

Atrial Fibrilasyonda İnmeden Korunmada Kılavuzlar Ne Diyor?

AF Zirvesi 2014 Antalya

Bülent Behlül Altunkeser
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD Konya

European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

**Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³,
Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶,
and Paulus Kirchhof^{7,8}**

¹Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Gasthuisberg, University of Leuven, Leuven, Belgium; ²Department of Cardiology, Amphia Ziekenhuis Breda, Netherlands; ³Department of Cardiology, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany; ⁴Department of Neurology, Ruprecht Karls Universität, Heidelberg, Germany; ⁵Uppsala Clinical Research Center and Dept of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ⁶Clinical Cardiology, St George's University, London, UK; ⁷University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, Birmingham, UK; and ⁸Department of Cardiology and Angiology, University of Münster, Germany

Received 7 November 2012; accepted after revision 18 March 2013

New oral anticoagulants (NOACs) are an alternative for vitamin K antagonists (VKAs) to prevent thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF). Both physicians and patients will have to learn how to use these drugs effectively. However, many questions on how to optimally use these drugs in specific clinical situations remain. The European Heart Rhythm Association (EHRA) has coordinated a unified way of informing physicians on the use of the different NOACs. A writing group listed 15 topics, created practical scenarios and formulated as practical answers as possible based on available evidence. The 15 topics are: (1) Practical start-up and follow-up scheme for patients on NOACs; (2) How to measure the anticoagulant effect of NOACs; (3) Drug–drug interactions and pharmacokinetics of NOACs; (4) Switching between anticoagulant regimens; (5) Ensuring compliance of NOAC intake; (6) How to deal with dosing errors; (7) Patients with chronic kidney disease; (8) What to do if there is a (suspected) overdose without bleeding or a clotting test is indicating a risk of bleeding? (9) Management of bleeding complications; (10) Patients undergoing a planned surgical intervention or ablation; (11) Patients undergoing an urgent surgical intervention; (12) Patients with AF and coronary artery disease; (13) Cardioversion in a NOAC-treated patient; (14) Patients presenting with acute stroke while on NOACs; (15) NOACs vs. VKAs in AF patients with a malignancy. Since new information is becoming available at a rapid pace, an EHRA Web site with the latest updated information accompanies this text (www.NOACforAF.eu).



Europace
2013

January, CT et al.
2014 AHA/ACC/HRS Atrial Fibrillation Guideline

2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society

Developed in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons

WRITING COMMITTEE MEMBERS*

Craig T. January, MD, PhD, FACC, <i>Chair</i>	Michael E. Field, MD, FACC, FHRS†
L. Samuel Wann, MD, MACC, FAHA, <i>Vice Chair*</i>	Katherine T. Murray, MD, FACC, FAHA, FHRS†
Joseph S. Alpert, MD, FACC, FAHA*†	Ralph L. Sacco, MD, FAHA*†
Hugh Calkins, MD, FACC, FAHA, FHRS*‡§	William G. Stevenson, MD, FACC, FAHA, FHRS*
Joseph C. Cleveland, Jr, MD, FACC	Patrick J. Tchou, MD, FACC†
Joaquin E. Cigarroa, MD, FACC†	Cynthia M. Tracy, MD, FACC, FAHA†
Jamie B. Conti, MD, FACC, FHRS*†	Clyde W. Yancy, MD, FACC, FAHA*
Patrick T. Ellinor, MD, PhD, FAHA‡	
Michael D. Ezekowitz, MB, ChB, FACC, FAHA*†	

ACC/AHA TASK FORCE MEMBERS

Jeffrey L. Anderson, MD, FACC, FAHA, <i>Chair</i>	Judith S. Hochman, MD, FACC, FAHA
Jonathan L. Halperin, MD, FACC, FAHA, <i>Chair-Elect</i>	Richard J. Kovacs, MD, FACC, FAHA
Nancy M. Albert, PhD, CCNS, CCRN, FAHA	E. Magnus Ohman, MD, FACC
Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC, FAHA	Susan J. Pressler, PhD, RN, FAHA
Ralph G. Brindis, MD, MPH, MACC	Frank W. Sellke, MD, FACC, FAHA
Mark A. Creager, MD, FACC, FAHA**	Win-Kuang Shen, MD, FACC, FAHA
Lesley H. Curtis, PhD	William G. Stevenson, MD, FACC, FAHA**
David DeMets, PhD	
Robert A. Guyton, MD, FACC**	
Clyde W. Yancy, MD, FACC, FAHA**	

JACC 2014

*Writing committee members are required to recuse themselves from voting on sections to which their specific relationships with

2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society

Developed in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons

WRITING COMMITTEE MEMBERS*

Craig T. January, MD, PhD, FACC, *Chair*

L. Samuel Wann, MD, MACC, FAHA, *Vice Chair**

Joseph S. Alpert, MD, FACC, FAHA*†

Hugh Calkins, MD, FACC, FAHA, FHRS*‡§

Joseph C. Cleveland, Jr, MD, FACC||

Joaquin E. Cigarroa, MD, FACC†

Jamie B. Conti, MD, FACC, FHRS*†

Patrick T. Ellinor, MD, PhD, FAHA‡

Michael D. Ezekowitz, MB, ChB, FACC, FAHA*†

Michael E. Field, MD, FACC, FHRS†

Katherine T. Murray, MD, FACC, FAHA, FHRS†

Ralph L. Sacco, MD, FAHA†

William G. Stevenson, MD, FACC, FAHA, FHRS*¶

Patrick J. Tchou, MD, FACC‡

Cynthia M. Tracy, MD, FACC, FAHA†

Clyde W. Yancy, MD, FACC, FAHA†

ACC/AHA TASK FORCE MEMBERS

Jeffrey L. Anderson, MD, FACC, FAHA, *Chair*

Jonathan L. Halperin, MD, FACC, FAHA, *Chair-Elect*

Nancy M. Albert, PhD, CCNS, CCRN, FAHA

Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC, FAHA

Ralph G. Brindis, MD, MPH, MACC

Mark A. Creager, MD, FACC, FAHA**

Lesley H. Curtis, PhD

David DeMets, PhD

Robert A. Guyton, MD, FACC**

Judith S. Hochman, MD, FACC, FAHA

Richard J. Kovacs, MD, FACC, FAHA

E. Magnus Ohman, MD, FACC

Susan J. Pressler, PhD, FAHA

Frank W. Sellke, MD, FAHA

Win-Kuang Shyr, MD, PhD

William G. Stevenson, MD, FACC

Clyde W. Yancy, MD, FACC, FAHA**

*Writing committee members are required to recuse themselves from voting on sections to which their personal or professional relationships with industry and other entities may apply; see Appendix 1 for recusal information.

†ACC/AHA Representative.

‡Heart Rhythm Society Representative.

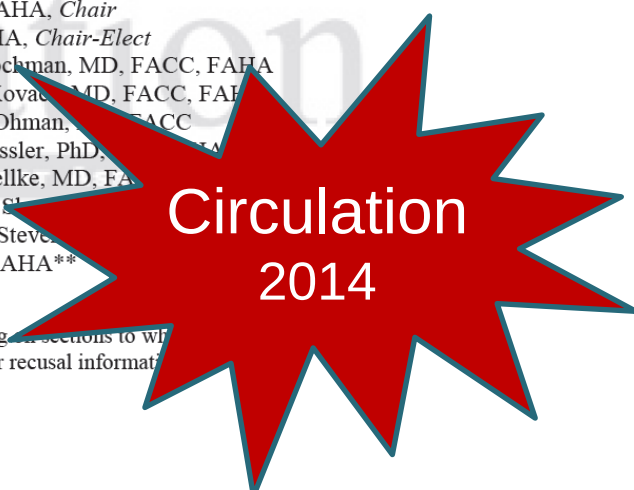
§ACC/AHA Task Force on Performance Measures Liaison.

|| Society of Thoracic Surgeons Representative.

¶ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Liaison.

**Former Task Force member during the writing effort.

This document was approved by the American College of Cardiology Board of Trustees, the American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee, and the Heart Rhythm Society Board of Trustees in March 2014.



Circulation
2014

Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack

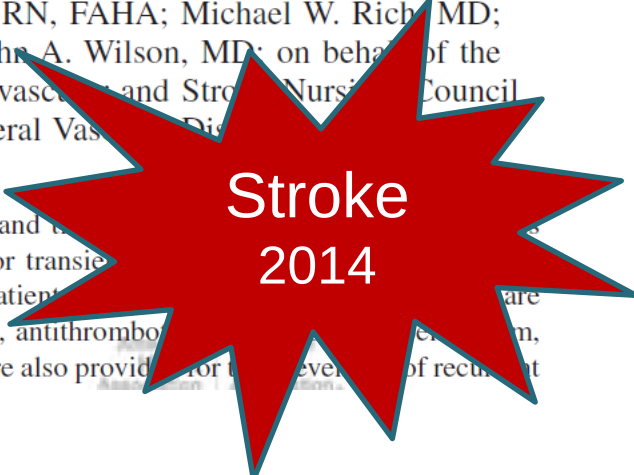
A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.

Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons

Walter N. Kernan, MD, Chair; Bruce Ovbiagele, MD, MSc, MAS, Vice Chair; Henry R. Black, MD; Dawn M. Bravata, MD; Marc I. Chimowitz, MBChB, FAHA; Michael D. Ezekowitz, MBChB, PhD; Margaret C. Fang, MD, MPH; Marc Fisher, MD, FAHA; Karen L. Furie, MD, MPH, FAHA; Donald V. Heck, MD; S. Claiborne (Clay) Johnston, MD, PhD; Scott E. Kasner, MD, FAHA; Steven J. Kittner, MD, MPH, FAHA; Pamela H. Mitchell, PhD, RN, FAHA; Michael W. Rich, MD; DeJuran Richardson, PhD; Lee H. Schwamm, MD, FAHA; John A. Wilson, MD; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease

Abstract—The aim of this updated guideline is to provide comprehensive and evidence-based recommendations on the prevention of future stroke among survivors of ischemic stroke or transient ischemic attack. The guideline is addressed to all clinicians who manage secondary prevention for these patients. Recommendations are provided for control of risk factors, intervention for vascular obstruction, antithrombotic therapy, and antiplatelet therapy for noncardioembolic stroke. Recommendations are also provided for the management of recurrent stroke.

A red starburst graphic with a black outline, containing the text "Stroke 2014".

Stroke
2014

CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Score	HAS-BLED	Score
Congestive heart failure	1	Hypertension (systolic blood pressure >160 mm Hg)	1
Hypertension	1	Abnormal renal and liver function* (1 point each)	1 or 2
Age ≥75 y	2	Stroke	1
Diabetes mellitus	1	Bleeding tendency/predisposition*	1
Stroke/TIA/TE	2	Labile INRs (if on warfarin)*	1
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1	Elderly (eg, age >65 y)	1
Aged 65 to 74 y	1	Drugs or alcohol (1 point each)*	1 or 2
Sex category (ie, female sex)	1		
Maximum score	9	Maximum score	9

HAS-BLED netleştirme

- **Anormal renal fonksiyon:** Kronik diyaliz, renal transplantasyon, serum kreatinin ≥ 2.26 mg/dL
- **Anormal KC fonksiyonu:** Kr KC hastalığı (siroz gb), KC enzimlerinde mühim yükseklik (bilirubin'de 2-3 kat yükseklik ile birlikte AST/ALT/ALP'de 3 kat yükseklik)
- **Kanamaya meyil/predispozisyon:** Kanama hikâyesi ve predispozisyonu (anemi)
- **Labil INR:** TTR < %60
- **İlaç veyâ alkol:** antiplatelet veyâ NSAID veyâ aşırı alkol kullanılması

R₂CHADS₂

$$R = \text{GFR} < 0.60 \text{ ml/dk}$$

Renal Dysfunction as a Predictor of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

Validation of the R₂CHADS₂ Index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) Study Cohorts

Jonathan P. Piccini, MD, MHS; Susanna R. Stevens, MS; YuChiao Chang, PhD; Daniel E. Singer, MD; Yuliya Lokhnygina, PhD; Alan S. Go, MD; Manesh R. Patel, MD; Kenneth W. Mahaffey, MD; Jonathan L. Halperin, MD; Günter Breithardt, MD; Graeme J. Hankey, MD; Werner Hacke, MD, PhD; Richard C. Becker, MD; Christopher C. Nessel, MD; Keith A.A. Fox, MB, ChB; Robert M. Califf, MD; for the ROCKET AF Steering Committee and Investigators

Background—We sought to define the factors associated with the occurrence of stroke and systemic embolism in a large, international atrial fibrillation (AF) trial.

Methods and Results—In ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), 14,800 patients with AF and creatinine clearance ≥ 30 mL/min were randomized to rivaroxaban or dose-adjusted warfarin. A Cox proportional hazards modeling was used to identify factors at randomization independently associated with the primary end point of stroke and systemic embolism based on intention-to-treat analysis. A risk score was developed based on the ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation), an independent end point. Over a median follow-up of 1.94 years, 575 patients (4.0%) experienced primary end-point events. Renal dysfunction was an independent predictor of stroke and systemic embolism, second only to prior stroke or transient ischemic attack. Other independent factors associated with stroke and systemic embolism included elevated diastolic blood pressure, age, and vascular disease of the heart and limbs (C-index 0.635). A model that included creatinine clearance < 60 mL/min (R₂CHADS₂) improved net reclassification index by 6.2% compared with CHA₂DS₂-VASc (C statistic=0.578) and by 8.1% compared with CHADS₂ (C statistic=0.575). The inclusion of creatinine clearance < 60 mL/min and prior stroke or transient ischemic attack in a model with no other covariates led to a C statistic of 0.590. Validation of R₂CHADS₂ in an external, separate population improved net reclassification index by 17.4% (95% confidence interval, 12.1%–22.5%) relative to CHADS₂.

Conclusions—In patients with nonvalvular AF at moderate to high risk of stroke, impaired renal function is a potent predictor of stroke and systemic embolism. Stroke risk stratification in patients with AF should include renal function.

Circulation
2013

Japonlar

Circ J 2014

mCHA₂DS₂-VASc score

Congestive heart failure/left ventricular dysfunction	1
Hypertension (≥ 140 mmHg)	1
Age (≥ 75 years)	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA	2
Vascular disease (coronary artery disease)	1
Age (65–74 years)	1
Sex category (female)	1

mHAS-BLED score

Hypertension (≥ 140 mmHg)	1
Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
Stroke	1
Bleeding	1
Labile INR (≥ 3.5 episode(s))	1
Elderly (> 65 years)	1
Drugs (use of antiplatelets)	1

Japonlar

- Hedef INR = 1.6 – 2.6 (70 yaş üzeri)
- **CHA₂DS₂-VA** (kadını kaldırdık)
- **VA**; Sâdece KAH?

Okumura K et al. Circ J 2014

Kılavuzlarda her şey yok!

Hipertrofik KMP ve Hipertiroidi??

- Hipertrofik KMP'li hastalar (bi-l-hâssa sol atriyum büyük ve yaş ileri ise)
warfarin almalıdır.

Guttmann OP et al. Heart 2014

Hipertiroidi: Hâlâ muammâ?

Circulation ve J Am Coll Cardiol Kılavuz 2014

CHA ₂ DS ₂ -VASc score recommended to assess stroke risk	I	B
Warfarin recommended with mechanical heart valves. Target INR intensity should be based on the type and location of prosthesis	I	B
With prior stroke, TIA, or CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 , oral anticoagulants recommended. Options include:		
• Warfarin	I	A
• Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban	I	B
With warfarin, determine INR at least weekly during initiation and monthly when stable	I	A
Direct thrombin or factor Xa inhibitor recommended, if unable to maintain therapeutic INR	I	C
Re-evaluate the need for anticoagulation at periodic intervals	I	C
Bridging therapy with LMWH or UFH recommended with a mechanical heart valve if warfarin is interrupted. Bridging therapy should balance risks of stroke and bleeding	I	C
Without a mechanical heart valve, bridging therapy decisions should balance stroke and bleeding risks against the duration of time patient will not be anticoagulated	I	C
Evaluate renal function prior to initiation of direct thrombin or factor Xa inhibitors, and re-evaluate when clinically indicated and at least annually	I	B

Circulation ve J Am Coll Cardiol Kılavuz 2014

With nonvalvular AF and CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 0, it is reasonable to omit antithrombotic therapy	IIa	B
With CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 and end-stage CKD (CrCl <15 mL/min) or on hemodialysis, it is reasonable to prescribe warfarin for oral anticoagulation	IIa	B
With nonvalvular AF and a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, no antithrombotic therapy or treatment with an oral anticoagulant or aspirin may be considered	IIb	C
With moderate-to-severe CKD and CHA ₂ DS ₂ -VASc scores of ≥ 2 , reduced doses of direct thrombin or factor Xa inhibitors may be considered	IIb	C
For PCI,* BMS may be considered to minimize duration of DAPT	IIb	C
Following coronary revascularization in patients with CHA ₂ DS ₂ -VASc score of ≥ 2 , it may be reasonable to use clopidogrel concurrently with oral anticoagulants, but without aspirin	IIb	B
Direct thrombin, dabigatran, and factor Xa inhibitor, rivaroxaban, are not recommended with AF and end-stage CKD or on hemodialysis because of the lack of evidence from clinical trials regarding the balance of risks and benefits	III: No Benefit	C
Direct thrombin inhibitor, dabigatran, should not be used with a mechanical heart valve	III: Harm	B

KBY'de Güvenilir Antikoagulan yok mu?

KBY ve Warfarin

- **Diyalize giren, 65 yaş üstü, 1600 AF hastası geriye dönük taranıyor.**
- Warfarin kullananlarda kanama riski % 44 daha fazla.
- ***İnme riskinde azalma yok.***

Shah M et al. Circulation 2014

KBY ve Warfarin

- **Mİ geçiren AF'li 24000 hasta.**
- Warfarin Mİ ve iskemik inmeyi azaltıyor.
- ***Bu fayda GFR $\leq$ 15 ml/dk olan hastalarda da aynı.***

Carrero JJ et al. JAMA 2014

Apixaban için enteresan bir tavsiye

- ARISTOTLE çalışmasına kreatinin > 2.5 mg/dL ya da kreatinin klirensi < 25 mL/dk olan hastalar alınmadı.

Farmakokinetik husûsiyyetler
değerlendirilerek;

> 80 yaş ya da < 60 kg olan ve diyalizle stabil olan hastalar apixaban 2.5 mg (2x1) alabilir.

Diyalize girmeyen son dönem böbrek hastaları apixaban alamaz.

Böbrek ve YOAK

Kılavuz Circulation 2014

Renal Function	Warfarin (238)	Dabigatran† (177)	Rivaroxaban† (178)	Apixaban† (179)
Normal/Mild Impairment	Dose adjusted for INR 2.0–3.0	150 mg BID (CrCl >30 mL/min)	20 mg QD with the evening meal (CrCl >50 mL/min)	5.0 or 2.5 mg BID‡
Moderate Impairment	Dose adjusted for INR 2.0–3.0	150 mg BID or 75 mg BID§ (CrCl >30 mL/min)	15 mg QD with the evening meal (CrCl 30–50 mL/min)	5.0 or 2.5 mg BID‡
Severe Impairment	Dose adjusted for INR 2.0–3.0	75 mg BID§ (CrCl 15–30 mL/min)	15 mg QD with the evening meal (CrCl 15–30 mL/min)	No recommendation, See section 4.2.2.2.¶
End-Stage CKD Not on Dialysis	Dose adjusted for INR 2.0–3.0	Not recommended¶ (CrCl <15 mL/min)	Not recommended¶ (CrCl <15 mL/min)	No recommendation, See section 4.2.2.2.¶
End-Stage CKD on Dialysis	Dose adjusted for INR 2.0–3.0	Not recommended¶ (CrCl <15 mL/min)	Not recommended¶ (CrCl <15 mL/min)	No recommendation, See section 4.2.2.2.¶#

Böbrek ve YOAK

EHRA Kılavuzu Europace 2013

Table 7 NOACs in renal dysfunction: Approved European labels and dosing in chronic kidney disease

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Fraction renally excreted of absorbed dose	80%	27%	50% ⁹	35%
Bio-availability	3–7%	50%	62% ¹⁷	66% without food Almost 100% with food
Fraction renally excreted of administered dose	4%	14%	37% ⁹	33%
Approved for CrCl ≥ ...	≥ 30 ml/min	≥ 15 ml/min	Not available	≥ 15 ml/min
Dosing recommendation	CrCl ≥ 50 ml/min: no adjustment (i.e. 150 mg bid)	Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl: no adjustment (i.e. 5 mg bid)	Not available	CrCl ≥ 50 ml/min: no adjustment (i.e. 20 mg qd)
Dosing if CKD	When CrCl 30–49 ml/min, 150 mg bid is possible (SmPC) but 110 mg bid if 'high risk of bleeding' (SmPC) or 'recommended' (GL update) ² Note: 75 mg bid approved in US only: ^b • if CrCl 15–30 ml/min • if CrCl 30–49 ml/min and other orange factor Table 5 (e.g. verapamil)	CrCl 15–29 ml/min: 2.5 mg bid Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl in combination with age ≥ 80 years or weight ≤ 60 kg, SmPC or with other 'yellow' factor (Table 5): 2.5 mg bid	Not available	15 mg qd when CrCl 15–49 ml/min
Not recommended if	CrCl < 30 ml/min	CrCl < 15 ml/min	Not available	CrCl < 15 ml/min

Orange, reduce dose (from 150 mg BID to 100 mg BID for dabigatran).

Yellow, consider dose reduction if another 'yellow' factor is present (from 20 mg to 15 mg QD for rivaroxaban; from 5 mg BID to 2.5 mg BID for apixaban).

Hatching, no data available yet.

^aNo EMA approval yet. Needs update after finalisation of SmPC.

^bNo EMA indication. FDA recommendation based on pharmacokinetics. Carefully weigh risks and benefits of this approach. Note that 75 mg capsules are not available on the European market for AF indication.

CKD, chronic kidney disease; CrCl, creatinine clearance; bid, twice daily; qd, once daily; SmPC, summary of product characteristics.

YOAK Alanlarda Böbrek Fonksiyonlarını Ne Sıklıkla Ta'kîp Edelim?

- Kre klirensi ≥ 60 mL/dk olanlarda yılda bir.
- Kre klirensi ≈ 30 -60 mL/dk olanlarda 6 ayda bir.
- Kre klirensi ≤ 30 mL/dk olanlarda 3 ayda bir.

OAK'lardan başka yol yok!

ACTIVE-A

- Warfarin alamayan birden fazla risk faktörü olan hastalarda aspirin+klopidogrel ile aspirini karşılaştırdı.
- Kombine tedâvî alanlarda inme daha az, kanama daha fazla.

Connolly S et al. N Engl J Med 2009

ACTIVE-W

- CHADS₂ $\approx$ 2 olan hastalarda kombine tedâvî ile warfarini karşılaştırdı.
- Çalışma erken sonlandırıldı.
- **Warfarin üstün** ($p < 0.001$).

Connolly S et al. Lancet 2006

Sekonder İnmeden Korunma Kılavuzu

Stroke 2014

For patients with ischemic stroke or TIA and AF who are unable to take oral anticoagulants, aspirin alone is recommended (*Class I; Level of Evidence A*). The addition of clopidogrel to aspirin therapy, compared with aspirin therapy alone, might be reasonable (*Class IIb; Level of Evidence B*).

TIARA Pilot Çalışması

- TEE'de yüksek trombojenite kriterleri olmayan, CHA₂DS₂-VASc skoru $\approx$ 2.1 olan 238 NVAF hastası aspirin ve warfarine randomize ediliyor ve 1.6 yıl ta'kîp ediliyor.
- Primer sonlanma aspirinde; % 3.2
- Primer sonlanma warfarinde; % 6.1
- **Sonuç:** Aspirin warfarin'e non-inferiyor.

RELY

- 18.100 hasta
- Warfarin, dabigatran 110 mg (2x1) ve 150 mg (2x1)
- Ort. CHADS₂ skoru ≈ 2.1
- TTR nisbeti = % 64 (warfarin alanlarda)
- Kre klirensi ≥ 30 mL/dk (dabigatran dozu klirensle bağılı değil)
- 2 yıl ta'kîp

Warfarine göre genel sonuçlar

Dabigatran 110mg

- Non-inferior
- Hemorajik inme daha az
- Majör kanama daha az
- İKK ve hayâtı tehdîd edici kanama daha az
- GİS kanaması benzer
- Dispeptik şikâyetler daha fazla
- Sekonder korunma sonuçları primer korunma sonuçlarıyla benzer

Dabigatran 150 mg

- Üstün
- Hemorajik inme daha az
- Majör kanama aynı
- İKK ve hayâtı tehdîd edici kanama daha az
- GİS kanaması daha fazla
- Dispeptik şikâyetler daha fazla
- Sekonder korunma sonuçları primer korunma sonuçlarıyla benzer

Warfarine göre alt grup

Dabigatran 110mg

- < 75 yaş için İKK ve EKK kanama daha az
- > 75 yaş için İKK daha az EKK benzer
- Sonuçlar paroksismal, persistan ve permanent AF için aynı
- Her CHADS₂ skoru (0, 1, 2 ve daha fazla) için sonuçlar aynı
- KV yapılan hastalarda (1900 hasta) inme riski ve LAA'da trombüs görünme nisbeti aynı
- Mİ biraz fazla (% 0.8 x % 0.6; p=0.09)

Dabigatran 150 mg

- < 75 yaş için İKK ve EKK kanama daha az
- > 75 yaş için İKK daha az EKK benzer
- Sonuçlar paroksismal, persistan ve permanent AF için aynı
- Her CHADS₂ skoru (0, 1, 2 ve daha fazla) için sonuçlar aynı
- KV yapılan hastalarda (1900 hasta) inme riski ve LAA'da trombüs görünme nisbeti aynı
- Mİ biraz fazla (% 0.8 x % 0.6; p=0.09)

Dabigatran ve Mİ mes'elesi

- Bir meta-analizde dabigatran'ın warfarine göre Mİ sıklığını arttırdığı görüldü¹.
- $\approx$ 14000 hastalık bir “gerçek dünyâ” analizinde dabigatran warfarine göre Mİ sıklığını azalttı (Danimarka tecrübesi)².
- EHRA'ya göre Mİ sonrası YOAK başlanması gerekirse FXa inh. tercih edilsin³.

¹Uchino K et al. Arch Intern Med 2012

²Larsen TB et al. J Am Coll Cardiol 2013

³EHRA kılavuz Europace 2013

ROCKET-AF

- 14200 hasta, ort CHADS₂ skoru ≈ 3.47
- Warfarin, Rivaroxaban 20 (tek doz) ve 15 mg (30 ml/dk < Kr klirensi < 50 ml/dk) (tek doz, akşam yemeğiyle birlikte)
- TTR nisbeti = % 55
- Rivaroxaban warfarin'e non-inferior
- Major kanama nisbetleri benzer
- Fatal ve İKK daha az
- GIS kanaması daha fazla
- KV sonrası inme ve sistemik emboli nisbetleri benzer (285 hasta)

Kılavuz Circulation 2014

Sekonder İnmeden Korunma Kılavuzu Stroke 2014

EHRA Kılavuz Europace 2013

ARISTOTLE

- 18200 hasta
- Warfarin, apixaban 5 mg 2x1, apixaban 2.5 mg 2x1 (yaş ≥ 80 , ağırlık ≤ 60 kg, kreatinin ≥ 1.5 mg/mL; üçünden herhangi ikisi varsa)
- Ort CHADS₂ skoru ≈ 2.1
- TTR nisbeti = % 62
- 1.8 yıl ta'kîp

Warfarine göre apixaban

- Hemorajik ve iskemik inmeyi
- Sistemik emboliyi
- Majör kanamaları
- İKK'yı azalttı.
- GİS kanamaları benzerdi.
- Sonuçlar AF tipine, CHADS₂ ve CHA₂DS₂-VASc skor indeksine göre değişmiyordu.
- KV sonrası her iki tedâvîde de tromboembolik hâdise görülmedi (577 hasta).



Sekonder İnmeden Korunma

Kılavuzu

Stroke 2014

VKA therapy (*Class I; Level of Evidence A*), apixaban (*Class I; Level of Evidence A*), and dabigatran (*Class I; Level of Evidence B*) are all indicated for the prevention of recurrent stroke in patients with nonvalvular AF, whether paroxysmal or permanent. The selection of an antithrombotic agent should be individualized on the basis of risk factors, cost, tolerability, patient preference, potential for drug interactions, and other clinical characteristics, including renal function and time in INR therapeutic range if the patient has been taking VKA therapy.

Rivaroxaban is reasonable for the prevention of recurrent stroke in patients with nonvalvular AF (*Class IIa; Level of Evidence B*).

YOAK'lar ile yapılan üç çalışma

Dâhil Edilenler

- Çalışma müddetince operasyon ihtiyâcı olmayacağı düşünülen aort darlığı ve yetersizliği hastaları

Hâriç Tutulanlar

- Mekanik kapak hastaları
- Ciddî Mitral darlığı
- Gebeler
- Emzirenler
- Ciddî HT (> 180 mmHg ve > 100 mmHg)
- Biyoprotez kapak hastaları
- Yeni inme geçirenler (7-14 gün içinde)
- Ciddî K.C hastalığı olanlar

YOAK Alan Hastalarda Antikoagulan Te'sîri Nasıl Ölçelim?

- Ciddî kanama
- Trombotik hâdise geçirilmesi
- Âcil cerrâhî gerekliliği
- Yüksek doz şüphesi
- Böbrek veyâ KC yetmezliği
- YOAK'ların kan seviyelerini arttıran ilaç



EHRA Kılavuz
Europace 2013

**YOAK'ların antikoagulan te'sîrini ölçmek
gerekir!**

Ölçerken Nelere Dikkat Edelim?

- İlacın alındığı sa'at ile testin yapıldığı sa'at arasında geçen zamân çok mühim!!!

İlaç alındıktan 3 sa'at sonra yapılan ölçmeler maksimum antikoagulan te'sîr gösterirken, 12-24 sa'at sonra yapılan ölçmeler düşük çıkacaktır!!

Dabigatran (aPTT, dTT, ECT)

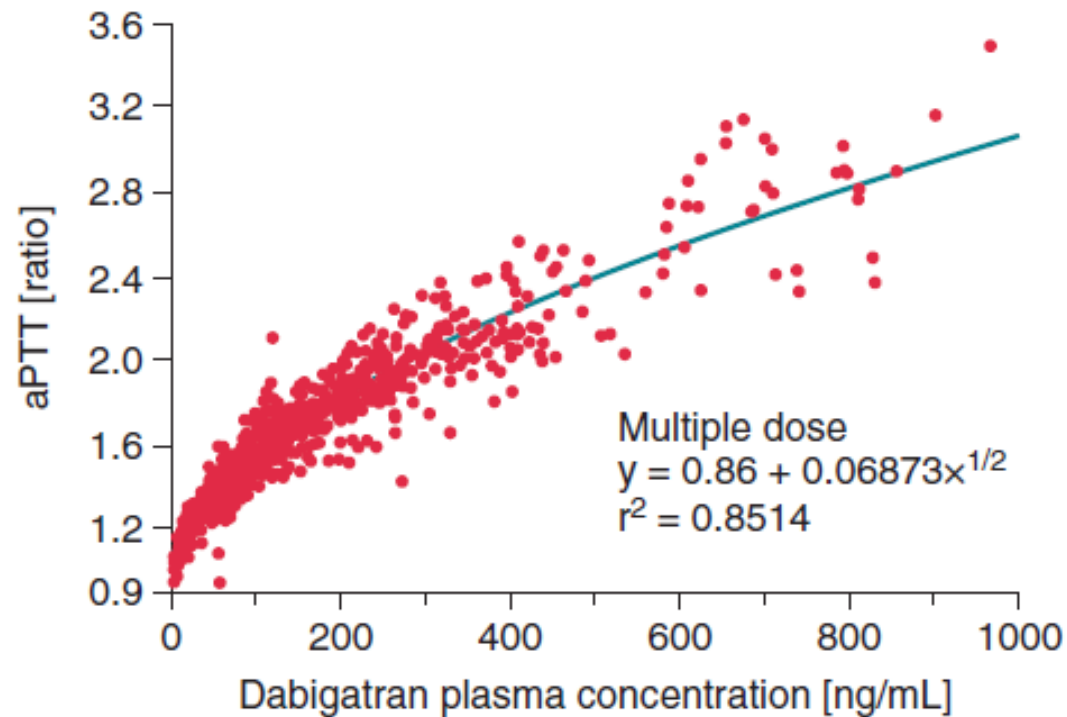
- *Günde iki kez 150 mg alan bir hastada*

2-3 sa'at sonra ölçülen aPTT, üst limitin 2 katı

12 sa'at sonra ölçülen aPTT üst limitin 1.5 katı olması beklenir.

12 sa'at sonra ölçülen aPTT'nin üst limitin > 2 katı olması yüksek kanama riskini gösterir.

Dabigatran dozu ile aPTT münâsebeti



Dabigatran (aPTT, dTT, ECT)

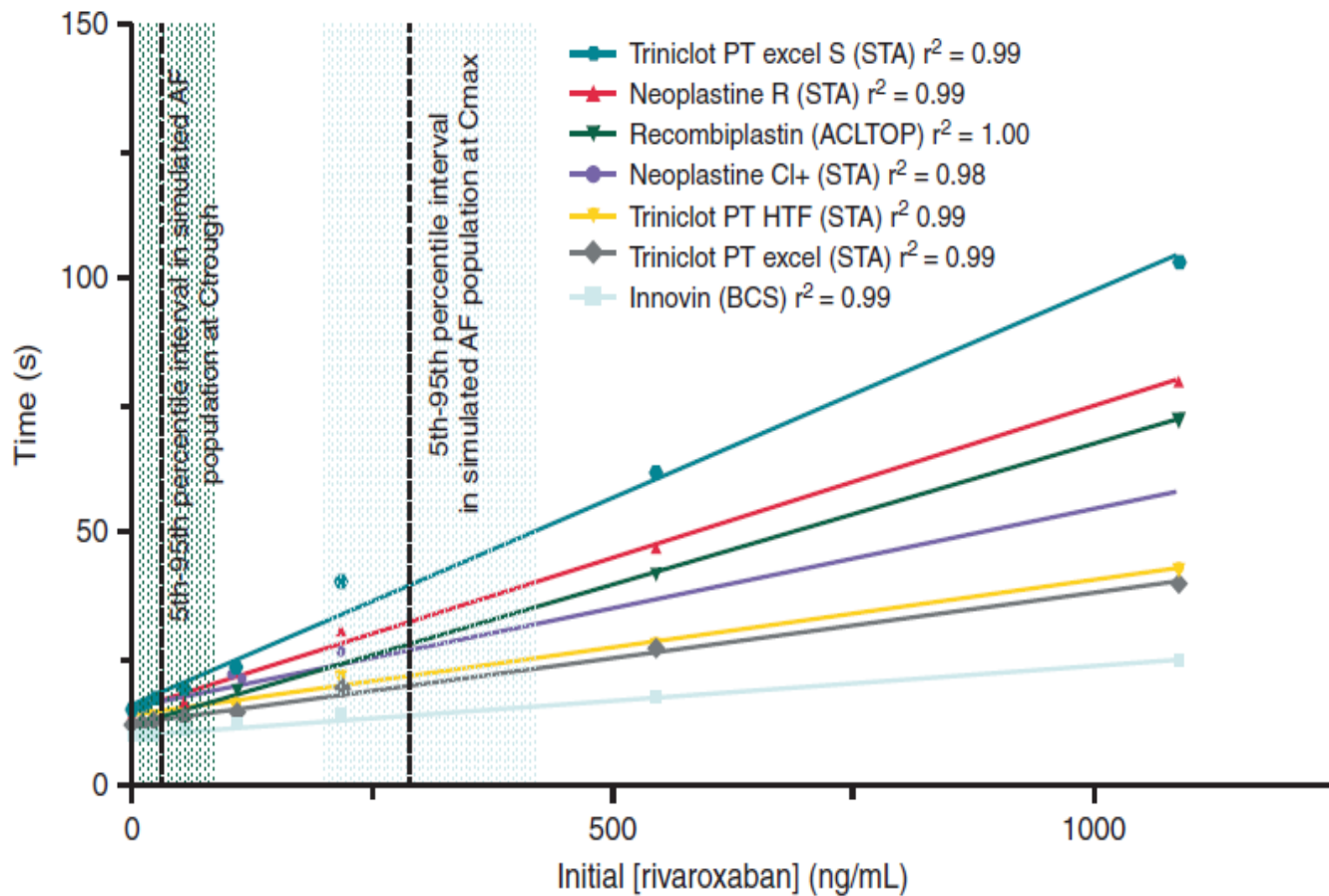
- *dTT, kanda ölçülebilir dabigatran valığında bile normalin üstünde çıkar.*
- *Normal dTT kanda ölçülebilir dabigatran olmadığını gösterir.*
- *> 65 s olması kanama riskini gösterir.*
- *ECT > üst limitin 3 katı olması artmış kanama riskini gösterir.*

Rivaroxaban PT

- **Faktör Xa inh.'lerinin te'sîrini ölçmek için INR kullanılamaz!**
- Rivaroxaban için PT fikir verebilir, fakat tavsiye edilebilecek değer aralıkları yok.
- PT ölçmede kullanılan tromboplastin türü değerleri etkiliyor.

EHRA Kılavuz Europace 2013

Rivaroxaban PT



YOAK Kullananlarda Hematoloji Laboratuari

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Plasma peak level	2 h after ingestion	1–4 h after ingestion	1–2 h after ingestion	2–4 h after ingestion
Plasma trough level	12–24 h after ingestion	12–24 h after ingestion	12–24 h after ingestion ⁹	16–24 h after ingestion
PT	Cannot be used	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk ^{5,9}	Prolonged: may indicate excess bleeding risk but local calibration required
INR	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used
aPTT	At trough: >2x ULN suggests excess bleeding risk	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk ⁹	Cannot be used
dTT	At trough: >200 ng/ml or >65 s: excess bleeding risk	Cannot be used	Cannot be used ¹⁰	Cannot be used
Anti-FXa chromogenic assays	Not applicable	No data yet	Quantitative; ¹⁰ no data on threshold values for bleeding or thrombosis	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis
ECT	At trough: $\geq 3 \times$ ULN: excess bleeding risk	Not affected	Not affected	Not affected

YOAK ve Diğer İlaçlar

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% ²⁹	No data yet	No effect ³⁰	No effect ^{27,31}
Digoxin	P-gp competition	No effect ³²	No data yet	No effect ³⁰	No effect ^{27,33}
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12–180% ²⁴ (reduce dose and take simultaneously)	No data yet	+53% (SR) ³⁰ (reduce dose by 50%) ^a	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ²⁴	+40% ^{SmPC}	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Quinidine	P-gp competition	+50%	No data yet	+80% ³⁰ (reduce dose by 50%) ^b	+50%
Amiodarone	P-gp competition	+12–60% ²⁴	No data yet	No effect ³⁰	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibitor	+70–100% (US: 2 × 75 mg)	No data yet	+85% (reduce dose by 50%) ^a	No data yet
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole	P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140–150% (US: 2 × 75 mg)	+100% ^{SmPC}	No data yet	Up to +160% ²⁷
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) ²⁷
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp competition	No data yet	No data yet	No data yet	+50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15–20%	No data yet	No data yet	+30–54% ^{26,27}
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ^{SmPC}	No data yet	Up to +153% ²⁷
Rifampicin; St John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	–66% ²⁴	–54% ^{SmPC}	–35%	Up to –50%
Antacids (H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide)	GI absorption	–12–30% ^{22–24}	No data yet	No effect	No effect ^{21,25}
Other factors					
Age ≥80 years	Increased plasma level			No data yet	
Age ≥75 years	Increased plasma level			No data yet	
Weight ≤60 kg	Increased plasma level				
Renal function	Increased plasma level				
See Table 7					
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history or active GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥3			

Antikoagulan Rejimlerde İlaç Değiştirmek

- Warfarin → YOAK
- Parenteral → YOAK
- YOAK → Warfarin
- YOAK → Parenteral
- YOAK → YOAK

Warfarin'den YOAK'ya

- $INR < 2$ olur olmaz başlanır.
- $INR = 2-2.5$ arasında olduğu zamân da aynı gün ya da ertesi gün başlanır.
- $INR > 2.5$ olduğunda YOAK'ya geçerken karışıklıklar olabilir (INR uzaması YOAK'dan da kaynaklanabilir).

Parenteral'den YOAK'ya

- Heparin kesilir kesilmez başlanabilir.
(Böbrek hastalığında dikkat! Heparin eliminasyonu gecikir).
- Enoxaparin'in gün içindeki ikinci doz vakti geldiğinde başlanabilir.

YOAK'dan Warfarin'e

- **Parenteral'den warfarin'e geçer gibi.**
- INR terapötik seviyeye gelinceye kadar iki ilaç birlikte kullanılır.
- *FXa inh ile örtüşme fazına dikkat!*
- INR, YOAK'nın sonraki dozu verilmeden hemen önce ve son dozdan 24 sa'at sonra ölçülmelidir (sâdece warfarin'in uzattığı düşünülen INR).

EHRA Kılavuz Europace 2013

YOAK'dan Parenteral'e

YOAK'dan YOAK'a

- Heparin ya da enoxaparin, YOAK verme vakti geldiğinde başlanabilir.
- YOAK'dan YOAK'a geçerken de aynı kâide geçerlidir.
- **Hepsi için böbrek fonksiyonlarının normal olduğundan emîn ol!**

Doz Hatâları

- **Dabigatran ve apixaban:** Hasta ilacını almayı unutursa ve 6 sa'atten fazla süre geçmemişse unuttuğu dozu alabilir. Eğer daha uzun süre geçmişse doz atlanır. Fazladan ilaç almışsa (2 doz) bir sonraki doz atlanır.
- **Rivaroxaban:** 12 sa'atten fazla süre geçmemişse unuttuğu dozu alabilir. Daha uzun süre geçmişse doz atlanır. Fazladan ilaç almışsa doz atlanmaz.

EHRA Kılavuz Europace 2013

Kanama Şüphesi veyâ Overdose

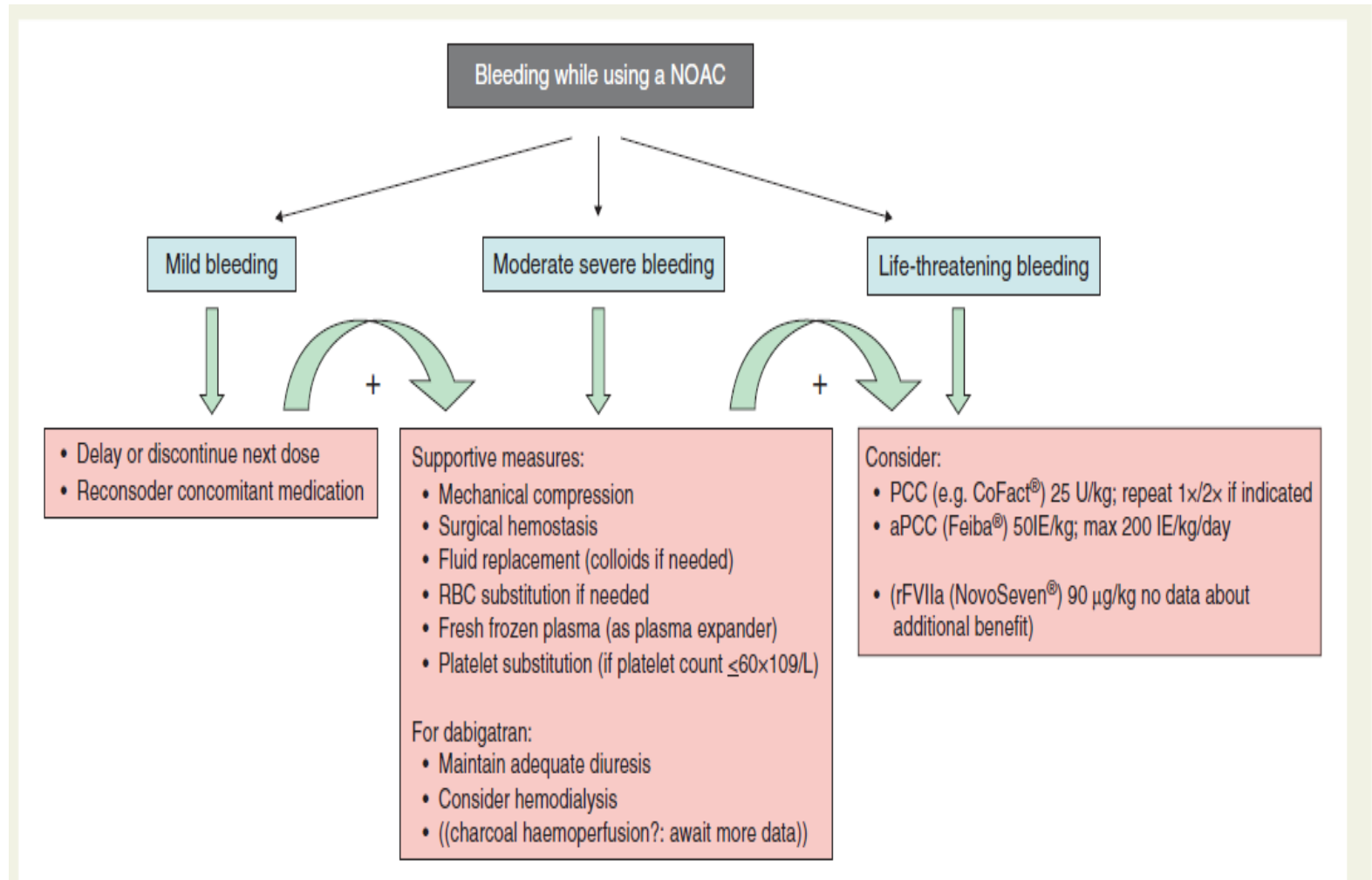
- YOAK'ların bir seferde aşırı miktârda alınması hâlinde emilmeyi azaltmak için charcoal (30-50 g) verilebilir.
- Doz aşımı ve kanamalarda en iyi (hattâ tek) antidot zamân! (bekle-gör)
- **YOAK'larla yapılan çalışmalarda İKK ve fatal kanamalar warfarine göre daha iyi seyirli.**

EHRA Kılavuz Europace 2013

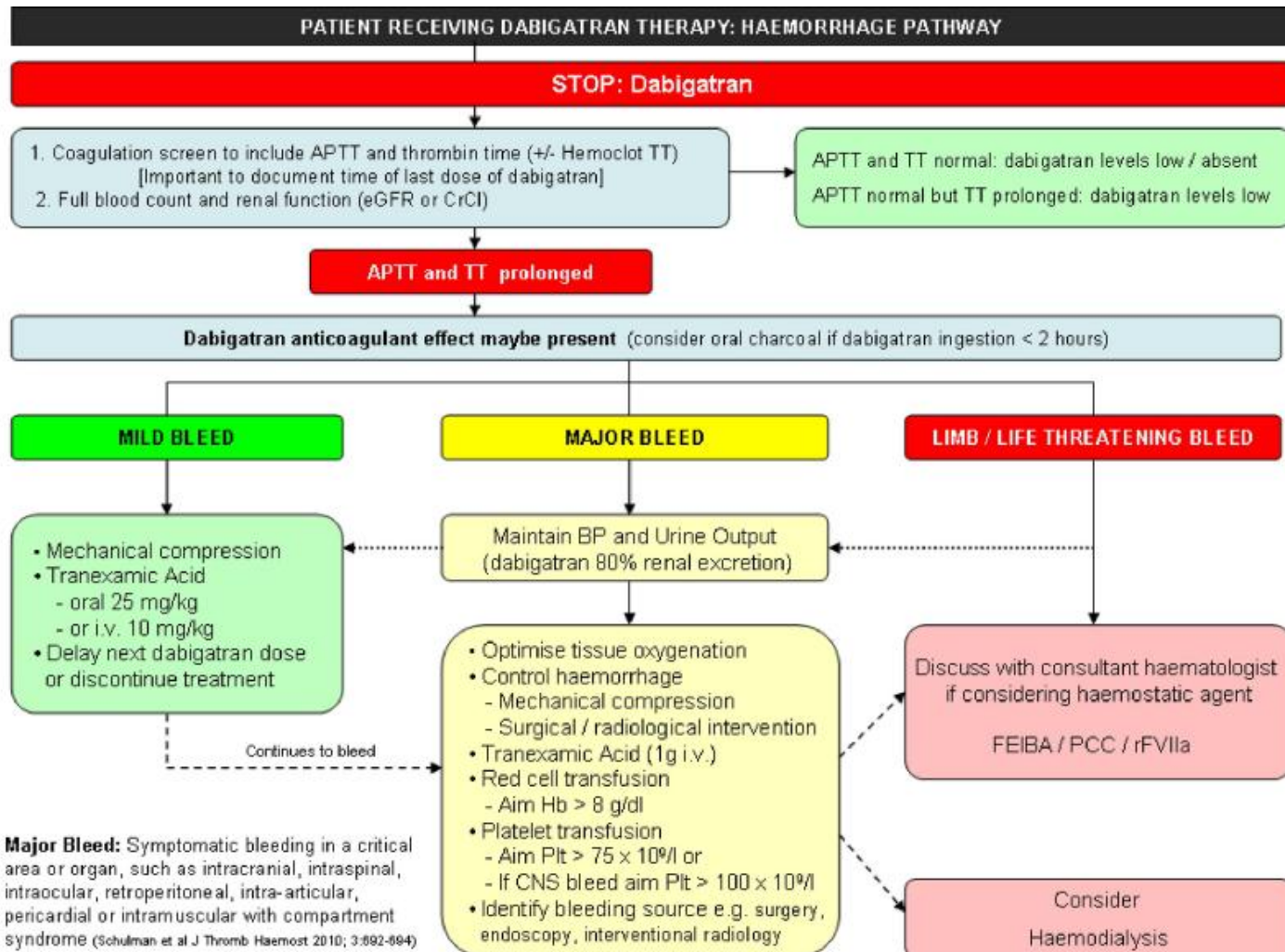
Kanama (hayâtî tehdîd eden veyâ etmeyen)

	Direct thrombin inhibitors (dabigatran)	FXa inhibitors (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)
Non life-threatening bleeding	Inquire last intake + dosing regimen Estimate normalization of haemostasis: Normal renal function: 12–24 h CrCl 50–80 ml/min: 24–36 h CrCl 30–50 ml/min: 36–48 h CrCl <30 ml/min: ≥48 h Maintain diuresis Local haemostatic measures Fluid replacement (colloids if needed) RBC substitution if necessary Platelet substitution (in case of thrombocytopenia $\leq 60 \times 10^9/L$ or thrombopathy) Fresh frozen plasma as plasma expander (not as reversal agent) Tranexamic acid can be considered as adjuvans Desmopressin can be considered in special cases (coagulopathy or thrombopathy) Consider dialysis (preliminary evidence: -65% after 4 h)⁴⁸ Charcoal haemoperfusion not recommended (no data)	Inquire last intake + dosing regimen Normalization of haemostasis: 12–24 h Local haemostatic measures Fluid replacement (colloids if needed) RBC substitution if necessary Platelet substitution (in case of thrombocytopenia $\leq 60 \times 10^9/L$ or thrombopathy) Fresh frozen plasma as plasma expander (not as reversal agent) Tranexamic acid can be considered as adjuvans Desmopressin can be considered in special cases (coagulopathy or thrombopathy)
Life-threatening bleeding	All of the above Prothrombin complex concentrate (PCC) 25 U/kg (may be repeated once or twice) (but no clinical evidence) Activated PCC 50 IE/kg; max 200 IE/kg/day): no strong data about additional benefit over PCC. Can be considered before PCC if available Activated factor VII (rFVIIa; 90 µg/kg) no data about additional benefit + expensive (only animal evidence)	All of the above Prothrombin complex concentrate (PCC) 25 U/kg (may be repeated once or twice) (but no clinical evidence) Activated PCC 50 IE/kg; max. 200 IE/kg/day): no strong data about additional benefit over PCC. Can be considered before PCC if available Activated factor VII (rFVIIa; 90 µg/kg) no data about additional benefit + expensive (only animal evidence)

YOKAK ve Kanama



YOAK ve Kanama



Warfarin ve GIS Kanaması

- 1.329 hasta, Warfarine bağlı majör GIS kanaması
- 653 hastada warfarin yeniden başlandı.
- Warfarin başlanmayanlara göre;
 - Tromboembolik olay azaldı ($p=0.01$)
 - Mortalite azaldı ($p<0.0001$)
 - Rekürren GIS kanaması benzer ($p=0.47$)
- Warfarin'in yeniden başlanma zamanına göre değerlendirildiğinde;
- 7 gün sonra başlanması, *GIS kanama riskinde artış olmaksızın*
- Survive iyileşme,
- Tromboembolik olayda azalma ile ilişkili

Qureshi W et al. Am J Cardiol 2014

Sessiz AF ve İnme

- 2500 pil ya da İCD takılan, AF anamnezi olmayan, > 65 yaş, hipertansif hastanın cihâz kayıtlarına bakılıyor.
- İlk 3 ayda 6 dakikadan fazla > 190 atım/dk atriyal hız kayıtları olanlarda AF ve inme riski daha fazla.

ASSERT çalışması N Engl J Med 2012

Sekonder İnmeden Korunma Kılavuzu

Stroke 2014

For patients who have experienced an acute ischemic stroke or TIA with no other apparent cause, prolonged rhythm monitoring (≈ 30 days) for AF is reasonable within 6 months of the index event (*Class IIa; Level of Evidence C*).

AF ve KAH

- Warfarin alan hastalarda heparin yapmaksızın PTCA yapılabilir.
- YOAK, PTCA yapılan hastalarda, çalışma protokolü gereği kesildiği için delil yok.
- Fondaparinux tecrübesini de unutmamak lâzım.

EHRA Kılavuz Europace 2013

YOAK Tedâvîsi Altında STYMi Primer PTCA

- İlacı kes.
- Primer PTCA'yı (radial) fibrinolizis'e tercih et.
- YOAK'un son alınma vaktine bakmadan parenteral antikoagulan ver.
- Düşük kanama riskinden dolayı bivalirudin tercih et ve müdahaleden sonra hemen kes.
- Glp IIb/IIIa inh kullanma!

YOAK Tedâvîsi Altında STYMi Fibrinolitik Tedâvî

- dTT, ECT, aPTT (dabigatran için) ya da PT (FXa inh için) normalin üst limitlerini aşmıyorsa düşünülebilir.
- İlâve heparin v.b., YOAK te'sîri geçmeden evvel (ilacı son aldığı zamândan en az 12 sa'at geçene kadar) aslâ verilmez!

YOAK Tedâvîsi Altında non-STYMi

- İlacı kes.
- En az 12 sa'at geçtikten sonra fondaparinux (tercîhen), heparin veyâ enoxaparin başlanabilir.
- PTCA yapılacaksa BMS'ler düşünülebilir, hattâ balon ile iktifâ edilebilir (dual ve triple tedâvî süresini azaltmak için).

AKS Sonrası

- Parenteral tedâvî bittikten sonra YOAK başlanabilir.
- Hasta en az 1 antiplatelet alacağı için düşük dozlar tercih edilmelidir.
- **HAS-BLED**'e muhakkak bak!

EHRA Kılavuz Europace 2013

AKS Sonrası İlk 1 Yıl İçinde AF Gelişirse

- CHA₂DS₂-VASc skoru ≤ 1 olanlarda dual antiplatelet tedâvîye devâm et, OAK verme!
- AKS riski düşük, kanama riski yüksek hastalarda (HAS-BLED ≥ 3) warfarin monoterapisi düşün!
- AKS riski yüksek hastalarda 1 yıla kadar warfarin + klopidoğrel düşün!

WOEST

- PTCA yapılan hastalarda W + K ile W + K + A'yı karşılaştırdı.
- ***W + K ile kanama çok daha az ve inme nisbetinde artış yok.***

Dewilde WJ et al. Lancet 2013

AKS sonrası 1 yıl geçmiş AF hastaları

- 8700 hasta sâdece warfarine karşı A, K, A + K, W + A, W + K ve W + K + A'ya randomize ediliyor.
- ***Bütün sonlanma noktalarında sâdece warfarin üstün.***

Lamberts M et al. Circulation 2014

1. Stent sonrası üçlü tedâvî verme!

2. AKS'den 1 yıl geçtikten sonra sâdece OAK'dan şaşma!

Planlı Cerrâhî Müdâhele ve Warfarin

- Riski düşük, kanama riski yüksek hastalarda warfarin, köprüleme yapılmaksızın kesilir.
- INR normal değerlere düştükten sonra operasyon yapılır.
- Operasyon sonrası kanama kontrolü sağlandıktan sonra tekrâr warfarin başlanır.

Planlı Müdâhele ve Warfarin

- **KAG, PTCA, Pil ve İCD implantasyonu, Kateter ablasyonu (AF ablasyonu dâhil) warfarin kesmeden, *INR* $\approx$ 2-3 arasındayken yapılabilir.**
- Diş çekimi, katarakt cerrâhîsi ve minör cilt insizyonlarında da warfarin kesmeye gerek yok.

Planlı Müdâhele ve Warfarin Yüksek Riskli Hastalarda Kılavuzlar Farklı!!!

- *Mekanik kapağı olanlar, inme geçirmiş olanlar ve CHA_2DS_2 -VASc skoru ≥ 2 olanlarda cerrâhî öncesi köprüleme gerekebilir.*

Kılavuz Circulation 2014

- **Romatizmal kapak hastalığı olanlar, $CHADS_2$ skoru 5-6 olanlar ve son 3 ay içinde GlA ya da inme geçirenlerde köprüleme gerekir. $CHADS_2$ skoru 3-4 olanlarda cerrâhî türüne göre karâr verilir.**

Sekonder İnmeden Korunma Kılavuzu Stroke 2014

Kılavuzlarda Her Şey Yok! Köprülemeyi Nasıl Yapalım?

- Warfarin operasyondan 5 gün önce kesilir.
- Warfarin'in son dozundan 36-48 sa'at sonra (cerrâhîden 3 gün önce) LMWH (tedâvî dozu) başlanır ve en geç operasyondan 24 sa'at evvel kesilir.
- Kanama riski çok yüksek operasyonlarda ya da renal klirensi düşük hastalarda LMWH daha erken kesilebilir ve son dozu düşük tutulur.

Ortel TL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012

Operasyon Sonrası

- Warfarin, operasyon akşamı veyâ ertesi gün tekrâr başlanır. Kanama riski varsa 1-2 gün geciktirilir.
- LMWH (tedâvî dozunda), operasyondan en az 24 sa'at, hattâ majör cerrâhîden 24 sa'atten de uzun bir zamân geçtikten sonra başlanır.
- INR, terapötik aralığa gelince LMWH kesilir.

Ortel TL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012

Planlı Cerrâhî Müdâhele ve YOAK

- Operasyon öncesi ve sonrası köprülemeye gerek yok. (kısa yarı ömür ve belirlenebilir antikoagulan te'sîr).
- Kanama riski düşük müdâhelelerde YOAK alındıktan 12-24 sa'at sonra **(kesilmeden)** operasyon yapılabilir ve **6 sa'at sonra** tekrâr başlanabilir.
- Dental prosedürler için tranexamik asit (%5) ile birkaç kez ağız çalkalanabilir.

Cerrâhî Risk Sınıflaması

Interventions not necessarily requiring discontinuation of anticoagulation

Dental interventions

- Extraction of 1 to 3 teeth
- Paradental surgery
- Incision of abscess
- Implant positioning

Ophthalmology

- Cataract or glaucoma intervention

Endoscopy without surgery

- Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions; ...)

Interventions with low bleeding risk

Endoscopy with biopsy

Prostate or bladder biopsy

- Electrophysiological study or radiofrequency catheter ablation for supraventricular tachycardia (including left-sided ablation via single transseptal puncture)

Angiography

- Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)

Interventions with high bleeding risk

Complex left-sided ablation (pulmonary vein isolation; VT ablation)

Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture

Thoracic surgery

Abdominal surgery

Major orthopedic surgery

Liver biopsy

Transurethral prostate resection

Kidney biopsy

ACC/AHA

Kılavuzundan farklı

EHRA Kılavuz
Europe 2013

Elektif Cerrâhî Öncesi Son YOAK Dozunu Ne Zaman Verelim?

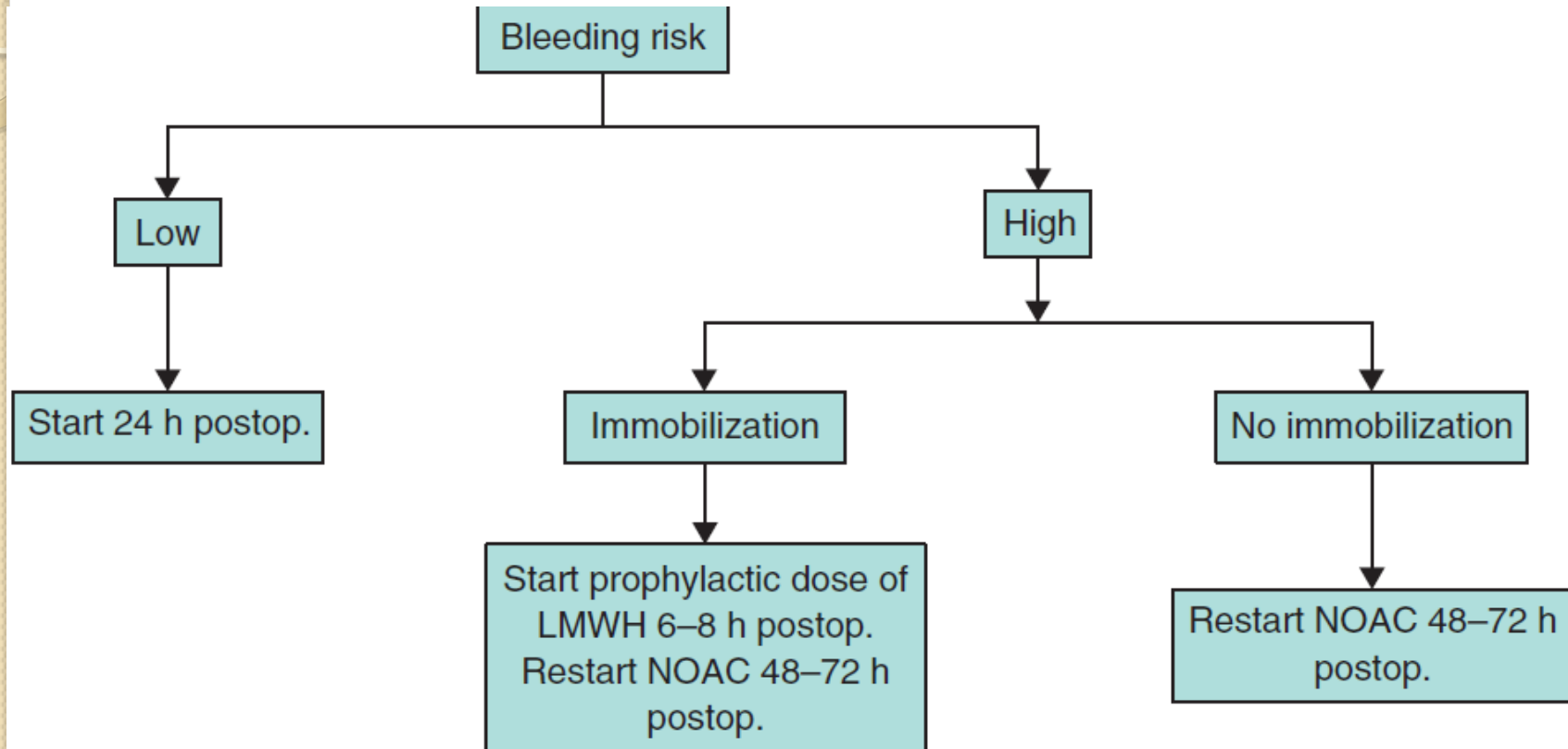
	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban ^a		Rivaroxaban	
No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥12 h or 24 h after last intake)								
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥80 ml/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h	No data	No data	≥24 h	≥48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h	No data	No data	≥24 h	≥48 h
CrCl 30–50 ml/min ^b	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h	No data	No data	≥24 h	≥48 h
CrCl 15–30 ml/min ^b	Not indicated	Not indicated	≥36 h	≥48 h	No data	No data	≥36 h	≥48 h
CrCl <15 ml/min	No official indication for use							

EHRA Kılavuz Europace 2013

Operasyon Sonrası Ne Zamân Başlayalım?

- Hemostazın sağlandığı müdâhelelerde (atravmatik spinal-epidural anestezi dâhil) 6-8 sa'at sonra başlanabilir.
- İmmobilizasyon gereken operasyonlarda cerrâhîden 6-8 sa'at sonra koruma dozunda LMWH başlanabilir.
- İnvazif prosedürlerden 48-72 sa'at sonra YOAK başlanabilir.

Operasyon Sonrası Ne Zaman Başlayalım?



Lai A et al. BJS Baskıda

Dikkat!

- **YOAK'ların emilmesini bozan, post op. ileus geliştiğinde ya da gastrik rezeksiyon yapıldığında terapötik dozda DMWH kullan!!!**

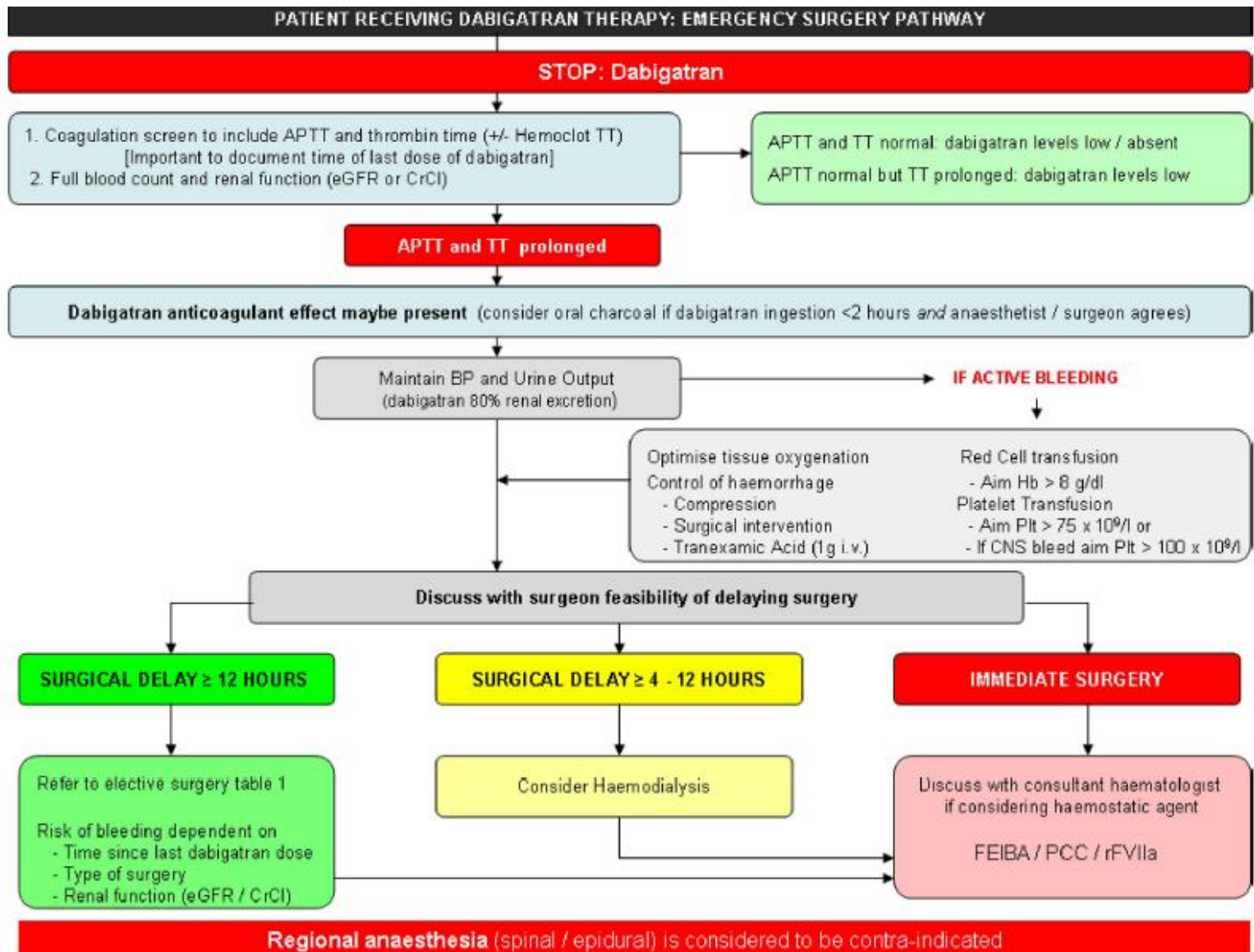
Lai A et al. BJS Baskıda

YOAK Altında Âcil Cerrâhî

- En az 12, mümkünse 24 sa'at geciktirilmelidir (YOAK'ların te'sîri bitene kadar).
- **Rely(alt grup):** Âcil cerrâhî gereken çalışma hastalarında **warfarine göre dabigatran'la daha az kanama meyli.**
- Kanama testlerine (aPTT, dTT, PT) göre de karâr verilebilir, fakat rutin olarak kullanılmamalıdır (veri az).

EHRA Kılavuz Europace 2013

Dabigatran Altında Âcil Cerrâhî



Antikoagulan Altında İskemik İnme

- Antikoagulan altında iskemik inme geçirenlerde **fibrinolitik tedâvî yapılamaz!**
- Son dozun alınma vakti bilinemeyenlerde uzamış aPTT (dabigatran için) ve uzamış PT (FXa inh için), **fibrinolitik tedâvî için kontraendikasyondur.**
- Mekanik rekanalizasyon düşünülebilir.

EHRA Kılavuz Europace 2013

Antikoagulan Altında İskemik İnme

Tedâvî:1-3-6-12 gün kâidesi

- GİA'dan 1 gün sonra (warfarin, YOAK)
- Küçük infarkt'tan 3 gün sonra
- Orta büyüklükteki infarkt'tan 6 gün sonra (warfarin)
- Büyük infarkt'tan 2-3 hafta sonra (warfarin)

antikoagulan başlanabilir.

EHRA Kılavuz Europace 2013

İskemik İnme:Tedâvî

For most patients with a stroke or TIA in the setting of AF, it is reasonable to initiate oral anticoagulation within 14 days after the onset of neurological symptoms (*Class IIa; Level of Evidence B*). (New recommendation)

In the presence of high risk for hemorrhagic conversion (ie, large infarct, hemorrhagic transformation on initial imaging, uncontrolled hypertension, or hemorrhage tendency), it is reasonable to delay initiation of oral anticoagulation beyond 14 days (*Class IIa; Level of Evidence B*). (New recommendation)

Sekonder İnmeden Korunma Kılavuzu

Stroke 2014

The combination of oral anticoagulation (ie, warfarin or one of the newer agents) with antiplatelet therapy is not recommended for all patients after ischemic stroke or TIA but is reasonable in patients with clinically apparent CAD, particularly an acute coronary syndrome or stent placement (*Class IIb; Level of Evidence C*).

Terapötik antikoagulasyona rağmen GİA veyâ inme geçiren AF hastalarında warfarin dozunu arttırmanın ilâve fayda sağladığına dâir delil yok.

Hemorajik İnme

1. The decision to restart antithrombotic therapy after ICH related to antithrombotic therapy depends on the risk of subsequent arterial or venous thromboembolism, the risk of recurrent ICH, and the overall status of the patient and must therefore be individualized to each patient. For patients with a comparatively lower risk of cerebral infarction (eg, AF without prior ischemic stroke) and a higher risk of recurrent ICH (eg, elderly patients with lobar ICH or presumed amyloid angiopathy) or with very poor overall neurological function, an antiplatelet agent may be considered for prevention of ischemic stroke (*Class IIb; Level of Evidence B*).
2. For patients who require resumption or initiation of anticoagulation after an acute ICH, subarachnoid hemorrhage, or subdural hematoma, the optimal timing is uncertain. For most patients, however, it might be reasonable to wait ≥ 1 week (*Class IIb; Level of Evidence B*).
3. For patients with hemorrhagic cerebral infarction, continuation of anticoagulation may be considered, depending on the specific clinical scenario and underlying indication for anticoagulant therapy (*Class IIb; Level of Evidence C*).

SON SÖZ!

- Atrial fibrilasyonda inmeye karşı korumaya dâir, ülkemize âit verilerin tesbât edilip kılavuz yazılmasının zamânı gelmiş, hattâ geçmektedir.