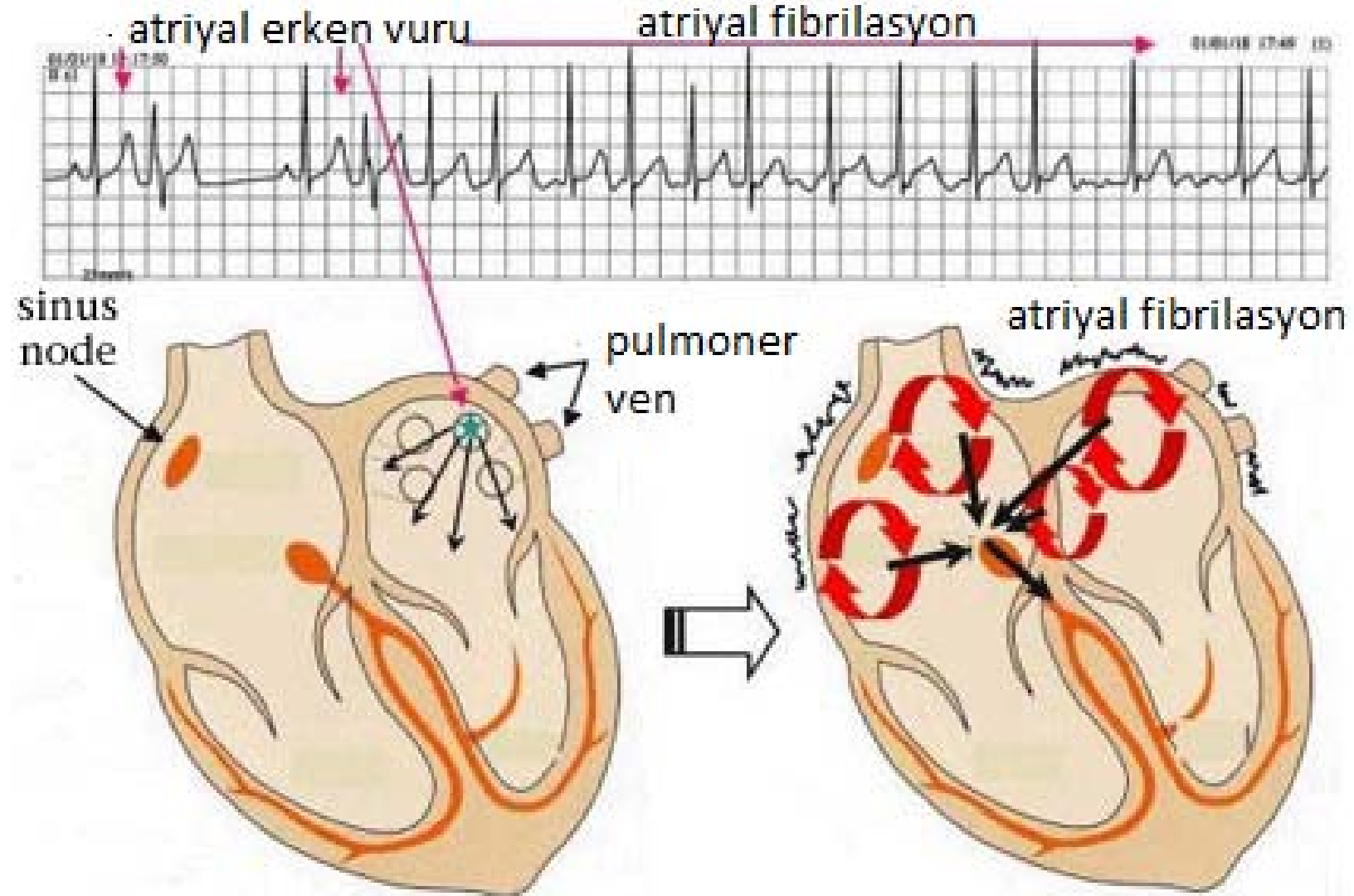
AF Ablasyonu Komplikasyonları

ABD: 2000-2010

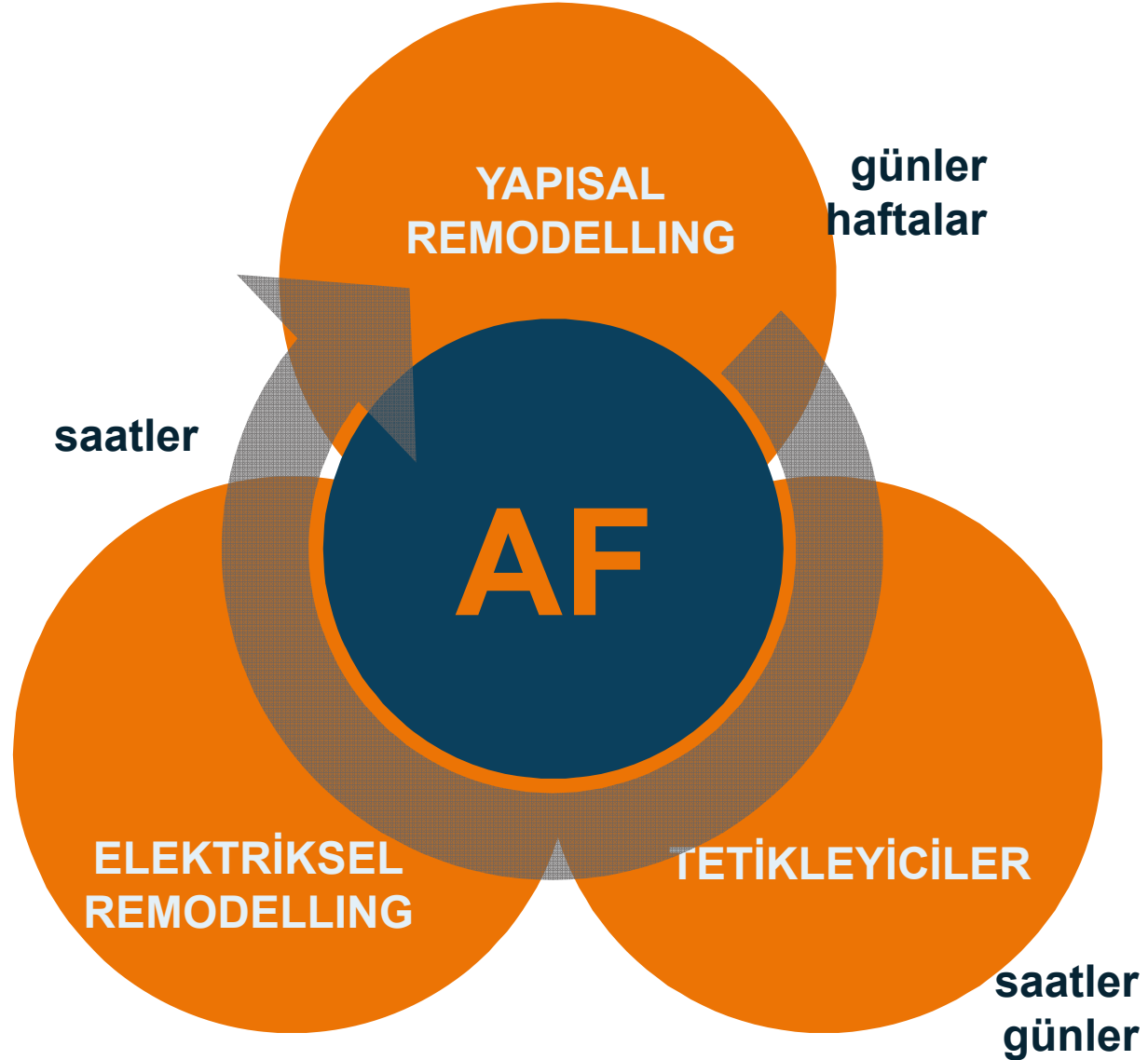
İşlem Sayısı: 93.801



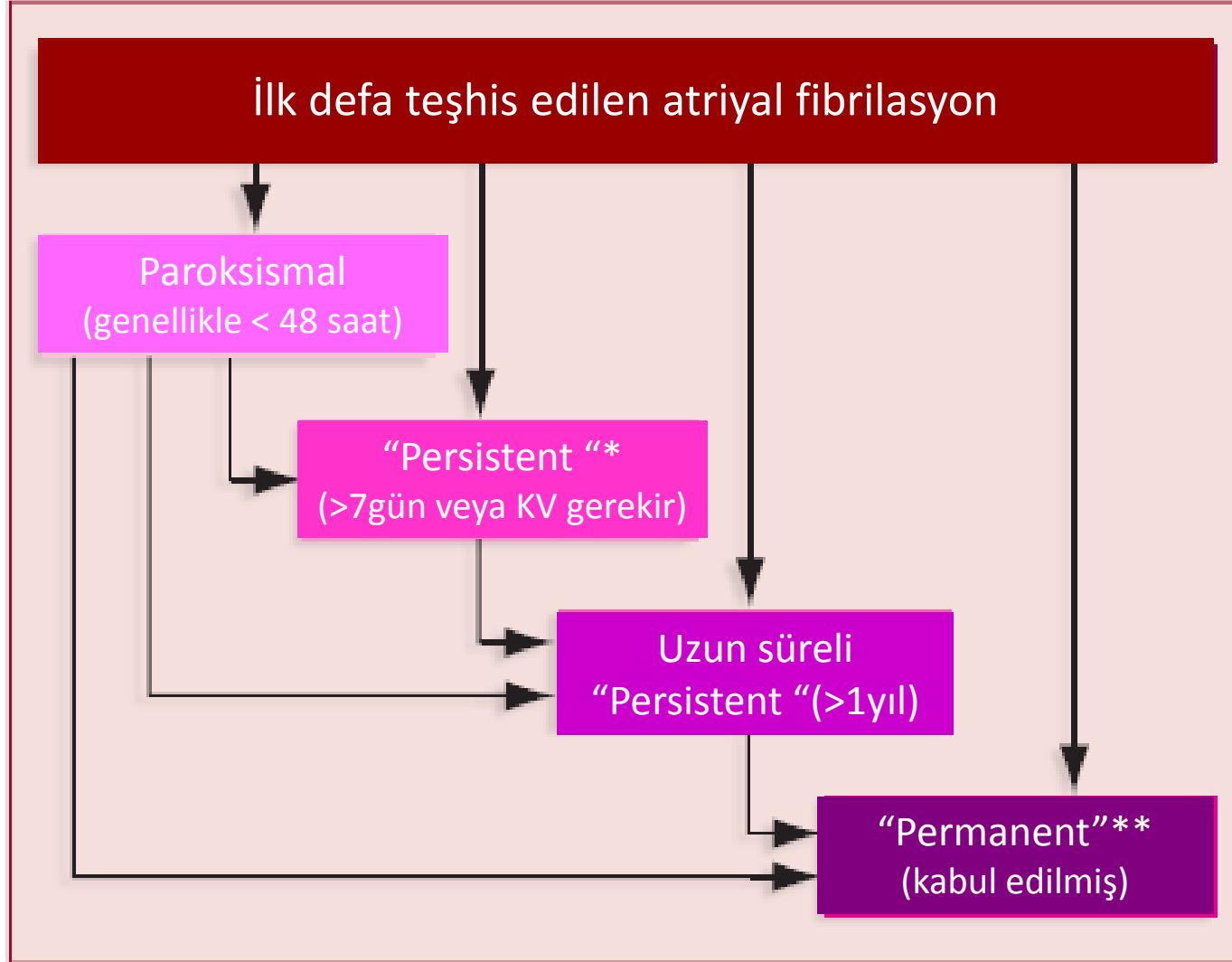
Atriyal Fibrilasyon Mekanizması



AF'yi çok mu geç tedavi ediyoruz?



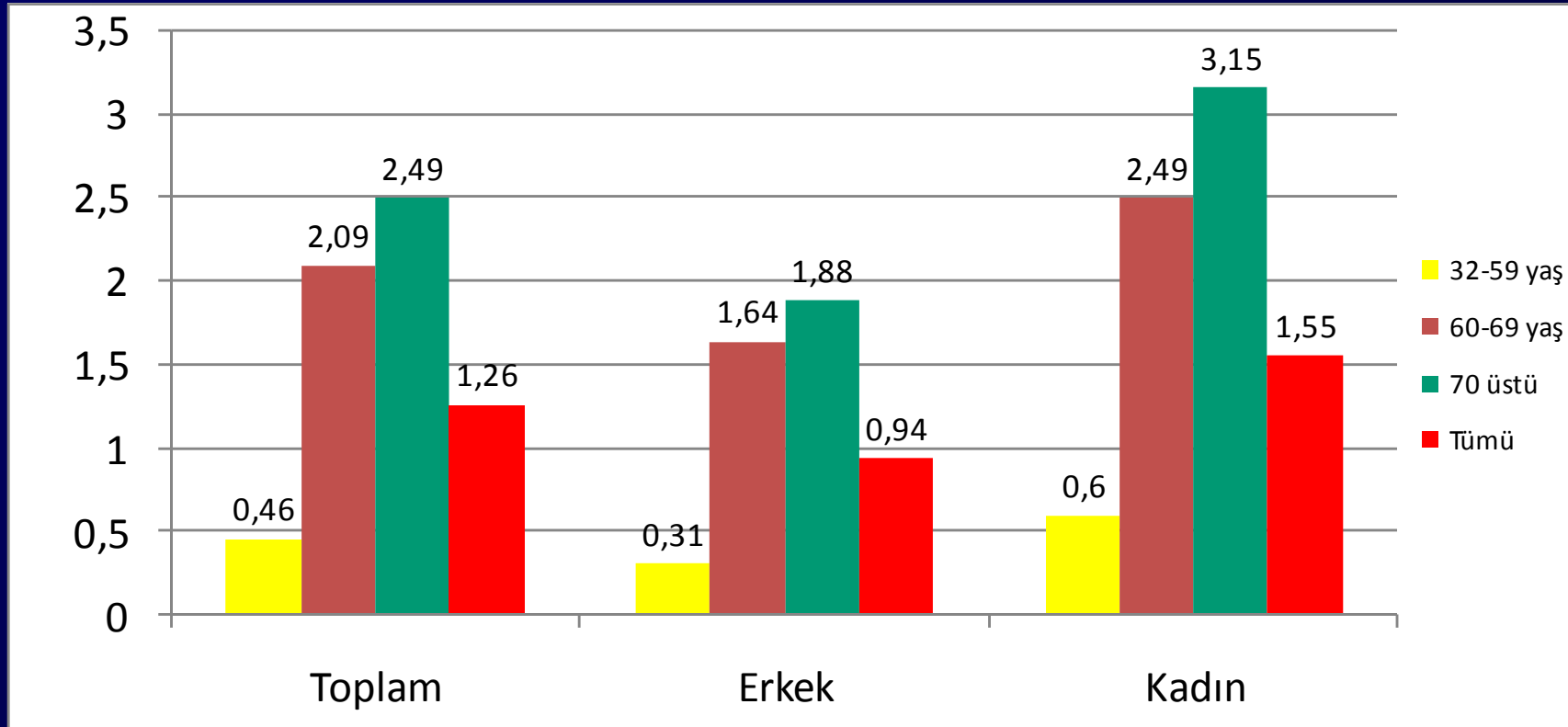
AF Sınıflaması



*ısrarcı; sebat eden; **kalıcı

Türkiye'de AF Prevalansı (N: 3450)

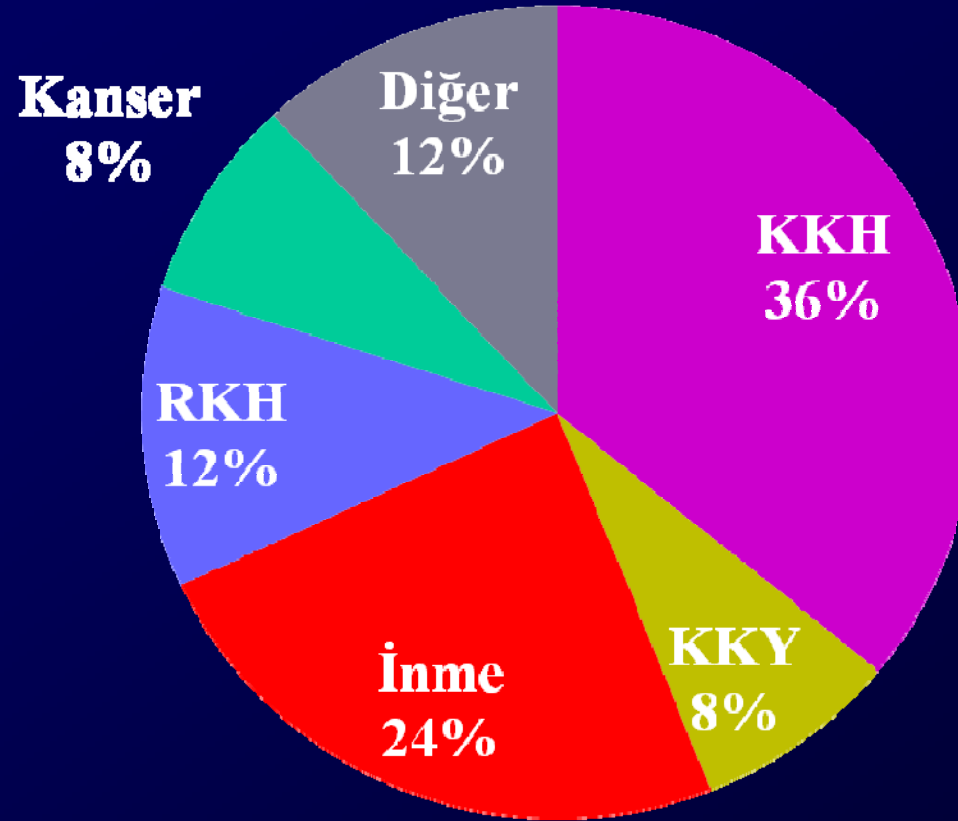
Türkiye'de Tahmini Prevalans 310.000 kişi



Atriyal Fibrilasyon

Ölüm Nedenleri

N: 25 exitus/67 AF: 3450



AF vakaların çoğunluğunda önceden mevcut olan kardiyovasküler hastalık zemininde ortaya çıkar..

Lone atriyal fibrilasyon
(idiyopatik AF)



AF gelişimini açıklayabilecek kardiyak veya pulmoner **hastalık bulgusu yoktur.**

Sekonder atriyal fibrilasyon



Genellikle önceden **mevcut hastalık zemininde** atriyal yapısal “remodelling” sonucu ortaya çıkar.

▶ Akut KV nedenler

- Miyokard infarktüsü
- Kalp cerrahisi
- Miyokardit

▶ Kronik KV nedenler

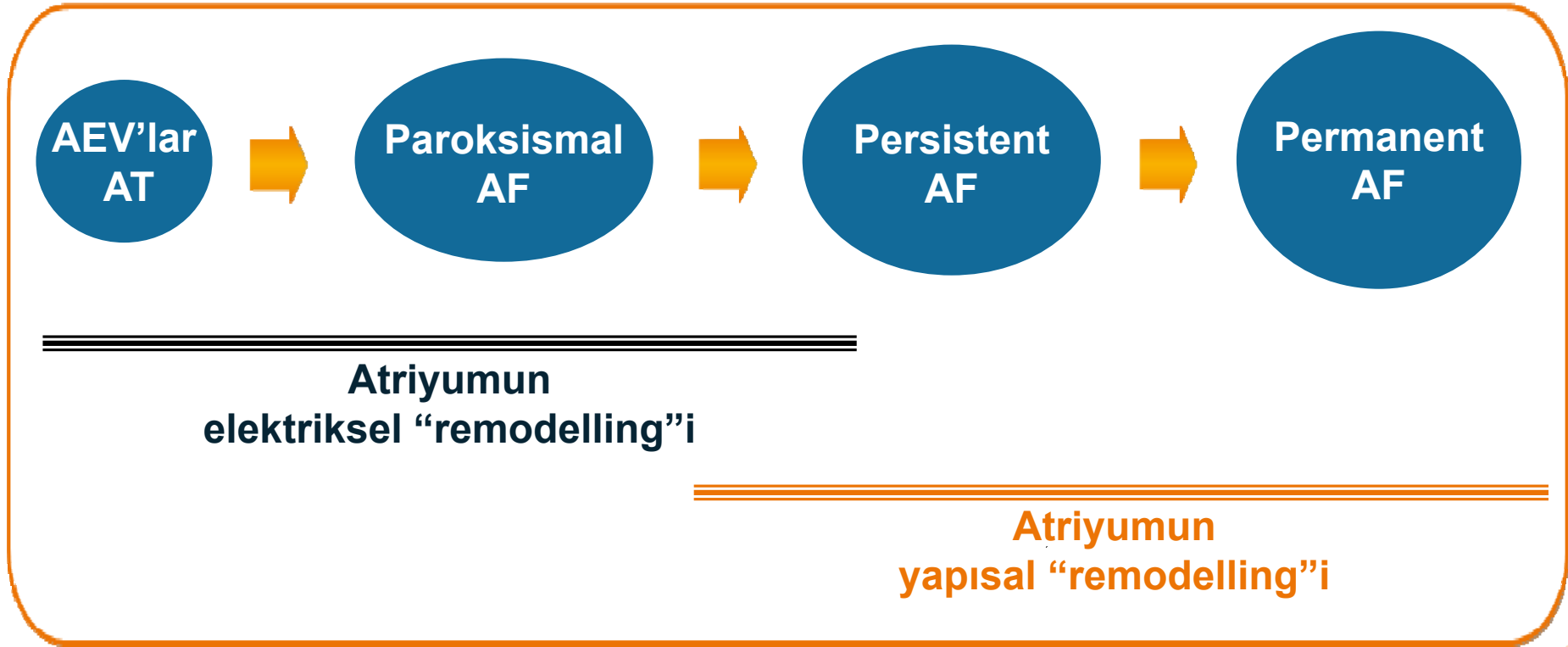
- Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı
- Konjestif kalp yetersizliği
- Valvül hastalıkları

▶ Non-KV nedenler

- Hipertiroidi
- Pulmoner hastalık
- Obezite

AF ilerleyici bir hastalıktır.

- ▶ Atriyal doku zamanla deęişebilen bir substrate sağlar.



AEV: Atriyal erken vurular

AT: atriyal tařikardi

ACC/AHA/ESC 2006 guidelines *Eur Heart J* 2006;27:1979–2030.

Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF).

Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL.

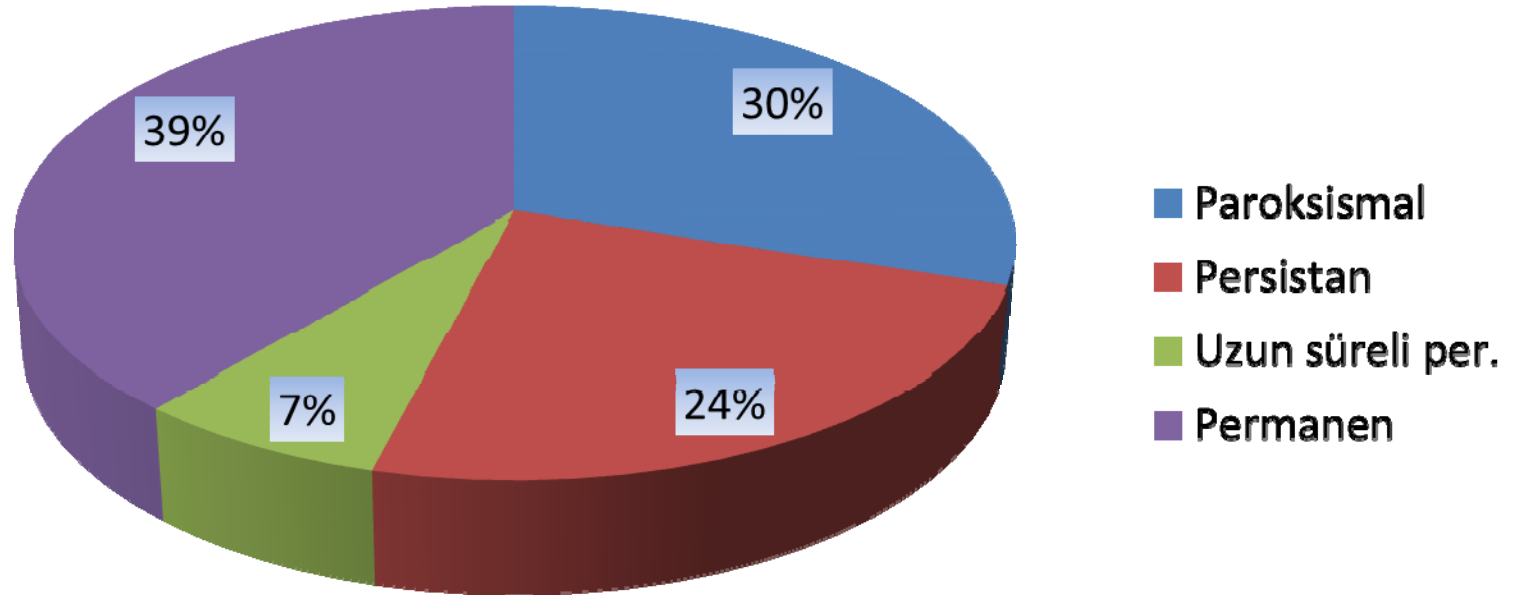
University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences and SWBH NHS Trust, City Hospital, School of Clinical and Experimental Medicine, College of Medical and Dental Sciences, Institute of Biomedical Research IBR 136, Birmingham B15 2TT, UK.

Abstract

AIMS: We sought to describe the management of patients with atrial fibrillation (AF) in Europe after the release of the 2010 AF Guidelines of the European Society of Cardiology. **METHODS AND RESULTS:** The PREFER in AF registry enrolled consecutive patients with AF from January 2012 to January 2013 in 461 centres in seven European countries. Seven thousand two hundred and forty-three evaluable patients were enrolled, aged 71.5 ± 11 years, 60.1% male, CHA₂DS₂VASc score 3.4 ± 1.8 (mean \pm standard deviation). Thirty per cent patients had paroxysmal, 24.0% had persistent, 7.2% had long-standing persistent, and 38.8% had permanent AF. Oral anticoagulation was used in the majority of patients: 4799 patients (66.3%) received a vitamin K antagonist (VKA) as mono-therapy, 720 patients a combination of VKA and antiplatelet agents (9.9%), 442 patients (6.1%) a new oral anticoagulant drugs (NOAC). Antiplatelet agents alone were given to 808 patients (11.2%), no antithrombotic therapy to 474 patients (6.5%). Of 7034 evaluable patients, 5530 (78.6%) patients were adequately rate controlled (mean heart rate 60-100 bpm). Half of the patients (50.7%) received rhythm control therapy by electrical cardioversion (18.1%), pharmacological cardioversion (19.5%), antiarrhythmic drugs (amiodarone 24.1%, flecainide or propafenone 13.5%, sotalol 5.5%, dronedarone 4.0%), and catheter ablation (5.0%). **CONCLUSION:** The management of AF patients in 2012 has adapted to recent evidence and guideline recommendations. Oral anticoagulant therapy with VKA (majority) or NOACs is given to over 80% of eligible patients, including those at risk for bleeding. Rate is often adequately controlled, and rhythm control therapy is widely used.

Atrial Fibrilasyon

ESC 2010 kılavuz sonrası; PREFER in AF
7 Avrupa ülkesi, 461 merkez, N: 7232 hasta
Yaş: 71.5 ± 11 , % 60 erkek; CH₂DS₂VASc skor: 3.4 ± 1.8



Yaş: 71.5 ± 11 , % 60 erkek; CH₂DS₂VASc skor: 3.4 ± 1.8



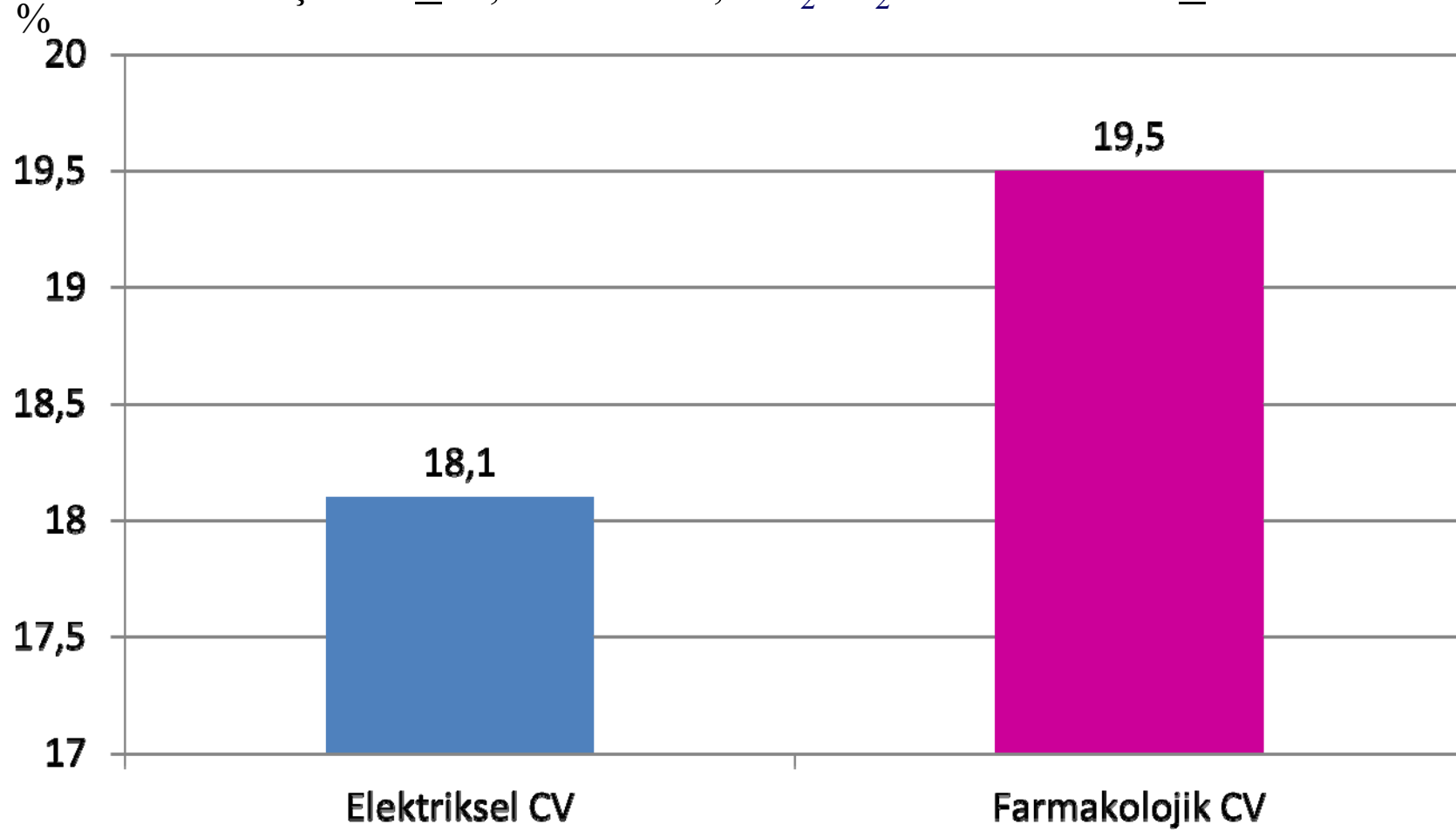
AF Tedavisi İlk Adım

AA ilaç başlamadan önce presipite eden veya reversibl olan nedenleri tedavi etmeli



Atrial Fibrilasyon

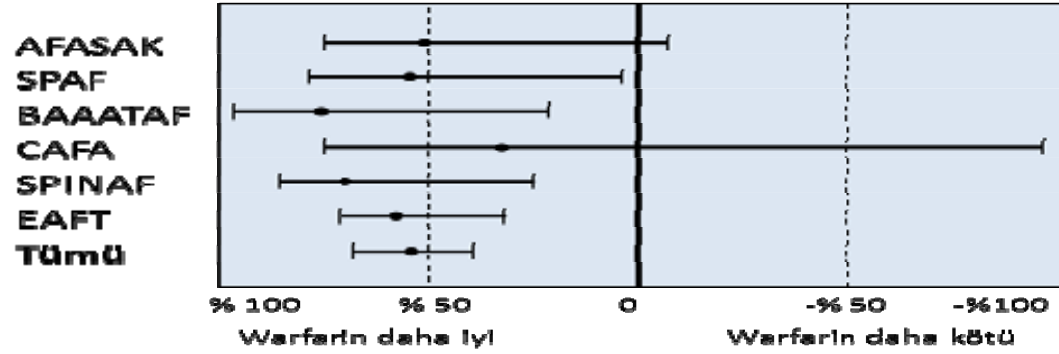
ESC 2010 kılavuz sonrası; PREFER in AF
7 Avrupa ülkesi, 461 merkez, N: 7232 hasta
Yaş: 71.5 ± 11 , % 60 erkek; CH₂DS₂VASc skor: 3.4 ± 1.8



Yaş: 71.5 ± 11 , % 60 erkek; CH₂DS₂VASc skor: 3.4 ± 1.8

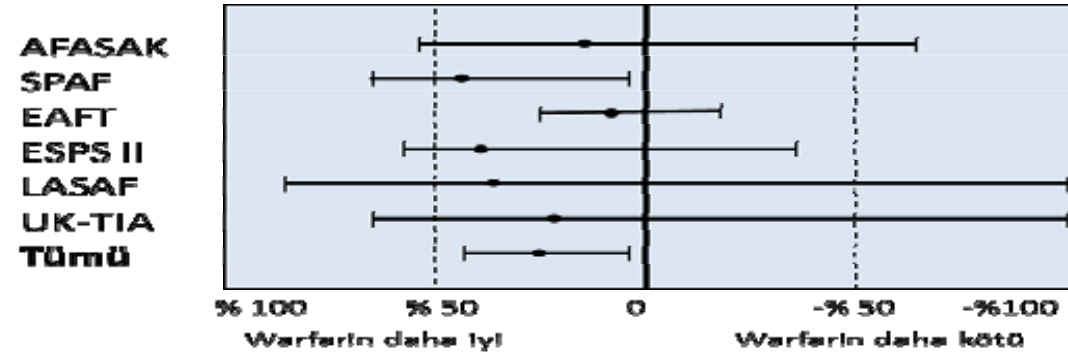
Doz Ayarlı Warfarin ile Plasebo Karşılaştırılması

Rölatik Risk Azalması (% 95 CI)



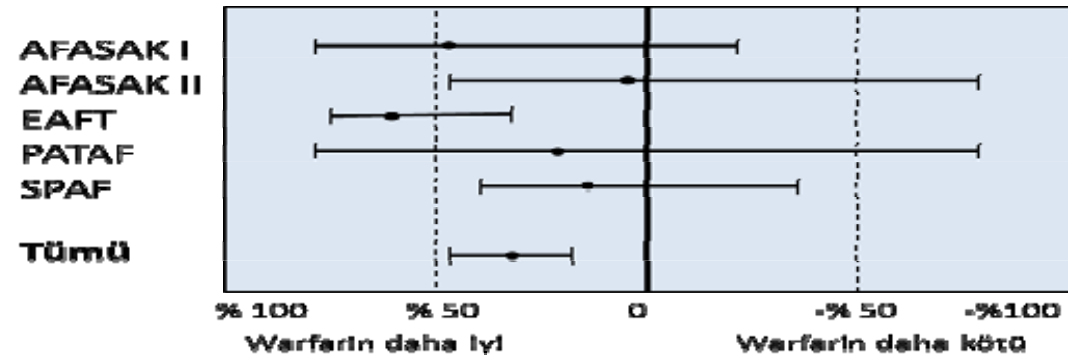
Aspirin ile Plasebo Karşılaştırılması

Rölatik Risk Azalması (% 95 CI)



Warfarin ile Plasebo Karşılaştırılması

Rölatik Risk Azalması (% 95 CI)



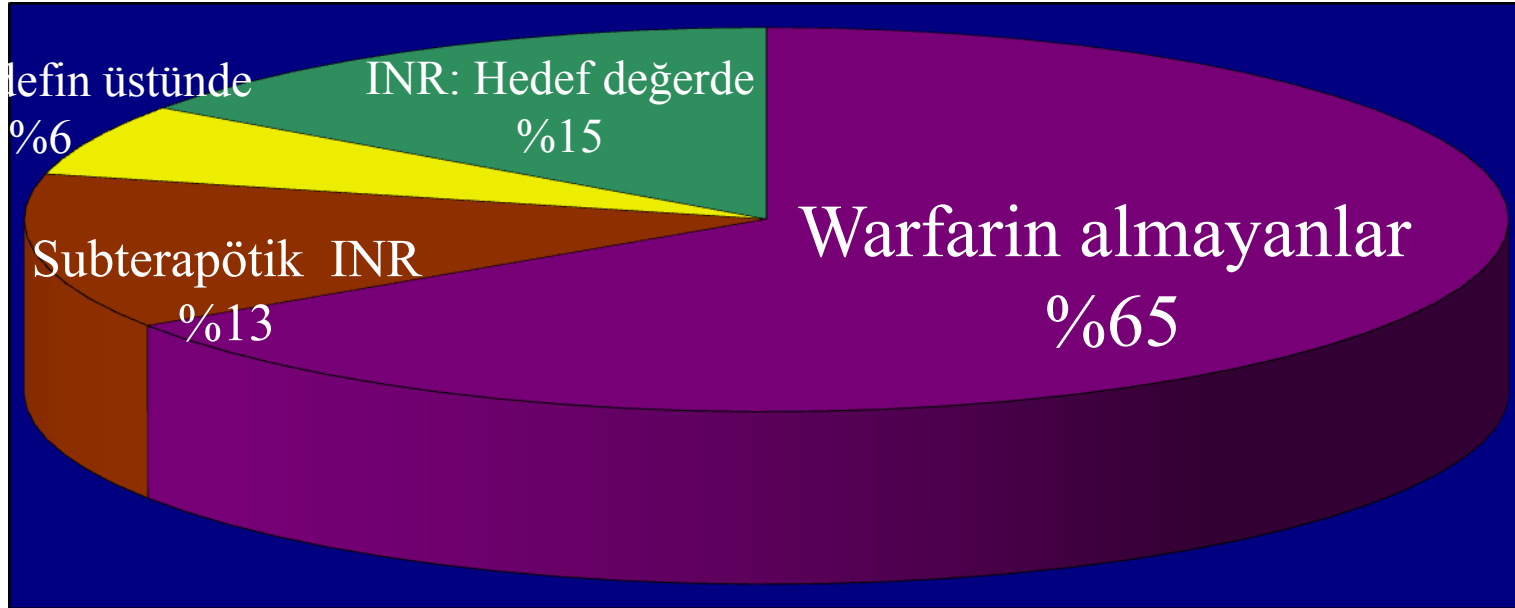
Stroke Önlenmesi

Aspirin

- Aspirinin stroke gelişimini engelleme gücü zayıf
- Majör kanama veya intrakraniyal kanama riski özellikle yaşlılarda oral anti-koagülan ilaçlardan farklı değil...
- ASP veya ASP+Clodipogrel oral anti-koagülan tedaviyi reddeden veya tolere edemeyen hastalara sınırlı olmalı
- ASP ile total veya KV mortalitenin azaldığına ilişkin veri yok.

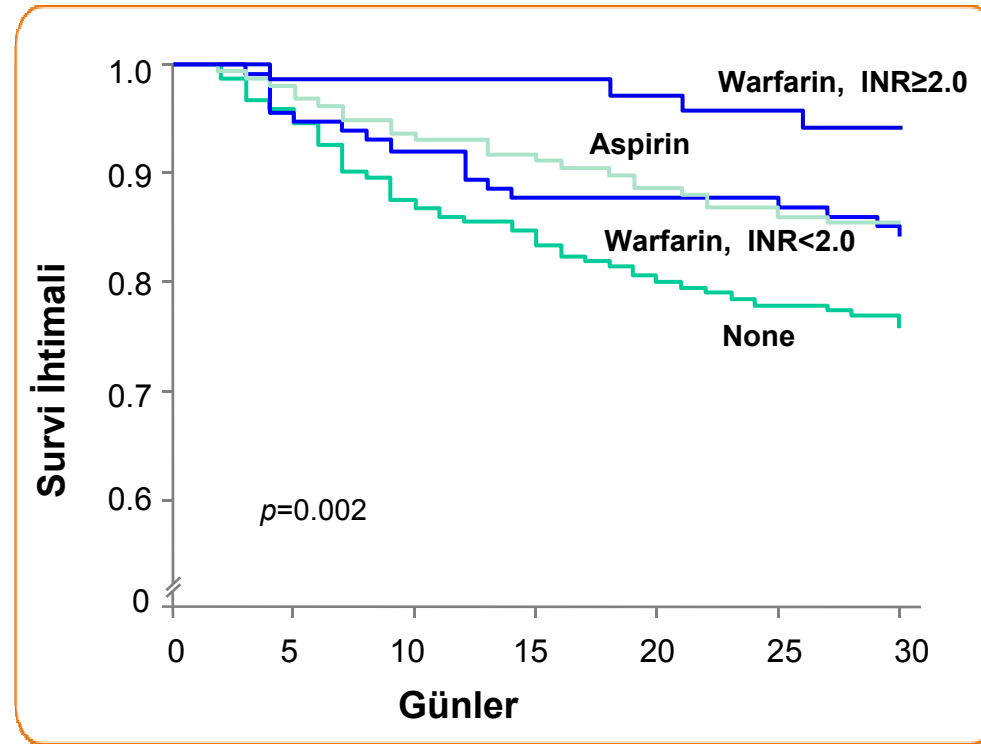
Atrial Fibrilasyon Warfarin Tedavisi

Ne kadar gerçekleşiyor?



Uygun Oral Antikoagölan Tedavisi Stroke Nedeniyle Ölüm Riskini Azaltır.

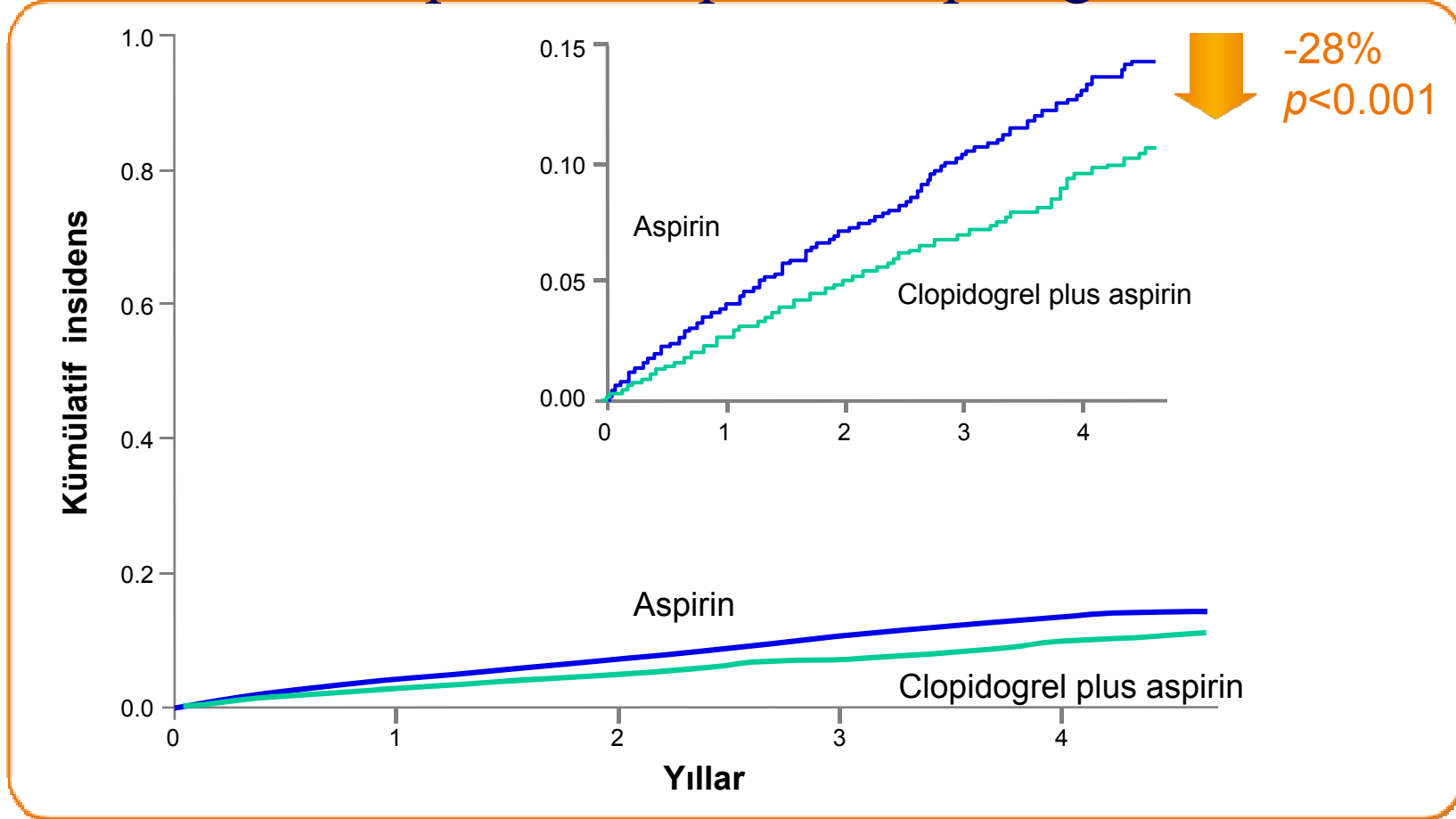
- Cohort çalışma: Non-valvüler AF'li 13.559 hasta (596'si iskemik stroke'lu)
- Warfarin alanlar karşılaştırıldığında, iskemik stroke'dan sonraki 30-günlük mortalite riski INR <2.0 olanlarda, INR \geq 2.0 olanlara nispeten aşikar yüksek



ACTIVE A

Stroke azalması

Aspirin vs aspirin+clopidogrel



Primer hadiselerde, clopidogrel + aspirin, tek başına aspirine göre % 11 risk azalması sağlar ($p=0.01$). Bu azalma başlıca stroke azalması ile ilişkilidir (Median takip süresi 3.6 yıl)

Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78

Atriyal Fibrilasyon

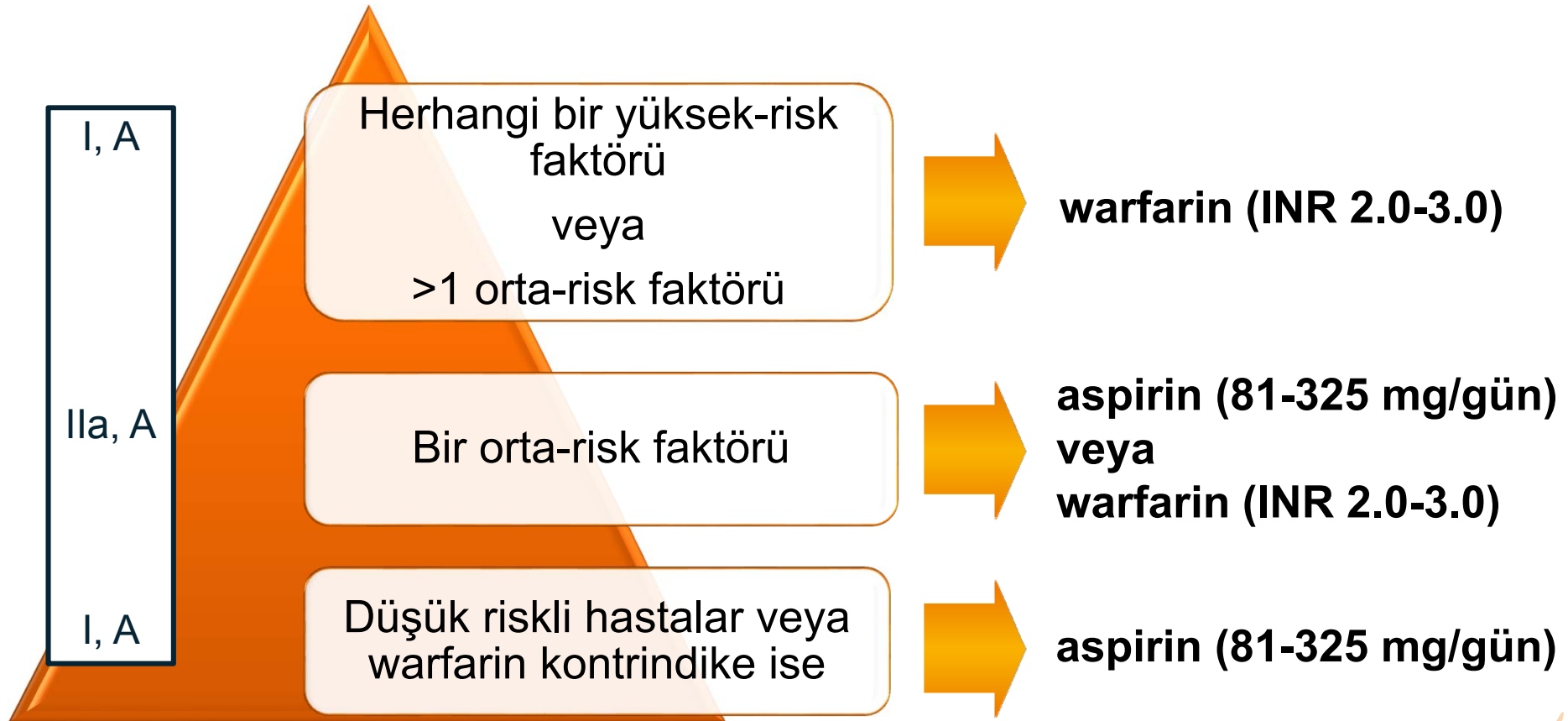
Anti-trombotik Tedavi

Zayıf-Risk Faktörü	Orta-Risk Faktörü	Yüksek-Risk Faktörü
Kadın	≥ 75 yaş	Eski stroke
65-74 yaş	Hipertansiyon	Geçici iskemik atak
Koroner kalp hast.	Kalp yetersizliği	Sistemik emboli
Hipertiroidi	$EF \leq \% 35$	Romatizmal Mitral Darlığı
	D. Mellitus	Prostetik kapak

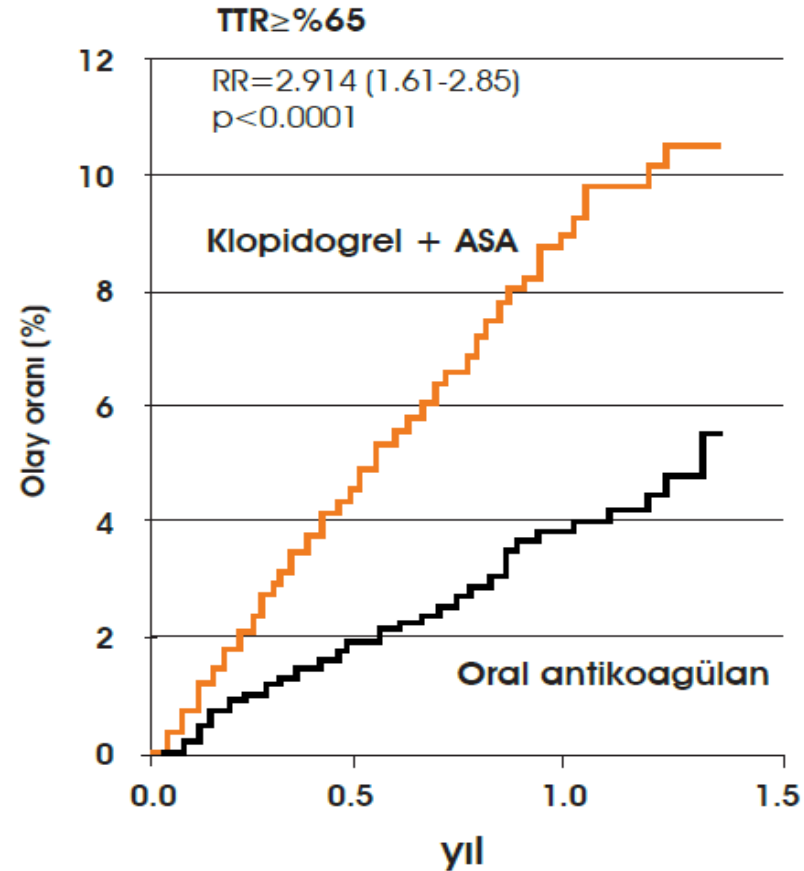
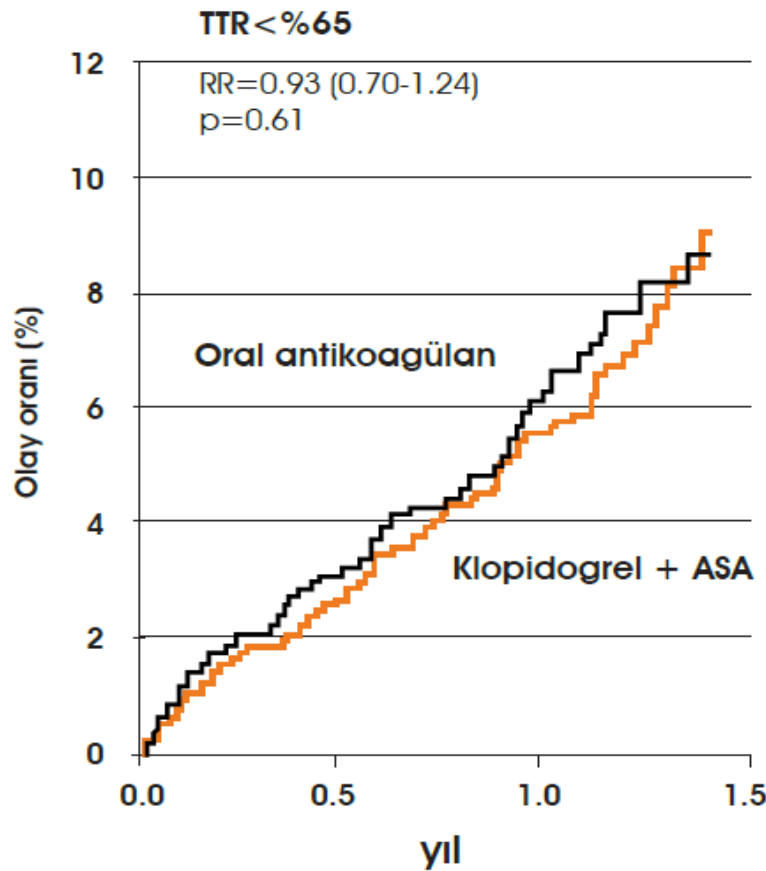
Tromboembolinin Önlenmesi

Sınıf I

- ▶ Lone AF, yaş<60 dışında anti-trombotik tedavi uygulanmalıdır.



Terapötik aralıkta geçen süre neden önemli? ACTIVE-W çalışması



Klopidogrel + ASA	1598	1527	1156	439
Oral Antikoagülan	1600	1525	1152	417

	1737	1625	1233	488
	1771	1697	1306	507

Şekil 1: TTR oranı medyan (%65) değerinin altında ve üstünde olan merkezlerde tedavi edilen hastaların İnme, miyokard enfarktüsü, sistemik embolizm ve vasküler ölüm açısından kümülatif risk oranları. RR: Rölatif Risk, C+A: Klopidogrel ve Aspirin

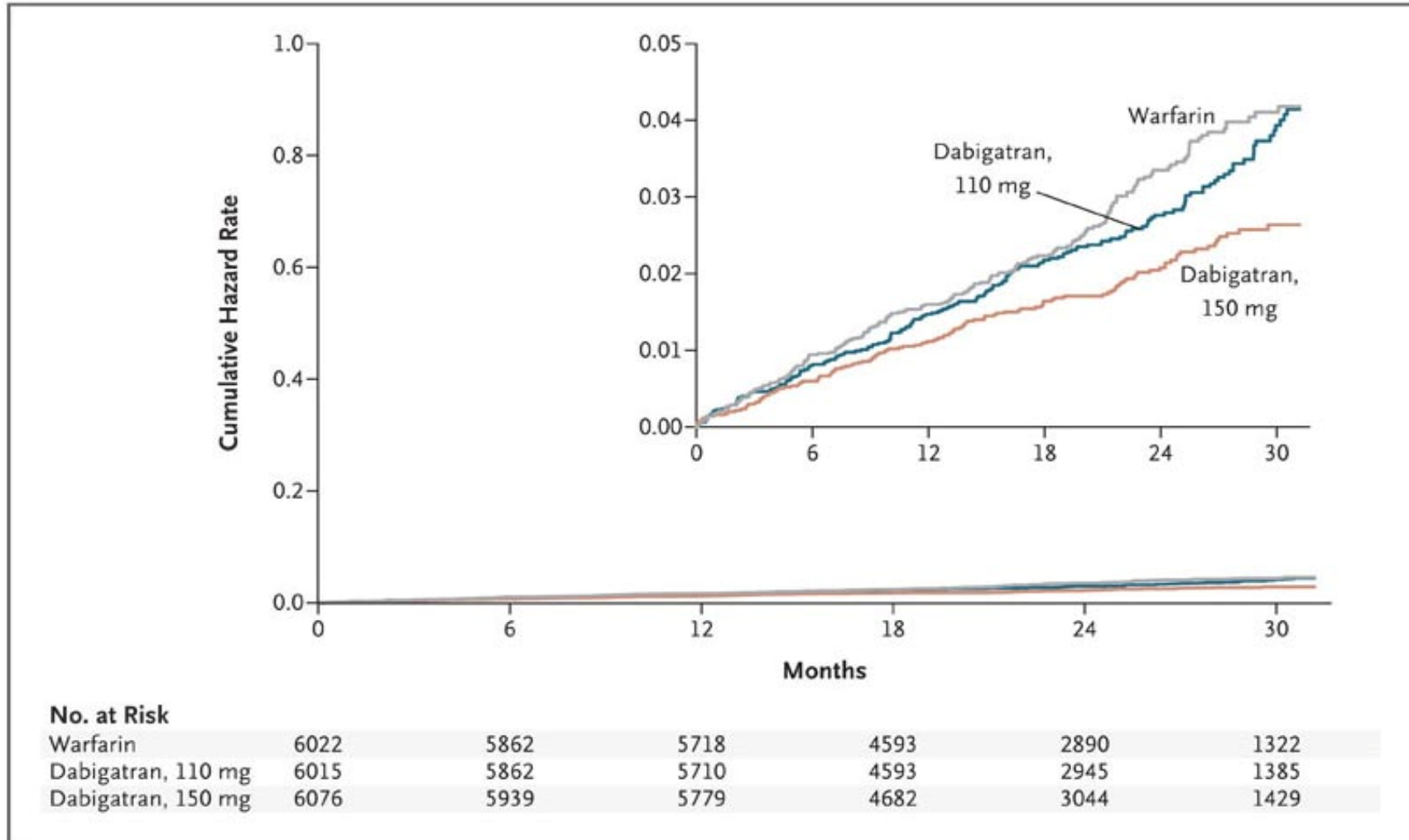
Atrial Fibrilasyon Stroke önlenmesi

İlaç sınıfı	Anti-koagülan	Faz III (warfarin'le karşılaştırma)
VKAs	tecarfarin (ATI-5923)	EmbraceAC:Primer son nokta başarılmadı (warfarin'e üstünlük)
FXa inhibitörleri	rivaroxaban	ROCKET-AF recruiting, 1 çalışma devam ediyor
	edoxaban	Engage AF TIMI48 recruiting
	apixaban	ARISTOTLE recruiting AVERROES recruiting (*vs aspirin)
	betrixaban (PRT 054021)	-
	YM150	-
	idraparinux (s.c.)	AMADEUS (Lancet 2008;371:315-21)
	idrabiota-parinux (s.c.)	BOREALIS-AF recruiting
Direkt trombin inhibitörleri	dabigatran	RE-LY tamamlandı, RELY-ABLE recruiting

Modified from Turpie AGG, *Eur Heart J* 2007;29:155-65;
<http://clinicaltrials.gov>

Stroke veya Sistemik Emboli

110 mg Dabigatran: Warfarin kadar etkili, kanama daha az
150 mg Dabigatran: Warfarin'den daha etkili, kanama warfarin ile aynı



Yeni Anti-trombotik Ajanlar

ESC 2012

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mekanizma	Oral direkt trombin inhibitörü	Oral direkt faktör Xa inhibitörü	Oral direkt faktör Xa inhibitörü
Biyoyararlılık	% 6	% 60-80	% 50
Pik düzeye ulaşma	3 saat	3 saat	3 saat
Yarılanma Ömrü	12-17 saat	5-13 saat	9-14 saat
Atılım	% 80 renal	2/3 karaciğer, 1/3 renal	% 25 renal, % 75 dışkı
Doz	2x150 mg/gün	1x20 mg/gün	2x5 mg/gün
Böbrek disfonksiyonunda doz	2x110 mg/gün	1x15 mg/gün	2x2.5 mg/gün

Yeni Anti-trombotik Ajanlar

ESC 2012

	Dabigatran RE-LY	Rivaroxaban ROCKET-AF	Apixaban (ARISTOTLE)
Çalışma düzeni	Randomize, açık	Randomize, çift kör	Randomize, çift kör
Hasta sayısı	18.111	14.264	18.201
Yaş ort.	71.5±8.7 yıl	73 (65-78 yaş)	70 (63-76 yaş=
Takip süresi	2 yıl	1.9 yıl	1.8 yıl
Erkek oranı	% 63.6	% 61.3	% 64.5
Ortalama CHADS ₂	2.1	3.5	2.1
Gruplar	Doz ayarlı warfarin ile 2x150 ve 2x110 mg/gün dabigatran	Doz ayarlı warfarin ile 1x20 mg/gün rivaroxaban	Doz ayarlı warfarin ile 2x5 mg/gün

Yeni Anti-trombotik Ajanlar

ESC 2012

Olay %/yıl	Dabigatran RE-LY		Rivaroxaban ROCKET-AF		Apixaban (ARISTOTLE)	
	Warfarin	Dabigatran	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin	Apixaban
Stroke/sistemik emboli	1.69	1.11 p<0.001	2.4	2.1 p<0.001	1.6	1.27 p<0.001
İskemik stroke	1.2	0.92 p<0.03	1.42	1.34 p=0.581	1.05	0.97 p=0.42
Hemorajik stroke	0.38	0.10 p<0.001	0.44	0.26 p=0.024	0.47	0.24 p<0.001
Majör kanama	3.36	3.11 p=0.31	3.4	3.6 p=0.58	3.09	2.13 p<0.001
İntrakraniyal kanama	0.74	0.30 p<0.001	0.7	0.5 p=0.02	0.80	0.33 p<0.001
Ekstrakranial kanama	2.67	2.84 p=0.38	-	-	-	-
Miyokard infarktüsü	1.02	0.81 p=0.12	1.1	0.9 p=0.09	0.61	0.53 p=0.37
Ölüm	4.13	3.64 p=0.051	2.2	1.9 p=0.13	3.94	3.52 p=0.047

Kanama Durumunda Yapılacaklar



- Ölümcül kanama, semptomatik intrakraniyal kanama, hemoglobin değerinde en az 5 g/dL azalmaya yol açan kanama, en az 4 ünite tam kan veya kan ürünleri transfüzyonuna neden olan ve intravenöz inotropik ajanların kullanılmasını gerektirecek kadar hipotansiyona yol açan kanama, cerrahi girişime ihtiyaç duyan kanama

** PCC = protrombin kompleks konsantresi; rFVIIa = rekombinant Faktör VIIa

*** Klinik deneyim olmayan teorik yaklaşım.

AF'de yeni tedavi amaçları

**Remodelling'i
Önleme**

Upstream tedaviler

**Kardiyovasküler
morbidite & mortalite'nin
önlenmesi**

Dronedarone*

**Tromboemboli'nin
önlenmesi**

Yeni antikoagulan veya
Antiplatelet'ler

Hız kontrolü

Yeni ilaçlar?

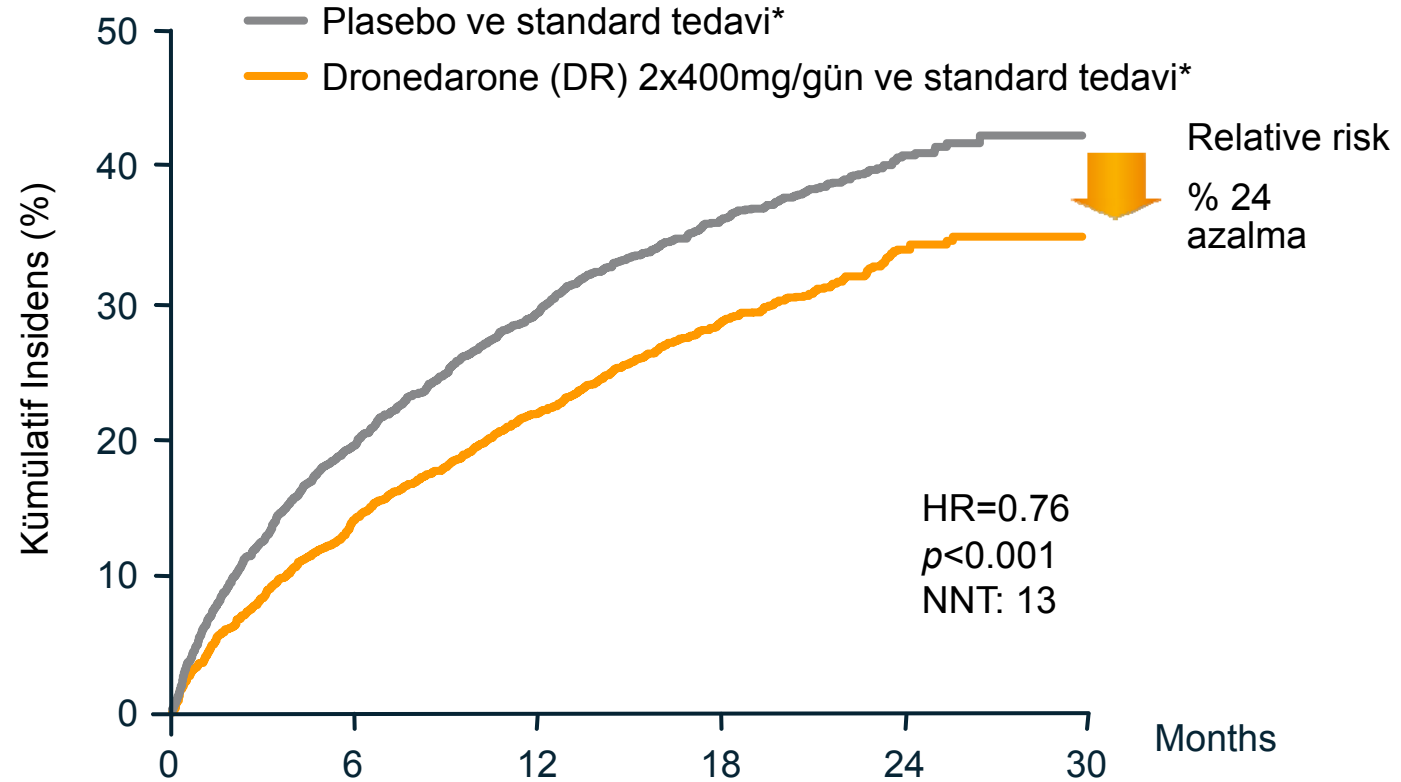
Ritm kontrolü

Yeni anti-aritmik ilaçlar

**F
A
R
M
A
K
O
L
O
J
İ
K**

**A
F
T
E
D
A
V
S
İ**

Dronedarone KV hastane yatışı veya ölüm riskini %24 azaltır.

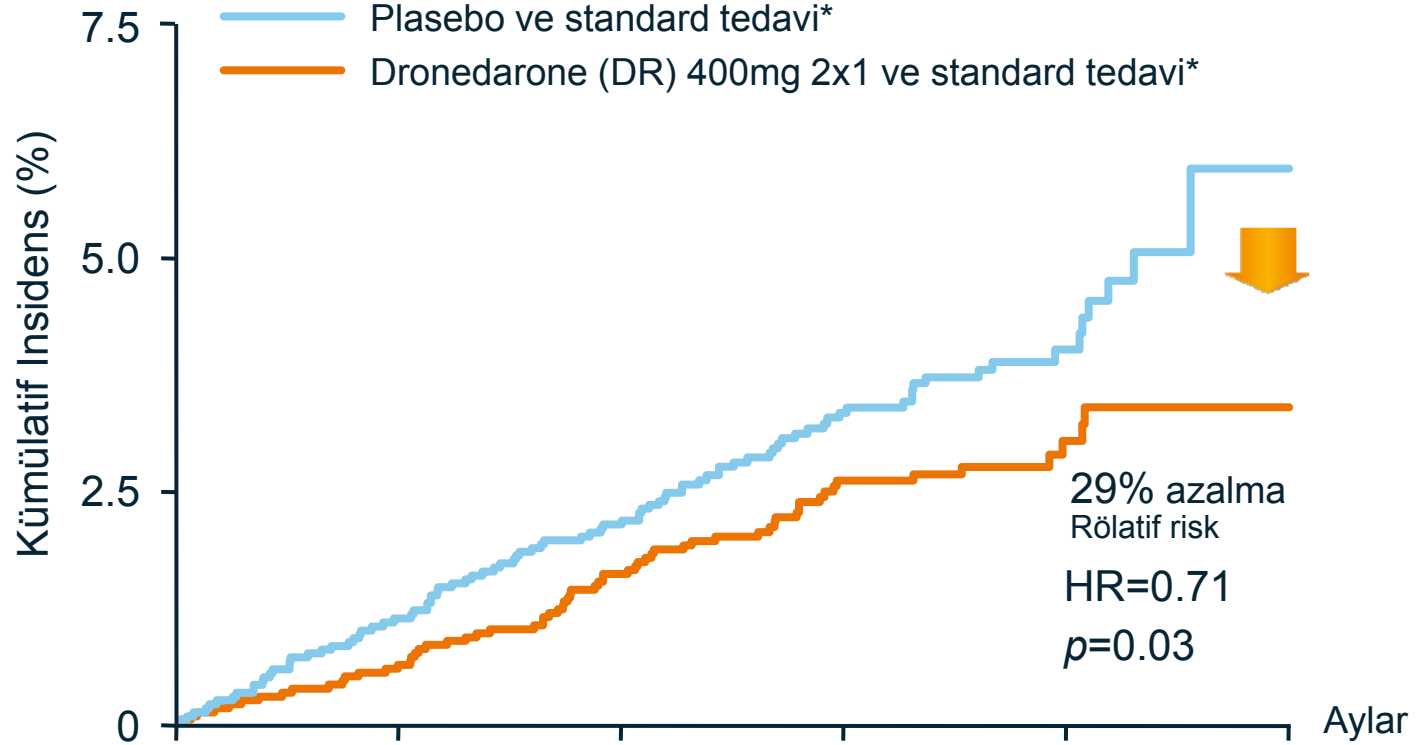


•Standard tedavi: Hız kontrol ilaçları (beta-bloker ve/veya Ca-antagonist ve/veya digoxin) ve/veya anti-trombotik tedavi ve/veya diğer KV ilaçlar
•(ACEIs/ARB ve statinler)
Ort. takip 21 ±5 ay. HR: hazard ratio

Hohnloser SH, *et al.* *N Engl J Med* 2009;360:668-78; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM136957.pdf> (accessed 11/06/09)

Dronedarone KV ölümü %29 azaltır.

ATHENA



Patients at risk:

Plasebo	2,327	2,290	2,250	1,629	636	7
DR 400mg 2x1	2,301	2,274	2,240	1,593	615	4

•Standard tedavi: Hız kontrol ilaçları (beta-bloker ve/veya Ca-antagonist ve/veya digoxin) ve/veya anti-trombotik tedavi ve/veya diğer KV ilaçlar
•ACEIs/ARB ve statinler)

Ort. takip 21 ±5 ay. HR: hazard ratio

Adapted from Hohnloser SH, et al. *N Engl J Med* 2009;360:668-78

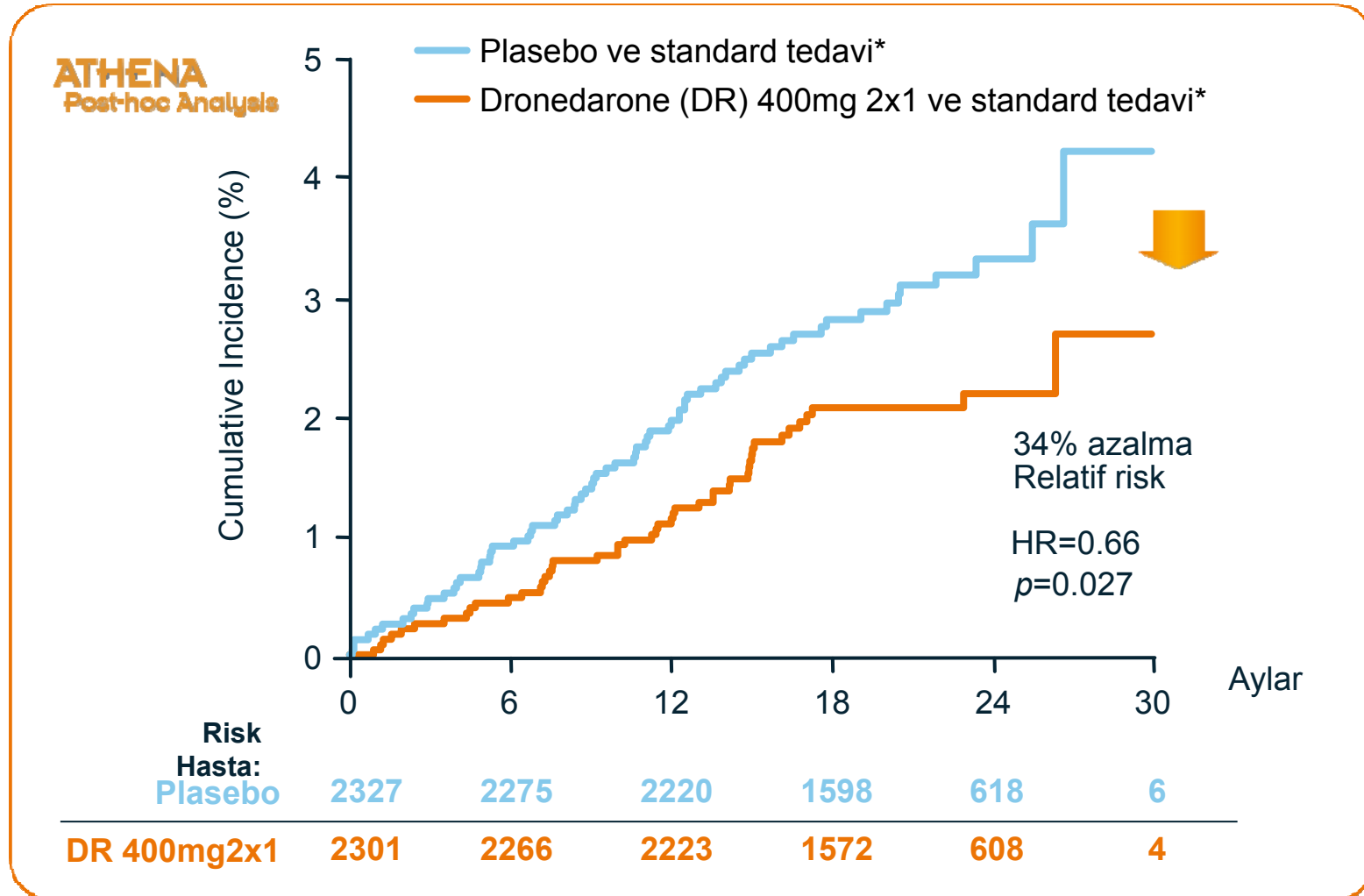
Dronedarone aritmik ölümü azaltır.

ATHENA

	Plasebo n=2,327	Dronedarone n=2,301	HR	95% CI	P değeri
Tüm-nedenlere bağlı ölüm	139	116	0.84	0.66 - 1.08	0.18
Non-KV ölüm	49	53	1.10	0.74; 1.62	0.65
KV ölüm	90	63	0.71	0.51 - 0.98	0.03
Kardiyak non-aritmik ölüm	18	17	0.95	0.49 - 1.85	0.89
Kardiyak aritmik ölüm	48	26	0.55	0.34 - 0.88	0.01
Vasküler non-kardiyak ölüm*	24	20	0.84	0.47 - 1.52	0.57

*including stroke

Dronedarone stroke'u %34 azaltır..



Atriyal Fibrilasyon

Ventrikül Hızının Kontrolü

- Digoksin
- Kalsiyum kanal blokerleri
 - Verapamil
 - Diltiazem
- Beta blokerler

Bazen hızlı ventrikül cevaplı kronik atriyal fibrilasyon dilate kardiyomiyopati'ye yol açabilir. Hız kontrolü sağlanabilirse sol ventrikül fonksiyonu da dramatik olarak düzelebilir.

Atrial Fibrilasyon

Ventriküler Hız kontrolü

ORGANİK KALP HASTALIĞI VAR

İLAC	ORGANİK KALP HASTALIĞI YOK	Hipertansiyon (SVH -/+)	Koroner Kalp Hastalığı	DKMP/ Konjestif Kalp Yetersizliği	Hipertrofik CMP
İlk tercih	Verapamil Diltiazem	Verapamil Diltiazem	Betabloker	Digoksin	Betabloker Verapamil
İkinci Tercih	Betabloker	Betabloker	Verapamil Diltiazem	Betabloker Diltiazem	

Diğer seçenekler etkisiz ise
Amiodarone-Dofetilide de etkili

Atriyal Fibrilasyon'da Hız Kontrolü

ACCF/AHA/HRS Kılavuzu: 2013

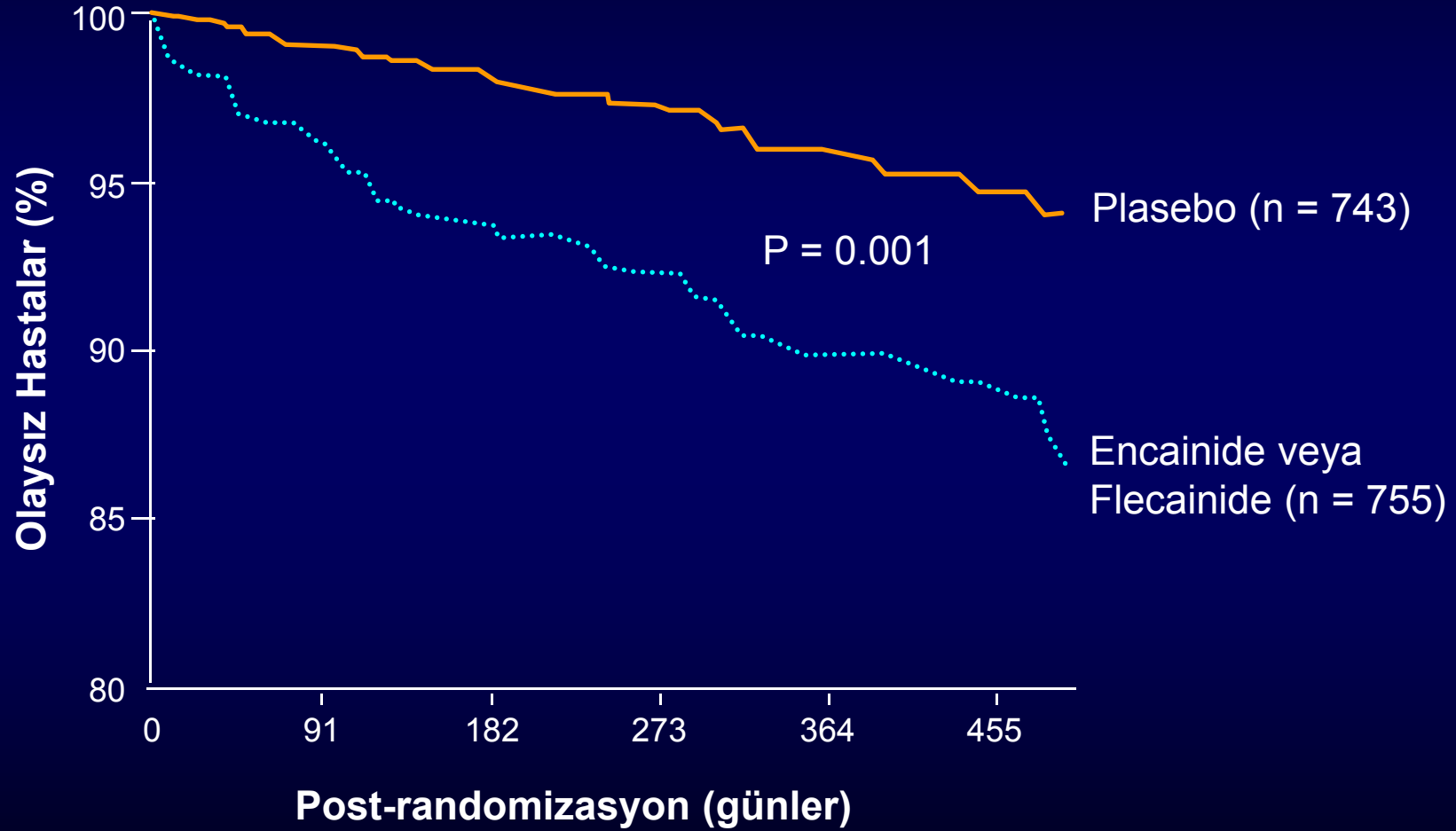
	Sınıf	Kanıt Düzeyi
Oral beta bloker veya verapamil-diltiazem: Persistan ve permanen AF:	I	B
İV beta-bloker (esmolol, metoprolol, propranolol) veya verapamil-diltiazem: Akut AF	I	B
İV digoksin veya amiodarone: Kalp yetersizliğine eşlik eden AF	I	B
Oral digoksin: Kalp yetersizliği, düşük EF veya sedanter hayat, istirahat hızı	I	C
Digoksin+beta-bloker veya verapamil-diltiazem: Tek başına ilaç yeterli değil ise	IIa	B
AV node ablasyonu: İlaçlar etkisiz veya yan etki nedeniyle kullanılamazsa veya taşikardiyomiyopati (IIb) gelişmiş ise	IIa	B
İV amiodarone: Diğer tedbirler yetersiz veya kontrindike ise	IIa	B
İV procainamide veya ibutilide: AF ve aksesuar yol varsa ve E-CV gerekli değilse	IIb	C
Oral amiodarone tek başına veya kombine olarak: BB, kalsiyum antagonisti veya digoksin yeterli değilse	IIb	C
İV procainamide, disopyramide, ibutilide veya amiodarone: Aksesuar yolu kullanan AF	IIb	B

Atriyal Fibrilasyon'da Hız Kontrolü

	Sınıf	Kanıt Düzeyi
Digoksin: Paroksizmal AF'de tek başına kullanılmamalı	III	B
İV diltiazem-verapamil: Kalp yetersizliğinde kullanılmamalı	III	C
İV digitalis veya verapamil-diltiazem: Aksesuar yol varsa kontraindikedir.	III	C
Persistan AF'de sıkı hız kontrolü (istirahat: 80/dk, efor: 110/dk) özel durumlar dışında (ciddi semptom olması, EF'nin % 40'ın altında bulunması) yararlı değildir.	III	B

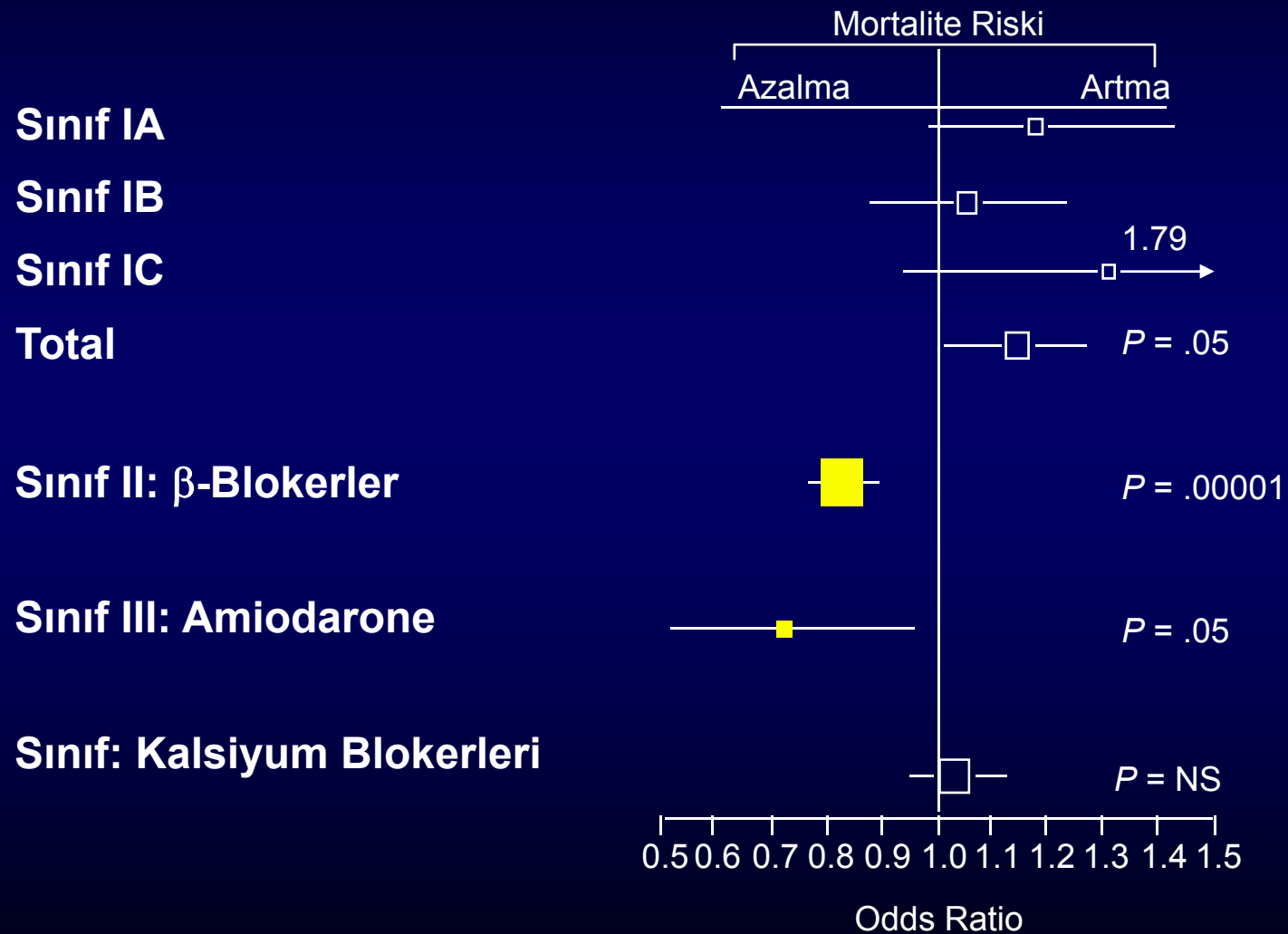
CAST-I

Post-MI Prognoz: Plasebo vs. Encainide/Flecainide

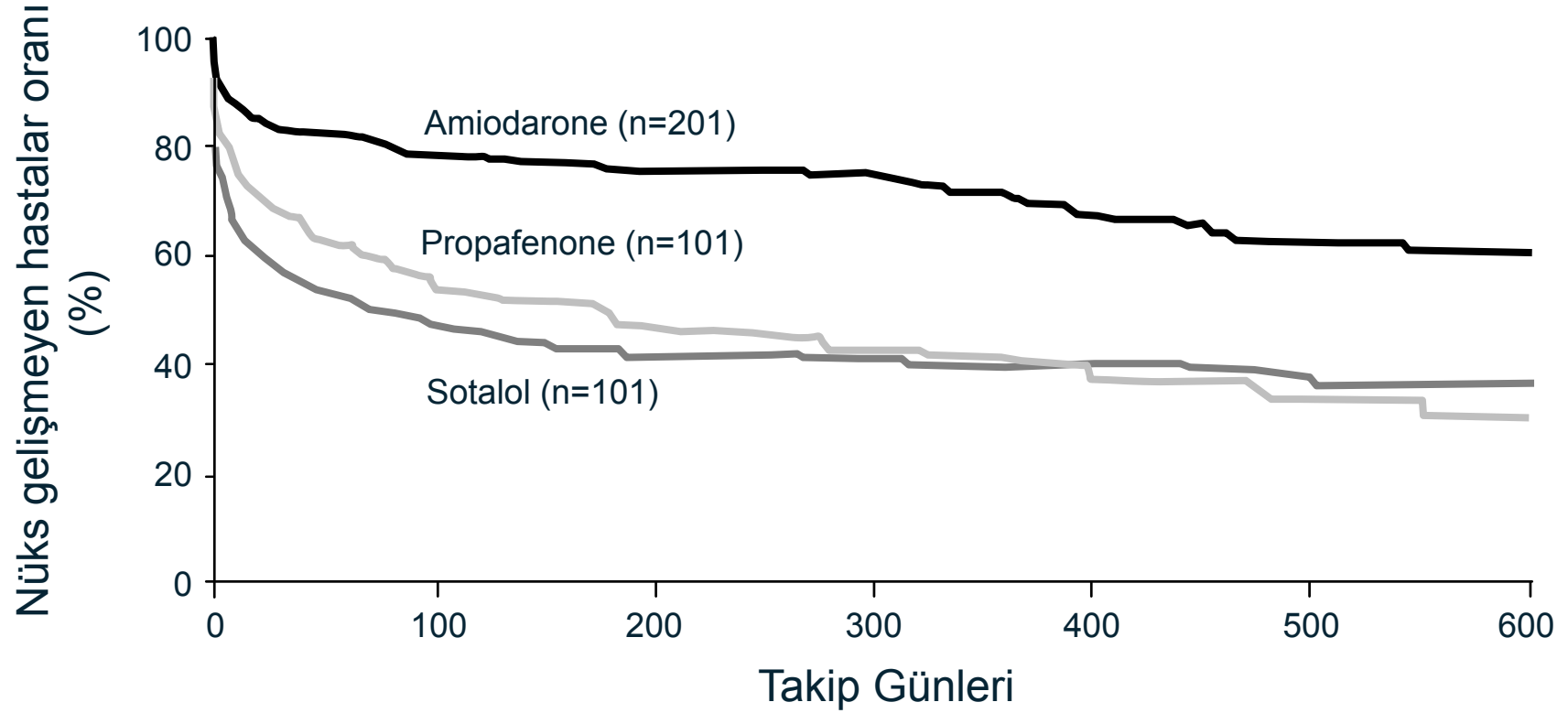


Echt DS. N. Engl J Med. 1991;324:781-788.

Antiaritmik İlaç Tedavisi Etkisi

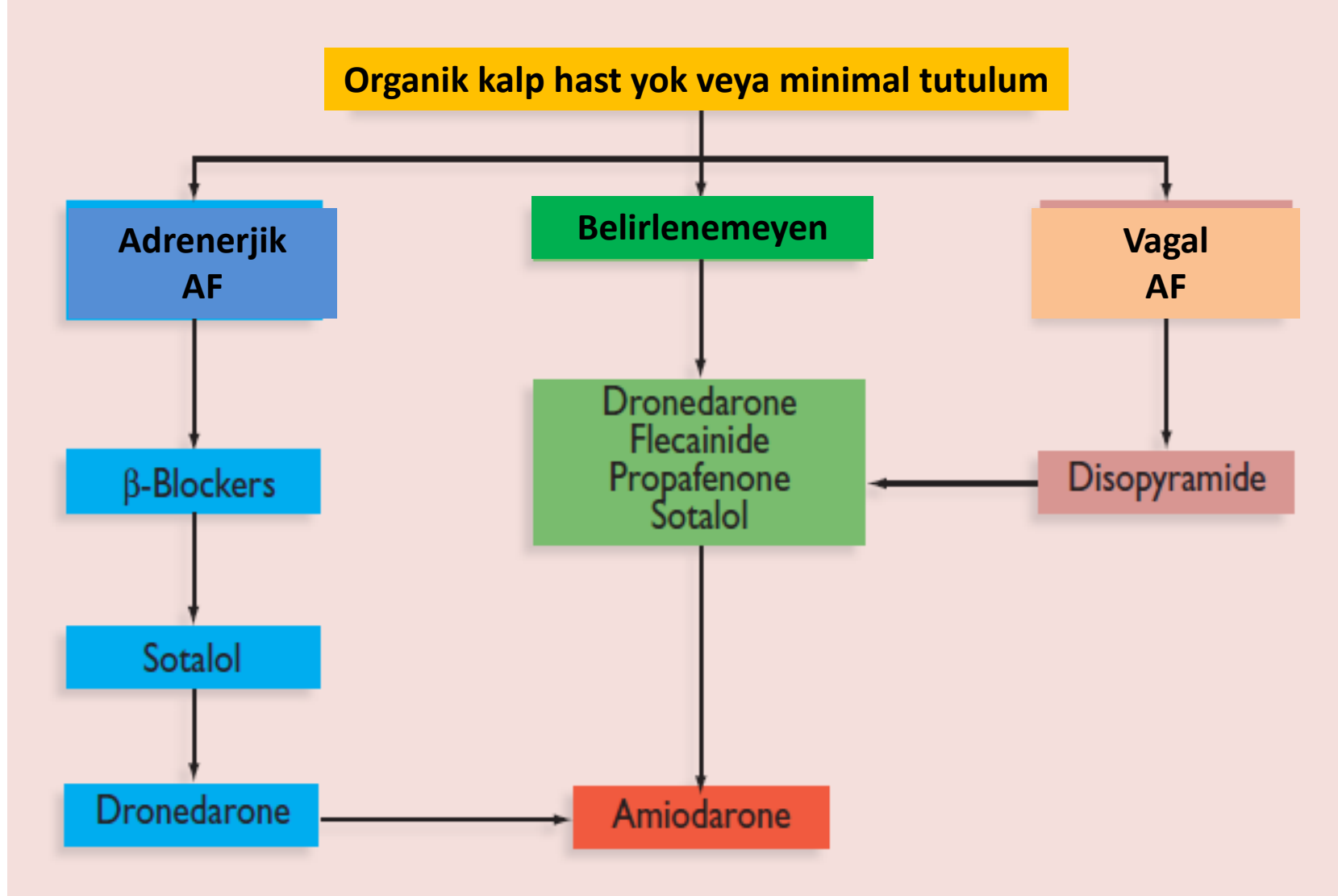


CTAF: İlk AF nüksü gelişmeyen hastalar



Organik Tutulum Olmayan Hastalarda Antiaritmik İlaçlarla Ritm Kontrolü

ESC 2010



Hız Kontrolü ve Ritm Kontrolü

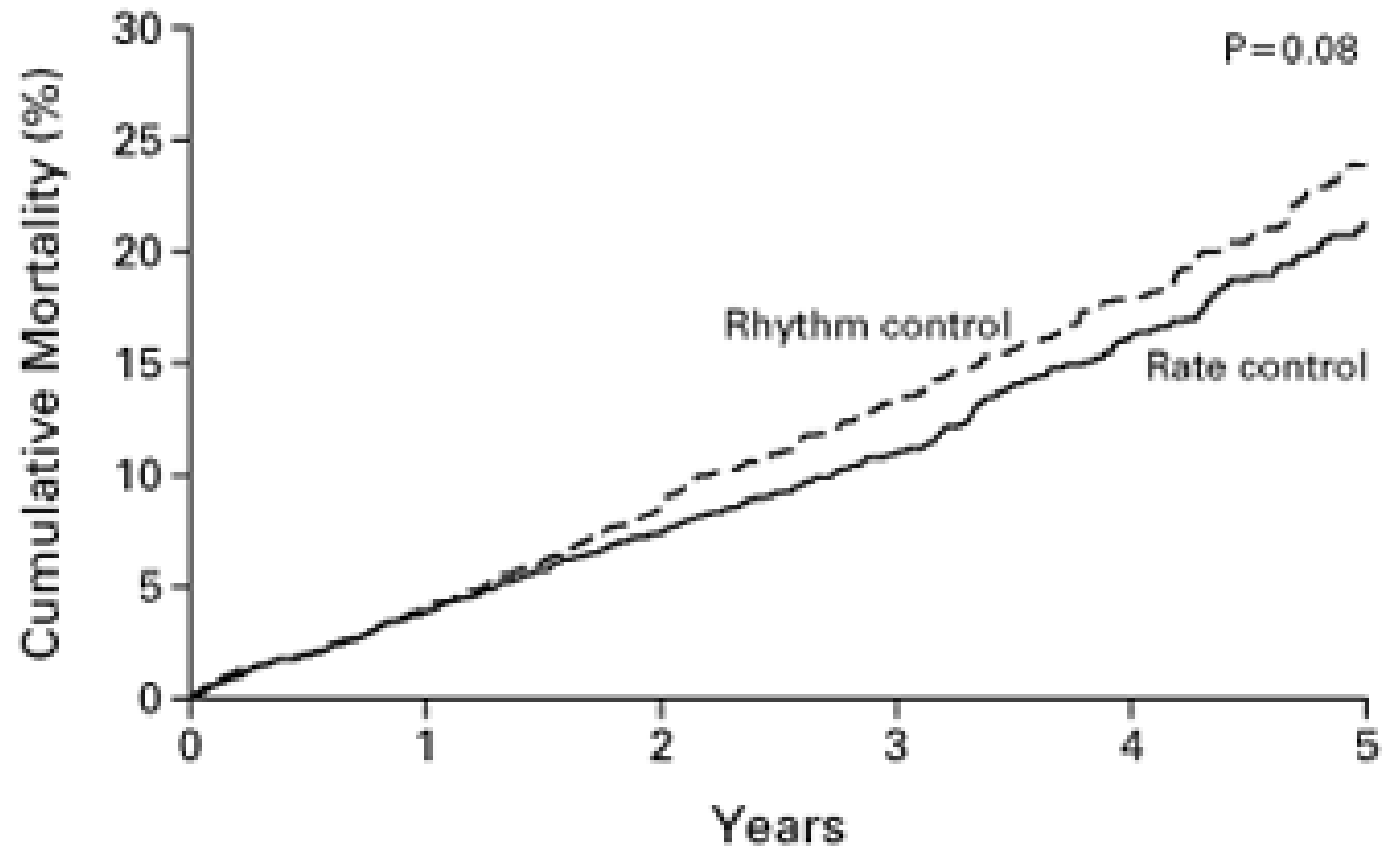
Atrial Fibrilasyon

Hız vs Ritm Kontrol Çalışmaları

Çalışma	Primer Sonlanma	Hız kontrolü	Ritm kontrolü	P
PIAF (2000)	Semptom düzelmesi	76/125 (% 60.8)	70/127 (% 55.1)	AD
RACE (2002)	KV ölüm, KKY, şiddetli kanama, PM, TE, AAD ciddi yan etki	44/256 (% 17.2)	60/226 (% 22.6)	AD
STAF (2003)	Total mortalite, serebrovasküler komplikasyon, CPR, emboli	10/100 (% 10)	9/100 (% 9)	AD
AFFIRM (2002)	Total mortalite	310/2027 (% 26)	358/2033 (% 26.7)	AD
HOT CAFE (2004)	Ölüm, TE, major kanama	1/101 (% 1)	47/104 (% 3.9)	AD

Kümülatif Mortalite

Mor

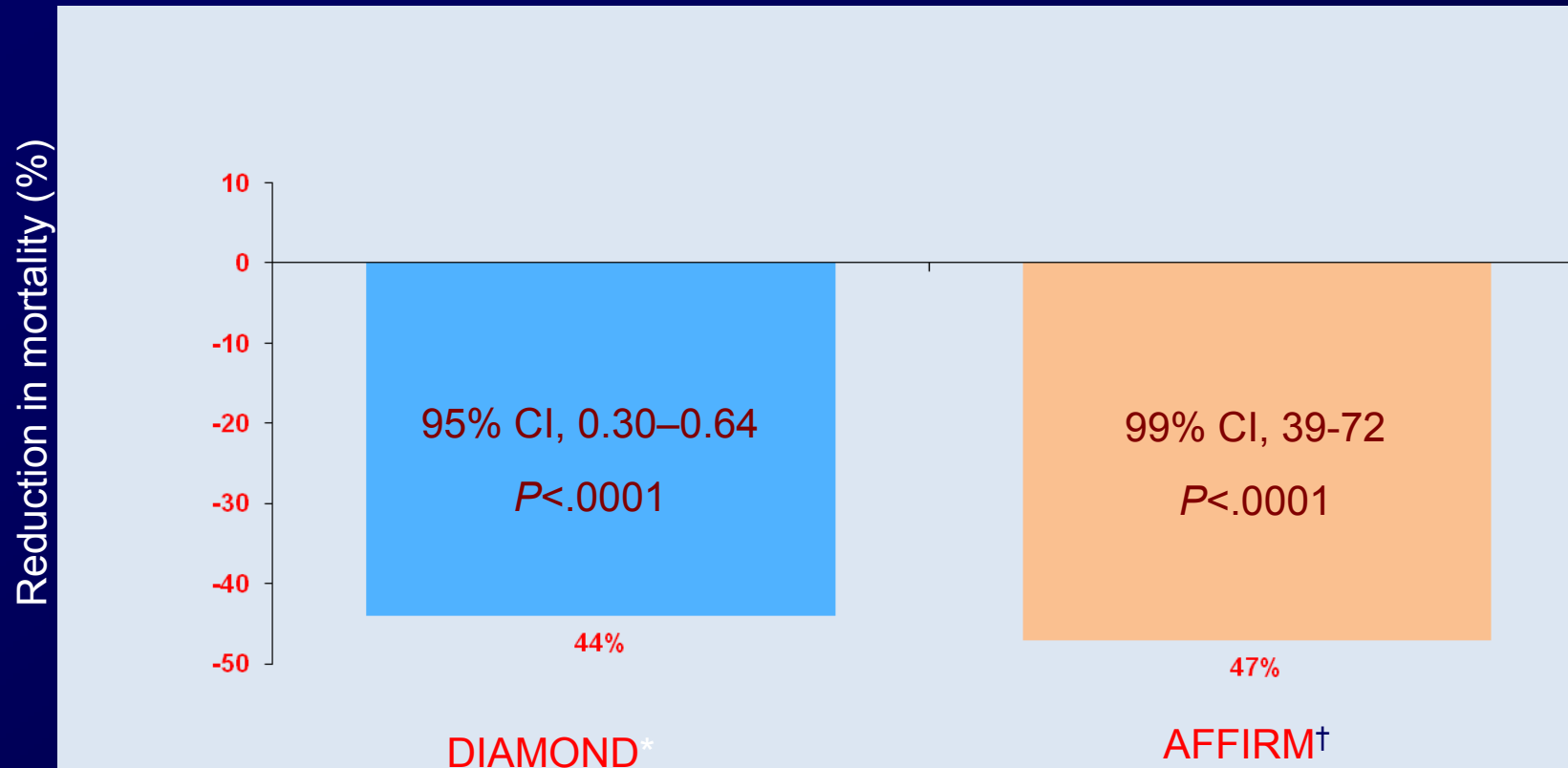


NO. OF DEATHS

number (percent)

Rhythm control	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)
Rate control	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	275 (16)	306 (21)

Sinus ritmi sağlanması mortaliteyi azaltır! (Retrospektif Analiz)



*Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide.

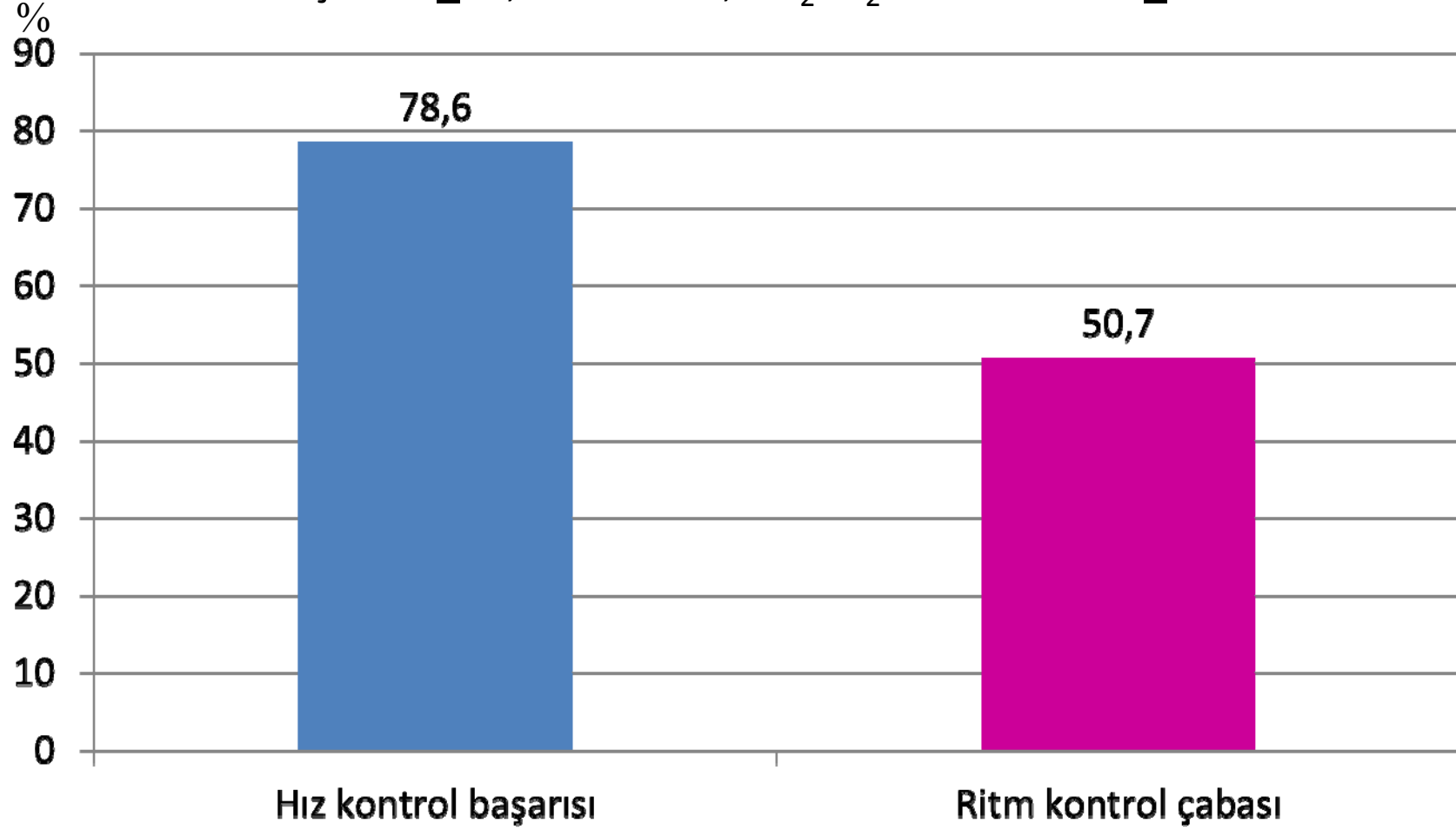
†Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management.

The AFFIRM Investigators. *Circulation*. 2004;109:1509-1513.

Pedersen OD et al. *Circulation*. 2001;104:292-296

Atriyal Fibrilasyon

ESC 2010 kılavuz sonrası; PREFER in AF
7 Avrupa ülkesi, 461 merkez, N: 7232 hasta
Yaş: 71.5±11,% 60 erkek; CH₂DS₂VASc skor: 3.4±1.8



Yaş: 71.5±11,% 60 erkek; CH₂DS₂VASc skor: 3.4±1.8

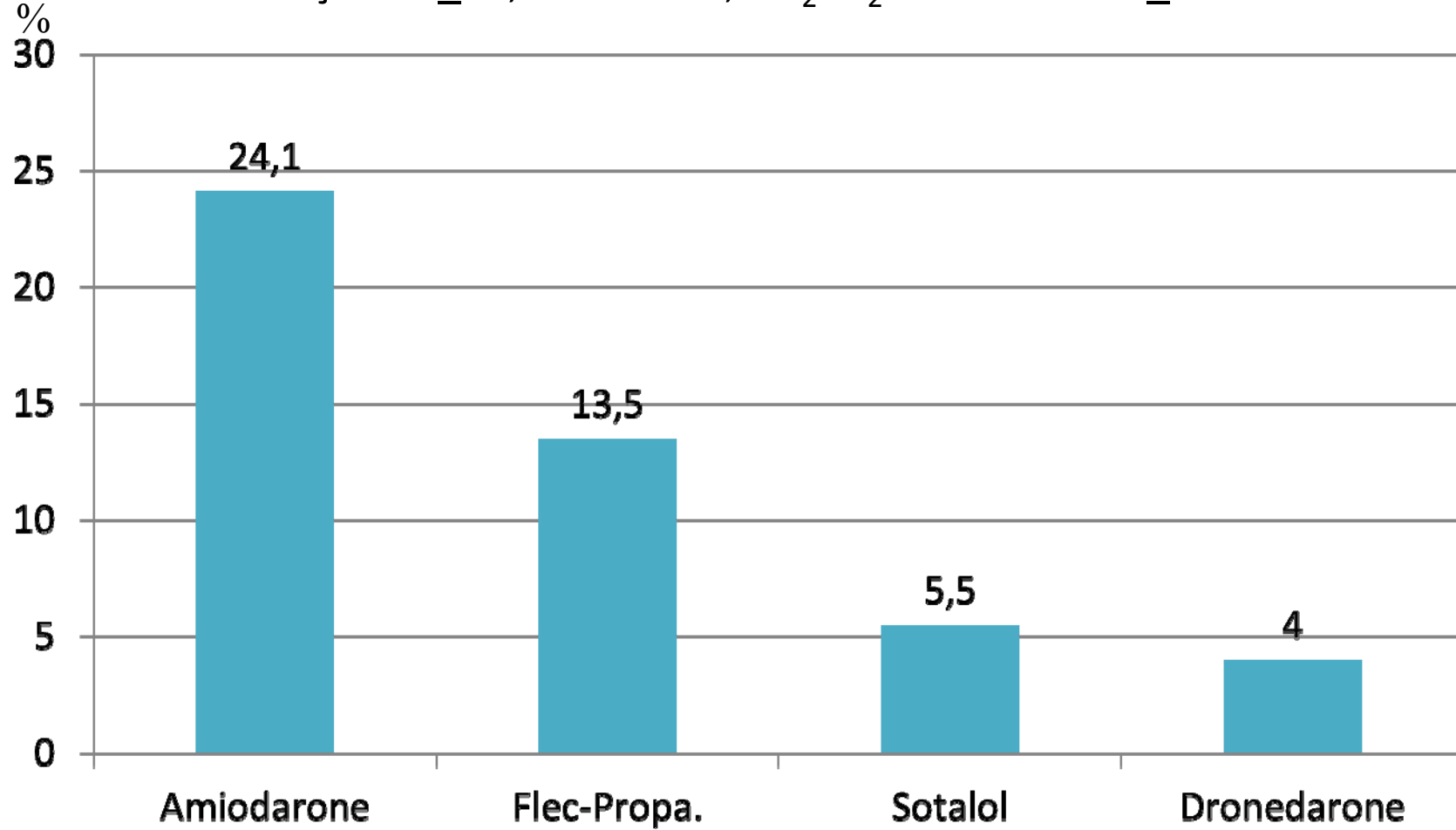
Kardiyoversiyon için: OAK?, yeni OAK ?

Kardiyoversiyon sonrası 30 günlük klinik sonuçlar (ITT analiz)-
ARISTOTLE

Outcome	Apixaban (n=331)	Warfarin (n=412)	Total (N=743)
Stroke or SE	0	0	0
MI	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Major bleeding	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Death	2 (0.6%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)

Atriyal Fibrilasyon

ESC 2010 kılavuz sonrası; PREFER in AF
7 Avrupa ülkesi, 461 merkez, N: 7232 hasta
Yaş: 71.5±11,% 60 erkek; CH₂DS₂VASc skor: 3.4±1.8



Yaş: 71.5±11,% 60 erkek; CH₂DS₂VASc skor: 3.4±1.8