

Zorlu atriyal fibrilasyon olgularında non-vitamin K antagonisti oral antikoagülan kullanımına güncel klinik yaklaşımlar

Current clinician perspective on non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in challenging clinical cases

Dr. Uğur Önsel Türk,¹ Dr. Rezzan Deniz Acar,² Dr. Taylan Akgün,² Dr. Volkan Emren,³
Dr. Selçuk Kanat,⁴ Dr. Emir Karacağlar,⁵ Dr. Alper Kepez,⁶ Dr. Şeref Kul,⁷ Dr. Erdem Özel,⁸
Dr. Evrim Şimşek,⁹ Dr. Selcen Yakar Tülüce,³ Dr. Kamil Tülüce,¹⁰ Dr. A. John Camm¹¹

¹Kardiyoritm Kalp Sağlığı Merkezi, Kardiyoloji Bölümü, İzmir; ²Koşuyolu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul;

³Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir; ⁴Bursa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,

Bursa; ⁵Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ⁶Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ⁷Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul;

⁸Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir; ⁹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir; ¹⁰Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir;

¹¹Londra St George Üniversitesi, Kardiyoloji Bölümü, Londra, Birleşik Krallık

ÖZET

Amaç: Non-Vitamin K antagonisti oral antikoagülanların (NOAK) geliştirilmesi ve yaygın klinik kullanıma girmesi ile Atriyal fibrilasyonda (AF) inmeden korunmanın ufku değişmiştir. Her ne kadar dört NOAK, büyük çaplı Faz 3 klinik denemeler ile düzenleyici otoritelerden alarak pazar erişim sürecini tamamlasa da Faz 3 denemelerin eksternal validasyonuna ilişkin geleneksel zorluklar günlük pratikte klinisyenleri zorlu olgu ve klinik senaryolar ile karşı karşıya bırakmaktadır. Günlük pratiklerinde klinisyenler, sıklıkla söz konusu Faz 3 denemelerde yeterince temsil edilmemiş ve yeterli kanıtın bulunmadığı hasta grupları ile yüz yüze kalmaktadır. Bu yazıda, pivot NOAK denemelerinde yeterince temsil edilmeyen ancak günlük pratikte sıklıkla karşılaşılan AF olgularının yönetimi ile ilgili olarak, günlük pratikte bu AF olgularının takip ve tedavisini sürdüren 12 kardiyoloji akademisyeninin katıldığı toplantı raporu sunulmaktadır.

Yöntemler: Zorlu AF olgularının yönetim stratejilerini tartışmak için bir danışma kurulu paneli toplanmıştır. Mevcut makale bu toplantıdaki olgu sunumları ve tartışmaların özeti olarak derlenmiştir.

Sonuç: Kardiyologların bu uzman fikir birliği, rutin uygulamalarından olgu örnekleri kullanarak, önemli çalışmalarda yeterince temsil edilmeyen zorlu olguların yönetim stratejilerini tanımlamayı amaçlamıştır. Güçlü kanıtlar eksik olmakla birlikte, faz çalışmalarının alt grup analizleri, bu hastaların yönetimini hakkında kısmen bilgi vermektedir. Bununla birlikte alt grup analizlerinin hipotez kanıtlayıcı değil hipotez oluşturucu doğası unutulmamalı, ihtiyaç duyulan kanıtların elde edilmesine yönelik uygun tasarlanmış deneme/çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu süreç, klinisyenlerin NOAK'ları yalnızca klinik deneyimlerine dayanarak "off label" kullanmasının da önüne geçecektir.

ABSTRACT

Objective: The evolution of non-vitamin K antagonist anticoagulants (NOACs) has changed the horizon of stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF). All 4 NOACs have been tested against dose-adjusted warfarin in well-designed, pivotal, phase III, randomized, controlled trials (RCTs) and were approved by regulatory authorities for an SPAF indication. However, as traditional RCTs, these trials have important weaknesses, largely related to their complex structure and patient participation, which was limited by strict inclusion and extensive exclusion criteria. In the real world, however, clinicians are often faced with complex, multimorbid patients who are underrepresented in these RCTs. This article is based on a meeting report authored by 12 scientists studying atrial fibrillation (AF) in diverse ways who discussed the management of challenging AF cases that are underrepresented in pivotal NOAC trials.

Methods: An advisory board panel was convened to confer on management strategies for challenging AF cases. The article is derived from a summary of case presentations and the collaborative discussions at the meeting.

Conclusion: This expert consensus of cardiologists aimed to define management strategies for challenging cases with patients who underrepresented in pivotal trials using case examples from their routine practice. Although strong evidence is lacking, exploratory subgroup analysis of phase III pivotal trials partially informs the management of these patients. Clinical trials with higher external validity are needed to clarify areas of uncertainty. The lack of clear evidence about complex AF cases has pushed clinicians to manage patients based on clinical experience, including rare situations of off-label prescriptions.

Geliş tarihi: 24.10.2019 Kabul tarihi: 05.02.2020

Yazışma adresi: Dr. Uğur Önsel Türk, Mansuroğlu Mah., 288/4 Sok., No: 16/2, Bayraklı, İzmir, Turkey.

Tel: +90 232 - 502 15 14 e-posta: droturk@yahoo.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Atriyal fibrilasyon (AF), en yaygın kardiyak aritmidir ve iskemik inme riskinde 5 kat artış ile ilişkilidir.^[1] Yaklaşık olarak üç iskemik inmeden 1'i AF ile ilişkilidir.^[2] Ayrıca, AF ile ilişkili inmeler, AF ile ilişkili olmayan inmelere kıyasla daha şiddetlidir ve daha yüksek morbidite ve mortalite riskleriyle ilişkilidir.^[1] Bu nedenle, inmenin önlenmesi AF yönetiminin en önemli unsurudur.

K vitamini antagonistleri (VKA), inmeleri tedavi uygulanmamasına kıyasla %64, antitrombositler tedaviye kıyasla ise %39 azaltır.^[3] Ancak antikoagülasyon kontrolünün kalitesi, sürdürülmesi zorlu bir süreç olabilmektedir. Sonuçları iyileştirmek için >%70 oranında bir terapötik aralıkta geçen zaman (TTR) korunmalıdır.^[4] Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksabanı kapsayan NOAK'ların geliştirilmesi, AF'de inmenin önlenmesinde (SPAF) ufku değiştirmiştir. Bu ajanlar etkililik, güvenilirlik ve kullanım kolaylığı konularında VKA'lara kıyasla iyileşme sağlamışlardır. Varfarine kıyasla intrakraniyal hemorajide %50 rölatif risk azalmasıyla ilişkilidirler.^[5]

Dört NOAK'ın tamamı, çok sayıda AF'li hastanın kaydedildiği iyi tasarlanmış, pivot, faz III, randomize, kontrollü çalışmalarda (RKÇ) dozu ayarlanmış varfarine karşı test edilmiştir. Sonuç olarak, NOAK'lar, düzenleyici kurumlar tarafından SPAF endikasyonu için onaylanmıştır. Bununla birlikte, geleneksel RKÇ'ler gibi bu çalışmaların, temelde hasta katılımı (katı dâhil etme ve kapsamlı dışlama kriterleri) ve karmaşık yapılarıyla ilişkili önemli zayıf yönleri bulunmaktadır. Son olarak, bu çalışmaların genellenebilirliği ve dışsal geçerliliği sorgulanmaktadır.^[6] Gerçek yaşam koşullarında, klinisyenler sıklıkla bu RKÇ'lerde yeterli kadar temsil edilmeyen karmaşık, multi-morbid hastalarla karşılaşmaktadırlar.

Seçilen multi-morbid hasta alt grupları için RKÇ'lerden elde edilen kanıtlar bulunmadığından veya yeterli olmadığından, rutin klinik pratikte terapötik kararlar almak çoğu zaman zordur.

Gerçek yaşam koşullarında, bu hastaların oldukça fazla sayıda olduğu göz önünde bulundurularak rutin pratikteki tedavi süreci dikkatle değerlendirilmelidir. Mevcut yaygın kabul görmüş kanıtların veya kılavuzların net kararlar sağlamadığı klinik senaryolar için, uzlaşılı yöntemi klinik rehberlik ve yönetim stratejileri sağlayabilir.

Bu rapor, zorlu AF olgularının yönetimiyle ilişkili

çözümlememiş konular ve karmaşık durumların ele alınması amacıyla tasarlanmış, kardiyologların katıldığı bir toplantıya aittir.

Yöntemler

Zorlu AF olgularında yönetim stratejilerini tartışmak üzere bir danışma kurulu paneli yapılmıştır. Bu toplantıya, farklı sağlık hizmeti sunucularından (üniversite hastaneleri, devlet

hastaneleri ve özel muayenehaneler) gelen AF konusunda uzman on iki kardiyolog katılmıştır ve 8 olgu tartışılmıştır. Tüm katılımcılar AF yönetimiyle ilgili son gelişmeler, klinik çalışma sonuçları, kılavuzlar ve diğer konular hakkında her bir klinik senaryo için bilgi ve görüş paylaşımında bulunmuşlardır. Bu makale, toplantıdaki olgu sunumlarının bir özetinden ve sunumları takip eden tartışmalardan elde edilmiştir. Yazarların hepsi, tüm makalenin düzenlenmesi sürecinde yer almıştır ve olgu çalışmasıyla makaleye katkı sağlayan her bir yazar ilgili bölümde birincil sorumluluk üstlenmiştir.

Olgu 1

Altmış sekiz yaşında bir kadın yorgunluk ve nefes darlığı şikâyetiyle kardiyoloji bölümüne başvurmuştur. Tıbbi öyküsü, 1 yıl önce saptanan AF (CHA₂DS₂-VASc skoru: 3, HASBLED skoru: 3, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu [EF]: %65) açısından dikkate değerdi. Hesaplanan kreatinin klirensinin (KrKl) evre 3b kronik böbrek hastalığına (KBH) (böbrek fonksiyonunda orta düzeyde azalma) uyan şekilde 38 mL/dakika olduğu görülmüştür. Varfarin tedavisine başlanmıştır. Kanama komplikasyonları ve yüksek uluslararası normalize oran (INR) değerleri nedeniyle 2 kez taze donmuş plazma uygulanmıştır. Son olarak, dengesiz INR değerleri nedeniyle rivaroksaban ile (15 mg/gün) NOAK tedavisine başlanmıştır. İlaçları ayrıca, günde bir kez 50 mg metoprolol, günde bir kez 40 mg furosemid ve bir proton pompası inhibitörü (PPI) içermektedir.

Kısaltmalar:

AF	Atriyal fibrilasyon
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KrKl	Kreatinin klirensi
DAPT	İkili antiplatelet tedavisi
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EHRA	Avrupa Kalp Ritm Derneği
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
HD	Hemodiyaliz
INR	Uluslararası normalize oran
LAO	Sol atriyal apendiks oklüzyonu
NIHSS	Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği
NOAK	Vitamin K Antagonisti Dışı Oral Antikoagülan
PKG	Perkütan koroner girişim
PPI	Proton pompası inhibitörü
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
SPAF	AF'de inmenin önlenmesi
GİA	Geçici iskemik atak
TTR	Terapötik aralıkta geçen zaman
VKA	K vitamini antagonisti
VTE	Venöz tromboembolizm

İki aylık takipten sonra, hasta, dispne (akut pulmoner ödem) ve düşük idrar çıkışı şikâyetleriyle acil servise başvurmuştur. Laboratuvar değerlendirmesi serum kreatinin düzeyinin 6.3 mg/dL olduğunu göstermiştir. Kreatinin düzeyi yüksekliğini korumuş ve bu nedenle hemodiyaliz (HD) tedavisine (haftada 3 kez) başlanmıştır. Rivaroksaban tedavisi sonlandırılmış ve INR yakından izlenerek varfarin tedavisine yeniden başlanmıştır.

Kanıt

1. Soru: Diyaliz sırasında yüksek kanama riski olmasına rağmen AF'li bir hastada iskemik inmeyi önlemek için antikoagülan kullanılmalı mı?

2. Soru: Yanıt evet ise, hangi antikoagülasyon stratejisini seçmeliyiz? Bir K vitamini antagonisti mi yoksa bir NOAK mı?

KBH'li ve diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı (SDBH) bulunan hastalarda AF riski daha yüksektir. AF prevalansı KBH'li popülasyonda %8 ila %18, HD ile tedavi edilen hastalarda %7 ila %27 ve KBH'li olmayan genel popülasyonda ise %0.4 ila %1.0'dır.^[7] AF'li hastalarda inmenin öngörülmesi için güncel kılavuzlar tarafından önerilen ve valide edilmiş en yaygın risk gruplama şeması CHA₂DS₂-VASc skorudur. HAS-BLED risk skoru, kanama riskini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir.

Hastamızın CHA₂DS₂-VASc skoru 3, hesaplanan inme riski ise yılda %3.2 olarak kaydedilmiştir. Hastanın HAS-BLED skoru 3 olup hesaplanan majör kanama riski 100 hasta yılı başına 3.74 olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, bu skorlama sistemleri yalnızca diyaliz almayan hastalar için geliştirilmiş ve valide edilmiştir; CHA₂DS₂-VASc skorlarındaki hipertansiyon, diyabet ve konjestif kalp yetmezliği gibi önemli bileşenler, diyaliz uygulanan hastalardaki inmeleri öngörmek açısından güvenilir olmayabilir.^[8] Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan, 12284 diyaliz hastasını içeren bir çalışmada, olguların %10'ndan azında CHADS₂-VASc Skorunun düşük inme riskine işaret edecek şekilde 2'nin altında olduğu görülmüştür.^[9] Ayrıca diyaliz uygulanan hastalarda yapılan yakın tarihli çalışmalar, CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc^[10,11] ve HAS-BLED^[10] skorlarının iskemik inmeyi öngörebileceğini ancak kanama olaylarını öngöremeyeceğini göstermektedir.^[10]

HD uygulanan AF'li hastalarda iskemik-embolik inmenin önlenmesi için varfarin kullanımına dair

RKÇ verileri mevcut değildir. Çok sayıda gözlemsel çalışmada, diyaliz uygulanan hastalarda net ve tutarlı bir yarar olmaksızın VKA tedavisinin etkililiğine ilişkin tartışmalı bulgular bildirilmiştir.^[7,8] Pek çok çalışmada, varfarin kullanılması durumunda anlamlı derecede daha düşük inme ve embolizm insidansı ancak belirgin ölçüde de yüksek kanama riski olduğunu ortaya koymuştur.^[12,13] Çalışmalarda, TTR >%70 iken inme riskinin azaldığı ancak varfarin alan diyaliz hastalarında TTR'nin sıklıkla <%50 olduğu gösterilmiştir.^[14] Diyaliz hastalarında varfarin kullanımının, kutanöz arterlerin ve arteriyollerin kalsifikasyonu ve oklüzyonunun yol açtığı ağrılı ve çoğu zaman ölümcül bir hastalık olan kalsifilaksi ile sonuçlanabileceğini unutmamak gerekir.^[15]

ABD'de (Avrupa'da değil), günde iki kez 5 mg apiksaban ve günde bir kez 15 mg rivaroksaban, farmakokinetik ve farmakodinamik verilere dayanan dozlama önerileri ile diyalize bağımlı olan kronik ve stabil hastalar için halihazırda onaylanmıştır. Bununla birlikte, yakın zamanda günde iki kez 5 mg apiksaban ile supratrapötik plazma düzeyleri gösterilmiştir.^[16] Çalışmalarda, SDBH'li veya diyaliz uygulanan hastalarda apiksaban için günde iki kez 2.5 mg, edoksaban için günde bir kez 15 mg ve rivaroksaban için günde bir kez 15 mg veya 10 mg'lık NOAK dozları bildirilmiştir.^[17-19] Bu hasta popülasyonunda VKA'lar için eşzamanlı güçlü kanıtların olmadığı göz önünde bulundurulduğunda, antikoagülasyonla ilişkili kararların kişiselleştirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

ABD'de Medicare sigorta lehtarlarını kapsayan yakın tarihli bir retrospektif kohort çalışmasında, diyalize bağımlı SDBH'li ve AF'li hastalarda apiksaban kullanım paternlerinin ve bununla ilişkili sonuçların belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın bulguları, günde iki kez 5 mg'lık standart dozda apiksabanın, varfarine kıyasla daha düşük majör kanama riski ve tromboembolizm ve mortalitede azalmayla ilişkili olduğunu göstermiştir.^[20] Bu çalışma, söz konusu dönemde henüz yayımlanmamış olduğundan toplantıda ele alınmamıştır.

Yukarıda bahsedilen tüm hususlar göz önünde bulundurulduğunda, bu münferit hastada kanama riski iskemik-embolik inme riskinden daha yüksek değildir. Dolayısıyla, varfarin tedavisi ve yakın INR takibi tercih edilmiştir. Kurul, olası NOAK kullanımını da tartışmıştır ancak katılımcılar, endikasyon dışı kullanımı ve bu tür bir popülasyonda güçlü bir kanıt olmadığını belirtmişlerdir.

Belirsizlik alanları

SDBH'li ve diyaliz uygulanan hastalarda NO-AK'ların etkililiği ve güvenliliği belirsizdir ve ek bir çalışma için önemli bir konudur. KBH'li hastalarda antikoagülanların etkililiğinin değerlendirilmesindeki ana sorun, ileri evre KBH'li hastaların faz III pivot çalışmalarına dahil edilmemiş olmasıdır.

Sol atriyal apendiks oklüzyonu (LAAO), AF'li hastalarda oral antikoagülasyona alternatif bir mekanik yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır.^[21] Avrupa kılavuzları, AF'li ve uzun dönem antikoagülasyon için kontrendikasyonları bulunan hastalarda LAAO'yu önermektedir (sınıf IIb endikasyon, kanıt düzeyi B).^[22] Bununla birlikte, AF'li kronik diyaliz hastalarında LAAO'nun etkililiğine dair kanıt yoktur. KBH bulunan AF'li hastalarda WATCHMAN LAA sistemi (Atritech, Plymouth, MN, ABD) kullanılarak, LAAO'nun etkililiği ve güvenliliğine dair veriler elde etmek için tek merkezde yapılan retrospektif bir çalışma tasarlanmıştır.^[23] Cihazın, KBH bulunan AF'li hastalarda inmenin önlenmesinde etkili ve güvenli olduğu görülmüştür. Ancak, şimdiye kadar randomize, prospektif bir çalışma yapılmamıştır.

Danışma kurulu önerisi

Tartışma bölümünün ardından, katılımcılar rivaroksabanın kesilmesi ve VKA tedavisi ile devam edilmesi yönünde görüş birliğine varmışlardır. Dipnot: Yakın tarihte, ABD Gıda ve İlaç Dairesi, HD uygulanan hastalar için rivaroksabanın (ve apiksabanın) kullanımıyla ilişkili olarak ürün bilgisine ekleme yapmıştır.

Olgu 2

Paroksizmal AF ve hipertansiyon öyküsü bulunan 73 yaşında bir kadın hasta, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi (kreatinin: 1.3 mg/dL; K_{rk1}: 35 mL/dakika) nedeniyle kliniğe sevk edilmiştir. Böbrek fonksiyonunun, 1 ay öncesinde normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür (kreatinin: 0.8 mg/dL; K_{rk1}: 55 mL/dakika). Kullanılan ilaçlar günde bir kez 20 mg rivaroksaban, günde bir kez 200 mg amiodaron ve günde bir kez 5/12.5 mg ramipril/hidroklorotiyazid kombinasyonudur. Öyküsünde 1 hafta önce düştüğü ve yumuşak doku travması için analjezik kullandığı görülmüştür. Hastaneye başvurmadan 3 gün önce analjezik kullanmayı bırakmıştır. Aile hekimi böbrek fonksiyonunun kötüleştiğini saptamış ve hastayı NOAK doz değerlendirmesi için bir kardiyoloğa sevk etmiştir.

Kanıt

Son yıllarda, tromboembolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için onaylanmış NOAK'ların kullanımında bir artış söz konusudur. NOAK'ların varfarine kıyasla öngörülebilir farmakokinetik ve farmakodinamik profil gibi çok sayıda avantajı vardır. Ayrıca, antikoagülasyon düzeyinin izlenmesi gerekli değildir.^[19] NOAK'lar, bu özelliklerin bir sonucu olarak AF'li hastalarda iskemik-embolik inmenin ve sistemik embolizmin önlenmesi için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Varfarin ile tedavi edilen bazı hastalarda, varfarin ilişkili nefropati olarak bilinen aşırı antikoagülasyona bağlı akut böbrek hasarı ve hızlanmış KBH progresyonu görülmektedir.^[24,25] Bunun aksine, özellikle dabigatran ve rivaroksaban olmak üzere NOAK'lar, advers renal sonuçlar bakımından varfarine kıyasla daha düşük risklerle ilişkili olabilir.^[26] Orta derecede böbrek yetmezliği bulunan AF'li hastalarda, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre daha yüksek inme ve kanama oranları izlenmektedir. Pivot NOAK çalışmalarının ilgili alt grup analizlerinde, KBH'li olmayan hastalara kıyasla, hafif ila orta dereceli KBH'li hastalarda varfarinle karşılaştırıldığında 4 NOAK'ın tümü ile tutarlı etkililik ve güvenlilik gösterilmiştir.^[27-30]

KBH'li hastalarda NOAK dozunun dikkatli bir şekilde ayarlanması çok önemlidir. İlgili RKÇ'de rivaroksaban, edoksaban ve apiksaban dozları (ek doz azaltım kriterleri ile) hastaların böbrek fonksiyonuna göre düşürülürken, RE-LY çalışmasında (Uzun Dönem Antikoagülan Tedavisinin Randomize Değerlendirmesi) hastalar, böbrek yetmezliği için doz azaltımı olmaksızın günde iki kez 150 mg veya günde iki kez 110 mg dabigatrana randomize edilmiştir.

Ruhsat çalışmalarında kapsamlı şekilde çalışılmış bir antikoagülan olan rivaroksaban, KBH'li hastalarda en çok tercih edilen ajanlardan biridir. ROCKET AF çalışmasında (Atrial Fibrilasyonda İnme ve Embolizmin Önlenmesi için K Vitamini Antagonizmasına Kıyasla Günde Bir Kez Rivaroksaban ile Oral, Doğrudan Faktör Xa İnhibisyonu Çalışması), 14.264 AF'li hastada tüm inme ve sistemik embolizm olaylarının önlenmesinde rivaroksaban ile varfarin karşılaştırılmıştır.^[31] Orta düzeyde böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (başlangıçtaki Cockcroft-Gault K_{rk1}: 30-49 mL/dakika; çalışma kohortunun %20.7'si), rivaroksaban dozu kapsamlı farmakodinamik verilere ve farmakokinetik modellemeye da-

yanarak günde 20 mg'dan 15 mg'a düşürülmüştür. ROCKET AF çalışmasında, KrKl için başlangıç düzeltmesinin yapılmasının ardından herhangi bir doz ayarlaması yapılmamıştır.^[29] Rivaroksaban, KBH'li hastalarda (KrKl 15–49 mL/dakika) spesifik bir dozun prospektif olarak test edildiği tek NOAK'tır. Önceden belirlenmiş alt grup analizi, doz ayarlamasının genel çalışma bulgularına benzer sonuçlar sağladığını göstermiştir.^[32]

Olgunun çözümü

Böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi, analjezik kullanımının geçici bir etkisi olarak düşünülmüştür ve rivaroksaban dozu azaltılmamıştır. Böbrek fonksiyonunun yeniden değerlendirilmesi için 1 ay sonra poliklinik viziti planlanmıştır ve bu vizitteki laboratuvar değerlendirmesi böbrek fonksiyonunun normalleştiğini göstermiştir. Hasta, takip sırasında herhangi bir kanama bildirmemiştir. Ayrıca, hastanın dehidrasyondan ve daha fazla analjezik kullanımından kaçınması önerilmiştir.

Belirsizlik alanları

KBH'li hastalar gibi spesifik yüksek riskli popülasyonlarda, gerçek etkililik ve güvenilirliğe dair veriler mevcut değildir. İleri evre KBH'li hastalar, değişken renal ilaç klirensi derecesi ve ilaç doz aşımı riski nedeniyle çığır açıcı nitelikteki NOAK çalışmalarına çoğunlukla dâhil edilmemiştir.^[28]

Danışma kurulu önerisi

Kurul, tartışmanın ardından bu hasta için rivaroksabanın 15 mg'a düşürülmesi yönünde mutabık kalmıştır. Bununla birlikte, katılımcılar, suboptimal antikoagülasyon ile iskemik olayların artması olasılığını vurgulamış ve takipteki KrKl değerlerine göre NOAK dozunun titre edilmesi konusunda fikir birliğine varmışlardır.

Olgu 3

Persistan AF'li 80 yaşındaki bir kadın (CHA₂DS₂-VASc skoru 4) 5 yıldır rivaroksaban 15 mg/gün almaktadır. Ayrıca, yıllardır amiodaron ve metoprolol almaktadır. Hasta, kırgınlık ve diyare şikâyetleriyle acil servise başvurmuştur. Hastaneye başvurudan üç gün önce, dirençli üst solunum yolu enfeksiyonu için ampisilin başlanmıştır. Biyokimyasal analiz, 3 mg/dL düzeyinde artmış serum kreatinin değeri ve 130 mg/dL düzeyinde serum üre değeri göstermiştir (KrKl: 15 mL/dakika). Hastanın idrar çıkışı azalmıştır (100–200

mL/gün). İntravenöz furosemid tedavisi uygulanmış ve nefrolog tarafından yakın takip önerilmiştir. Antikoagülasyon tedavisi varfarin ile değiştirilmiştir. Hastaneye yatışının üçüncü gününde, idrar çıkışı artmış ve serum kreatinin düzeyi progresif olarak azalmıştır. Yedinci günde varfarin, amiodaron ve amlodipin ilaçlarıyla taburcu edilmiştir.

Kanıt

AF, klinik uygulamada karşılaşılan en yaygın aritmidir ve prevalans yaşla birlikte artarak 55–59 yaşındaki hastalarda <%1 iken ≥85 yaşındaki hastalarda %10'un üzerine çıkmaktadır.^[33] Klinik çalışmalarda, varfarin AF ile ilişkili iskemik inme riskini etkili bir şekilde düşürmüştür.^[34] Varfarinin önemli dezavantajları ilaç-gıda ve ilaç-ilâç etkileşimlerinin yanı sıra dar bir terapötik aralığa sahip olmasıdır. Bu nedenle, yaşlılarda antikoagülasyon düzeyinin sık takibi önemlidir. Varfarin en yüksek iskemik olay riskiyle karşı karşıya olan yaşlı hastalarda yeteri kadar kullanılmamaktadır.

NOAK'lar, AF için oral antikoagülasyon olarak varfarine alternatif oluştururlar. Çığır açıcı nitelikteki dört NOAK çalışmasına, %31 ile %44 arasında değişen oranlarda önemli ölçüde yaşlı (≥75 yaş olarak tanımlanan) hastalar dâhil edilmiştir.^[35]

NOAK çalışması verilerinin meta analizleri, dabigatran haricinde, güvenilirlik ve etkililik bakımından yaşla etkileşim olmadığını göstermektedir.^[5] RE-LY çalışmasında kullanılan iki dabigatran dozuyla da yaş ve majör ekstrakraniyal kanamadaki artış arasında anlamlı bir etkileşim gözlenmiştir. Buna karşılık, genel çalışma sonuçları ile karşılaştırıldığında, apiksaban, edoksaban veya rivaroksaban ile majör ekstrakraniyal kanama oranında yaşa bağlı anlamlı herhangi bir farka rastlanmamıştır.^[35] Yaşlı hastalarda mutlak riskin yüksek olmasına bağlı olarak VKA yerine NOAK kullanımı ile daha belirgin risk azalması sağlanmaktadır. Dolayısı ile genç hastalar ile kıyaslandığında, bir olaydan korunmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı yaşlılar için belirgin şekilde daha düşüktür.

Belirsizlik alanları

Çok yaşlı hastalar (≥80 yaş olarak tanımlanan) pivot NOAK çalışmalarında çoğunlukla yeteri kadar temsil edilmemiştir. Ancak yakın tarihteki retrospektif veritabanı çalışmalarında, NOAK'ların gerçek yaşam koşullarındaki etkililiği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Japonya'da yapılan bir çalışmaya 8 hastaneden

1.339 hasta alınmıştır.^[36] Hastalar, yaşa göre 2 gruba ayrılmıştır: Çok yaşlı grup (≥ 80 yaşında 453 hasta) ve kontrol grubu (< 80 yaşında 886 hasta). Bulgular, günlük 10 mg rivaroksabanın yaşlı AF'li hastalarda etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir.

Coleman ve ark.,^[37] ≥ 80 yaşındaki non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında, varfarine kıyasla rivaroksabanın gerçek yaşam koşullarındaki etkililiğini ve güvenilirliğini değerlendirmek üzere ABD Truven Health MarketScan Araştırma Veritabanından (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) elde edilen Kasım 2011 ve Mart 2016 tarihleri arasındaki verileri kullanarak retrospektif bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışma, varfarine kıyasla rivaroksaban için ROCKET-AF çalışmasındakilerle tutarlı etkililik ve güvenilirlik bulguları ortaya koymuştur.^[32]

Son olarak, NOAK'larla VKA'lara kıyasla daha az ilaç-ilaç etkileşimi görülmesine rağmen, bu olguda rivaroksaban ile amiodaron arasında bir farmakokinetik etkileşim olasılığı vardır.

Danışma kurulu önerisi

Kurul, günlük 15 mg rivaroksabana başlanması konusunda görüş birliğine varmıştır. Üyeler, ROCKET-AF Çalışmasında temsil edilen yaşlı hasta oranının yüksek olmasını buna gerekçe göstermiştir (genel popülasyonun %43'ü 75 yaşın üzerindedir).

Olgu 4

Altmış yaşında bir erkek hasta göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikâyetiyle hastaneye sevk edilmiştir. Hastada diabetes mellitus ve paroksizmal AF tıbbi öyküsü mevcuttur. Elektrokardiyogram bulguları, prekordiyal derivasyonlarda patolojik Q dalgaları ve ST segment yükselmesi gösterdiğinden miyokard infarktüsü tanısı konmuştur. İki yıl boyunca insülin, oral antidiyabetikler, bir PPI ve bir NOAK (rivaroksaban 20 mg) ile tedavi edilmiştir. Daha önce, varfarin almış ancak INR düzeyi stabil seyretmediğinden NOAK tedavisine geçilmiştir.

Antikoagülan kullanımına geçici olarak ara verilmiştir. 300 mg'lık yükleme dozunun ardından günlük 100 mg aspirin ve 180 mg'lık yükleme dozunun ardından günlük 180 mg tikagrelor uygulanmıştır ve koroner anjiyografi planlanmıştır (merkezimize sevkten önce). Diyabetik olan hastada sol ön inen koroner arterde uzun bir lezyon bulunduğu anlaşıldığında,

ikinci nesil ilaç salınımlı stent implante edilmiştir. Girişimin ardından hasta 2 gün yoğun bakım ünitesinde kalmıştır ve rivaroksabana yeniden başlanmıştır. Perkütan koroner girişimden (PKG) sonraki beşinci günde, hasta 100 mg aspirin, 75 mg klopidogrel, 15 mg rivaroksaban, 80 mg atorvastatin, 50 mg metoprolol, 5 mg ramipril ve bir PPI kombinasyonu ile taburcu edilmiştir. NOAK ile tedavi edilen hastalarda tikagrelor kullanımıyla ilişkili etkililik ve güvenilirlik verilerinin olmaması nedeniyle, tikagrelor klopidogrel ile değiştirilmiştir.

Kanıt

Koroner stent implantasyonu uygulanan hastaların yaklaşık %6 ila %8'inde AF mevcuttur.^[38] PKG olarak stent implantasyonu uygulanmış hastalarda, P2Y12 inhibitörü artı aspirin ile ikili antiplatelet tedavisi (DAPT) VKA'dan üstünken, AF'li hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde VKA DAPT'den üstündür.^[39,40] Sonuç olarak, stent takılmış AF'li hastalarda standart tedavi olarak genellikle DAPT ve VKA ile tedavi (üçlü tedavi) düşünülür.^[41] Ancak, çalışmalar bu rejimlerin kanama komplikasyonları riskinde 3 ila 4 kat artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^[42] Güncel kılavuzlar, iskemik riskler ve kanama riskleri göz önünde bulundurularak üçlü tedavi süresinin kısaltılmasını ve her hasta için kişiye özgü tedavi yapılmasını önermektedir.

Yakın tarihte yayımlanmış üç RKC'de, 1 veya 2 antiplatelet ajan ile çeşitli kombinasyonlar halinde, NOAK'lar güvenilirlik açısından (örn. kanama) VKA ile karşılaştırılmıştır. PIONEER AF-PCI çalışmasında (Perkütan Koroner Girişim Uygulanan Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Oral K Vitamini Antagonistlerinden Biri ve Rivaroksabanı İçeren İki Stratejinin Araştırıldığı Çalışma), stent yerleştirilmiş AF'li 2.124 hastada 2 farklı rivaroksaban rejimi bir VKA ve DAPT içeren standart üçlü tedavi ile karşılaştırılmıştır: bir P2Y12 inhibitörü ile birlikte 15 mg rivaroksaban (KrKl: 30–50 mL/dakika olan hastalarda 10 mg) ve aspirin artı bir P2Y12 inhibitörü ile kombinasyon halinde günde iki kez 2.5 mg rivaroksaban.^[43] PIONEER AF-PCI çalışması, her iki rivaroksaban kolunun da 1., 6. ve 12. aylarda VKA tedavisi artı DAPT'ye kıyasla daha düşük klinik açıdan anlamlı kanama oranıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

RE-DUAL PCI çalışmasında (PKG Olarak Stent Yerleştirilmiş AF'li Hastalarda Varfarin ile Üçlü Te-

daviye Kıyasla Dabigatran ile İkili Tedavinin Randomize Değerlendirmesi), PKG uygulanmış AF'li 2.725 hastada klopidogrel veya tikagrelor ile kombinasyon halinde 2 farklı dozda (günde iki kez 110 mg veya günde iki kez 150 mg) dabigatranı içeren ikili antitrombotik tedavi (aspirin içermeyen ikili tedavi) ile bir VKA, aspirin ve klopidogrel veya tikagrelordan birini içeren standart üçlü tedavinin (stent tipine bağlı olarak 1 veya 3 ay) güvenliliği karşılaştırılmıştır.^[44] Majör kanama veya majör olmayıp klinik açıdan anlamlı kanama olaylarının birleşimi ve yalnızca majör kanama olayları, standart VKA üçlü tedavi koluyla karşılaştırıldığında, 110 mg ve 150 mg dabigatran ikili tedavi kollarında anlamlı ölçüde azalmıştır.

AUGUSTUS çalışmasına (Atriyal Fibrilasyonlu ve Akut Koroner Sendromlu veya Perkütan Koroner Girişim Uygulanmış Hastalarda Aspirin Plasebo), hem AF'li hem de yakın zamanda akut koroner sendrom gelişmiş veya PKG geçirmiş, çoğunlukla klopidogrel olmak üzere P2Y12 inhibitörüne devam eden hastalar alınmıştır. Majör kanama, ölüm veya hastaneye yatış insidansı, varfarin gibi bir VKA'ya kıyasla apiksaban kullanımıyla daha düşüktür.^[45] Primer sonlanım majör veya majör olmayıp klinik açıdan anlamlı kanama olarak tanımlanmıştır. Altıncı ayda, aspirin olmaksızın apiksaban içeren antitrombotik rejim VKA, aspirin veya her ikisini içeren rejimlere kıyasla iskemik olay insidansında anlamlı bir fark olmadan daha az kanama ve daha az hastaneye yatışla sonuçlanmıştır. AUGUSTUS çalışmasında, akut koroner sendrom veya PKG ile randomizasyon arasında 14 güne kadar (koroner iskemik olaylar için en yüksek risk periyodu) bir stabilizasyon dönemine izin verilirken (ortalama: 6.6 gün), PIONEER AF-PCI çalışmasında kılıfın çıkarılmasından sonra 72 saat içinde randomizasyon gerçekleştirilmiştir. Yakın bir tarihte, ENTRUST-AF PCI çalışmasında (Perkütan Koroner Girişim Uygulanan Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Edoksaban Tedavisi ile K Vitamini Antagonistinin Karşılaştırılması), PKG uygulanmış AF'li hastalarda P2Y12 inhibisyonu ile kombinasyon halinde edoksaban tedavisi değerlendirilmiştir.^[46] Bu açık etiketli, benzer etkililik çalışmasında, 1.506 hasta PKG'nin ardından 2 koldan birine randomize edilmiştir: 12 ay süresince edoksaban (günde bir kez 60 mg) artı bir P2Y12 inhibitörü veya bir P2Y12 inhibitörü ve aspirin (1–12 ay boyunca günde bir kez 100 mg) ile kombinasyon halinde bir VKA. Primer sonlanım noktası bir yıl içinde majör kanamanın veya majör olmayıp klinik açıdan anlamlı

kanamanın birleşimi olarak tanımlanmıştır. Sonuçlar edoksaban temelli rejimin, VKA temelli tedavi rejimi ile kıyaslandığında etkililik açısından herhangi bir farklılık göstermediğini, kanama açısından ise non-inferior olduğunu ortaya koymaktadır. Bulgular söz konusu dönemde henüz yayımlanmamış olduğundan, AUGUSTUS ve ENTRUST-AF PCI çalışmaları bu toplantıda ele alınmamıştır.

Bu çalışmalara dayanarak, yalnızca bir NOAK ve P2Y12 inhibitörü içeren ikili tedavinin, akut fazdan sonraki 1–7 gün içinde üçlü tedaviye bir alternatif olduğu söylenebilir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği, 2017 yılında PIONEER verilerine dayanarak, koroner arter hastalığı kılavuzlarında aspirin ve/veya klopidogrel ile kombinasyon halinde günde bir kez 15 mg rivaroksaban önerisini de içeren ikili antiplatelet tedavisine yönelik bir güncelleme yapmıştır.^[47] Ayrıca kılavuzda, aspirin ve/veya klopidogrel ile kombinasyon halinde, AF'de inmenin önlenmesi için test edilen en düşük NOAK dozunun kullanımı önerilmiştir.

Belirsizlik alanları

PIONEER AF-PCI ve RE-DUAL PCI çalışmalarında, etkililik değerlendirmesi için daha güçlü P2Y12 inhibitörleri (tikagrelor veya prasugrel) alan hasta sayısı yetersizdir. Ayrıca, bu çalışmalarda söz konusu NOAK'ların güvenliliği primer majör kanama sonucu ile değerlendirilmiştir.

Yeterli güç değerine sahip olmayan klinik çalışmalar nedeniyle, ikili tedavinin (P2Y12 inhibitörü ile kombinasyon halinde günlük 15 mg rivaroksaban veya günde iki kez 110/150 mg dabigatran) inme (rivaroksaban), stent trombozu veya miyokard infarktüsüne karşı yeterli koruma sağlayıp sağlamadığı hala bilinmemektedir.

Danışma kurulu önerisi

Bu olgunun tartışılmasından sonra, yazarlar, tikagrelorun klopidogrel ile değiştirilmesi konusunda fikir birliğine varmışlardır. Hastada yüksek tromboembolik risk söz konusu olduğu için 6 aya kadar üçlü tedaviye devam edilmesi yönünde uzlaşya varmışlardır.

Olgu 5

1.5 yıllık persistan AF öyküsü olup varfarin ile tedavi edilen ve orta dereceli antikoagülasyon kontrolü

(TTR: %65) olan 72 yaşında hipertansif bir kadın hasta, 90 mg diltiazem, 160/12.5 mg valsartan/hidroklorotiyazid ve bir PPI kullanmaktadır. Hasta, sol tarafında aniden başlayan güçsüzlük şikâyetiyle acil servise başvurmuştur. Beynin manyetik rezonans görüntülemesinde, sağ temporoparietal bölgede bir iskemik alan izlenmiş ancak kanama izine rastlanmamıştır. Çift yönlü karotis taramasında, her iki ekstrakraniyal karotis arter stenozu bakımından negatiftir ve trans-toraksal ekokardiyografi hafif sol ventriküler hipertrofi, sol atriyal genişleme ve normal sınırlarda bir EF göstermiştir. CHA₂DS₂-VASc skoru 5 ve HASBLED skoru 3'tür. İnme geçirmiş hastalarda nörolojik etkinin şiddetini ve planlanacak tıbbi tedaviyi belirleyen Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği (NIHSS) skoru 10'dur. Beşinci günde yapılan kraniyal bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde hemorajik transformasyon saptanmamıştır.

Kanıt

Geçici iskemik atak (GİA) veya iskemik inme öyküsü olan AF'li hastalarda, yüksek rekürren inme ve majör kanama riski söz konusudur.^[48]

Klinik amaç, AF ile ilişkili inme yaşayan hastalarda majör kanama riskini artırmaksızın erken ve geç rekürrenslerin azaltılmasını içerir. Akut iskemik inme geçiren AF'li hastalarda, NOAK'ların uygulanması için optimum zamanlama belirsizdir. Çığır açıcı nitelikteki faz III NOAK çalışmalarının her birinde, hastaların geçmiş inme veya GİA öykülerine dayanarak alt grup analizleri yapılmıştır. Bu alt grup analizlerinin bulguları, önceden inme veya GİA öyküsü olmayan hastalardan elde edilen bulgularla tutarlıydı.^[49-51]

Coleman ve ark.^[52] ABD Truven Health MarketScan Araştırma Veritabanından elde edilen (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) Ocak 2012 ile Haziran 2015 tarihleri arasındaki kayıtları kullanarak retrospektif sigorta talebi veritabanı çalışması gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışma, gerçek yaşam koşullarında tedavi edilen, önceden geçirilmiş iskemik inme/GİA öyküsü olan non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında apiksaban, dabigatran ve rivaroksaban kullanımına ilişkin sonuçların pivot faz III RKÇ'lerdeki sonuçlar ile göreceli olarak tutarlı olduğunu göstermiştir.

Belirsizlik alanları

Daha önce antikoagülasyon uygulanmış ve iskemik inme geçirmiş hastalarda, VKA tedavisinden bir

NOAK'a veya bir NOAK'tan diğerine geçişin daha tercih edilir olduğuna dair RKÇ'lerden elde edilmiş herhangi bir kanıt yoktur. Ayrıca, Faz III çalışmalara inmeden sonraki 7-30 günlük dönemde olan hastalar dahil edilmediğinden, AF'li hastalarda GİA veya inme sonrası NOAK kullanılarak oral antikoagülasyona tekrar başlanması için optimum zamanlama konusunda bilgi sağlayan önemli düzeyde çalışma verisi yoktur.^[6] RAF çalışmasının (Akut İskemik İnme ve Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Erken Rekürrens ve Serebral Kanama) bulguları, inmeden sekonder korunma amacıyla antikoagülasyon tedavisine başlanması için en uygun zamanın inmenin gerçekleşmesinden itibaren 4-14 gün olduğunu göstermiştir. Ayrıca, yalnızca oral antikoagülasyon tedavisi gören hastalarda, tek başına veya oral antikoagülanlardan önce düşük moleküler ağırlıklı heparin ile tedavi edilen hastalara göre daha iyi sonuçlar kaydedilmiştir.^[53] Çalışmada, NOAK'ların (dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban), görünüşte kabul edilebilir bir şiddetli kanama riski göze alınarak inmenin gerçekleşmesinden itibaren 2 hafta içerisinde kullanılabilirliği bildirilmiştir.^[54] Güncel kılavuzlar, inmenin şiddetine bağlı olarak, AF'li hastalarda iskemik inmeden 1-14 gün sonra antikoagülasyona başlanmasını önermektedir.^[55]

Danışma kurulu önerisi

Yazarlar, varfarin tedavisi altında iskemik inme öyküsü olan hastalarda NOAK tedavisine başlanması konusunda görüş birliğine varmışlardır. Karar kanıta dayalı olmamakla birlikte, Avrupa Kalp Ritm Derneği'nin (EHRA) güncel bir konsensüs dokümanında bu yaklaşım uzman görüşü olarak önerilmiştir.^[55]

Olgu 6

Altmış iki yaşında bir kadın AF, hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitus ile başvurmuştur. Son 3 aydır yorgunluk, nefes darlığı ve egzersiz kapasitesinde azalma şikâyetleri bildirmiştir. Antiaritmik ilaçlar ile sinüs ritmi sağlanmasına yönelik tüm çabalar başarısız olmuştur. Rivaroksaban 20 mg/gün, ramipril 10 mg/gün ve metformin 2000 mg/gün uygulanmıştır.

Kateter ablasyon yapılmasına karar verilmiş ve hasta prosedür için hastaneye yatırılmıştır. Transtoraksal ekokardiyografide, sol atriyal genişleme (49 mm) izlenmiş ve sol ventriküler EF %35 olarak kaydedilmiştir.

Kanıt

Kateter ablasyon, semptomatik AF'li hastalarda normal sinüs ritmine dönmek için iyi bilinen bir tedavi şeklidir.^[56] Bu prosedürde, transeptal ponksiyona veya sol atriyumda yoğun manipülasyon ve ablasyona sekonder ciddi kanama riski söz konusudur. Sol atriyal kateter ablasyon, protrombotik bir durumu tetikleyerek periprocedürel tromboembolizm riskinin artmasına yol açar.

Geleneksel antikoagülasyon yaklaşımı, oral VKA tedavisine ara verilmesi ve heparin köprüleme tedavisinin kullanılmasıydı. Ancak, randomize olmayan bir çalışmanın^[57] ve randomize bir çalışmanın^[58] bulguları, kesintisiz antikoagülasyon ile AF ablasyonu yapılmasının daha güvenli ve etkili olabileceğini göstermiştir. Bu tarihten itibaren, randomize^[59-61] çalışmalarda, AF ablasyonu sırasında ara verilmeyen veya minimal düzeyde ara verilen NOAK'lar ile kesintisiz varfarin kullanımı karşılaştırılmıştır. Bulgular, NOAK'ların kesintisiz varfarine kıyasla oldukça düşük bir iskemik olay oranı ve benzer ya da daha düşük kanama komplikasyonu oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yakın zamanda, ELIMINATE AF çalışmasından (Kateter Ablasyon Uygulanan Atriyal Fibrilasyon [AF] Hastalarında Edoksaban Tedavisiyle K Vitamini Antagonistinin [VKA] Karşılaştırılması) elde edilen bulgular, edoksaban tedavisinin VKA tedavisine güvenli bir alternatif oluşturduğunu göstermektedir.^[62]

Güncel kılavuzlar, sol atriyal kateter ablasyon uygulamasının kesintisiz antikoagülasyon tedavisi ile yapılmasını önermektedir.^[63]

Belirsizlik alanları

Prosedürden kısa bir süre önce son NOAK dozunun uygulanması (tam anlamıyla kesintisiz) veya kısa bir kesinti periyodunun verilmesi (prosedürden önceki günde son NOAK dozu) tercihi, böbrek fonksiyonu, CHA₂DS₂-VASc skoru, operatör deneyimi ve (ilk) transeptal ponksiyondan önceki rutin intraprocedürel heparin uygulaması işlemi gibi pek çok faktöre bağlıdır.

Olgunun çözümü

Kateter ablasyon kesintisiz rivaroksaban tedavisi ile uygulanmıştır (son rivaroksaban dozu, prosedürden önceki gün verilmiştir). Ablasyon sırasında, 300-350 saniyelik aktif pıhtılaşma süresine (ACT) ulaşabilmek için intravenöz heparin uygulanmıştır. Hasta ertesi gün taburcu edilmiştir. Bir ay sonra, hastanın

semptomları hafiflemiş ve ekokardiyografide %50 olarak izlenen iyileşmiş EF saptanmıştır.

Danışma kurulu önerisi

Kurul üyeleri, kateter ablasyon uygulamasının kesintisiz antikoagülasyon tedavisi ile yapılması konusunda uzlaşmaya varmışlardır (hedef INR: 2-3). Yazarlar, ablasyondan önce NOAK tedavisine ara verilmesinin gerekmediğini belirtmişlerdir.

Olgu 7

AF ve KBH (KrKl: 41.7 mL/dakika) öyküsü olan 80 yaşında diyabetik bir erkek hasta, makroskopik hematüri şikayetiyle polikliniğe başvurmuştur. Kullanılan ilaçlar rivaroksaban 15 mg/gün, bisoprolol 5 mg/gün, ramipril 2.5 mg/gün ve gliklazid 60 mg/gün olarak kaydedilmiştir. Ürolojik muayene ve görüntüleme tetkikleri normaldir. Hastaya daha ayrıntılı sorular sorulduğunda, 5 gün önce aile hekimi tarafından, üst solunum yolu enfeksiyonu için klaritromisin ve dispeptik semptomlar için omeprazol başlandığından bahsetmiştir. Ayrıca bir haftadır kendi kararıyla Omega 3 kapsülleri ve kantaron yağı almaktadır.

Kanıt

AF prevalansı yaşla birlikte artar.^[33] Yaşlı hastalarda, AF'ye sıklıkla bir dizi komorbidite eşlik eder. Bu hastalar, genellikle 5'ten fazla ilaç kullanır ki bu da polifarmasi anlamına gelir. Polifarmasi, özellikle antikoagülasyon uygulanan hastalarda daha yüksek ölüm ve kanama komplikasyonları riskiyle ilişkilendirilmiştir. Polifarmasi aynı zamanda daha fazla engellilik, hastaneye yatış sıklığında artış, hastanede daha uzun süre kalma ve daha fazla hastane içi ölümlerle ilişkilendirilmiştir.^[64]

En yaygın kullanılan oral antikoagülasyon olan varfarinde, çoklu ilaç-ilaç etkileşimleri söz konusu olup sıklıkla doz ayarlaması gerekir ve terapötik aralığı dardır. NOAK'lar, AF için oral antikoagülasyona yönelik olarak varfarine alternatif oluştururlar. Varfarine kıyasla NOAK'ların gıda ve ilaç etkileşimleri daha azdır. Bununla birlikte, polifarmasi görülen hastalarda NOAK'ların kullanımı özel dikkat gerektirir.

Yakın tarihli çalışmalarda, polifarmasi görülen hastalarda NOAK'ların etkileri değerlendirilmiştir. ARISTOTLE çalışmasının post hoc analizi, eşzamanlı olarak çok sayıda (≥5 veya ≥9) ilaç alan hastalarda benzer sonuçlar kaydedildiğini ve apiksaban ile görü-

len tedavi etkilerinin varfarine göre tutarlı olduğunu göstermiştir.^[65] Piccini ve ark.,^[66] rivaroksaban alan hastalarda polifarmasi prevalansını ve eşzamanlı tedavilerin iskemik ve hemorajik olaylara etkisini değerlendirmişlerdir. Bu çalışma, polifarmasinin yüksek kanama riskiyle ilişkili olduğunu ancak artmış inmeyle ilişkili olmadığını göstermiştir. Rivaroksaban, birden fazla ilaç alan farklı kompleks hasta profillerinde tolere edilmiştir.

Rivaroksabanın klirensi, büyük ölçüde her ikisi de bazı ilaçların inhibisyonuna veya indüksiyonuna tabi olan CYP3A4 ve P-glikoprotein ile ilişkilidir. Rivaroksabanın ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, parkonazol ve klaritromisin gibi güçlü CYP3A4 ve P-glikoprotein inhibitörleri ile eşzamanlı olarak uygulanması önerilmez. AF'li pek çok hasta antiaritmik ilaçlar almaktadır. Rivaroksaban bazı antiaritmik ilaçlarla (amiodaron, dronedaron ve kinidin) az sayıda etkileşim göstermekte olup digoksin, diltiazem veya verapamil ile etkileşim göstermemektedir.^[54] Rivaroksabanın dronedaron ile eşzamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır.

Olgunun çözümü

CYP3A4 inhibisyonu yoluyla olası ilaç etkileşimleri düşünülerek, klaritromisin ve kantaron yağı kullanımı sonlandırılmıştır. Hematüri, 2 gün içinde düzelmiştir. Rivaroksaban 15 mg/gün ile takip tedavisi yapılmıştır.

Danışma kurulu önerisi

Yazarlar, NOAK'lar ve eşzamanlı tedaviler/takviyeler arasındaki olası farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimleri tartışmıştır. NOAK'lara dair yakın tarihli bir EHRA konsensüs makalesinde, bu etkileşimler ayrıntılı şekilde açıklanmış ve bulgular renklerle kodlandırılmış tablolarda özetlenmiştir.^[55] Rutin klinik uygulamada etkileşimleri hatırlamak klinisyen için zor olabilir; bu kullanıcı dostu tablolarla bu zorluğun üstesinden gelinebilir. Son olarak, kurul, eşzamanlı tedavilere/takviyelere göre rivaroksaban veya apiksaban kullanımını önermiştir.

Olgu 8

Yetmiş dokuz yaşındaki bir erkek hasta, sol tarafında aniden başlayan güçsüzlük ve geveleyerek konuşma şikâyetiyle acil servise başvurmuştur (NIHSS skoru: 15). Beynin manyetik rezonans görüntülemesinde, sağ orta serebral arter bölgesinde akut iskemik infarktüs kaydedilmiştir. Tıbbi öyküsünde geçirilmiş miyokard infarktüsü söz konusudur.

Başvuru sırasında kan basıncı 138/72 mmHg olarak ölçülmüş ve nabzının düzensiz olduğu görülmüştür. Elektrokardiyografide AF saptanmıştır. Nöroloji konsültasyonunun ardından, rekombinant doku plazminojen aktivatörü intravenöz olarak uygulanmıştır. Hasta, başvurunun 15. gününde nörolojik sekeller ile

Tablo 1. İki ülkeden geri ödeme politikası örnekleri

SPAF hastalarında NOAK'ların doğrudan geri ödendiği ülkeler	İnmenin önlenmesi için geri ödeme koşulları
Finlandiya	Hekimden sosyal sigortaya yapılan beyan ile geri ödeme: 1. CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥2 olan hastalar 2. CHA ₂ DS ₂ -VASC = 1 olan ve iyi bir tedavi dengesi olmayan (3 ayın ardından TTR <%70) hastalar 3. CHA ₂ DS ₂ -VASC = 1 olan ve varfarinin kontrendike olduğu veya advers olaylara yol açtığı hastalar. Yalnızca reçete notu ile geri ödeme: 4. Maksimum 3 ay boyunca CHA ₂ DS ₂ -VASC = 1 olan kardiyoversiyon hastaları
İtalya	NVAF hastalarında inme ve sistemik embolizmin önlenmesi için aşağıdaki kısıtlamalarla geri ödeme yapılır: Kalıcı NVAF • CHA ₂ DS ₂ -VASC >3 • HAS-BLED >3

NOAK: Vitamin K Antagonisti Dışı Oral Antikoagülan; NVAF: Non-valvüler atriyal fibrilasyon; SPAF: AF'de inmenin önlenmesi.

taburcu edilmiştir (NIHSS skoru: 6). İnmeden sekonder koruma için varfarin tedavisi reçete edilmiştir. Hasta, nörolojik sekelleri ve mobilizasyon zorluğu nedeniyle programlanmış INR vizitlerine gelemedi. İki ay sonra hasta düşmüş ve akut baş ağrısı şikâyetiyle acil servise başvurmuştur. Beynin bilgisayarlı tomografisinde subdural hematoma saptanmıştır. Bu sırada INR düzeyi 3.5 olarak ölçülmüştür. Hastanın hematomu acilen cerrahi olarak boşaltılmıştır. Operasyondan sonraki üçüncü günde, sol orta serebral arter infarktı gelişmiştir. Hasta, başvurudan 20 gün sonra kuadriplejik durumda hastaneden taburcu edilmiştir. Altı ay sonra, hasta pnömoniye bağlı sepsis ve dekübit ülserleri nedeniyle ölmüştür.

Kanıt

Türkiye'deki mevcut ilaç geri ödeme politikasına göre, NOAK tedavisinin geri ödenmesi için bir varfarin "ön uygulama" süreci gereklidir. Süreç, yeterli TTR düzeyine ulaşamayan (en az 2 ay boyunca var-

farin kullanılmasının ardından 1 haftalık aralıklarla kaydedilen son 5 ölçümden en az 3'ünde 2-3 arasında başarılı bir şekilde korunamayan hedeflenmiş INR düzeyi) hastalar veya VKA tedavisi alırken iskemik inmesi devam eden hastalar için geçerlidir. AF'nin aksine, belirli venöz tromboembolizm (VTE) hasta gruplarında (rekürren idiyopatik pulmoner embolizm veya homozigot trombofili ya da geçmişte VTE geçirmiş aktif kanser hastaları veya immobilize hastalar) doğrudan NOAK'lara başlanabilir.

Avrupa genelinde NOAK tedavisi için farklı geri ödeme politikaları vardır; pek çok ülkede NOAK'lar birinci basamak tedavi olarak geri ödenmektedir. Türkiye'deki farmasötik fiyatlandırma, uluslararası referans fiyatlandırma sistemi baz alınarak yapılmaktadır. Referans alınan ülkeler, sağlık hizmetlerine erişim bakımından benzer koşullara sahiptir. Referans ülkeler, geri ödeme koşulları bakımından değerlendirildiğinde, NOAK tedavisinin Yunanistan, Portekiz ve Fransa'da

Tablo 2. Danışma kurulu görüşlerinin özet cetveli

Diyaliz uygulanan ve KrKl değeri 15 mL/dak olan hastalarda oral antikoagulan tedavisi	• NOAK reçete edilmemelidir
Kötüleştiren böbrek fonksiyonunda kullanım*	• Rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban
Çok yaşlı hastalarda (≥80 yaş olarak tanımlanır) NOAK kullanımı**	• Düşük doz NOAK tercih edilmelidir (dabigatran önerilmemektedir**)
DAPT (ASA+klopidogrel) ile kombinasyon halinde NOAK tercihi	• Rivaroxaban 15 mg • Dabigatran 110 mg • Apixaban 5 mg
Varfarin tedavisi altında iskemik inme öyküsü olan hastalarda	• NOAK'a (rivaroksaban) başlanır [#]
Kateter ablasyondan önce NOAK'a devam edilmesi	• NOAK'a devam edilmelidir
Antiaritmik ilaçlar ile kombinasyon halinde NOAK tercihi	• Rivaroksaban, apiksaban • Dabigatran, edoksaban
NOAK'lara başlanması	• AF'li hastalarda OAK olarak doğrudan NOAK başlanır • Evde bakım gören ve/veya immobilize AF'li hastalarda NOAK başlanır • Önceden inme geçirmiş AF'li hastalarda NOAK başlanır • AF'li kanser hastalarında NOAK başlanır

**Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban (dabigatran hariç), şiddetli kronik böbrek hastalığı (4. evre, yani kreatinin klirensi düzeyi 15–29 mL/dakika) bulunan hastalarda azaltılmış bir doz rejimiyle (apiksaban için kısa ürün bilgisinde tanımlanmış kriterlere göre) kullanım için Avrupa'da onaylanmıştır (50).

**Alt grup analizi, RE-LY çalışmasında günde iki kez 150 mg veya günde iki kez 110 mg dabigatran dozlarıyla yaş ve ekstrakraniyal majör kanamada artış arasında anlamlı bir etkileşim olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, genel çalışma bulgularıyla karşılaştırıldığında apiksaban, edoksaban veya rivaroksaban ile ekstrakraniyal majör kanama oranı ve yaş arasında anlamlı bir etkileşime rastlanmamıştır (50).

[#]ROCKET AF çalışması bu hasta popülasyonunda daha fazla veri sağladığından ve bulguları doğrulayan gerçek yaşam verileri bulunduğu için rivaroksaban, danışma kurulu oylamasına göre en çok tercih edilen seçenektir.

Kırmızı: Kontrendike/önerilmez. Sarı: Dikkatli kullanım.

AF: Atriyal fibrilasyon; ASA: Asetilsalisilik asit; DAPT: İkili antiplatelet tedavisi; OAK: Oral antikoagulan; NOAK: Vitamin K Antagonisti Dışı Oral Antikoagulan; NVAF: Non-valvüler atriyal fibrilasyon; SPAF: AF'de inmenin önlenmesi.

birinci basamakta geri ödendiği görülmektedir. Bununla birlikte, İtalya ve İspanya'da Türkiye'ye benzer şekilde ikinci basamakta geri ödeme yapılmaktadır ancak çok önemli bir fark vardır; geri ödeme koşulu, başlangıçta zorunlu varfarin ön uygulaması şartını karşılamak yerine inme riskine göre belirlenir. Türkiye Sağlık Bakanlığı, Finlandiya'daki tıbbi tedavi kılavuzlarının çoğunu da referans almaktadır. Finlandiya ve İtalya'da yüksek inme riski bulunan hastaların NOAK tedavisine birinci basamakta erişimini sağlayan geri ödeme koşulları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Varfarin tedavisi, özellikle yaşlı hastalarda, sık INR takibi gerektirir. Türkiye'de varfarin tedavisi alan hastaların, bir sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından INR testi yapılması için bir sağlık kurumuna gitmeleri gerekmektedir. Ulaşım ve mobilizasyon gibi faktörler kuruma erişim için önem arz etmektedir. İnme öyküsü olan hastalar gibi mobilizasyon zorluğu yaşayan olgularda, TTR çoğu zaman hedeflenen sınırlar içerisinde tutulamamaktadır. Antikoagülasyon kontrolünün kalitesi genellikle ortalama TTR ile ölçülür ve >%70 oranında bir TTR önerilir.^[67] Bununla birlikte, terapötik aralıkta olsa bile hastanın kanama olaylarından korunamayacağı akılda tutulmalıdır. NOAK'lar, AF için bir oral antikoagülasyon olarak varfarine alternatif oluştururlar. Çığır açıcı nitelikteki dört NOAK çalışması, NOAK'ların en az VKA'lar kadar etkili olduğunu ve özellikle daha az intraserebral hemoraji olmak üzere daha az kanamayla ilişkili olduğunu göstermiştir.^[68] Mevcut olguda, varfarin yerine doğrudan NOAK tedavisine başlanmış olsaydı, intrakraniyal hemoraji riski anlamlı derecede azalmış olacak ve INR takibi gerekli olmayacaktı.

Danışma kurulu önerisi

Katılımcılar, yüksek tromboembolik risk taşıyan hastalarda (CHA₂DS₂-VASc skoru >3) varfarin "ön uygulama" süreci olmaksızın de novo (başlangıçtan itibaren) NOAK tedavisine başlanması yönünde görüş birliğine varmışlardır. Ayrıca, kurul güncel kılavuzlar uyarınca NOAK tedavisine uygun AF'li hastalarda, varfarin yerine NOAK tedavisi uygulanması konusunda uzlaşmışlardır.^[54,69]

Özet

Faz III NOAK çalışmalarının sınırlı dışsal geçerliliği nedeniyle, klinisyenler bu çalışmalarda yeterli kadar temsil edilmemiş zorlu hastalarla sıklıkla kar-

şılaşmaktadırlar. Kardiyologlar tarafından varılan bu uzman uzlaşısında, kendi deneyimlerinden elde ettikleri örnekleri kullanarak bu zorlu olguların bazıları için tedavi stratejileri tanımlanması amaçlanmıştır. Güçlü kanıtlar olmamasına rağmen, faz III pivot çalışmalarının eksploratif alt grup analizleri bu olguların yönetiminde kısmen bilgilendirici olabilir. Faz III çalışmalarından biri olan ROCKET-AF çalışmasına, daha yüksek tromboembolik risk ve kanama riski, daha yüksek oranda sekonder koruma hastası ve daha yüksek oranda komorbid hastalık vb. içermesi bakımından farklı profillerde hastalar alınmıştır. Bu bağlamda, ROCKET-AF çalışmasının diğer faz III NOAK çalışmalarına kıyasla dışsal geçerliliği daha fazladır. Klinisyenlerin, uzman fikir birliğine verdikleri yanıtlar bu meselenin önemini doğrulamaktadır. Danışma kurulu önerileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Teşekkür

Danışma kurulu toplantısı ve editöryal destek için finansman Bayer tarafından sağlanmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar çatışması: Bulunmamaktadır.

Yazar katkıları: Konsept: U.O.T.; Tasarım: U.O.T.; Kontrol: U.O.T.; Materyal: R.D.A., T.A., V.E., S.K., E.K., A.K., Ş.K., E.Ö., E.Ş., S.Y.T., K.T.; Veri toplama: R.D.A., T.A., V.E., S.K., E.K., A.K., Ş.K., E.Ö., E.Ş., S.Y.T., K.T.; Kaynak toplama: R.D.A., T.A., V.E., S.K., E.K., A.K., Ş.K., E.Ö., E.Ş., S.Y.T., K.T., U.O.T.; Yazım: R.D.A., T.A., V.E., S.K., E.K., A.K., Ş.K., E.Ö., E.Ş., S.Y.T., K.T., U.O.T.; Kritik revizyon: A.J.C.

KAYNAKLAR

1. Henninger N, Goddeau RP Jr, Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes. *Stroke* 2016;47:1486–92.
2. Freedman B. Major progress in anticoagulant uptake for atrial fibrillation at last: does it translate into stroke prevention. *Eur Heart J* 2018;39:2984–6.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
4. Hylek EM. Vitamin K antagonists and time in the therapeutic range: implications, challenges, and strategies for improvement. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:333–5.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients

- with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.
6. Fanaroff AC, Steffel J, Alexander JH, Lip GYH, Califf RM, Lopes RD. Stroke prevention in atrial fibrillation: re-defining ‘real-world data’ within the broader data universe. *Eur Heart J* 2018;39:2932–41.
 7. Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R. Epidemiology and mechanisms of uremia-related cardiovascular disease. *Circulation* 2016;133:518–36.
 8. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: Clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098–106.
 9. Shen JI, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayer WC. Outcomes after warfarin initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis* 2015;66:677–88.
 10. Wang TK, Sathananthan J, Marshall M, Kerr A, Hood C. Relationships between anticoagulation, risk scores and adverse outcomes in dialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Lung Circ* 2016;25:243–9.
 11. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm* 2014;11:1752–9.
 12. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–35.
 13. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471–82.
 14. Sood MM, Rigatto C, Bueti J, Lang C, Miller L, Ponnampalam A, et al. Thrice weekly warfarin administration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3162–7.
 15. Galloway PA, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 2015;129:197–201.
 16. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2241–8.
 17. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Shortterm safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J* 2015;79:1486–95.
 18. De Vriese AS, Caluwé R, Bailleur E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66:91–8.
 19. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1757–8.
 20. Siontis KC, Zhang X, Schaubel DE, Yao X, Noseworthy PA, Shah ND, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2019;139:1563–4.
 21. Casu G, Gulizia MM, Molon G, Mazzone P, Audio A, Casolo G, et al. ANMCO/AIAC/SICI-GISE/SIC/SICCH consensus document: percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation patients: Indications, patient selection, staff skills, organisation, and training. *Eur Heart J Suppl* 2017;19:D333–D53.
 22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.
 23. Xue X, Jiang L, Duenninger E, Muenzel M, Guan S, Fazakas A, et al. Impact of chronic kidney disease on Watchman implantation: experience with 300 consecutive left atrial appendage closures at a single center. *Heart Vessels* 2018;33:1068–75.
 24. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181–9.
 25. Brodsky SV, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, et al. Warfarin therapy that results in an international normalization ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c142–6.
 26. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621–32.
 27. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961–70.
 28. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387–94.
 29. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to

- renal function over time: insights from the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:451–60.
30. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation* 2016;134:37–47.
 31. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
 32. Bellasi A, Di Lullo L, Melfa G, Minoretti C, Ratti C, Campana C, et al. New oral anticoagulants (NOAC) in nephrology. [Article in Italian] *G Ital Nefrol* 2016;33pii: gin/33.4.12.
 33. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–53.
 34. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30:1223–9.
 35. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130:138–46.
 36. Bando S, Nishikado A, Hiura N, Ikeda S, Kakutani A, Yamamoto K, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in extreme elderly patients with atrial fibrillation: Analysis of the Shikoku Rivaroxaban Registry Trial (SRRT). *J Cardiol* 2018;71:197–201.
 37. Coleman CI, Weeda ER, Nguyen E, Bunz TJ, Sood NA. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients 80+ Years-of-Age with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018;4:328–9.
 38. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967–74.
 39. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting: Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665–71.
 40. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–12.
 41. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–420.
 42. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433–41.
 43. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J* 2015;169:472–8.e5.
 44. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513–24.
 45. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509–24.
 46. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335–43.
 47. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppson A, et al. ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery disease developed in collaboration with EACTS. [Article in English, Spanish] *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71:42.
 48. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. ACC/AHA Task Force Members. 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. *Circulation* 2014;130:2071–104.
 49. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503–11.
 50. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly

- PA, Yang S, et al. RE-LY Study Group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157–63.
51. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al. ROCKET AF Steering Committee Investigators; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315–22.
52. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2017;48:2142–9.
53. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study. *Stroke* 2015;46:2175–82.
54. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsivgoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, et al. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin-K oral anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007034.
55. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330–93.
56. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, Gillis AM, Samuel Wann L, John Camm A. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J* 2013;34:1471–4.
57. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, Burkhardt JD, Sanchez J, Al-Ahmad A, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:302–11.
58. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014;129:2638–44.
59. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:1805–11.
60. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;376:1627–36.
61. Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018;39:2942–55.
62. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, Diener HC, Heidbüchel H, Mont L, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J* 2019;40:3013–21.
63. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *J Interv Card Electrophysiol* 2017;50:1–55.
64. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:507–19.
65. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ* 2016;353:i2868.
66. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, et al. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2016;133:352–60.
67. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;110:1087–107.
68. Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Gonçalves N, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2015;101:1204–11.
69. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2019;140:e125–e51.

Anahtar sözcükler: Atriyal fibrilasyon; gerçek yaşam; non-vitamin K antagonisti oral antikoagulanlar.

Keywords: Atrial fibrillation; real life; non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.