

Atriyal Fibrilasyon Tedavisi ESC Kılavuzunun 2012 Odaklı Güncellemesi

Atriyal fibrilasyon tedavisi 2010 ESC Kılavuzları güncellemesi Avrupa Kalp Ritim Birliğinin özel katkıları ile geliştirilmiştir

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: A. John Camm (Başkan) (İngiltere)*, Gregory Y.H. Lip (İngiltere), Raffaele De Caterina (İtalya), Irene Savelieva (İngiltere), Dan Atar (Norveç), Stefan H. Hohnloser (Almanya), Gerhard Hindricks (Almanya), Paulus Kirchhof (İngiltere)

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (UKK): Jeroen J. Bax (UKK Başkanı) (Hollanda), Helmut Baumgartner (Almanya), Claudio Ceconi (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Christi Deaton (İngiltere), Robert Fagard (Belçika), Christian Funck-Brentano (Fransa), David Hasdai (İsrail), Arno Hoes (Hollanda), Paulus Kirchhof (Almanya/İngiltere), Juhani Knuuti (Finlandiya), Philippe Kolh (Belçika), Theresa McDonagh (İngiltere), Cyril Moulin (Fransa), Bogdan A. Popescu (Romanya), Zeljko Reiner (Hırvatistan), Udo Sechtem (Almanya), Per Anton Sirnes (Norveç), Michal Tendera (Polonya), Adam Torbicki (Polonya), Alec Vahanian (Fransa), Stephan Windecker (İsviçre)

Belgeyi Gözden Geçirenler: Panos Vardas (İnceleme koordinatörü) (Yunanistan), Nawwar Al-Attar (Fransa), Ottavio Alfieri† (İtalya), Annalisa Angelini (İtalya), Carina Blo'mstrom-Lundqvist (İsveç), Paolo Colonna (İtalya), Johan De Sutter (Belçika), Sabine Ernst (İngiltere), Andreas Goette (Almanya), Bulent Gorenek (Türkiye), Robert Hatala (Slovakya), Hein Heidebuchel (Belçika), Magnus Heldal (Norveç), Steen Dalby Kristensen (Danimarka), Philippe Kolh† (Belçika), Jean-Yves Le Heuzey (Fransa), Hercules Mavrikakis (Yunanistan), Lluís Mont (İspanya), Pasquale Perrone Filardi (İtalya), Piotr Ponikowski (Polonya), Bernard Prendergast (İngiltere), Frans H. Rutten (Hollanda), Ulrich Schotten (Hollanda), Isabelle C. Van Gelder (Hollanda), Freek W.A. Verheugt (Hollanda)

Yazarların ve gözden geçirenlerin açıklama formları ESC websitesinde mevcuttur www.escardio.org/guidelines

* Sorumlu yazarlar: A. John Camm, Division of Clinical Sciences, St. George's University of London, Cranmer Terrace, London SW17 0RE, United Kingdom.

Tel.: +44 20 8725 3414. Faks: +44 20 8725 3416, E-posta: jcamm@sgul.ac.uk

† Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Birliğini (European Association for Cardio-Thoracic Surgery - EACTS) temsil etmektedir.

Bu belgenin oluşturulmasında katkıda bulunan diğer ESC kuruluşları:

Birlikler: Avrupa Ekokardiyografi Birliği (EAE), Avrupa Kardiyovasküler Korunma ve Rehabilitasyon Birliği (EAPCR), Kalp Yetersizliği Birliği (HFA).

Konsejler: Kardiyoloji Uygulamaları Konseyi, Birincil Kardiyovasküler Bakım Konseyi.

Çalışma Grupları: Akut Kardiyak Bakım, Kardiyovasküler Cerrahi, Gelişim, Anatomi ve Patoloji, Nükleer Kardiyoloji ve Bilgisayarlı Kardiyak Tomografi, Farmakoloji ve İlaç Tedavisi, Tromboz, Kalp Kapak Hastalıkları.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kılavuzlarının içeriği, yalnızca kişisel ve eğitsel amaçlar için kullanılmak üzere yayınlanmıştır. Ticari amaçla kullanımı yasaktır. ESC Kılavuzlarının hiçbir kısmı, ESC' nin yazılı izni alınmaksızın tercüme edilemez veya herhangi bir türde çoğaltılamaz. Yazılı izin, Avrupa Kalp Dergisinin yayıncısı ve bu tür izinleri ESC adına vermeye yetkili olan Oxford Üniversitesi Yayınlarına (Oxford University Press) yazılı bir istekle başvurularak elde edilebilir.

Feragatname: ESC Kılavuzları ESC' nin görüşlerini yansıtmaktadır ve yazıldıkları andaki mevcut kanıtların dikkatle incelenmesi sonrası oluşturulmuştur. Sağlık uzmanlarının klinik kararlarını verirken bunları bir bütün olarak göz önünde bulundurmaları önerilir. Bununla birlikte, kılavuzlar, sağlık uzmanlarının hasta ile ya da uygun veya gerekli olduğunda hastanın velisi veya bakıcısına danışarak her hastanın koşullarına uygun kararlar alma konusundaki bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete yazıldığı sırada ilaçlar ve cihazlara uygulanmakta olan kurallara ve düzenlemelere uymak da sağlık uzmanlarının sorumluluğundadır.

© Avrupa Kardiyoloji Derneği 2012. Tüm hakları saklıdır. Gerekli izinler için lütfen bu e-posta adresinden irtibata geçin: journals.permissions@oup.com

Anahtar kelimeler

Atriyal fibrilasyon • Avrupa Kardiyoloji Derneği • Kılavuzlar • Antikoagülasyon • Yeni oral antikoagülanlar • Sol atriyal apendiks kapatılması • Hız kontrolü • Kardiyoversiyon • Ritim kontrolü • Antiaritmik ilaçlar • Önleyici (upstream) tedavi • Pulmoner ven izolasyonu • Sol atriyum ablasyonu • Odaklı güncelleme

Basım öncesi çevrimiçi yayımlanma 24 Ağustos 2012

İçindekiler

Kısaltmalar ve akronimler	54
1. Önsöz	55
2. Giriş	56
3. İnme ve kanama riski değerlendirmesi	57
4. Yeni oral antikoagülanlar	59
4.1. Dabigatran eteksilat	59
4.2. Rivaroksaban	60
4.3. Apiksaban	60
4.4. Pratik Değerlendirmeler	60
5. Sol atriyal apendiks kapatması	66
5.1. Sol atriyal apendiks kapatması için gerekçe ve teknikler	66
5.2. Sol atriyal apendiks kapatması sonuçları	66
6. Farmakolojik ajanlar ile kardiyoversiyon	67
6.1. Vernakalant için klinik kanıtlar	67
6.2. Vernakalant'ın güvenilirliği	67
7. Oral antiaritmik ilaç tedavisi	69
7.1. Upstream tedavi	69
7.2. Antiaritmik ilaç tedavisi ilkeleri	69
7.3. Dronedaron hakkında güncelleme	71
8. Atriyal fibrilasyonun kateter ablasyonu	73
8.1. Kateter ablasyonu için yeni kanıtlar	73
8.2. Kalp yetersizliği hastalarında kateter ablasyonu	74
8.3. Ablasyon sırasında antikoagülan tedavi	74
8.4. Önce güvenlik	75
8.5. AF kateter ablasyonu için yeni hususlar	75
9. Sonuç açıklamaları	75
Kaynaklar	76

Kısaltma ve akronimler

ACCF	Amerikan Kardiyoloji Topluluğu Vakfı
ACCP	Amerikan Göğüs Doktorları Topluluğu
ACT	Atriyal aritmi dönüşüm çalışması
ADONIS	Atriyal fibrilasyon veya flutterda sinüs ritminin sürdürülmesi için dronedaron ile Amerika- Avustralya-Afrika çalışması
AF	Atriyal fibrilasyon
AHA	Amerikan Kalp Birliği
AKS	Akut koroner sendrom
ANDROMEDA	Orta-ciddi konjestif kalp yetersizliğinde dronedaron ile morbidite azalmasını değerlendiren antiaritmik çalışma
APHRS	Asya Pasifik Kalp Ritim Derneği
aPTT	Aktive kısmi tromboplastin zamanı

ARB	Anjiyotensin-reseptör blokleri
ARISTOTLE	Atriyal fibrilasyonda inme ve diğer tromboembolik olayların azaltılması için apiksaban
ATHENA	Atriyal fibrilasyon/atriyal flutterlı hastalarda herhangi bir nedenden dolayı ölüm veya kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışların önlenmesi için günde iki kez 400 mg Dronedaronun etkinliğinin değerlendirildiği plasebo kontrollü, çift kör, paralel kollu bir çalışma
ATRIA	Atriyal fibrilasyonda antikoagülasyon ve risk faktörleri
AVERROES	K vitamini antagonisti tedavisinin başarısız veya uygun olmadığı atriyal fibrilasyon hastalarında embolik inme oranını düşürmek için apiksabana karşı asetilsalisilik asit (ASA)
AVRO	Yeni başlayan atriyal fibrilasyonda amiodarona karşı vernakalantın üstünlüğünü araştıran prospektif, randomize, çift-kör, aktif kontrollü bir çalışma
b.i.d	Günde iki kez (bis in die)
CABANA	Atriyal fibrilasyonda kateter ablasyon ve antiaritmik ilaç tedavisinin karşılaştırması
CAP	PROTECT-AF' ye sürekli erişim çalışması
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Konjestif kalp yetersizliği veya sol ventrikül işlev bozukluğu, Hipertansiyon, yaş ≥75 yıl (çift), Diyabet, İnme (çift) - Vasküler hastalık, Yaş 65-74, Cinsiyet kategorisi (kadın)
CHADS ₂	Konjestif kalp yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş ≥75, Diyabet, İnme (çift)
CRAFT	Kontrollü Randomize Atriyal Fibrilasyon Çalışması
DAFNE	Elektriksel kardiyoversiyon sonrası dronedaron atriyal fibrilasyon çalışması
DEF-KY	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DIONYSOS	Atriyal fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritminin korunması için en az 6 ay süreyle amiodarona (28 gün boyunca 600 mg q.d, sonra 200 mg q.d.) karşı dronedaronun (400 mg b.i.d.) etkinliği ve güvenliğinin değerlendirilmesi için randomize çift kör çalışma
EAST	İnmenin önlemesi için atriyal fibrilasyonun erken tedavisi çalışması
EHRA	Avrupa Kalp Ritim Birliği
EKG	Elektrokardiyogram
EMA	Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency)
ERATO	Atriyal fibrilasyonda ventrikül hızının kontrolünde dronedaronun etkinliği ve güvenilirliği
EURIDIS	Sinüs ritminin sürdürülmesi amacıyla dronedaron alan atriyal fibrilasyon veya

FAST	flutterlı hastalarda Avrupa çalışması Atriyal fibrilasyonda kateter ablasyonu ve cerrahi ablasyon tedavilerinin karşılaştırması
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Flec-SL	Flekainit kısa - uzun çalışması
GA	Güven aralığı
HAS-BLED	Hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer işlevi, inme (inme), kanama öyküsü veya doğal yatkınlık, kararsız (labil) INR, ileri yaş, ilaç/alkol kullanımı
HR	Risk oranı (hazard ratio)
HRS	Kalp Ritim Derneği
İKK	İntrakranial kanama
İNR	Uluslar arası normalleştirilmiş oran
i.v.	İntravenöz
J-RHYTHM	Atriyal fibrilasyonda Japon RİTİM yönetim çalışması
KABG	Koroner arter baypas greftleme
KD	Kanıt düzeyi
KEF-KY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KrKI	Kreatinin klirensi
MANTRA-PAF	Paroksizmal atriyal fibrilasyonda medikal antiaritmik tedavi veya radyofrekans ablasyonu
NICE	Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
NSAİİ	Steroid dışı anti-enflamatuvar ilaç
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
OAK	oral antikoagülan veya oral antikoagülasyon
o.d.	Günde bir kez (omni die)
PALLAS	Standart tedavi üzerine eklenen dronedaron kullanılan ısrarcı atriyal fibrilasyonda klinik sonuç çalışması
PKG	Perkütan koroner girişim
PREVAIL	Atriyal fibrilasyonlu hastalarda uzun süreli varfarin tedavisine karşı SAA kapatma cihazının prospektif randomize değerlendirmesi
PROTECT AF	Atriyal fibrilasyonlu hastalarda embolik koruma için WATCHMAN LAA sistemi
PZ	Protrombin zamanı
RAAFT	Radyofrekans ablasyon atriyal fibrilasyon çalışması
RE-LY	Dabigatran eteksilat ile uzun dönemli antikoagülan tedavinin randomize değerlendirilmesi
ROCKET-AF	Atriyal fibrilasyonda inme ve embolinin önlenmesi için günde tek doz oral direk faktör Xa inhibitörü rivaroksaban ile K vitamini antagonizminin karşılaştırması
RRR	Göreceli risk azalması (relative risk reduction)
SAA	Sol atriyal apendiks
SoVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
TE	Tromboemboli
TIA	Geçici iskemik atak
t.i.d.	Günde üç kez (ter in die)
TÖE	Transözofageal ekokardiyografi
TTR	Terapötik aralıktaki süre
VKA	K vitamini antagonisti
v/dk	Vuru/dakika
YOAK	Yeni oral antikoagülan

I. Önsöz

Kılavuzlar, belirli tanısal veya terapötik araçların risk-yarar oranının yanı sıra, klinik sonuçlar üzerine etkilerini de hesaba katarak, belirli bir sorunu olan münferit hastalar için en iyi tedavi stratejisinin seçiminde hekimlere destek olmak amacıyla belirli bir konuya ilişkin mevcut tüm güncel kanıtları özetler ve değerlendirir. Kılavuzlar klasik kitaplarının yerini tutmaz. Tıbbi kılavuzların yasal etkileri önceden ele alınmıştır.

Son yıllarda Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) yanı sıra diğer dernekler ve organizasyonlar tarafından çok sayıda kılavuz yayınlanmıştır. Klinik uygulama üzerindeki etkisi nedeniyle, tüm kararların kullanıcı açısından şeffaf olması için kılavuzların geliştirilmesinde kalite kriterleri oluşturulmuştur. ESC Kılavuzlarının derlenmesi ve yayınlanmasıyla ilgili öneriler ESC Web Sitesinde ([http:// www.escardio.org/guidelines/rules](http://www.escardio.org/guidelines/rules)) bulunabilir.

Kısaca, alanındaki uzmanlar seçilmekte ve belirli bir durumun tedavisi ve/veya önlenmesi için yayınlanmış kanıtların kapsamlı bir incelemesi yapılmaktadır. Risk-yarar oranı değerlendirmesi de dâhil olmak üzere, tanısal ve terapötik işlemlerin eleştirel bir değerlendirmesi yapılmaktadır. Veri mevcut olduğunda, daha geniş topluluklar için beklenen sağlık sonuçlarına yönelik tahminler de dâhil edilmektedir. Başlıca tedavi seçeneklerine ilişkin önerilerin gücü ve kanıt düzeyi, Tablo 1 ve 2'de açıklanan şekilde, önceden tanımlanan ölçüklere göre tartılmakta ve derecelendirilmektedir.

Yazım panellerinin uzmanları, gerçek veya potansiyel çıkar çatışması kaynakları olarak algılanabilecek tüm ilişkilerine dair açıklama bildirimlerini sunmuşlardır. Bu açıklama formları ESC' nin merkezi olan Avrupa Kalp Evi' nde dosyada saklanmaktadır. Yazım sürecinde ortaya çıkan herhangi bir çıkar çatışması değişikliği ESC' ye bildirilmelidir. Görev Grubu raporu tüm maddi desteğini ESC' den almıştır ve hiçbir ilaç, cihaz veya cerrahi gereç firmasının katkısı olmadan geliştirilmiştir.

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (UKK), Görev Grupları, uzman grupları veya uzlaşma panelleri tarafından üretilen yeni kılavuzların hazırlanmasını gözetlemekte ve koordine etmektedir. Komite ayrıca, bu kılavuzların veya bildirimlerin onaylanma sürecinden de sorumludur. Belge son halini aldıktan ve Görev Gücü' nde yer alan tüm uzmanlar tarafından onaylandıktan sonra, incelenmek üzere başka uzmanlara sunulmaktadır. Belge düzeltilir, son olarak UKK tarafından onaylanır ve ardından yayınlanır.

Yayımlandıktan sonra, mesajın yayılması çok önemlidir. Cep sürümleri ve indirilebilir kişisel dijital yardımcı sürümleri (PDA) hasta başı uygulamalarında kullanışlıdır. Bazı anketler, ilgili kullanıcıların bazen kılavuzların varlığından bile haberdar olmadığını veya basitçe bunları uygulamaya çevirmediklerini göstermiştir. Dolayısıyla, yeni kılavuzları hayata geçirme programları bilgiyi yaymanın önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. ESC tarafından toplantılar düzenlenmekte ve üye Ulusal Derneklere ve Avrupa' daki ana fikir liderlerine yöneltilmektedir. Uygulama toplantıları, kılavuzlar ESC üye dernekleri tarafından onaylandıktan ve ulusal dile çevrildikten sonra ulusal düzeyde de yapılabilir. Uygulama programları gereklidir, çünkü klinik önerilerin tam olarak uygulanmasının hastalık sürecini olumlu etkileyebileceği gösterilmiştir.

Tablo 1 Önerilerin sınıfları

Önerilerin sınıfları	Tanımlaması	Kullanılması önerilen ifade
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel fikir birliği	Önerilir/gereklidir
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya fikir ayrılığı	
Sınıf IIa	Kanıtlar/fikirlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/fikirlerle pek iyi belirlenmemiş	Düşünülebilir
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı, hatta bazı olgularda zararlı olabileceğine ilişkin kanıtlar veya genel fikir birliği	Önerilmez

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

A Düzeyi Kanıtlar	Çok sayıda randomize klinik çalışma veya meta-analizden elde edilen veriler
B Düzeyi Kanıtlar	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler
C Düzeyi Kanıtlar	Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük çaplı çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıtlar

Dolayısıyla, kılavuzları yazma görevi yalnızca en yeni araştırmaların bütünlendirilmesini değil, aynı zamanda öneriler için eğitim araştırmalarının ve uygulama programlarının oluşturulmasını da kapsamaktadır. Klinik araştırma, kılavuzların yazımı ve bunların klinik uygulamaya geçirilmesi arasındaki döngü, ancak gerçek yaşamdaki günlük uygulamanın kılavuzlarda önerilenle uyumlu olduğunun anketler ve kayıtlar ile doğrulanmasından sonra tamamlanabilir. Bu tip anket ve kayıtlar kılavuzların hayata geçirilmesinin hastaların klinik gidişi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi de mümkün kılar. Kılavuzlar ve öneriler hekimlerin günlük uygulamalarında karar vermelerinde yardımcı olmalıdır; ancak, bireysel olarak bir hastanın bakımına ilişkin nihai karar, hastanın bakımından sorumlu hekim tarafından alınmalıdır.

2. Giriş

Gelişmiş ülkelerde atriyal fibrilasyonun (AF) genel toplumda ki tahmini prevalansı %1,5-2' dir ve bu hastalığa sahip hastaların ortalama yaşı giderek artmaktadır, öyle ki şu anda ortalama yaş

75 ve 85 arasındadır. Bu aritmi, inme riskinde beş kat, konjestif kalp yetersizliği insidansında üç kat artış ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. AF'li hastalarda hastaneye yatışlar da oldukça siktir. Bu aritmi modern toplumda önemli bir kardiyovasküler sorundur ve tıbbi, sosyal ve ekonomik yönleri gelecek dekatlarda daha da kötüleşecektir. Neyse ki, son yıllarda bu soruna bazı çözümler getirebilecek birçok faydalı tedaviler geliştirilmektedir.

2010 yılında, ESC'nin Atriyal Fibrilasyon Tedavi Kılavuzu ilk yayımlandığında, bu kılavuzun 2012'de güncellenmesi gerekeceği fark edilmişti, çünkü vernakalant ve dabigatran gibi birkaç yeni ilacın Avrupa'da ruhsatlandırılmalarına yönelik onay bekleniyordu. Ek olarak, yeni oral antikoagülanların büyük çalışmalarının, örneğin AVERROES [K vitamini antagonisti tedavisinin başarısız veya uygun olmadığı atriyal fibrilasyon hastalarında embolik inme oranını düşürmek için apiksabana karşı asetilsalisilik asit (ASA)],² ROCKET-AF (Atriyal fibrilasyonda inme ve embolinin önlenmesi için günde tek doz oral direkt faktör Xa inhibitörü rivaroksaban ile K vitamini antagonizminin karşılaştırması),³ ve ARISTOTLE'in (Atriyal fibrilasyonda inme ve diğer tromboembolik olayların azaltılması için apiksaban)⁴ sonuçları bekleniyordu ki, bunlar da daha fazla potansiyel ruhsat onayına yol açacaktı. Beklenmeyen bir durum, dronedaronun PALLAS çalışmasının (İsrarcı atriyal fibrilasyon sonuç çalışması)⁵ erken sonlandırılması ve ilacın hepatotoksik etkilerinin bildirilmesi oldu.

Amerikan Kardiyoloji Topluluğu Vakfı (ACCF), Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Kalp Ritim Derneği (HRS) ortaklaşa iki büyük çaplı güncelleme yayımladılar; biri dronedaron ve sol atriyal ablyasyon hakkındaydı,⁶ diğeri dabigatran üzerine odaklanmıştı.⁷ 2012 başlarında, Amerikan Göğüs Doktorları Topluluğu (ACCP) Atriyal Fibrilasyonda Antitrombotik Tedavinin,⁹ sürümünü yayımladı,⁸ ve Kanada Kardiyovasküler Topluluğu kılavuz yazarları da kendi AF kılavuzlarının odaklı güncellemesini yayımladılar.⁹ Aynı zamanda, İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü

(NICE) ve ACCF, AHA, ve HRS yakın gelecekte AF kılavuzlarını tamamen yeniden yazmayı planlamaktadır.

AF'de klinik sonuçlarla ilgili araştırmalar hızlı adımlarla devam etmektedir. Aynı zamanda, antikoagülasyon, atriyal apendiks kapatması, kardiyoversiyon ve ritim kontrolü için antiaritmik ilaç kullanımı ve sol atriyal ablasyon alanlarında ciddi klinik deneyim kazanılmıştır.¹⁰ Bu beş alan önerilerimizdeki düzeltmelerin önemli kısmını oluşturmaktadır.

Atriyal Fibrilasyon Taraması

AF'nin ilk komplikasyonları ortaya çıkmadan teşhis edilmesinin önemini önlenmesinde öncelikli bir konuma sahip olduğu anlaşılmıştır.¹¹ Cihaz takılmış hastalardan¹² ve epidemiyolojik çalışmalarda Holter elektrokardiyogramlarından (EKG)¹³ elde edilen bilgiler, kısa süreli 'sessiz' AF ataklarının dahi inme riskini artırdığı varsayımını desteklemektedir. Bu nedenle, 65 yaş ve üstü hastalarda AF'nin erken tanısı için nabız palpasyonu ve devamında tanıyı doğrulamak için EKG kaydı ile AF'nin fırsat buldukça taramasını (opportunistic screening) önermekteyiz.^{14,15}

AF taraması için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
AF'nin zamanında tespiti için, ≥65 yaş hastalarda, nabız muayenesi ve takiben bir EKG ile AF'nin fırsat buldukça taraması önerilir.	I	B	14, 15

AF: Atriyal fibrilasyon; EKG: Elektrokardiyogram.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

Anahtar nokta

• Altmış beş yaş veya üstü hastalarda nabız muayenesi ve düzenli nabız varlığında devamında EKG ile yapılan fırsat buldukça tarama, ilk inme gelişmeden AF'nin saptanması açısından önemlidir.

3. İnme ve kanama riski değerlendirilmesi

Geleneksel olarak AF kapak hastalığına bağlı veya kapak hastalığına bağlı olmayan olgular şeklinde ayrılır. Bu terimlerin hiç bir tatmin edici veya tek tip tanımlaması mevcut değildir. Bu kılavuzda, kapak hastalıklarına bağlı AF terimi, AF'nin romatizmal kapak hastalığı (çoğunlukla mitral darlık) veya protez kalp kapakları ile ilişkili olduğunu kastetmek için kullanılmaktadır.

2010 ESC kılavuzunun yayımlanması sonrasında, ek kanıtlar, bu kılavuzda inme riski sınıflandırmasında önerilen risk faktörüne dayalı yaklaşımın kullanılmasını kuvvetlendirdi. Kılavuzda, ayrıca herhangi bir antitrombotik tedaviye ihtiyacı olmayan 'gerçek düşük riskli' hastaların belirlenmesine ve doz ayarlı vitamin K an-

tagonisti (VKA) tedavisine [örn. varfarin, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) 2,0-3,0] alternatif olarak kullanılan yeni oral antikoagülan ilaçlar (YOAK, aşağıya bakın) hakkındaki daha fazla sayıdaki kanıtlar üzerine odaklanıldı.¹⁶

İnme, bir süreçtir ve AF hastalarının düşük, orta ve yüksek risk sınıflarına yapay olarak sınıflandırılmasının, sonradan inme geçirecek "yüksek risk" kategorisindeki hastaların belirlenmesinde sadece orta derecede öngördürücü değeri vardır.¹⁷ Son zamanlara kadar, mevcut tek oral antikoagülan VKA sınıfı ilaçlardı (örn. varfarin) ve sınırlamaları olmasına rağmen, birçok hekim hala düşük/orta/yüksek risk sınıflamasını hesaba katmaksızın aynı şekilde VKA tedavisi uygulamaktadır; eğer VKA kullanılmadıysa, genelde yerine aspirin reçete edilmektedir.^{18,19}

Aspirin ile inmenin etkili şekilde önlenemediğine yönelik kanıtlar zayıftır, hatta zarar verme potansiyeli vardır,²⁰⁻²² çünkü veriler, özellikle yaşlılarda, aspirin kullanımıyla majör kanama veya intrakraniyal kanama (İKK) riskinin OAK'den anlamlı derecede farklı olmadığını göstermektedir.²³⁻²⁵ YOAK'ların mevcut olduğu göz önünde bulundurulursa, AF'de inmeyi engellemede antitrombotik tedavi kullanımı (aspirin-klopidogrel kombinasyon tedavisi veya daha az etkili olan tek başına aspirin tedavisi gibi), her hangi bir OAK'yi kabul etmeyen birkaç hastayla sınırlandırılabilir. Aspirin - klopidogrel kombinasyon tedavisi, tek başına aspirin tedavisi ile karşılaştırıldığında ek etkinliğe sahip olmakla birlikte, majör kanama riskinde de ek artış oluşturmaktadır.²⁶ Bu nedenle, tek başına aspirin tedavisi OAK kullanmayı reddeden ve örneğin aşırı kanama riski nedeni ile aspirin-klopidogrel kombinasyon tedavisini tolere edemeyen hastalarla sınırlandırılmalıdır. AF'li hastalarda aspirinin (veya antitrombotik ilaçların) toplam veya kardiyovasküler mortaliteyi azalttığına dair kanıt yoktur. AF olmayan kişilerde dahi, öncesinde kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde aspirin profilaksisi kardiyovasküler veya kanser mortalitesinde azalmaya yol açmamakta ve ölümcül olmayan miyokart enfarktüsündeki yararları klinik açıdan önemli kanama olaylarıyla dengelenmektedir.²⁷

Bu nedenle, bu kılavuz 'yüksek riskli' hastaları belirlemeye çalışmak yerine, 'gerçekten düşük riskli' hastaların (herhangi bir antitrombotik tedaviye ihtiyacı olmayan, örn. <65 yaş veya lone AF) belirlenmesine daha fazla odaklanan bir uygulama değişikliğini kuvvetle önermektedir.

Bunu başarmak için, kapsamlı bir inme riski değerlendirmesinin bir parçası olarak, sık karşılaşılan inme risk faktörlerini (dışlamak yerine) daha fazla kapsamak gereklidir. Gerçekten de, ≥1 inme riski faktörüne sahip olan AF'li hastaların, ya iyi kontrollü VKA tedavisi [en az %70 gibi yüksek bir terapötik aralıktaki süre (TTR) oranında, INR 2-3 olacak şekilde]²⁸ ya da YOAK'lerden birisiyle, temel olarak OAK kullanarak etkili inmeden korunma tedavisi almaları önerilmektedir.

CHADS₂ [Konjestif kalp yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş ≥75, Diyabet, İnme (çift kat)] puanlaması basit olmakla birlikte,²⁹ çoğu kişi birçok sık karşılaşılan inme risk faktörünü kapsamadığı konusunda hemfikir ve sınırlılıklarına dikkat çekilmiştir.^{30,31} Ayrıca, CHADS₂ puanlaması 20 yıl önce VKA dışı ilaçlarla tedavi edilen AF'li hastalarda inmenin önlenmesi için yapılan tarihsel çalışmaların verilerindeki risk faktörlerine göre tanımlanmıştır. Bu çalış-

Tablo 3 AF'li hastalarda iskemik inme/TIA/ sistemik emboli için risk faktörleri: İsveç Atriyal Fibrilasyon Kohortu çalışması (Friberg ve ark.²⁵'dan uyarlanmıştır)

	Çok değişkenli hazard oranları (%95 GA)
Yaş (yıl)	
<65	1.0 (Referans)
65-74	2.97 (2.54-3.48)
≥75	5.28 (4.57-6.09)
Kadın cinsiyet	1.17 (1.11-1.22)
Geçirilmiş iskemik inme	2.81 (2.68-2.95)
İntrakranial kanama	1.49 (1.33-1.67)
Vasküler hastalıklar (herhangi biri)	1.14 (1.06-1.23)
• Miyokart enfarktüsü	1.09 (1.03-1.15)
• Geçirilmiş KABG	1.19 (1.06-1.33)
• Periferik arter hastalığı	1.22 (1.12-1.32)
Hipertansiyon	1.17 (1.11-1.22)
Kalp yetersizliği (öyküsü)	0.98 (0.93-1.03)
Diabetes mellitus	1.19 (1.13-1.26)
Tiroit hastalığı	1.00 (0.92-1.09)
Tirotoksikoz	1.03 (0.83-1.28)

AF: Atriyal fibrilasyon; KABG: Koroner arter baypas greftleme; GA: Güven aralığı; TIA: Geçici iskemik atak. Yalnız başına GI4 güçlü bir son nokta değilse de, doğrulanmış bir tanı inme veya sistemik emboliye benzer bir risk taşıyacaktır. İzlem dönemi sırasında antikoagulan tedavi almamış 90490 hastada yapılmış çok değişkenli bir analiz.

malara, taranan hastaların %10'dan daha az bir kısmı dâhil edilmiş ve birçok inme risk faktörü ya tutarsız olarak tanımlanmış veya sistematik olarak kaydedilmemiştir.¹⁷ Örneğin, vasküler hastalıklar (CHADS₂ puanlamasında yer almamaktadır) AF için bağımsız bir risk faktörüdür ve CHADS₂'nin tahmin gücünü anlamlı olarak iyileştirmektedir.³²⁻³⁴ Ayrıca, inme riski ≥65 yaşından itibaren artmakta, 75 yaş ve üstünde risk çok daha belirgin olmaktadır.^{32,35,36}

CHADS₂ ile 'düşük risk' (puan = 0) olarak sınıflandırılan birçok hastada inme oranı >%1,5/yıldır,^{29,36} ve CHADS₂ puanının 0 olması 'gerçekten düşük riskli' AF hastalarını güvenilir bir şekilde saptayamamaktadır.^{37,38}

2010 ESC AF kılavuzu I yapay düşük, orta, yüksek risk sınıflandırmasını gözden düşürmüştü ve 'majör' ve 'majör olmayan klinik açıdan anlamlı' risk faktörlerini tanımlayarak, CHA₂DS₂-VASc [Konjestif kalp yetersizliği/sol ventrikül işlev bozukluğu, Hipertansiyon, Yaş ≥75 (2 kat), Diyabet, İnme (2 kat) - Vasküler hastalık, Yaş 65 - 74 ve Cinsiyet (kadın)] kısaltması ile ifade edilebilen, risk faktörlerine dayalı bir yaklaşımı önermiştir.³⁹

Kılavuzların, günlük klinik uygulamada çoğu AF hastası için, çoğu zaman ve çoğu durumda uygulanabilir olması gerektiği göz önünde bulundurulduğunda, ESC Kılavuzu inme riski değerlendirme yaklaşımı görülen AF hastalarının çoğunu kapsamakta ve bu hastalardaki genel inme risk faktörlerini barındırmaktadır. Antitrombotik tedavisi,

vi, 65 yaşını geçmemiş ve lone AF (yani, gerçekten 'düşük risk') olan hastalarda (cinsiyet ne olursa olsun) önerilmemektedir, çünkü özellikle lone AF'de oldukça düşük mutlak olay oranı mevcuttur.

CHA₂DS₂-VASc puanlaması günlük klinik uygulamalarda sık karşılaşılan inme risk faktörlerinin çoğunu kapsamaktadır.³⁹⁻⁴¹ Eski, çelişkili (ve zayıf) verilerin aksine, tiroit hastalığı (veya hipertiroidi) çok değişkenli analizlerde bağımsız inme risk faktörleri olarak değerlendirilmemiştir (Tablo 3).²⁵ 'Herhangi bir kalp yetersizliği öyküsü' tek başına sürekli bir risk faktörü olarak tanımlanmamaktadır,^{25,40} ve CHA₂DS₂-VASc skorundaki 'C' harfi, belgelenmiş orta veya ileri derecede sistolik işlev bozukluğu [yani, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY)]^{42,43} veya ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak [yani hem DEF-KY, hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY)] yakın zamanda hastaneye yatış gerektiren dekompanse kalp yetersizliği öyküsü olan hastalardır.⁴³ Kadın cinsiyet genellikle bağımsız olarak inme riskini artırır (Tablo 3),^{40,44,45} ancak 'yaş <65 ve lone AF' olduğu kesin olarak gösterildiyse, kadın cinsiyet bağımsız olarak inme riskini artırmaz.^{33,44} Dahası, bu hastalarda ('yaş <65 ve lone AF') inme oranları kadın ve erkek cinsiyetin her ikisinde de o kadar düşüktür ki, bu hastalara antitrombotik tedavi önerilmez. Bu nedenle, son çalışmalarda da desteklendiği üzere, tek risk faktörünün cinsiyetin olduğu kadın hastalarda (hala CHA₂DS₂-VASc skoru 1' dir) eğer 'yaş <65 ve lone AF' ölçütlerini kesin olarak karşılıyorsa antikoagülasyona ihtiyaç yoktur.^{33,44}

CHA₂DS₂-VASc puanlamasının geçerliliği birçok kohortta kanıtlanmıştır;¹⁷ toplanan kanıtlar CHA₂DS₂-VASc puanlamasının 'gerçekten düşük riskli' AF hastalarının belirlenmesinde daha iyi olduğunu^{37,38,46,47} ve inme ile tromboemboli gelişecek hastaları tanımlamada en az CHADS₂ gibi puanlamalar kadar, hatta daha iyi olduğunu göstermiştir.^{25,36,48} CHADS₂ puanı = 0 olan hastalar arasında, 1 yıllık olay oranı %0.84' den (CHA₂DS₂-VASc puanı = 0), %1.75 (CHA₂DS₂-VASc puanı = 1), %2.69 (CHA₂DS₂-VASc puanı = 2), ve %3.2' ye (CHA₂DS₂-VASc puanı = 3) kadar değişmektedir.³⁸ Ayrıca, CHA₂DS₂-VASc puanlaması ablasyon sonrasında "düşük riskli" AF hastalarında inme riski değerlendirmesini daha iyi yapmaktadır.⁴⁹

İleri derecede böbrek yetersizlikli AF hastaları inme için yüksek risk grubundadır, ama aynı zamanda ölüm, koroner olaylar ve ciddi kanama açısından da yüksek risk altındadır. Bu hastalar yeterince araştırılmamış ve klinik araştırmalardan dışlanmış olup, risk değerlendirmeleri de karmaşıktır.⁵⁰ Ayrıca, özellikle çoklu eşlik eden hastalıkları olan ve ek ilaçlar alan yaşlı AF hastalarında böbrek işlevlerinin sabit seyretmeyebileceğine dair uyarılar bulunmaktadır.

Tromboprofilaksi için karar verirken, inme riski ile majör kanama, özellikle antikoagülasyon tedavisinin en korkulan komplikasyonu olan, ölüm ve sakatlık riskinin yüksek olduğu İKK riski arasındaki denge gözetilmelidir.⁵¹ Yakın zamana kadar, kanama riski değerlendirme araçları karmaşık formlara dayalıydı; belirli risk faktörleri farklı şekillerde değerlendiriliyor ve/veya özel olarak AF hastalarından ziyade, antikoagüle edilmiş hastalarda yapılan kohort çalışmalarından elde edilen verileri temel alıyordu.⁵² Elimizdeki kanama riski değerlendirme yöntemlerinden sadece üç tanesi AF hastalarından türetilmiş ve geçerliliği sınanmıştır: HEMORR₂HAGES [Hepatik veya renal hastalık, Etanol kullanımı, Malignansi, yaşlılık [Older; (yaş ≥75 yıl)], azalmış (Reduced)

trombosit sayısı veya işlevleri, tekrar kanama (Rebleeding) riski, Hipertansiyon (kontROLSÜZ), Anemi, Genetik faktörler, İleri derecede (Excessive) düşme riski ve inme (Stroke)],⁵³ HAS-BLED [Hipertansiyon, Anormal böbrek/karaciğer işlevleri, İnme, Kanama (Bleeding) öyküsü veya eğilimi, Labil INR, yaşlılık (Elderly, yaş >65, zayıflık, vs.), İlaç/alkol (Drugs) maruziyeti],⁵⁴ ve ATRIA (Antikoagülasyon ve Atriyal fibrilasyonda Risk faktörleri).⁵⁵

2010 ESC AF kılavuzu I Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Kılavuzu (yeni güncellendi).^{9,56} Avrupa Kalp Ritim Birliği (EHRA) tarafından hazırlanan AF' de kanama üzerine uzlaşma belgesi ve ESC Tromboz çalışma gruplarının⁵² tümü, daha karmaşık olan HEMORR₂HAGES veya daha az pratik olan ATRIA puanlamalarında, basit bir kanama riski değerlendirme yöntemi olan HAS-BLED'in kullanılmasını önermektedir.

HAS-BLED puanlaması ATRIA'dan daha iyi tahmin değerine sahiptir ve önemlisi, kanama riskini azaltmak için tedavi edilebilecek risk faktörlerini vurgulamaktadır.^{57,58} HAS-BLED puanlaması birçok bağımsız kohortta sınanmış^{25,54,59-61} ve İKK riski ile yüksek uyumluluk göstermiştir. Kayda değer bir bulgu, belli bir HAS-BLED puanı olan, aspirin tedavisi altındaki hastaların İKK (ve majör kanama) oranının, varfarin alanlarla aynı olmasıdır.²⁵

Dolayısıyla, tüm AF hastaları için kanama riski değerlendirme önerilir. HAS-BLED skoru ≥ 3 olan hastalarda dikkatli olunmalı, hastalar düzenli aralıklarla gözlenmeli ve potansiyel olarak geri döndürülebilir kanama risk faktörlerini düzeltmeye çalışılmalıdır. HAS-BLED puanı tek başına, hastaları OAK tedavisinden çıkarmak için kullanılmamalıdır. HAS-BLED'in yararı, klinisyenlerin kanama riski konusunda (tahminlere dayanmaktan ziyade) bilgilendirilmiş bir değerlendirme yapabilmelerini ve önemlisi, kontROLSÜZ kan basıncı, aspirin/steroid olmayan anti-enflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı, labil INR vb. gibi kanamanın düzeltilebilir risk faktörlerini düşünmelerini sağlamaktır. Kapak hastalığına bağlı olmayan AF'de trombofilaksi kararı verirken CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED puanlamalarının pratik kullanımı konusu yakın zamanda gözden geçirilmiştir.⁶²

Olesen ve ark.'nın²¹ net klinik yarar analizinde-intrakranyal kanamaya karşı iskemik inmenin dengelenmesi-, yüksek HAS-BLED puanı olan hastalarda varfarinin net klinik yararı daha fazla bulunmuştur, çünkü yüksek riskli hastalarda varfarin ile inme riskinde elde edilen kesin azalma, majör kanama olaylarındaki küçük mutlak risk artışından daha fazladır. Benzer gözlemler Friberg ve ark.⁶³ tarafından çok daha geniş bir veritabanı üzerinden de bildirilmiştir. Buna göre, ayarlanmış net klinik yarar, CHA₂DS₂-VASc puanı 0 olan çok düşük iskemik inme riski altında ama orta-yüksek kanama riskine sahip hastalar dışında, neredeyse tüm AF hastaları için antikoagülasyon lehinedir. İki büyük bağımsız çalışmanın verilerinde,^{21,63} CHA₂DS₂-VASc puanı varfarinle antikoagülasyon tedavisinden zarar görebilecek hastaları belirlemeyi başarmıştır. Özellikle, CHADS₂ puanlaması 'gerçek düşük riskli' hastaları daha az ayırt etmiş, CHADS₂ puanı ne olursa olsun, tüm AF hastalarını antikoagülasyon kullanımından yararlanıyor gibi göstermiştir.⁶³

Ek kanıtlar, bir VKA ile inmeden korunmanın, bireysel ortalama terapötik aralıktaki süre (TTR) iyi, örneğin >70 ise, etkili olduğunu vurgulamaktadır.^{28,64-67} Bundan dolayı, VKA kullanılan hastalarda yüksek TTR düzeyine ulaşmak için INR kontrolü kalitesini arttırmaya çaba gösterilmelidir.

4. Yeni oral antikoagülanlar

AF'de inmeden korunmada kullanılan YOAK'lar iki gruba ayrılır: oral direkt trombin inhibitörleri (örn. dabigatran) ve oral direkt faktör Xa inhibitörleri (örn. rivaroksaban, apiksaban, vb.).⁶⁸ K vitaminine bağımlı çoklu aktif koagülasyon faktörlerinin (faktör II, VII, IX ve X) oluşumunu durduran VKA'nın tersine, bu ilaçlar pıhtılaşmadaki tek bir basamağın aktivitesini durdururlar. Geniş bir faz III çalışması devam eden bir diğer oral faktör Xa inhibitörü olan edoksaban ile ilgili sonuçlar muhtemelen 2013'te bildirilecektir.⁶⁹

4.1 Dabigatran eteksilat

RE-LY (Dabigatran eteksilat ile uzun dönemli antikoagülasyon tedavinin randomize değerlendirilmesi) çalışması prospektif, randomize, açık etiketli, bir faz III çalışma olup, INR 2-3 arası hedeflenmiş doz ayarlı açık etiketli varfarin ile dabigatran eteksilatın iki dozunu [110 mg b.i.d. (D110) veya 150 mg b.i.d. (D150)] çift kör karşılaştırmıştır (Tablo 4).^{70,71} İnme ve sistemik emboli olarak tanımlanan birincil etkinlik sonlanım noktalarında D150 varfarine üstün gelmiş, birincil güvenlik sonlanım noktası olan majör kanamada anlamlı farklılık oluşmamıştır. D110 varfarine eşdeğer bulunmuş, majör kanama riski %20 daha az oranda olmuştur. Hemorajik inme ve İKK oranları dabigatranın her iki dozunda da düşük, fakat gastroentestinal kanama D150 ile anlamlı olarak artmıştır. Her iki dabigatran dozunda da miyokart enfarktüsünde (ME) anlamsız bir sayısal (%28'lik) artış gözlenmiştir.^{71,72} D150 ile iskemik inmede anlamlı azalma olmuş, ek olarak tüm nedenli ölümlerde sınırdan bir azalma (P=0.051) ve vasküler mortalitede anlamlı azalma (P=0.04) gerçekleşmiştir. Tedaviyi bırakma oranları 2 yıllık dönemde varfarin (%16,6) ile karşılaştırıldığında D150 (%20,7) ve D110' da (%21,2) daha yüksektir. Post-hoc analizde yaş ile önemli bir etkileşim olduğunu bildirilmiş, >75 yaş hastalarda D110 ile varfarin arasında majör kanama oranları benzer bulunmuş, D150 ile daha fazla kanama eğilimi gözlenmiştir; ancak, İKK dabigatranın her iki dozunda daha düşük çıkmıştır. Dabigatranın etkinlik ve güvenliği tüm CHADS₂ risk katmanlarında tutarlıdır.⁷³ Önceden VKA maruziyeti, varfarinle karşılaştırıldığında, her iki dozunda da dabigatranın yararlarını etkilememiştir.⁷⁴

Dabigatranla düşük oranda ME artışı endişesi, dabigatran tedavisi altındaki hastalarda angina nedeniyle yeni hastaneye yatış veya revaskülarizasyonda artış görülmeyen ve vasküler mortalite ve net klinik yararda dabigatran lehine sonuçlanan detaylı bir analizin yapılmasına neden olmuştur.⁷² Yedi dabigatran çalışmasının (AF, venöz tromboemboli, vs.) bir meta-analizinde, 30.000'in üzerindeki hastada ME'de %33 oranında anlamlı bir artış görülmüş, fakat tüm nedenli ölümlerde varfarinle karşılaştırıldığında %11 azalma olmuştur.⁷⁵ Ancak, bu bulgu varfarinin ME'ye karşı daha fazla koruyucu etkisi olduğunu gösterebilir.⁷⁶

RE-LY'nin sonuçlarına dayanarak, dabigatran eteksilat, hem Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), hem Avrupa İlaç Kurumu (EMA), hem de dünya genelinde birçok ülkede inme ve sistemik emboliyi önleme açısından onay almıştır. EMA endikasyonları en az bir risk faktörünün [geçirilmiş inme, geçici iskemik atak (TIA) veya sistemik emboli, SoVEF <%40, semptomatik kalp yetersizliği ve yaş ≥ 75 veya diyabet, koroner arter hastalığı veya hipertansiyondan birinin eşlik ettiği yaş ≥ 65] eşlik ettiği kapak hastalığına

bağlı olmayan AF hastaları olarak belirlenmiştir. EMA 150 mg b.i.d. ve 110 mg b.i.d. olarak her iki dozuna da onay verirken, FDA 150 mg b.i.d. dozuna ve ciddi böbrek yetersizliğinde 75 mg b.i.d. dozunda onay vermiştir.

4.2 Rivaroksaban

Çift kör ROCKET-AF³ çalışması, 14.264 yüksek riskli AF hastasını (i) 20 mg o.d. [hesaplanan kreatinin klirensi (KrCl) 30-49 mL/dk ise günlük 15 mg] rivaroksaban veya (ii) varfarin tedavisine randomize etmişti (Tablo 4). Olgu grubu diğer YOAK AF çalışmalarına göre oldukça yüksek riskli ve ortalama TTR, diğer randomize çalışmalara (ortalama %58) göre daha düşük (%55) seviyede idi. Rivaroksaban inme ve iskemik emboli olarak tanımlanan birincil sonlanım noktaları açısından varfarine eşdeğer bulundu ve protokole göre tedavi analizinde istatistiksel olarak üstünlük sağladı [göreceli risk azalması (RRA) %21, P=0.015], fakat daha geleneksel bir yöntem olan tedavi amacına yönelik analizlerde rivaroksaban üstün değildi (P=0.12). Mortalite veya iskemik inme oranında azalma yoktu, fakat hemorajik inme ve intrakranyal kanamada anlamlı derecede azalma gözlemlendi. Birincil güvenlik sonlanım noktası olan majör ve klinik olarak anlamlı majör olmayan kanamaların birleşimi rivaroksaban ve varfarin arasında anlamlı derecede farklı değildi, fakat rivaroksabanla ölümcül kanamalarda anlamlı azalma ve gastroentestinal ve kan transfüzyonu gerektiren kanamada artış görüldü. Tedavinin erken kesilmesi varfarine göre (%22,4) rivaroksabanda daha yaygındı (%23,9).

Rivaroksaban kapak hastalığına bağlı olmayan AF' de inmenin önlenmesi için FDA ve EMA'nın ikisinden birden ve dünya çapında birçok ülkeden onay aldı.

4.3 Apiksaban

AVERROES çalışması² VKA tedavisine uygun aday olmayan veya isteksiz olan 5599 AF hastasını, apiksaban [5 mg b.i.d., ≥80 yaş, kilo ≤60 kg veya serum kreatininin ≥1,5 mg/dL (133 mmol/L) olan hastalarda 2,5 mg b.i.d. doz ayarlamasıyla beraber] veya aspirine (81-324 mg/gün, %91' i ≤162 mg/gün olarak) çift kör, çift sağır şekilde randomize etmiştir. Ortalama 1,1. yıllık izlem sonrasında çalışma, aspirinle karşılaştırıldığında apiksabanla inme ve sistemik emboli olarak tanımlanan birincil sonlanım noktasında %55 oranında anlamlı azalma saptanması, majör kanama veya IKK oranında anlamlı fark olmaması üzerine erken sonlandırılmıştır. Apiksaban biraz daha iyi tolere edilmiş, 2 yıllık dönemde çalışma ilacının tamamen kesilmesi aspirin grubunda yılda %20,5, apiksaban grubunda yılda %17,9 oranında gerçekleşmiştir (P=0.03).

ARISTOTLE çalışması,⁴ kapak hastalığına bağlı olmayan AF' si olan 18 201 hastada apiksaban [5 mg b.i.d.; ≥80 yaş, kilo ≤60 kg veya serum kreatininin ≥1,5 mg/dL (133 mmol/L) olan hastalarda 2,5 mg b.i.d. doz ayarlamasıyla beraber] ile 2-3 arası INR' nin hedeflendiği doz ayarlı varfarinin karşılaştırıldığı randomize, çift kör, çift sağır bir faz III çalışmaydı (Tablo 4). İnme veya sistemik emboli olarak tanımlanan birincil etkinlik sonlanım noktasında varfarinle karşılaştırıldığında apiksaban ile %21' lik bir azalma, majör kanamada %31 oranında ve tüm nedenli ölümlerde (fakat kardiyovasküler ölümler değil) anlamlı olarak %11 oranında azalma

gözlemlendi. Hemorajik inme ve IKK oranları-fakat iskemik inmeler değil- apiksabanla tedavi edilenlerde, varfarine göre belirgin şekilde daha azdı. Gastroentestinal kanama çalışma kolları arasında benzerdi. Apiksaban, biraz daha tedaviyi erken bırakma oranlarına rağmen (%25,3'e karşılık %27,5) varfarinden daha iyi tolere edildi. Apiksaban henüz EMA veya FDA'den ruhsatlandırma onayı almadı. İlacın kılavuzda yer almasının nedeni, yayımlanmasından kısa bir süre sonra onaylanabilecek olmasıdır.

4.4 Pratik değerlendirmeler^a

Şu ana kadar klinik çalışmalarda görüldüğü kadarıyla, YOAK' ların tümü VKA ile karşılaştırıldığında eşdeğer etkinlikte ve daha güvenli olup, istikrarlı bir şekilde IKK oranını azaltmıştır. Buna dayanarak, bu kılavuz artık, bu ilaçların kapak hastalığına bağlı olmayan AF' li hastaların büyük çoğunluğunda, bugüne kadarki klinik çalışmalarda kullanıldıkları şekilde, VKA' ya tercih edilebileceğini önermektedir. Bu ilaçlarla ilgili deneyimlerimiz hala sınırlı olduğu için, onaylanmış endikasyonlara sıkı bir şekilde bağlı kalınması ve pazarlama sonrası gözetim kuvvetle önerilmektedir.

Karşılıklı çalışmaların olmaması nedeni ile farklı çalışmaların değişiklikleri de göz önünde bulundurulduğunda, en iyi YOAK' ın hangisi olduğunu belirlemek uygunsuz olur.⁷⁷ Dolaylı karşılaştırma analizleri YOAK' lar arasında etkinlik sonlanım noktalarında derin farklılıklar olduğunu düşündürmemektedir, fakat majör kanamalar 110 mg b.i.d dabigatran ve apiksabanda daha az gibi görünmektedir.⁷⁷ Hasta özellikleri, ilaç tolerabilitesi ve maliyet önemli hususlar olabilir.²⁸ Dabigatran için çeşitli sağlık kuruluşlarında bazı maliyet etkinlik çalışmaları yayımlanmıştır ve çok iyi INR kontrollü hastalar dışında birçok hasta için dabigatranın maliyet etkin olduğu görülmüştür.⁷⁸⁻⁸¹ Bununla birlikte, tedavisi genelde birinci basamak hekimleri tarafından yürütülen, çok sayıda ek hastalıkları, fazla sayıda ilaç kullanımı, uyum sorunları vs. olan çok yaşlı hastalarda mevcut YOAK verilerinin uygulanabilir olup olmadığı ile ilgili bir takım endişeler söz konusudur. YOAK' ların hiç birinin özel bir antidotu yoktur, dabigatran ve apiksaban günde iki doz kullanılmaktadır ve bazı ilaç etkileşimleri belirgindir. Ağır böbrek yetersizliği olan hastalar çalışmalardan dışlanmıştır ve özellikle dabigatran yüksek oranda böbrek yoluyla atılmaktadır.

Kapak hastalığına bağlı olmayan AF' li hastalarda, iskemik inmenin IKK' ye karşı dengelendiği, VKA' ların net klinik yararı modeli, Danimarka' nın ulusal kohort çalışmasında YOAK' ların son klinik çalışmalarının sonlanım verileri temel alınarak dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban için inme ve kanama oranları şeklinde modellenmiştir.⁸² CHA₂DS₂-VASC skoru 1 olan hastalarda apiksaban ve dabigatranın her iki dozunda (110 mg b.i.d. ve 150 mg b.i.d.) net pozitif klinik yarar görülürken, CHA₂DS₂-VASC skoru ≥2 olan hastalarda tüm YOAK' lar, kanama riskinden bağımsız olarak, VKA' dan üstün bulunmuştur.

Bir VKA' dan YOAK' a geçileceği zaman, hepsinde antikoagülan etkinin başlaması çok hızlı olduğu için, YOAK' a başlamadan önce INR' nin 2 civarına düşmesine izin verilmelidir (YOAK' ların öz-

^a (Not: Farklı klinik senaryolarda YOAK' ların günlük klinik uygulamalarda nasıl güvenle kullanılacağı hakkındaki çoklu ifadeleri göz önünde bulundurarak, EHRA ek eğitim materyalleri ve özellikle bu konu ile ilgili, düzenli olarak güncellenen bir web sitesi hazırlamıştır.)

Tablo 4 Kapak hastalığına bağlı olmayan AF'de inmenin önlenmesi için yeni antikoagülanlar ile varfarini karşılaştıran klinik çalışmaların özeti

	Dabigatran (RELY) ^{70,71}	Rivaroksaban (ROCKET-AF) ³	Apiksaban (ARISTOTLE) ⁴				
İlaç özellikleri							
Mekanizma	Oral direkt trombin inhibitörü	Oral direkt faktör Xa inhibitörü	Oral direkt faktör Xa inhibitörü				
Biyoyararlanım, %	6	60-80	50				
Pik seviyelere ulaşma süresi, saat	3	3	3				
Yarı ömür, saat	12-17	5-13	9-14				
Atılım	%80 böbreklerle	2/3 karaciğer, 1/3 böbreklerle	%25 böbreklerle, %75 fekal				
Doz	150 mg b.i.d.	20 mg o.d.	5 mg b.i.d.				
Böbrek yetersizliğinde doz	110 mg b.i.d.	15 mg o.d. (eğer K _{Cr} 30-49 mL/dk ise)	2.5 mg b.i.d.				
Özel hususlar	Barsaklardan emilim pH'a bağlıdır ve proton pompa inhibitörü alan hastalarda azalır Verapamil/amiodaron/kinidin/ketokonazol alan hastalarda kanama riski artar	Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda daha yüksek seviyeler beklenir. Aç hastalarda aktivite azalır, bu nedenle yemekten sonra alınmalıdır					
Çalışma özellikleri							
Çalışma tasarımı	Randomize, açık etiketli	Randomize, çift kör	Randomize, çift kör				
Hasta sayısı	18 111	14 264	18 201				
İzlem süresi, yıl	2	1.9	1.8				
Randomize gruplar	Dozu ayarlanmış varfarine karşı dabigatranın kör dozları (150 mg b.i.d., 110 mg b.i.d.)	Dozu ayarlanmış varfarine karşı rivaroksaban 20 mg o.d.	Dozu ayarlanmış varfarine karşı apiksaban 5 mg b.i.d.				
Temel hasta özellikleri							
Yaş, yıl	71.5±8.7 (ort.±SD)	73 (65-78) [medyan (çeyrekler arası aralık)]	18 70 (63-76) [medyan (çeyrekler arası aralık)]				
Erkek cinsiyet, %	63.6	61.3	64.5				
CHADS ₂ (ortalama)	2.1	3.5	2.1				
Sonuçlar (% yıllık)							
	Varfarin (n=6022)	Dabigatran 150 (n=6076)	Dabigatran 110 (n=6015)	Varfarin (n=7133)	Rivaroksaban (n= 7131)	Varfarin (n=9081)	Apiksaban (n=9120)
		(RR, %95 CI; P değeri)	(RR, %95 CI; P değeri)		(HR, %95 CI; P değeri)		(HR, %95 CI; P değeri)
İnme/sistemik emboli	1.69	1.11 (0.66, 0.53-0.82; üstünlük için P <0.001)	1.53 (0.91, 0.74-1.11; Eşdeğerlik için P değeri <0.001)	2.4	2.1 (0.88, 0.75-1.03; Eşdeğerlik için P değeri <0.001, üstünlük için P=0.12) (ITT)	1.6	1.27 (0.79, 0.66-0.95; Eşdeğerlik için P<0.001, üstünlük için P=0.01)
İskemik inme	1.2	0.92 (0.76, 0.60-0.98; P=0.03)	1.34 (1.11, 0.89-1.40; P=0.35)	1.42	1.34 (0.94; 0.75-1.17; P=0.581)	1.05	0.97 (0.92, 0.74-1.13; P=0.42)
Hemorajik inme	0.38	0.10 (0.26, 0.14-0.49; P <0.001)	0.12 (0.31, 0.17-0.56; P<0.001)	0.44	0.26 (0.59; 0.37-0.93; P=0.024)	0.47	0.24 (0.51, 0.35-0.75; P<0.001)
Majör kanama	3.36	3.11 (0.93, 0.81-1.07; P=0.31)	2.71 (0.80, 0.69-0.93; P=0.003)	3.4	3.6 (P=0.58)	3.09	2.13 (0.69, 0.60-0.80; P<0.001)
İntrakranyal kanama	0.74	0.30 (0.40, 0.27-0.60; P<0.001)	0.23 (0.31, 0.20-0.47; P<0.001)	0.7	0.5 (0.67; 0.47-0.93; P=0.02)	0.80	0.33 (0.42, 0.30-0.58; P<0.001)
Ekstrakranyal kanama	2.67	2.84 (1.07, 0.92-1.25; P=0.38)	2.51 (0.94, 0.80-1.10; P=0.45)	–	–	–	–

Tablo 4 Devamı

	Dabigatran (RELY) ^{70,71}			Rivaroksaban (ROCKET-AF) ³		Apiksaban (ARISTOTLE) ⁴	
Sonuçlar (% yıllık)							
Gastrointestinal kanama	1.02	1.51 (1.50, 1.19-1.89; P<0.001)	1.12 (1.10, 0.86-1.41; P=0.43)	2.2	3.2 (P <0.001)	0.86	0.76 (0.89, 0.70-1.15; P=0.37)
Miyokart enfarktüsü	0.64	0.81 (1.27, 0.94-1.71; P=0.12)	0.82 (1.29, 0.96-1.75; P=0.09)	1.1	0.9 (0.81; 0.63-1.06; P=0.12)	0.61	0.53 (0.88, 0.66-1.17; P=0.37)
Herhangi bir nedenle ölüm	4.13	3.64 (0.88, 0.77-1.00; P=0.051)	3.75 (0.91, 0.80-1.03; P=0.13)	2.2	1.9 (0.85; 0.70-1.02; P=0.07)	3.94	3.52 (0.89, 0.80-0.99; P=0.047)
İzlem sonunda devam etmeme %	10.2	15.5	14.5	22.2	23.7	27.5	25.3
Devam etmeme % / yıl	5.1	7.8	7.3	11.7	12.5	15.3	14.1

AF: Atriyal fibrilasyon; b.i.d.: Bis in die (günde iki kez); CHADS₂: Konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş ≥75, diyabet, inme/TIA [çift]; CI: Güven aralığı; KrKl: Kreatinin klirensi; HR: Tehlike oranı; ITT: Tedavi amaçlı; o.d.: Günde bir kez; RR: Göreceli risk; SD: Standart sapma; TIA: Geçici iskemik atak; VKA: Vitamin K antagonisti.

gün ve transatlantik farklılıkları ürün özellikleri/paket içerikleri özetinde ayrıntılı olarak yer almaktadır, ama kural YOAK'ın artan antikoagülan etkisine karşılık varfarinin azalan antikoagülan etkisini değerlendirmektir). Bir YOAK'tan VKA'ya geçileceği zaman, böbrek işlevlerine bağlı bir sürenin sonunda VKA'ya başlanmalıdır; örneğin, VKA'nın etkin antikoagülan doza ulaşması için birkaç gün gerekeceğinden, dabigatranla 2-3 gün örtüşmesi gereklidir.

Tedaviye uyum ve bağlılık önemlidir, özellikle bu ilaçlar göreceli olarak kısa bir yarı ömre sahip olduklarından, birden fazla doz atılması durumunda hastalar antikoagülasyon koruması olmadan kalabilirler. Bu ilaçların tümü, özellikle dabigatran, bir dereceye kadar böbrekten atılmaktadır.

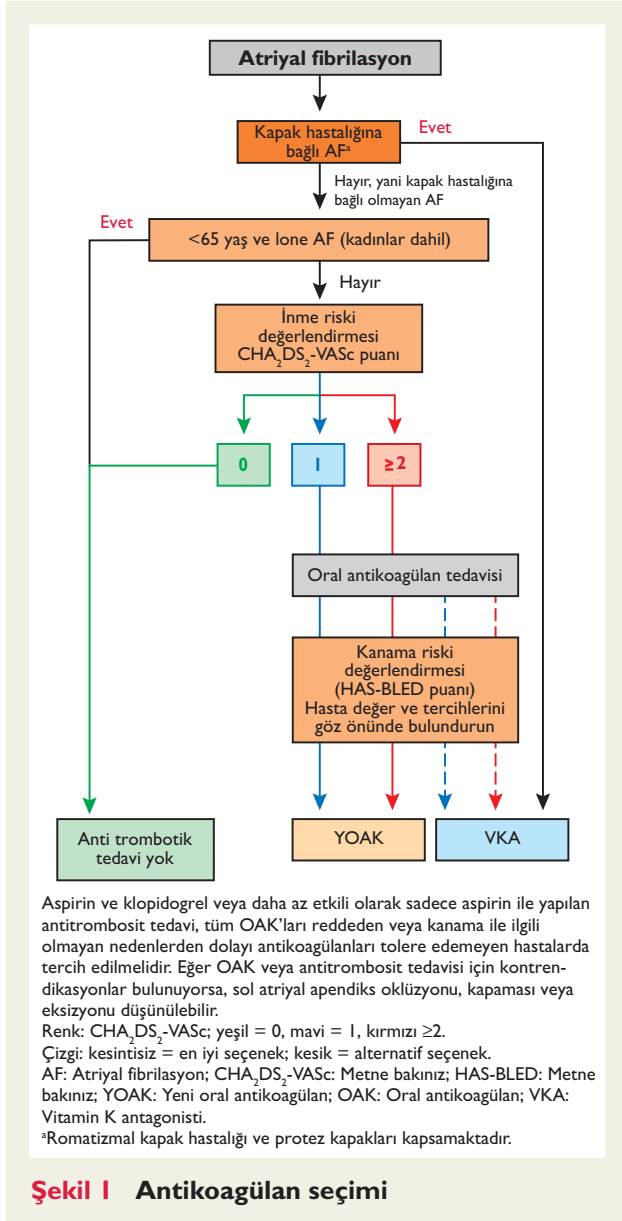
Bundan dolayı, böbrek fonksiyonların değerlendirilmesi (KrKl ile) tüm YOAK'lar fakat özellikle dabigatran alan hastalar için zardır. Gerçekten, normal (KrKl ≥80 mL/dk) veya hafif (KrKl 50 - 79 mL/dk) böbrek hasarına sahip hastalar yıllık olarak ve tabii ki orta derecede (örn. kreatinin klirensi 30-49 mL/dk) böbrek hasarına sahip hastalar yılda 2-3 kere değerlendirilmelidir. Ayrıca dabigatran besin almakla veya proton pompa inhibitörü kullanmakla düzelebilen dispepsiye yol açabilir.

YOAK'larda (VKAlar için INR'nin aksine) özgün antikoagülasyon testine dayanarak doz ayarlamasına gerek yoktur. Antikoagülan etkinin varlığını (antikoagülasyonun şiddetinden ziyade) kontrol etmek için özgün olmayan koagülasyon testleri mevcuttur.^{28,83} Bu testler doz ayarlaması için kullanılmamalıdır. Dabigatran için, ekarin pıhtılaşma zamanı ve trombin pıhtılaşma zamanı kullanışlı testlerdir ve trombin inhibisyonunu doğrudan gösterir;⁸⁴ bununla birlikte, özellikle yüksek konsantrasyonlarda korelasyonun doğrusal olmamasına rağmen, aktive kısmi trombin zamanı (aPTT) (özellikle acil durumlarda) kullanılabilir.^{84,85} Rivaroksaban protrombin zamanını (PZ) uzatır ve antikoagülan etkisini kabaca tahmin etmek için kullanılabilir.⁸⁶ Oral Faktör Xa inhibitörlerinin antikoagülan etkisini ölçmenin daha iyi bir yolu anti-Xa analizidir.^{86,87}

Bu yeni ilaçların özgün antidotları bulunmamaktadır ve bu ilaçların yarı ömürlerinin göreceli olarak düşük (5 ila 17 saat arası)^{85,88} olması nedeniyle kanama tedavisi daha çok destekleyicidir. Küçük bir çalışma, rivaroksaban alan görece genç ve sağlıklı bireylerde aktive olmayan protrombin kompleksi konsantrasi (Cofactw, Sanquin Kan Merkezi, Amsterdam, Hollanda) uygulanması ile koagülasyon testlerinin düzelebileceğini düşündürmüştür, fakat dabigatrandaki herhangi bir etki görülmemiştir.⁸⁹ Başka bir çalışma, düşük doz FEIBA[®]'nın (Baxter AG, Viyana, Avusturya) rivaroksaban ve dabigatranın antikoagülan etkisini geri döndürdüğünü bulmuştur.⁹⁰ Buna rağmen, hayvan modellerinde gösterildiği üzere, koagülasyon testlerinin düzelmesi, anti-hemorajik etki ile kesin olarak ilişkili değildir.⁸⁴

Perioperatif yönetim, değerlendirilmesi gereken başka bir önemli konudur.^{88,91} Dabigatran etkisizlikten etkinliğinin hızlı başlayıp hızlı sonlandığı göz önünde bulundurulursa, girişimlerin büyük bir çoğunluğunda düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ile herhangi bir köprüleme tedavisi gerekmemektedir; ancak bu karar inme/tromboemboli ile kanama riskinin dengelenmesine de (HAS-BLED skorunun yararlı olduğu gösterilmiştir) bağlıdır.⁹² Cerrahiye takiben etkili hemostaz sağlanırsa sağlamaz YOAK'lara yeniden başlanabilir. Birinci dozdan birkaç saat sonra YOAK etkisi belirgin olacaktır.

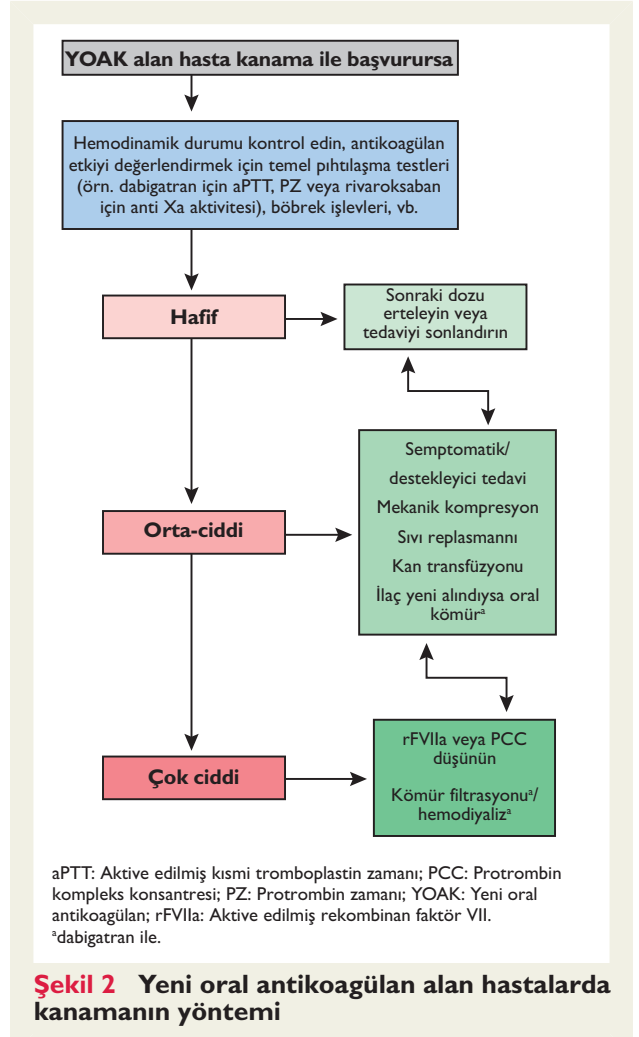
Mevcut veri, kardiyoversiyon öncesi terapötik antikoagülasyonun 3 hafta süreyle yapılması, kardiyoversiyon ve kardiyoversiyon sonrası antikoagülasyonun en az 4 hafta süreyle devam etmesi kaydıyla, dabigatran tedavisi altında güvenli bir şekilde elektif kardiyoversiyonun uygulanabileceğini düşündürmektedir.⁹³ Geleneksel ve transözofageal ekokardiyografi kılavuzluğunda yapılan kardiyoversiyon arasında olay oranları açısından fark yoktur, bununla birlikte kardiyoversiyon öncesi ve sonrasında antikoagülasyon döneminde ilaç uyumu büyük öneme sahiptir, çünkü VKA için INR'den farklı olarak terapötik antikoagülasyonu değerlendirmenin kolay bir yolu yoktur. İnme risk faktörleri olan veya tekrarlama açısından yüksek



riskli hastalarda VKA veya YOAK'tan biriyle uzun süreyle OAK'ya devam edilmelidir. Rivaroksaban veya apiksabanla kardiyoversiyon üzerinde yayımlanmış herhangi bir veri henüz elimizde yoktur.

Şimdilik kesintisiz YOAK kullanımı altında gerçekleştirilen kateter ablasyonun risk-yarar görüntüsü konusunda kontrollü bir veri bulunmamaktadır. Majör bir kanama komplikasyonu gelişmesi durumunda etkiyi geri döndürebilecek bir antidotun olmaması nedeniyle, işlem sırasında kesintisiz YOAK kullanan bir hastanın ablasyonu kuramsal olarak küçük bir risk taşıyabilir. Sınırlı olgu serilerinin verileri, dabigatranla ablasyon sonrası uygun tedavinin düşük bir emboli ve kanama riski taşıdığına düşündürmektedir,⁹⁴ buna karşılık dabigatran kullanımının kısa süreli olarak kesilmesi daha fazla kanama ve tromboemboli komplikasyonu yaratmaktadır.⁹⁵

YOAK kullanan hastalar bir akut koroner sendrom (AKS) ile başvurabilir ve/veya perkütan koroner girişim (PKG) gerektirebilir. YOAK'larla birlikte antitrombosit tedavi kullanımı, herhangi



bir OAK ile antitrombosit tedavinin kombine edildiğinde olduğu gibi, kanama riskini önemli derecede artırır.⁹⁶ İnme riski altındaki AF hastalarında, HAS-BLED skorundan bağımsız olarak, OAK daha fazla kanamaya neden olsa da, yararlı etki oluşturmaktadır (mortalite ve majör advers kardiyak olayları azaltır).⁹⁷ Sağlıklı verilerin eksikliği nedeniyle, AKS geçiren veya PKG/stent gerektiren AF'li hastaların yönetiminde, uzmanların uzlaşısına dayalı önerilere uyulmalıdır; bu öneriler 2010 ESC Kılavuzunda veya güncel Avrupa ya da Kuzey Amerika uzlaşma belgelerinde bulunabilir.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Dolayısıyla, bir dönem üçlü tedavi gerekmektedir (OAK ve aspirin ve klopidogrel), bunu takiben OAK ile tek antitrombosit tedavi kombinasyonu ve 1 yıl sonunda klinik olarak kararlı hastalarda sadece doz-ayarlı VKA veya muhtemelen YOAK ile tedavi uygulanır. Dikkat çekilmesi gereken bir konu, klopidogrel kullanımının kontrendike olmadığı tek çalışma RE-LY'dir, bundan dolayı üçlü tedavide (AF hastalarında inmeyi önleme dozunda verildiği zaman) YOAK kullanımı ile ilgili veri sınırlıdır.

Dabigatran alan bir hasta AKS ile başvurabilir ve RELY çalışmasında dabigatran ile varfarine göre ME olaylarında anlamlı olmasa da küçük sayısal artışlar olduğunu düşünülürse,^{71,72} endişeli hekimler bir VKA veya alternatif YOAK (örn. rivaroksaban veya apiksaban) kullanımını düşünebilirler. Bu yaklaşımı destekleyecek fazla

Kapak hastalığına bağlı olmayan AF'de tromboembolinin önlenmesi için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Kapak hastalığına bağlı olmayan AF'de tromboembolinin önlenmesi için öneriler - Genel			
Antitrombotik tedavi, düşük risk taşıyan (<65 yaş ve lone AF olan erkek ve kadınlar) veya kontrendikasyonları olanlar dışında, tüm AF'li hastalarda tromboembolinin önlenmesi için önerilir.	I	A	21, 63, 104, 105, 106
Antitrombotik tedavi seçimi, belirli bir hasta için inme/tromboemboli ile kanamanın mutlak risklerine ve net klinik faydaya dayanmalıdır.	I	A	21, 63, 105
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru, kapak hastalığına bağlı olmayan AF'de inme riski değerlendirmesinin bir aracı olarak önerilir.	I	A	25, 36, 39
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru 0 olan (yani, lone AF olan yaş <65) hiçbir risk faktörü taşımayan düşük riskli hastalarda, antitrombotik tedavi önerilmez.	I	B	21, 36, 82
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru ≥2 olan hastalarda, kontrendikasyon bulunmadıkça, OAK tedavisi olarak: • doz-ayarlı VKA (INR 2-3); veya • bir direkt trombin inhibitörü (dabigatran); veya • bir oral faktör Xa inhibitörü (örn. rivaroksaban, apiksaban) ^d önerilir.	I	A	3, 4, 70, 82
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru 1 olan hastalarda, kanama riski komplikasyonları değerlendirmesi ve hasta tercihleri temel alınarak, OAK tedavisi olarak: • doz-ayarlı VKA (INR 2-3); veya • bir direkt trombin inhibitörü (dabigatran); veya • bir oral faktör Xa inhibitörü (örn. rivaroksaban, apiksaban) ^d düşünülmelidir.	IIa	A	33, 44
Kadın hastalar, <65 yaş ve lone AF ise (ancak hala cinsiyetleri bağlamında CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru 1'dir) düşük risk sınıfındadır ve hiçbir antitrombotik tedavi düşünülmemelidir.	IIa	B	33, 44
Hastalar herhangi bir OAK kullanımını reddettiğinde (VKA'lar veya YOAK'lar), günlük 75-100 mg aspirine ek olarak 75 mg klopidogrel kombinasyonu (düşük bir kanama riski vardır) veya daha az etkili olan günlük 75-325 mg aspirin ile antitrombotik tedavi düşünülmelidir.	IIa	B	33, 44
Kapak hastalığına bağlı olmayan AF'de tromboembolinin önlenmesi için öneriler-YOAK'lar			
OAK önerilen AF'li bir hastada, doz-ayarlı VKA (INR 2-3), terapötik antikoagülasyon düzeyleri içerisinde tutma zorlukları, VKA'ların yan etkilerinin yaşanması veya INR takibinin yapılamaması gibi sıkıntılardan dolayı kullanılamıyorsa, aşağıdaki YOAK'lardan biri: • bir direkt trombin inhibitörü (dabigatran); veya • bir oral faktör Xa inhibitörü (örn. rivaroksaban, apiksaban) ^d ...önerilir.	I	B	2, 28, 65, 107
OAK öneriliyorsa, kapak hastalığına bağlı olmayan AF'si olan çoğu hastada doz-ayarlı VKA (INR 2-3)'dan ziyade, net klinik yararları göz önünde bulundurularak, aşağıdaki YOAK'lardan bir tanesi düşünülmelidir: • bir direkt trombin inhibitörü (dabigatran); veya • bir oral faktör Xa inhibitörü (örn. rivaroksaban, apiksaban) ^d	IIa	A	3, 4, 70, 82
Dabigatran reçetelendiğinde, hastaların çoğunda 110 mg b.i.d. yerine 150 mg b.i.d. dozu düşünülmeli, 110 mg b.i.d. dozu aşağıdaki durumlarda önerilmelidir: • yaşlı hastalar, yaş ≥80 • beraberinde etkileşen ilaçların kullanımı (örn. verapamil) • yüksek kanama riski (HAS-BLED skoru ≥3) • orta derece böbrek bozukluğu (KrKl 30-49 mL/dk).	IIa	B	85, 96
Rivaroksaban düşünülüyorsa, çoğu hasta için 15 mg o.d.'den ziyade 20 mg o.d.' lik dozu tercih edilmeli, 15 mg o.d. dozu aşağıdaki durumlarda önerilmelidir: • yüksek kanama riski (HAS-BLED skoru ≥3) • orta derece böbrek bozukluğu (KrKl 30-49 mL/dk).	IIa	C	3, 108
Bazal ve devamındaki böbrek işlevlerinin düzenli olarak değerlendirmesi (KrKl ile), herhangi bir YOAK başlanmış olan hastalarda önerilir; izlem yıllık olarak yapılmalı ancak orta derecede böbrek bozukluğu olanlarda KrKl daha sık, yılda 2-3 kez, değerlendirilmelidir.	IIa	B	85
Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda (KrKl <30 mL/dk), YOAK'lar (dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban) önerilmez.	III	A	3, 24, 70

delil yoktur, çünkü öyküsünde ME veya koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda dabigatranın varfarine göre miyokardiyal iskemik olaylar üzerinde göreceli etkileri tutarlıdır. Günde iki kez düşük doz rivaroksaban (2,5 mg veya 5 mg b.i.d.) AKS'de bazı yararları etkiler göstermişse de, 101 rivaroksabanın AF'de antikoagülasyon için kullanılan dozunun (20 mg o.d.) AKS üzerindeki etkilerine dair veri bulunmamaktadır. Apiksaban, inmeyi engelleme

dozunda (5 mg b.i.d.) AKS'de aspirin ve klopidogrel kombinasyonu birlikte kullanıldığında, kardiyovasküler olaylarda azalma ile ilişkili bulunmamış fakat majör kanamalarda artış gözlenmiştir.¹⁰² AF'si ve klinik olarak kararlı vasküler hastalığı (yani, akut olay olmayan ya da koroner veya periferik arter hastalığından herhangi biri için >12 ay revaskülarizasyon yapılmış) olan hastalar, sadece doz-ayarlı OAK veya olasılıkla bir YOAK ile tedavi edilebilir. Bu

Kapak hastalığına bağlı olmayan AF'de tromboembolinin önlenmesi için öneriler (devamı)

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Kapak hastalığına bağlı olmayan AF'de tromboembolinin önlenmesi için öneriler-kanama			
Kanama riskinin değerlendirilmesi, antitrombotik tedavi reçetelenecekse (VKA, YOAK, aspirin/klopidogrel veya aspirin fark etmeksizin) önerilir.	I	A	25, 54, 59, 60
Has-BLED skoru, kanama riskinin değerlendirilmesi için bir hesaplama olarak düşünülmelidir. Puanın ≥ 3 olması, "yüksek risk" anlamına gelir ve OAK veya antitrombotik tedavi fark etmeksizin (KaDü=A) antitrombotik tedavinin başlatılmasının ardından bir miktar dikkat ve düzenli inceleme gerektirir. Kanamanın düzeltilebilir risk etmenleri [örn. kontrolsüz kan basıncı, hasta bir VKA kullanıyorsa kararsız INR'ler, eşlik eden ilaçlar (aspirin, NSAIL' ler, vb.) alkol, vb.] göz önünde bulundurulmalıdır (KaDü = B). HAS-BLED skoru, göz önünde bulundurulması gereken değiştirilebilir kanama etmenlerinin belirlenmesi için kullanılmalı, ancak hastaların OAK tedavisinden dışlanmaları için tek başına kullanılmamalıdır (KaDü = B).	Ila	A B	25, 54, 60
Antitrombotik tedavi ile majör kanama riski (aspirin-klopidogrel kombinasyonu tedavisi ile ve özellikle yaşlılarda-aynı zamanda aspirin tekli tedavisi ile) OAK'a benzer şekilde düşünülmelidir.	Ila	B	25, 54, 59, 60
Kapak hastalığına bağlı olmayan AF'de tromboembolinin önlenmesi için öneriler-kardiyoversiyonda			
AF süresi 48 saati geçen veya AF süresi bilinmeyen hastalarda, OAK tedavi (INR 2-3 olacak şekilde VKA veya dabigatran), yöntemi ne olursa olsun (elektiriksel veya oral /i.v. farmakolojik), kardiyoversiyondan önceki ≥ 3 hafta ve sonraki ≥ 4 hafta süresince önerilir.	I	B	93
İnme veya AF tekrarlama riski olan hastalarda, kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin sağlanmış görünmesi dikkate alınmaksızın, doz-ayarlı VKA (INR 2-3) veya bir YOAK ile OAK tedavisi hayat boyu devam etmelidir.	I	B	110

AF: Atriyal fibrilasyon; b.i.d.: Bis in die (günde iki kez); CHA₂DS₂-VASc: Konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş ≥ 75 (çift), diyabet, inme (çift), vasküler hastalık, yaş 65-74, cinsiyet kategorisi (kadın); HAS-BLED: Hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer işlevi (her biri 1 puan), inme, kanama eğilimi veya yatkınlığı, varfarin kullanıyorsa kararsız INR, yaşlılar (>65 yaş), beraberinde ilaç (aspirin, NSAIL, vb.)/alkol kullanımı (her biri 1 puan); INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran; i.v.: İntravenöz; KrKl: Kreatinin klirensi; NSAIL: Steroit olmayan anti-enflamatuar ilaç; OAK: Oral antikoagülan; YOAK: Yeni oral antikoagülan; VKA: Vitamin K antagonisti.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

^dApiksaban (EMA ve FDA onayı bekleniyor): reçete bilgisi beklenmektedir.

tip hastalarda, intrakranyal hemoraji de dâhil olmak üzere ciddi hemoraji riski artabileceği için, ek olarak aspirine gerek yoktur.

YOAK'ları kullanan hastalar aynı zamanda bir akut iskemik inme ile de başvurabilir. Dabigatran kullanan bir hastada aPTT uzamışsa (veya rivaroksaban ile PZ), hastanın antikoagüle olduğu varsayılabilir ve tromboliz uygulanmamalıdır.¹⁰³ Dabigatran 150 mg b.i.d.'nin hem iskemik hem de hemorajik inmede ciddi bir azalma sağladığı göz önünde bulundurulursa, rivaroksaban veya apiksaban kullanan bir hastada (çalışmalarda bu ilaçların hiçbirisi varfarin ile karşılaştırıldığında iskemik inmeyi anlamlı olarak azaltmamıştır) akut iskemik inme gelişirse, hekim bu ilaçların yerine 150 mg b.i.d. dabigatran kullanmayı düşünebilir. AF'li hastalarda antitrombotik tedavi seçimi ve YOAK kullanan hastalarda kanama yönetimini gösteren algoritmalar Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir. YOAK'lar klinik çalışmaların verilerine göre tercih edilebilirlerse de, hekimler bu ajanlarla klinik deneyimin hala kısıtlı olduğunu ve klinik uygulamadaki etkinlikleri konusunda dikkat, hassasiyet ve daha fazla bilgi gerektiğini unutmamalıdır.

Anahtar Noktalar

- Aspirin ile inmeyi önlemenin etkisi zayıftır ve zararlı olma potansiyeli vardır, çünkü aspirin ile majör kanama (ve İKK) riski, özellikle yaşlılarda, OAK'den anlamlı derecede farklı değildir.
- AF'de inmenin önlenmesi için antitrombotik tedavi kullanımı (aspirin-klopidogrel kombinasyonu tedavisi veya aspirin klopi-

dogrel kombinasyonunu tolere edemeyenler için, daha az etkili olan tekli aspirin tedavisi) herhangi bir OAK şeklini reddeden az sayıda hasta ile sınırlandırılmalıdır.

- CHA₂DS₂-VASc skoru, "gerçekten düşük riskli" AF'li hastaların belirlenmesinde daha iyidir ve inme ve tromboemboli geliştirebilecek hastaların belirlenmesinde CHADS₂ gibi puanlamalar kadar olasılıkla daha da iyidir.

- HAS-BLED skoru hekimlerin kanama riskini ayrıntılarıyla değerlendirmesini ve daha da önemlisi, kanama için düzeltilebilir risk etmenlerini düşünmelerini sağlar. HAS-BLED skoru ≥ 3 olan hastalarda, dikkat ve düzenli incelemenin yanı sıra, kanamanın potansiyel olarak tersine döndürülebilir risk etmenlerinin düzeltilmesi için çaba harcanması da önerilir. Yüksek bir HAS-BLED skoru tek başına, hastaların OAK tedavisinden dışlanması için kullanılmamalıdır.

- YOAK'lar, VKA'larla karşılaştırıldıklarında daha iyi etkinlik, güvenlik ve rahatlık sunmaktadır. Bu nedenle, bir OAK önerildiğinde, AF'li hastaların çoğunda doz-ayarlı VKA (INR 2-3) yerine YOAK'lardan biri ya bir direk trombin inhibitörü (dabigatran) veya bir oral faktör Xa inhibitörü (örn. rivaroksaban, apiksaban) düşünülmelidir.

- YOAK'lardan birini diğerlerinden daha fazla önermek için yeterli kanıt yoktur; ancak bazı hasta özellikleri, ilaç uyumu ve tolerabilitesi ve maliyet ajan seçiminde önemli hususlardır.

5. Sol atriyal apendiks kapaması

5.1 Sol atriyal apendiks kapamanın mantığı ve teknikleri

Sol atriyal apendiks (SAA) AF'si olan hastalarda iskemik inme-ye neden olan trombüsün başlıca (ama tek değil) oluşum bölgesi olarak kabul edilir. Transözofageal ekokardiyografi SAA içindeki trombüslerin çoğunu tespit edebilir ve SAA'sı cerrahi olarak çıkarılmış hastalarda inme oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir (gerçi bu hastalar çeşitli cerrahi tekniklerle sinüs ritmine de döndürülmüştür).^{111,112} Nitekim SAA'nın cerrahi eksizyonu veya bağlanması açık kalp cerrahisi sırasında ek bir işlem olarak sıklıkla uygulanmaktadır. Yakın zamanda, inme riskini azaltmak için SAA orifisini kapatacak minimal invaziv epikardiyal teknikler ve girişimsel trans-septal teknikler de geliştirilmiştir.¹¹³⁻¹¹⁵ Bu cihazlar/işlemler yüksek inme riski altında olan, fakat kronik OAK kullanımını için kontrendikasyonları bulunan AF hastaları için OAK'lere bir alternatif sağlayabilir ve SAA kapatmanın etkinliği kesin olarak gösterilebilirse, uzun süreli OAK'nin yerini alma potansiyeli vardır.

5.2 Sol atriyal apendiks kapatma sonuçları

Kliniklerde yıllardır uygulanıyor olmasına rağmen, sistematik izlemi olan büyük kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle, cerrahi olarak SAA eksizyonu veya kapatmasının AF'li hastalarda inme riskini azalttığına dair kesin kanıt yoktur.¹¹³ Dahası, AF'li hastalarda inmelerin tümünün kardiyembolik veya AF'ye bağlı olmadığına dair veriler mevcuttur ve SAA olasılıkla trombüsün kaynaklandığı tek sol atriyum bölgesi değildir. Bu durum, AF hastalarında SAA çıkarılması veya kapatılmasından sonra da antitrombotik tedaviye bir gereksinim olabileceğini düşündürmektedir.¹¹⁶

Farklı hasta gruplarında geriye dönük veya gözlemsel çalışmaların verileri, SAA'nın cerrahi eksizyonu ve oklüzyonu ile ilgili tutarsız sonuçlar vermiştir.¹¹⁷ Ek olarak, SAA kapatmasını gerçekleştirmede en iyi cerrahi tekniğin ne olduğuna dair kesin veri yoktur. Cerrahi SAA eksizyonunun riskleri majör kanama ve rezidüel inme riski oluşturacak eksik SAA oklüzyonudur.¹¹⁷

Nispeten daha az sayıda hasta içeren randomize olmayan gözlemsel çalışmalar, perkütan SAA oklüzyonunun yapılabilir bir teknik olduğunu göstermiştir. Şu anda, Avrupa'da SAA'ye trans-septal yolla yerleştirilen iki kendi kendine genişleyen cihaz, WATCH-MAN (Boston Scientific, Natick, MA, ABD) ve Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, St. Paul, MN, ABD) klinik kullanımdadır; bu cihazların kontrollü çalışmalarda değerlendirilmesi halen devam etmektedir.

AF'li hastalarda emboliden korunmada WATCHMAN SAA sistemi (PROTECT AF) çalışması, 707 uygun hastayı perkütan SAA kapatma veya OAK (INR aralığı 2-3; kontrol; n=244) gruplarına randomize etmiştir.¹¹⁵ SAA oklüzyonu grubuna randomize edilen hastalar işlemden sonra 45 gün OAK ile tedavi edilmiş, ardından 6 ay süreyle ikili antitrombotik inhibisyonu ve kronik tedavide sadece aspirin verilmiştir. SAA oklüzyonu yapılan grupta birincil etkinlik olay oranı (inme, kardiyovasküler ölüm ve sistemik embolinin birleşik sonlanım noktası) OAK tedavisi alan hastalardan aşağı değildir (non-inferior). İşleme ait komplikasyonlar nedeniyle, girişim grubunda advers olaylar yüksek oranda bulunmuştur.

Girişim grubundaki advers olayların çoğu çalışmanın erken döneminde görülmüştür; bu da olayların operatörün öğrenme eğrisi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. PROTECT AF'ye sürekli erişim (Continued Access to PROTECT AF; CAP) kayıt çalışması, hastaların klinik gidişlerini çalışma sonrasında izlemeye devam etmiş ve bir "öğrenme eğrisi etkisi" olduğunu çalışma sonlandıktan sonra komplikasyon oranının azalması ile göstermiştir.¹¹⁸ İkinci bir randomize çalışma olan PREVAIL [Atriyal fibrilasyonlu hastalarda Watchman SAA kapatma cihazının, uzun dönemli varfarin tedavisine göre ileriye dönük, randomize değerlendirilmesi (Prospective and Randomized Evaluation of the Watchman LAA closure device in patients with atrial fibrillation vs. Long-term warfarin therapy)] çalışması halen hasta alımına devam etmektedir.

Bir uygulanabilirlik ve güvenlik çalışmasında, Amplatzer Cardiac Plug ile SAA kapatması 143 hastanın 137'sinde denenmiş ve 132 hastaya işlem başarıyla uygulanmıştır (%96).¹¹⁴ Ciddi komplikasyonlar 10 hastada (7.0%) meydana gelmiştir. Bu cihazla randomize ileriye dönük bir çalışma halen sürmektedir (Amplatzer Cardiac Plug çalışması).

SAA kapatma kavramı makul görünse de, şu an için etkinlik ve güvenlik kanıtları, uzun dönemli OAK kullanımı kontrendike olanlar hastalar dışında, bu yaklaşımları önermek için yeterli değildir.

SAA kapatma/oklüzyonu/eksizyonuna ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Girişimsel perkütan SAA kapatması, uzun süreli OAK kullanımı kontrendike olan yüksek inme riski altındaki hastalarda düşünülebilir.	IIb	B	115, 118
SAA'nın cerrahi eksizyonu açık kalp cerrahisi uygulanacak hastalarda düşünülebilir.	IIb	C	

SAA: Sol atriyal apendiks.

^aÖneri sınıfı

^bKanıt düzeyi

^cKaynaklar

Ancak, kontrollü klinik verilerin yokluğunda bu öneri sadece uzmanların görüş birliğine dayanmaktadır. Bu tür tekniklerin yeterince değerlendirilebilmesi için, yüksek inme riskli hastalarda, uzun süreli izlemde girişimsel/perkütan/cerrahi SAA kapatması ile YOAK'ları da içeren OAK tedavisinin karşılaştırıldığı yeni, yeterli güçte, randomize çalışmalar gereklidir. SAA kapatma cihazı yerleştirildikten sonra ömür boyu aspirin tedavisi kullanılması gereği ve aspirin ile anlamlı kanama riski bulunması,² girişimsel SAA oklüzyonu tercihinin karşısında ağır basabilir. Şu an için girişimsel SAA kapatması, inme riskini azaltmada OAK tedavisine bir alternatif değildir.

Anahtar noktalar

- Girişimsel perkütan SAA oklüzyonu/kapaması, herhangi bir OAK'yi uzun süre kullanamayacak tromboemboli riski altındaki hastalarda bir rol oynayabilir.

6. Farmakolojik ajanlarla kardiyoversiyon

2010 ESC Kılavuzunun yayımlanmasından bu yana, yeni bir intravenöz antiaritmik ajan, vernakalant, ≤ 7 gün süreli veya kalp cerrahi sonrası hastalarda ≤ 3 gün süreli AF'nin farmakolojik kardiyoversiyonu için onaylanmıştır. Bu güncelleme sadece 2010 yılından sonra yenilenen önerileri kapsamaktadır.

Vernakalant özellikle atriyumlarda etki gösterir, çeşitli iyon kanallarını bloke eder ve sonuç olarak atriyal refrakterliği uzatıp, hızı bağımlı atriyal iletiyi yavaşlatır, fakat ventriküler repolarizasyondan sorumlu akımlar üzerinde çok az etkisi vardır. Vernakalantın etkisi hızlı başlar ve ortalama eliminasyon yarı ömrü 3-5 saattir.

6.1 Vernakalant için klinik kanıtlar

Vernakalantın etkinliği bir doz-bulgu çalışması, üç orta ölçekli randomize plasebo kontrollü faz III klinik çalışma, etkin karşılaştırma ajanı olarak amiodaronun kullanıldığı bir randomize klinik çalışma ve bir faz IV açık etiketli çalışmada araştırılmıştır (Tablo 5).¹¹⁹⁻¹²⁴ Faz III ve IV çalışmalarda, vernakalant 10 dk, 3 mg/kg infüzyon dozunda verilmiş, eğer AF 15 dk sonrasında sebat ederse, 2 mg/kg dozunda ikinci bir infüzyon uygulanmıştır. Vernakalant çalışmalarına alınan hastalar ağırlıklı olarak erkek (%68), ortalama yaşları 63 ve yaklaşık yarısı 65 yaşın üzerindedir.

Atriyal aritmi dönüşüm çalışmalarında [Atrial arrhythmia Conversion Trials (ACT)], vernakalant ≤ 7 gün süreli AF'nin döndürülmesinde plasebodan anlamlı düzeyde daha etkiliydi (sırasıyla, %51,7 ve 51,2%'ye karşı %4 ve %3,6).^{120,121} Medyan dönüşüm süresi 8-11 dakika idi, hastaların çoğunda (%75-82) ilk dozdan sonra dönüşüm sağlandı.¹²⁵

Doğrudan karşılaştırmada, infüzyon sonrası ilk 90 dk (%51,7'ye karşı %5,2; $P < 0,0001$) ve 4 saat içinde (%54,4'e karşı %22,6; $P < 0,0001$) sinüs ritminin sağlanmasında vernakalant intravenöz amiodarondan anlamlı derecede üstündü.¹²⁴ Vernakalantın etkinliği ile ilgili meta-analizler, vernakalant infüzyonundan sonra 90 dk içinde sinüs ritmi sağlanması olasılığının plasebo ve amiodarona göre 8,4 kat daha fazla olduğunu (%95 CI 4,4-16,3) ve ciddi advers olay riskinin artmadığını (risk oranı 0,91; %95 CI 0,6-1,36) göstermiştir.¹²⁶ Başka bir meta-analizde, hızlı kardiyoversiyonda (2 saat içinde) vernakalant eski antiaritmik ajanlar ile kıyaslandığında olumlu etki göstermiştir.¹²⁷

Vernakalant etkinliğini, iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler patolojileri olan hasta alt gruplarında da korumuştur. Özellikle, tüm çalışmalardaki 274 iskemik kalp hastasında (%41'i geçirilmiş ME) vernakalantın plasebo-çıkarılmış etkinliği %45,7, iskemik kalp hastalığı olmayanlarda %47,3 idi; ayrıca, hipotansiyon, bradikardi ve ventriküler aritmiler gibi advers olaylarda da artış yoktu.¹²⁸ Ancak, kalp yetersizliği hastalarında yararlanmada bir düşüş eğilimi vardı.¹²⁵ Vernakalant enjeksiyonu sonrası sinüs ritmi sağlanan hastaların %95'ten fazlası 24. saatte sinüs ritmini sürdürmüştü. ACT I ve -III çalışmaları birleştirildiğinde, vernakalant grubundaki hastaların %76'sı, beta-bloker, kalsiyum antagonisti veya digoksin ile ek hız kontrol tedavisi ve %24'ü antiaritmik ilaç tedavisi alıyordu. Advers etkilerde fark yoktu.

Vernakalant ACT II'ye katılan kalp cerrahisi sonrası AF gelişmiş hastaların %47'sinde kardiyoversiyonu sağladı, plasebo ile kendiliğinden sinüs ritmine dönen hasta oranı ise %14 idi. Vernakalant ile ritmin medyan düzelleme süresi 12 dakika idi.¹²² Vernakalant 7 günden fazla süredir devam eden AF'de veya tipik atriyal flutterde sinüs ritminin sağlanmasında etkisizdi.^{121,123,129} Vernakalant ile tedavi edilen hastaların %8,6-12,7'sinde ritmin AF'den atriyal fluttere dönüştüğü gözlemlendi, bu hastaların üçte biri sonradan sinüs ritmine döndü.^{120,121}

6.2 Vernakalantın güvenilirliği

Vernakalant ile en sık görülen yan etkiler, genellikle 5-15 dakika içinde düzelen, tat değişikliği (%30), hapsirme (%16), paraestezi (%10) ve bulantıydı (%9).¹²⁵ Ciddi advers olaylar vernakalant ve plaseboda benzer oranlarda bildirildi (%4,1 ve %3,9). Hastaların %5-7'sinde yaklaşık 15 dakika içinde bazal seviyelerine dönen geçici hipotansiyon meydana geldi. İlk 2 saat içinde hipotansiyon kalp yetersizliği hastalarında daha yaygındı (%16,1) ve %2,9 olguda tedavinin kesilmesine yol açtı.¹³⁰ Bradikardi, vernakalantta plaseboya göre daha sıkı, fakat seyrek olarak ilaç kesilmesine yol açtı (0,5%). Plasebo ile karşılaştırıldığında ventriküler aritmi olaylarında artış yoktu (tedavi başladıktan sonra ilk 2 saatte %5,3'e karşı %6,3; 24. saatte %12,5'a karşı %16,5) ve ilaçla ilişkili torsades de pointes gözlenmedi.^{120,121,125} Ancak, kalp yetersizliği hastalarında, süresiz ventrikül aritmileri (genellikle ventriküler triplet

Yeni başlangıçlı AF'de farmakolojik kardiyoversiyona ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Farmakolojik kardiyoversiyon tercih edildiğinde ve yapısal kalp hastalığı yok veya hafif düzeydeyse, intravenöz flekainid, propafenon, ibutilid veya vernakalant önerilir.	I	A	120, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 131-134
AF'si ≤ 7 gün sürmüş ve orta derecede yapısal kalp hastalığı [fakat hipotansiyon < 100 mmHg, NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği, yakın zamanda (< 30 gün) AKS veya ciddi aort darlığı olmaksızın] olan kişilerde intravenöz vernakalant düşünülebilir. Vernakalant NYHA I-II kalp yetersizliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.	IIb	B	120, 121, 124, 128
Intravenöz vernakalant, kalp cerrahisi sonrası ≤ 3 gün içinde AF'si olan hastalarda düşünülebilir.	IIb	B	122

AKS: Akut koroner sendrom; AF: Atriyal fibrilasyon; KaDü: Kanıt düzeyi; NYHA: New York Kalp Cemiyeti.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

Tablo 5 AF/flutter'da vernakalantın klinik çalışmalarının özeti

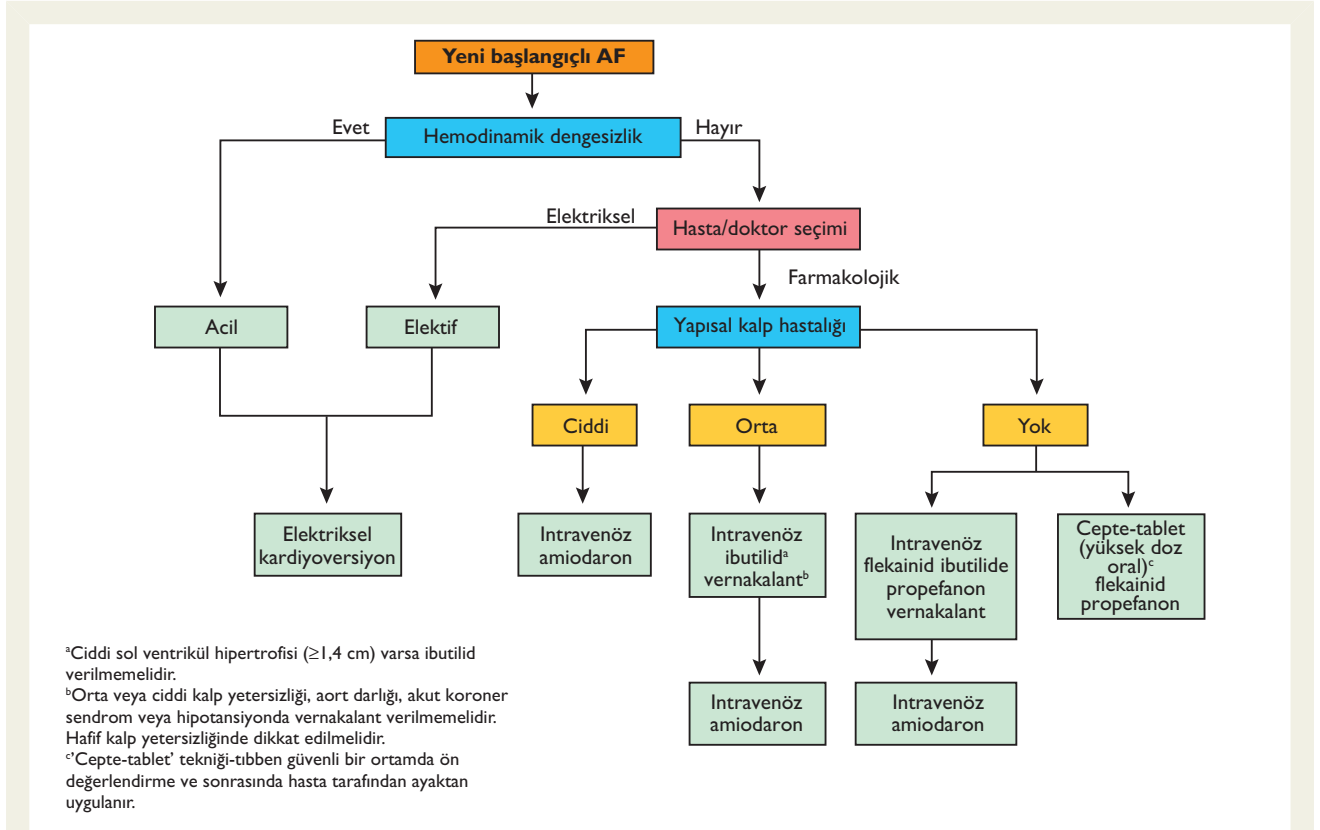
Çalışma	Yöntem	Hasta sayısı	Altta yatan kalp hastalığı	AF süresi	Döndürme zamanı (medyan), dakikalar	Sinüs ritmine döndürmede plasebo veya kontrol (birincil son nokta*)	Diğer etkinlik sonuçları
CRAFT ¹¹⁹	Çift kör, değişen doz, plasebo kontrollü, faz II	56 Vernakalant 2+3 mg/kg: n=18; Vernakalant 0,5+1 mg/kg: n=18 Plasebo: n=20	Hipertansiyon, %57; diyabet, %23	AF 3-72 saat (ortalama, 11,5-19,5 saat)	14	%61 (vernakalant 2+3 mg)'a karşı %5, P<0.001	Vernakalant için döndürme oranı 0.5+1 mg/kg: %11
ACT I ¹²⁰	Çift kör, Plasebo-kontrollü, faz III	336 Vernakalant: n=221 Plasebo: n=115	Hipertansiyon, %42.5; iskemik kalp hastalığı, %20.2; miyokart enfarktüsü, %9.8; kalp yetersizliği, %14.9; diyabet, %8	AF 3 saat-45 gün (medyan, 41.8-59.1 saat) AF 3 saat-7 gün (medyan, 28.2-28.4 saat): n=220 AF 8-45 gün (medyan, 19.4-25.5 gün): n=116	11	%51.7'e karşı %4, P<0.001	Tek bir dozdan sonra %76'sı dönmüştür. AF'si ≤48 saatin altında hastalar için döndürme oranları %62.1'e karşı %4.9, P<0.001; AF >7 gün ise: %7.9'a karşı %0, P=0.09
ACT I ¹²²	Çift kör, Plasebo-kontrollü, faz III	160 Vernakalant: n=106 Plasebo: n=54	KABG, %67; kapak cerrahisi, %23.6; kombine, %9.3. Hipertansiyon, %69.5; Iskemik kalp hastalığı, %80; kalp yetersizliği, %31.6	AF 3-72 saat arasında Kalp cerrahisi sonrası 24 saat ve 7 gün Atriyal flutter: n=10	12	%47'ye karşı %14, P<0.001	Tek bir dozdan sonra %75'i döndü. Flutter'ini dönmüş hastalar: 0/6'e karşı 1/4
ACT I ¹²¹	Çift kör, Plasebo kontrollü, faz III	265 Vernakalant: n=134 Plasebo: n=131	Hipertansiyon, %43.9; iskemik kalp hastalığı, %11.8; miyokart enfarktüsü, %6.5; kalp yetersizliği, %19.8; diyabet, 8.4%	AF 3 saat-45 gün AF 3 saat-7 gün: n=172 AF 8-45 gün: n=70 Atriyal flutter: n=23	8	%51.2'e karşı %3.6, P<0.001	Tek bir dozdan sonra %81.8'i dönmüştür. AF >7 gün olan hastalarda dönme oranları: %9'a karşı %3, P=0.33; Flutter olan: %7.1'e (1/14) karşı %0 (0/9)
ACT IV ¹²³	Açık etiketli, faz IV	167	Hipertansiyon, %44; Iskemik kalp hastalığı, %8; kalp yetersizliği, %11	AF 3 saat-45 gün (ortalama, 38.5 saat) AF 3 saat-7 gün: n=170 AF 8-45 gün: n=69	14	%50.9	AF ≤48 olan hastalarda dönme oranları %57.9; AF >7 olanlarda %11.6
AVRO ¹²⁴	Çift kör, Aktif kontrollü (i.v. amiodaron), faz III	232 Vernakalant: n=116 Amiodaron: n=116	Hipertansiyon, %71.6; iskemik kalp hastalığı, %22.4; miyokart enfarktüsü, %8.2; kalp yetersizliği, %19.8, (NYHA I, %45.7, NYHA II, %54.3); kalp kapak hastalığı, %6.9	AF 3-48 saat (medyan, 17.7 saat)	11	%51.7'e karşı. %5.2, P<0.0001	Vernakalant grubundaki hastaların %53.4'de 2 saat içinde semptomlarda azalma bildirilmiştir. Bu oran amiodaron grubunda %32.8'dir P=0.0012
Scene 2 ¹²⁹	Çift kör, kontrollü, faz II/III	54 Vernakalant: n=39 Plasebo: n=15	-	Atriyal flutter 3 saat-45 gün Ortalama, 98-178	-	%3'e karşı %0, P=0.45	-

ACT: Atriyal aritmi dönüşüm çalışması; AF: Atriyal fibrilasyon; AVRO: Yeni başlayan atriyal fibrilasyonda Vernakalantın amiodarona karşı üstünlüğünün değerlendirildiği prospektif, randomize, çift-kör, aktif-kontrollü çalışma; CRAFT: Kontrollü Randomize Atriyal Fibrilasyon Çalışması; NYHA: New York Kalp Cemiyeti.

Doz araştırılan CRAFT çalışmasında, vernakalantın 2 dozu kullanılmıştır: 0,5 mg/kg 10-dk bolus ardından 1 mg/kg bolus veya eğer ilk infüzyondan 30 dk sonra AF devam ederse 2 mg/kg 10-dk bolus ardından 3 mg/kg bolus. İzleyen ACT I - IV, AVRO, ve Scene 2 çalışmalarında, 10-dk 3 mg/kg infüzyon, eğer ilk infüzyondan sonra 15 dk içinde AF sonlanmamışsa devamında 2 mg/kg bolus verilmiştir.

aACT I - IV ve Scene 2 çalışmalarında birincil son nokta ilaç başlandıktan 90 dk içinde sinüs ritmine dönen; 3 saat-7 gün süreyle AF veya atriyal flutter hastalarının oranları idi; CRAFT çalışmasında birincil son nokta son infüzyon sırasında veya son infüzyondan sonra 30 dakika içinde sinüs ritmine dönen 3 saat-72 saat arasındaki AF hastalarının oranları; AVRO çalışmasında birincil son nokta ilaç başlandıktan sonra 90 dk içinde sinüs ritmine dönen 3-48 saatlik AF'si olan hastaların oranlarıydı.

Tedavinin 24 saati içinde torsades de pointes bildirilmedi; vernakalant infüzyonundan sonra 32 saat, 16 ve 17. günlerde (ilaçla bağlantısız), 3 torsades de pointes olgusuyla karşılaşıldı. Bir diğer çalışma (ACT V) vernakalant infüzyonuyla ilişkili bir ölümden sonra zamanından önce sonlandırıldı. Detaylar mevcut değildir.



Şekil 3 Yeni başlangıçlı AF hastalarında elektriksel ve farmakolojik kardiyoversiyon endikasyonları ve farmakolojik kardiyoversiyon için antiaritmik ilaç seçimi.

ve salvolar) tedavi sırasında daha sık meydana geldi (%7,3'e karşı plaseboda %1,6). Vernakalant infüzyonu sonrası QTc aralığı tipik olarak 20-25 ms kadar ve QRS kompleksi 8 ms uzadı.

İlaç, hipotansiyon (sistolik kan basıncı <100 mmHg), son 30 gün içinde AKS, NYHA sınıf III ve IV kalp yetersizliği, ciddi aort darlığı ve QT intervalinde uzama (düzeltilmemiş QT >440 ms) olan hastalarda kontrendikedir ve NYHA sınıf I-II olan kalp yetersizliği hastalarında hipotansiyon riskinin artması nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Bugün için, sınırlı deneyim nedeniyle vernakalantın düşük SoVEF'li (≤ 35) hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Vernakalantın farmakolojik ve elektriksel kardiyoversiyon için genel şemaya entegrasyonu Şekil 3'de gösterilmiştir.

Anahtar noktalar

- Vernakalant, AF süresi ≤ 7 gün veya kalp cerrahisi sonrası ≤ 3 gün olan hastaların kardiyoversiyonunda etkilidir ve hızlı bir antiaritmik etki yaparak, tedavi başladıktan sonra 90 dk içerisinde, hastaların yaklaşık %50'sinde ve medyan 8-14 dakikada kardiyoversiyon sağlar.

- Vernakalant infüzyonu 10 dakikada 3 mg/kg dozunda uygulanır ve eğer 15 dakika sonrasında AF sebat ederse ikinci bir infüzyon 2 mg/kg dozunda verilebilir.

- Vernakalant, iskemik kalp hastalığı da dâhil olmak üzere, hafif-orta ciddiyetteki kalp hastalıklarında tatminkâr bir güvenlik profiline sahiptir, fakat hemodinamik olarak kararlı NYHA sınıf I ve II kalp yetersizliği hastalarında, hipotansiyon ve süresiz ventrikül

aritmilerinin artma riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

- Vernakalant, <100 mmHg hipotansiyon, yakın zamanda (<30 gün) akut koroner sendrom, NYHA sınıf III ve IV kalp yetersizliği, ciddi aort darlığı ve QT intervalinde uzama (düzeltilmemiş QT >440 ms) olan hastalarda kontrendikedir.

7. Oral antiaritmik ilaç tedavisi

7.1 Upstream tedavi

Son birkaç yılda, upstream tedavinin AF'yi önlemesini inceleyen birçok çalışma yayımlandı.^{135,136} Anjiyotensin-reseptör blokerlerinin (ARBler) yakın zamandaki plasebo kontrollü, çift kör çalışmalarının tümü ve çoklu doymamış yağ asitleri ile yapılan çalışmaların çoğu ikna edici sonuçlar göstermede başarısız oldu.¹³⁶⁻¹⁴⁰ Bugün için, alta yatan kalp hastalığı olmayan veya hafif düzeyde olan hastalarda AF'nin tekrarlamasını önlemek için bu tip tedavilerin kullanımını önermek için çok az neden vardır. Yine de, kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmini sürdürme olasılığını arttırmak için bir antiaritmik ilaçla birlikte bir ARB veya bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörünü reçetelemek haklı bir yaklaşım olabilir.¹³⁶

7.2 Antiaritmik ilaç tedavisinin ilkeleri

Oral antiaritmik ilaç tedavisi tekrarlayan (paroksizmal ve ısrarcı) AF'nin tedavisinde düşünülebilir. Çeşitli meta-analizler ve

Tablo 6 AF'de dronedaronun klinik çalışmalarının özeti

Çalışma	Hastalar (n)	Hasta özellikleri	Dronedaron dozu	Plasebo kontrollü	Birincil son-nokta	İzlem (ay)	Sonuç	Yorum
DAFNE ¹⁵²	199	Kardiyoversiyon sonrası	400 mg b.i.d. 600 mg b.i.d. 800 mg b.i.d.	Evet	İlk AF tekrarına kadar süre	6	Dronedaron 400 mg b.i.d. plaseboya göre ilk AF tekrarına kadar geçen medyan süreyi anlamlı olarak uzattı: 60'a karşı 5,3 gün (P=0.026); RRR %55 (%95 CI 28-72%; P=0.001)	Yüksek dozlar etkisizdi ve %7,6 ile %22,6 oranında bir ilaç kesme oranı vardı; ritmi döndürme oranları %5,8, %8,2 ve %14,8'e karşı plaseboda %3,1 idi.
EURIDIS ¹⁵³	615	Paroksizmal veya ısrarcı AF (kardiyoversiyon sonrası)	400 mg b.i.d.	Evet	İlk AF tekrarına kadar geçen süre	12	İlk AF tekrarına kadar geçen medyan süre dronedaron ile 96 gün plasebo ile 41 gündü (P=0.01)	AF tekrarı sırasındaki ventrikül hızları dronedaron ile anlamlı olarak daha düşüktür.
ADONIS ¹⁵³	630	Paroksizmal veya ısrarcı AF (kardiyoversiyon sonrası)	400 mg b.i.d.	Evet	İlk AF tekrarına kadar geçen süre	12	İlk AF tekrarına kadar geçen medyan süre dronedaron ile 158 gün, plasebo ile 59 gündü (P=0.02)	Dronedaron, plasebo ile karşılaştırıldığında AF tekrarı sırasındaki ventrikül hızını düşürdü.
ERATO ¹⁵⁴	630	Hız kontrolü tedavisi altında ventrikül hızının >80 vuru/dk olduğu kalıcı AF	400 mg b.i.d.	Evet	İkinci haftada 24-saatlik ortalama kalp hızı	6	Ventrikül hızı dronedaron ile plaseboya göre 12 vuru/dk. daha düşüktü.	Efor sırasındaki en yüksek kalp hızı dronedaron ile plasebodan 24 vuru/dk daha düşüktü.
ANDROMEDA ¹⁴⁹	67 (1000 planlanmıştı)	Konjestif kalp yetersizliği; EF <%0.35	400 mg b.i.d.	Evet	Tüm nedenlere bağlı ölüm	Medyan, 2	Dronedaron kolunda ölümlerin artması nedeniyle erken sonlandırıldı: toplam ölüm dronedaron grubunda n=25, plasebo grubunda n=12; kardiyovasküler ölüm dronedaron grubunda n=24, plasebo grubunda n=9	
ATHENA ¹⁴⁸	4628	Risk faktörlerinin olduğu paroksizmal veya ısrarcı AF	400 mg b.i.d.	Evet	Tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyak nedenlerle hastaneye yatış	21±5	Dronedaron birincil sonlanım noktasını plaseboya göre %24 azalttı (P<0.001)	KV nedenle hastaneye yatış, KV ölüm ve AF ile AKS nedeniyle hastaneye yatışlar azaldı
DIONYSOS ¹⁵⁵	504	İsrarcı AF	400 mg b.i.d.	Amiodaron	AF tekrarı veya çalışma ilacının erken kesilmesi	6	Amiodaron dronedaron dan üstündü (P<0.001)	
PALLAS ⁵	3236 (10 800 planlanmıştı)	KV risk faktörleri olan kalıcı AF	400 mg b.i.d.	Evet	1. Ortak birincil = inme, ME, SE, KV ölüm karması 2. Ortak birincil = İlk planlanmamış KV nedenli hastaneye yatış veya ölüm	Medyan, 3,5	Dronedaron grubundaki olayların fazlalaşması nedeniyle erken sonlandırıldı: toplam ölüm dronedaron grubunda n=25, plasebo grubunda n=13; kardiyovasküler ölüm dronedaron grubunda n=21, plasebo grubunda n=10	Planlanan 844 sonuçtan ancak 64'ü meydana geldi

ADONIS: Dronedaron ile atriyal fibrilasyon veya flutterda sinüs ritminin korunması için Amerika-Avustralya-Afrika çalışması; AF: Atriyal fibrilasyon; AKS: Akut koroner sendrom; ANDROMEDA: Orta-ileri kalp yetersizliğinde mortalite azalmasını değerlendiren dronedaron ile anti-aritmik çalışma; ATHENA: Atriyal fibrilasyon/atriyal flutter hastalarında kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatış veya herhangi bir nedene bağlı ölümden korunmada 400 mg b.i.d. dronedaronun etkinliğini inceleyen plasebo kontrollü, çift kör, paralel kollu çalışma; b.i.d.: Günde iki kez (bis in die); CI: Güven aralığı; DAFNE: Elektriksel kardiyoversiyon sonrası dronedaron atriyal fibrilasyon çalışması; DIONYSOS: Atriyal fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritminin korunması için en az 6 ay süreyle dronedaronun (400 mg b.i.d.) amiodaron (28 gün boyunca her gün 600 mg ve ardından yine her gün 200 mg) karşı etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi için randomize, çift kör çalışma; dk: Dakika; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; ERATO: Atriyal fibrilasyonda ventrikül hızının kontrolü için dronedaronun etkinlik ve güvenilirliği; EURIDIS: Sinüs ritminin korunması için dronedaron kullanan atriyal fibrilasyon veya flutter hastalarında Avrupa çalışması; KV: Kardiyovasküler; ME: Miyokart enfarktüsü; RRR: Göreceli risk azalması; SE: Sistemik emboli.

sistematiik derlemeler antiaritmiklerin etkinliğini onaylamıştır, bununla birlikte advers olaylar ve mortaliteye ilişkin kaygılar da artmaktadır.¹⁴¹⁻¹⁴⁴ Bu nedenle, antiaritmik ilaç tedavisinin sadece tekrarlayan AF'ye bağlı dirençli semptomların kontrolü için verilmesi ve güvenliğin ilk kural olduğunun vurgulanması önemlidir. Bu bağlamda, kısa süreli (kardiyoversiyon sonrası 4 hafta) antiaritmik tedaviyle sebat eden AF ataklarının azaltılabileceği veya geciktirilebileceği bulgusu tedavinin daha kısa sürmesini sağlayabilir.

AF'de antiaritmik ilaç tedavisi genellikle uzun süreli tedavi olarak verilir. Yakın zamanda yayımlanan Flec-SL (Flekainit Kısa Uzun) alışmasında,¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ hasta (ortalama yaş 64 yıl, %64 erkek, %97 korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, %6 koroner arter hastalığı, ortalama sol atriyum çapı 47 mm) (i) antiaritmik ilaç tedavisi almayan (81 hasta), (ii) uzun süreli tedavi alan (263 hasta), ve (iii) kardiyoversiyon sonrası 4 haftayla sınırlı kısa süreli antiaritmik tedavi alan (261 hasta) gruplara randomize edilmiştir. Çalışma, kısa süreli tedavinin uzun süreli tedaviden aşağı olmadığı (non-inferior) varsayımını sinamiştir. Hastalar, birincil sonuç olan ısrarcı AF veya ölüm açısından 6 ay süreyle günlük telemetrik EKG kaydı ile izlenmiştir. Çalışma, kısa süreli tedavinin hafifçe aşağı (inferior) -fakat hala etkili- olduğunu, antiaritmik etkinliğini, kardiyoversiyon sonrası uzun süreli tedavinin yaklaşık %80'ine denk geldiğini göstermiştir. nceki çalışmalardan biri aralıklı amiodaron tedavisini sürekli tedavi ile karşılaştırmış, etkinliğ ve güvenilirliği içeren birincil birleşik sonucu değerlendirmiştir. Çalışmada, aralıklı amiodaron sürekli amiodaron tedavisi kadar etkili olmamıştır.¹⁴⁶ Bu çalışmaya ve amiodaronun farmakokinetiğine -özellikle uzun yarı ömrüne-dayanarak, amiodaron kısa süreli antiaritmik ilaç tedavisi için uygun görünmemektedir.¹⁴⁷ Genel olarak değerlendirildiğinde, mevcut bilgiler kardiyoversiyon sonrası kısa süreli antiaritmik ilaç tedavisinin standart tedavi yaklaşımı olmaması ve amiodaron ile tedavinin düşünülmemesi gerektiğini, fakat ilacın indüklediği yan etkiler açısından yüksek risk altında olan veya AF'si seyrek olarak tekrarlayan hastalarda faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

7.3 Dronedaron hakkında güncelleme

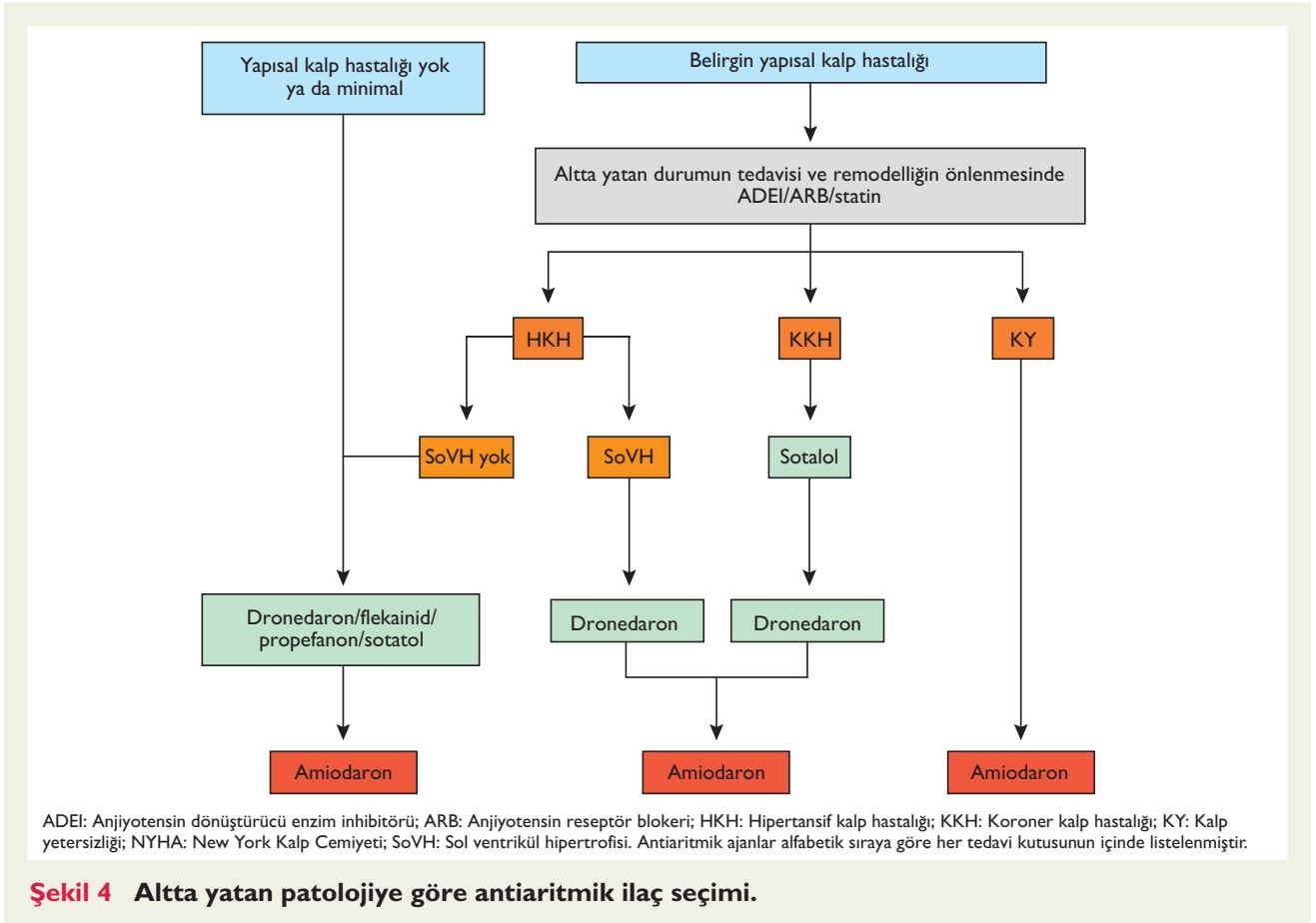
Dronedaron, yapısal olarak amiodarona benzeyen bir benzo-furun türevi olup, yakın zamanda paroksizmal veya ısrarcı AF tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Dronedaron, sodyum ve potasyum kanallarını inhibe eden bir 'çoklu kanal blokeri' dir, yarışmalı olmayan bir anti-adrenerjik etki gösterir ve kalsiyum antagonisti özellikleri vardır. İlaç, plaseboya göre sinüs ritminin sağlanmasında daha etkili, fakat bu konuda amiodarondan aşağıdır (Tablo 6). Paroksizmal veya ısrarcı AF'si olan, kardiyovasküler olaylar açısından orta düzeyde risk altındaki hastalarda büyük bir klinik sonlanım çalışması olan ATHENA alışmasında (Atriyal fibrilasyon/atriyal flutterlı hastalarda herhangi bir nedenden dolayı ölüm veya kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışların önlenmesi için günde iki kez 400 mg dronedaronun etkinliğinin değerlendirildiği plasebo kontrollü, çift kör, paralel kollu bir çalışma)¹⁴⁸ dronedaron planlanmamış kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış ve tüm nedenlere bağlı ölümün birleşimi olarak tanımlanan kardiyovasküler olay sonuçlarında anlamlı derecede düşüş sağlamıştır. Diğer analizler aritmi nedenli ölümlerde, kardiyovasküler mortalitede (aritmiik mortaliteyi de içeren) ve inmede anlamlı bir düşüş olduğunu göstermiştir (Tablo 6).

Olay sonuçlarında benzer fakat beklenmedik bir düşüş de, çalışma boyunca AF ritminde kalan kkk bir hasta grubunda grlmştir. Bu nedenle, kalıcı AF'li hastalarda plaseboya karşı dronedaronun karşılaştırıldığı geniş randomize bir çalışma başlatılmıştır. Sonuçları yakın zamanda yayımlanan PALLAS (Kalıcı atriyal fibrilasyon sonlanım çalışması) alışmasında, kalıcı AF (alışmaya dâhil etmek için >6 ay olarak tanımlanmıştır) ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalar en iyi tıbbi tedavi üzerine eklenen 400 mg b.i.d dronedaron veya plaseboya randomize edilmiştir (Tablo 6).

Çalışmaya 10 800 hastanın alınması planlanmış, fakat 3236 hasta alındıktan sonra, dronedaron kolunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında -kardiyovasküler ölümler de dâhil olmak üzere- kardiyovasküler olaylarda artış saptanması nedeniyle Veri İzleme Komitesi tarafından erken durdurulmuştur. İlk ortak birincil çalışma sonlanımı (birleşik inme, ME, sistemik emboli ve kardiyovasküler ölüm) dronedaron alan 43 hastada ve plasebo alan 19 hastada izlenmiştir [hazard oranı (HR) 2.29; %95 CI, 1.34 - 3.94; P=0.002]. İkincil ortak çalışma sonlanımı (ilk planlanmamış kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış veya ölüm) dronedaron alan 127 hastada, plasebo alan 67 hastada meydana gelmiştir (HR 1.95, %95CI 1.45-2.62; P=0.001). Dronedaron grubunda kardiyovasküler nedenlerden 21 ölüm, plasebo grubunda 10 lm (HR 2.11; %95CI 1.00-4.49; P=0.046) gerçekleşmiştir. Bu lmler içinde ani ölüm, olasılıkla aritmi nedenli ölüm, sırasıyla 13 ve 4 hastada gelişmiştir (HR 3.26; %95CI 1.06-10.00; P=0.03). İnme dronedaron grubunda 23, plasebo grubunda 10 hastada gerçekleşmiştir (HR 2.32; %95 CI 1.11-4.88; P=0.02). Dronedaron grubunda 43 hasta, plasebo grubunda 24 hasta kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışılmıştır (HR 1.81; %95 CI 1.10-2.99; P=0.02).

PALLAS'ın sonuçlarının ATHENA'dan niçin bu kadar farklı olduğunun nedenleri tamamen açık değerildir. PALLAS hastalarında daha fazla kardiyovasküler hastalık yükü ve açıkça kalıcı AF mevcuttur. Kalıcı AF'de başka antiaritmik ilaç çalışması olmadığı için, PALLAS'ın sonuçları başka çalışmalarla karşılaştırılamamaktadır. Yöntemsel açıdan, PALLAS sonlandırılmadan önce, planlanan 844 birincil çalışma sonlanım noktasının sadece 64'n toplamıştır. Dahası, daha fazla kardiyovasküler hastalık yüküne rağmen PALLAS'ın plasebo grubunda mortalite, ATHENA'nın dronedaron grubundakinden daha dşktir.

PALLAS çalışmasının bir sonucu olarak, özellikle anlamlı kardiyovasküler hastalık yükü olan kalıcı AF'li hastalar dronedaron ile tedavi edilmemelidir. Kardiyoversiyon sonrası paroksizmal veya ısrarcı AF'si olan hastalarda ilaç kullanılmaya devam edilebilir. İlacın yenilenen ürün zellikleri Avrupa özetinde, dronedaronun yönetiminin, hastanede veya muayenehanede çalışan antiaritmik ilaçların kullanımına aşına bir 'uzman' tarafından gözetlenmesi önerilmiştir ve ilacın genel hekimler veya aile hekimleri tarafından başlanmaması gerektiği aşıkrdır. Klinik izlem, ilgili uzman hekim tarafından yapılacak girişleri de içermelidir. Bugün için, kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin sürdürülmesinde dronedaron kullanımı Avrupa'da yasal onayını almıştır. Kardiyoversiyon kendiliğinden veya indüklenmiş olabilir ve hasta kardiyoversiyon sırasında dronedaron alıyor veya almıyor olabilir. İnatçı AF tekrarlarında, sinüs ritmini sağlama (yani, elektriksel kardiyoversiyon ile) konusunda doktor ve hastanın seçim yapması gerekir; eğer sinüs ritmini sağlama kararı verilirse dronedaron tedavisine de-



Şekil 4 Alta yatan patolojiye göre antiaritmik ilaç seçimi.

vam edilebilir; eğer hastayı AF ritminde bırakma kararı alınır, bu durumda AF fiilen kalıcı hale gelir ki, böyle bir durumda dronedaron kesilmelidir.

EMA'nın en son dronedaron güncellemesinde, ilaç kararsız hemodinamik durumu, kalp yetersizliği öyküsü (veya mevcudiyeti) veya sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda kontrendike olarak kabul edilmiştir. NYHA işlevsel sınıfı III veya IV hastalar için, ANDROMEDA (Orta-ciddi konjestif kalp yetersizliğinde dronedaron ile morbidite azalmasını değerlendiren antiaritmik çalışma) çalışmasında bu hastaların dronedaron tedavisinden zarar görebileceğine dair kanıtlar mevcuttur.¹⁴⁹ Diğer yandan, NYHA sınıf I veya II kalp yetersizliği veya KEF-KY hastalarında ilacın zararlı etkilerine dair kesin bilimsel kanıt yoktur. PALLAS'ın alt grup analizlerinde kalp yetersizliği derecesi (NYHA sınıfı) veya sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu derecesinin (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu), herhangi bir PALLAS sonlanım noktasını (kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ve olaylar) etkileyebileceğine ait net bir işaret yoktur. Öte yandan, PALLAS yüksek oranda kalp yetersizliği öyküsü ve NYHA sınıf IV dışında çeşitli derecelerde kardiyak dekompanseasyonu olan hastaları toplamıştır. PALLAS'ta alta yatan koroner arter hastalığı olan olgularda kalp yetersizliği olayları daha siktir, fakat bu alt grup analizinin istatistiksel doğruluğu belirsizdir. Tekrarlayan AF'si ve daha az ciddi kalp yetersizliği (NYHA sınıf I-II) olan hastalarda antiaritmik ajan olarak dronedaron kullanımı, uygun bir alternatifi olmadığı sürece, doğru değildir.

PALLAS çalışmasında, beraberinde digoksin tedavisi alan hastalarda dronedaronun ani ölüme artışla ilişkili olduğuna dair işaretler vardı; bu nedenle bu iki ilacın birlikte kullanımı önerilmemektedir. Çalışmaların hiç birinde dronedarona bağlı proaritmik

Oral antiaritmik ajanlara yönelik öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Dronedaron tekrarlayan AF'li hastalarda sinüs ritminin sürdürülmesinde orta derecede etkili bir antiaritmik ajan olarak önerilir.	I	A	142, 144, 153
Kardiyoversiyon sonrası kısa süreli (4 hafta) antiaritmik tedavi, seçilmiş hastalarda, örneğin tedaviyle ilişkili komplikasyon riski olanlarda, düşünülebilir.	IIb	B	145
Dronedaron kalıcı AF'li hastalarda önerilmez.	III	B	5

AF: Atriyal fibrilasyon.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

etki gözlenmemiştir ve ilacın onaylanması sonrasında da advers olay raporlarının azında veya hiç birinde torsades de pointes veya ventriküler taşikardi bildirilmemiştir. Bu nedenle, antiaritmik ilaçlardan kaynaklanan riskin torsades de pointesle ilişkili olduğu düşünülen, sol ventrikül hipertrofilisi hipertansiyonun tedavinde bu seçeneği dışlamak gereksiz görünmektedir.

Dronedaron bazı örneklerde ciddi karaciğer toksisitesi ile ilişkili bulunmuştu. Bundan dolayı, uzun süre dronedaron tedavisi alacak hastalarda karaciğer işlev testlerinin izlenmesi öğütlenebilir. Dronedaron, bir P-glikoprotein inhibitörü olduğu için, dabigatranın plazma konsantrasyonunu artırır; bu nedenle bu iki ilacın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Altta yatan patofizyolojiye göre güncel antiaritmik ilaç seçimi Şekil 4' te gösterilmiştir.

Anahtar noktalar

- Ritim kontrolü tedavisi, ister antiaritmik ilaçlarla ister kateter ablasyon ile olsun, AF ile ilişkili semptomların hafifletilmesinde endikedir.
- Antiaritmik ilaçlar, uygun hız kontrolü ajanları başarısız olmadıkça, kalıcı AF'li hastalarda hız kontrolü amacıyla kullanılmalıdır.
- Seçilmiş hastalarda, kardiyoversiyon sonrası antiaritmik ilaç tedavisini 4 haftayla sınırlamak güvenliği artırmada yardımcı olabilir.
- Belirli bir hastada, antiaritmik ilaç seçimi ilacın beklenen güvenilirliğine göre yapılmalıdır. Bu, beklenen etkinlikten çok daha önemlidir.
- Dronedaron, paroksizmal veya ısrarcı AF'li hastalarda sinüs ritminin sürdürülmesi için uygundur.
- Dronedaron, orta veya ciddi kalp yetersizliği olan hastalara verilmemeli ve daha az ciddi kalp yetersizliği olan hastalarda, eğer uygun alternatifler varsa, kaçınılmalıdır.

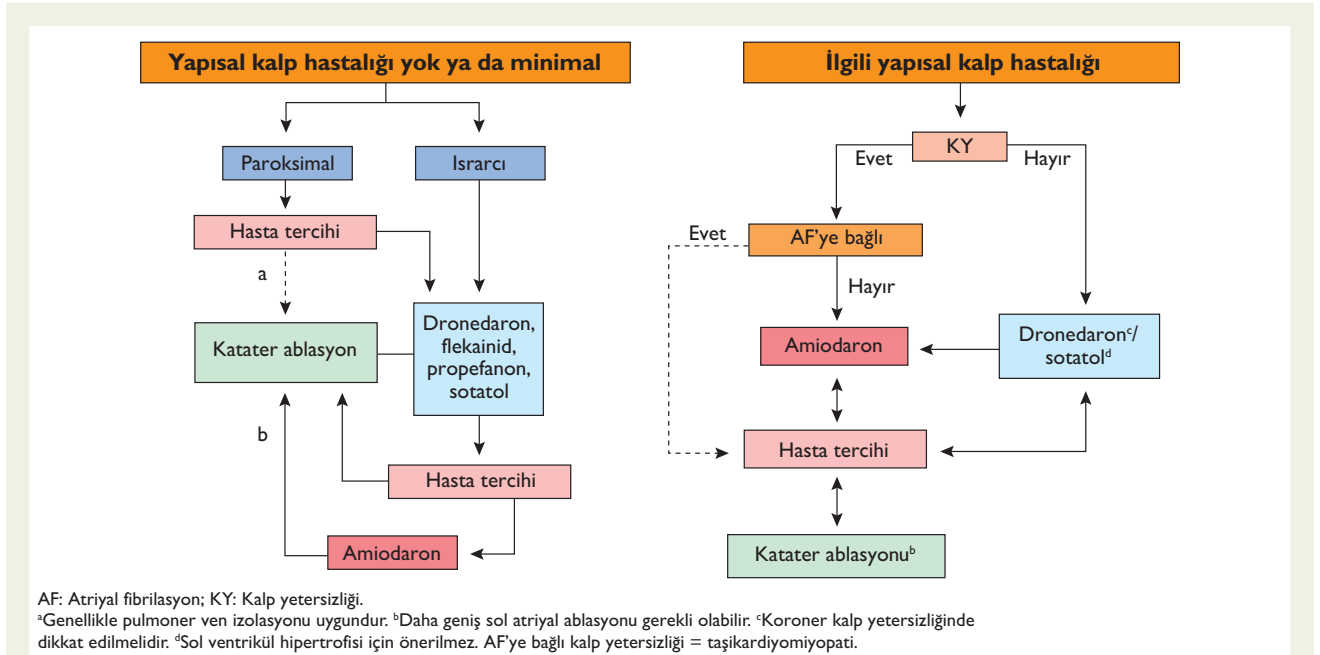
8. Atriyal fibrilasyonda kateter ablasyonu

8.1 Kateter ablasyonu için yeni kanıtlar

ESC AF kılavuzunun 2010'da yayımlanmasından sonra, çeşitli yeni veri grupları elde edilmiştir. Randomize MANTRA-PAF (Paroksizmal atriyal fibrilasyonda tıpsal antiaritmik tedavi veya radyofrekans ablasyonu)¹⁵⁶ çalışması, AF'de ilk sırada ritim kontrolü girişimi olarak kateter ablasyonu ile antiaritmik ilaç tedavisini 294 hastada karşılaştırılmıştır. 24 aylık izlemde, kateter ablasyon grubunda anlamlı olarak daha fazla hasta herhangi bir AF ve semptomatik AF yaşamamıştır. Ablasyon grubunda, 12-24 ayda yaşam kalitesi anlamlı derecede daha iyiydi. Ancak, toplam AF yükü iki grup arasında anlamlı olarak farklı değildi. Benzer bilgiler, RAAFT II (Atriyal Fibrilasyonda Radyofrekans Ablasyon Çalışması)¹⁵⁸ sonuçlarında da ortaya çıkmıştır.

Bu veriler 2010 yılındaki, seçilmiş hastalarda, yani paroksizmal AF'si olup girişimsel tedaviyi tercih eden, işlemlerle ilişkili komplikasyonlar açısından düşük risk profiline sahip olanlarda, AF ritim kontrolü için ilk sırada tedavi olarak kateter ablasyonunun uygulanması önerilerini daha da desteklemektedir.¹⁵⁸ Diğer raporlar da, genellikle tek merkezli, randomize olmayan veri kümeleri olsa da çoğunlukla belirgin yapısal kalp hastalığı olmayan, CHA₂DS₂-VASc skoru düşük ve paroksizmal AF'si olan hastalarda, sinüs ritminin sağlanmasında kateter ablasyonunun antiaritmik ilaç tedavisinden daha etkili olduğunu kanıtlamaktadır. Tüm bu veriler kılavuzdaki AF'de sinüs ritminin sürdürülmesinde kateter ablasyonunun antiaritmik ilaç tedavisinden daha etkili olduğu ifadelerini desteklemektedir.

FAST (atriyal fibrilasyon kateter ablasyonuna karşı cerrahi ablasyon tedavisi) çalışmasında, kateter ablasyonu ile cerrahi ablasyon gruplarına randomize edilen nispeten küçük bir hasta grubunda



Şekil 5 AF'de ritim kontrolü için antiaritmik ilaçlar ve/veya sol atriyal ablasyon.

klirik sonuçlar karşılaştırılmıştır. Ritim sonuçları cerrahi ablasyon sonrası daha iyi bulunmuştur. Ancak, cerrahi ablasyon sonrası komplikasyon oranı kateter ablasyonu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.¹⁵⁹ Yakın tarihli başka bir çalışma, teknik zorlukların, özellikle transmural çizgilerin, AF ablasyonunda cerrahi yaklaşımlarda önemli olduğunu vurgulamıştır.¹⁶⁰

Sinüs ritminin sürdürülmesinde kateter ablasyonu antiaritmik ilaç tedavisinden daha etkili olsa da, uzun süreli izlemde AF tekrarı sayısı anlamlı düzeyde görünmektedir. Yakın zamanlı çeşitli bildiriler, kateter ablasyonu 'lone' veya 'neredeyse lone' AF'li uygun hastalarda deneyimli merkezlerde yapılmış dahi olsa, AF'de geç tekrarların yaygın olduğunu göstermiştir.¹⁶¹⁻¹⁶³ Ablasyon işlemi sonrası bu tip geç tekrarların en önemli öngördürücüsü erken AF tekrarı olup,¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ erken tekrarın sebat etmesinin gerçek geç tekrarlardan çok daha sık olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, atriyal hasara bağlı olarak gelişebilen düşük bir tekrar oranı, ilgili uzun dönemli tekrar oranlarına eklenmeye devam eder.¹⁶⁸ Görünüşe göre, AF'nin kateter ablasyonu ile ilgili tüm çalışmalar işlemin hedefi olarak pulmoner ven izolasyonuna dayanmaktadır. Terapötik etkiyi sağlamak için pulmoner venlerin tamamen izolasyonunun gerekli olup olmadığı halen araştırılmaktadır.

Etkili olmakla birlikte, AF'nin kateter ablasyonu önemli oranda majör komplikasyon riski taşımaktadır.¹⁶⁹ Bu EURObservational Araştırma Programı içindeki pilot AF ablasyonu çalışmasının yakın zamandaki yayınında gösterilmiştir.¹⁷⁰ Avrupa genelinde yüksek hacimli merkezlerde gerçekleştirilmiş 1000'in üzerindeki ablasyon işleminin sonuçlarını bildiren bu çalışmada, akut ciddi komplikasyon oranları %0,6 inme, %1,3 tamponat, %1,3 periferik damar komplikasyonları ve %2 civarında perikarditi. Benzer komplikasyon oranları, ABD'deki büyük bir ablasyon merkezi tarafından, halen mevcut olan 2010 ESC kılavuzunda ve Dünya apında AF çalışmasında da bildirilmiştir.^{171,172} Tüm bu bilgiler gönüllü kayıtlardan geldiği ve deneyimli merkezler açısından doğal bir önyargı taşıdığı için, gerçek komplikasyon oranları daha yüksek olabilir. Çok yakın zamanlı tıbbi bir veritabanı analizinde ilk ablasyonu 2005 ile 2008 yılları arasında uygulanan 4156 hastada, komplikasyon oranı %5'ti ve kateter ablasyonu sonrası ilk yılda tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış oranı %38,5'ti.¹⁷³ Dahası, çeşitli bildiriler kateter ablasyonu işleminin manyetik rezonans görüntüleme ile saptanabilen sessiz serebral enfarktara neden olabileceğini düşündürmektedir.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶

Çeşitli çalışmalara göre, farklı ablasyon teknolojileri arasında sessiz serebral enfarktüs insidansı anlamlı seviyede değişmekte olup, yaklaşık %4 ile %35 arasında seyretmektedir.^{174,175,177} Bu farklılığın nedenleri tamamen anlaşılamamıştır, ancak belli ablasyon tekniklerinin kullanımı ile artmış gzlmektedir. Sessiz serebral enfarktaların klinik anlamı açık olmasa da, bu riskler bir ablasyon aracı ve teknolojisinin seçiminde dikkatli olarak değerlendirilmelidir. AF ablasyonunda daha güvenli teknolojilerin geliştirilmesine ihtiyaç olduğu açıktır.^{177,174} Tek merkezli veri serileri, inme riski düşük (CHA₂DS₂-VASc puanı 0 veya 1) erkek hastalarda bu tip komplikasyonların yaşlı hastalar, kadınlar ve yüksek inme riski altındaki hastalardan daha düşük olduğunu düşündürmektedir.¹⁷¹

Ablasyon temelli ritim kontrol tedavileriyle ilgili büyük klinik sonlanım çalışmalarının sonuçlarının bildirilmesi birkaç yıl ala-

caktır.^{178,179} O zamana dek, AF ablasyonu ile ilişkili riski bireysel semptomatik yararlanıma karşı dikkatle tartmaya ihtiyaç vardır.

8.2 Kalp yetersizliği hastalarında kateter ablasyonu

DEF-KY'ye eşlik eden AF, ritim kontrol tedavisi gerektiğinde zorlu bir kombinasyon olarak karşımıza çıkar. Antiaritmik ilaçlara ilişkin yenilenmiş önerilerde, mevcut antiaritmik ilaçlar arasında sadece amiodaron bu durumda uygun ajan olarak kabul edilmiştir (şekil 4). Birçok hasta, özellikle kalp yetersizliği ve kalp hızı iyi kontrol edildiğinde, böyle bir tedavi ile asemptomatik veya hafif semptomatik (EHRA I veya II) hale getirilmiştir. Amiodaron tedavisi altında semptomatik AF tekrarları yaşayan hastalarda, basamaklı ritim kontrol tedavisi için tek seçenek olarak kateter ablasyonu kalmaktadır. Ritim kontrol tedavisinin başlıca ilkeleri bu hastalar için de geçerlidir; ritim kontrol tedavisi AF ile ilişkili semptomları (EHRA skoru II - IV) iyileştirmek için endikedir ve aritmi tekrarlayabileceği için OAK tedavisi srdrlmalıdır. Kalp yetersizliği hastalarında kateter ablasyonundan sonra sinüs ritminin sürdürülme olasılığının düşük ve işlemlerle ilişkili risklerin daha yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Ek olarak, AF ile ilişkili semptomlar kalp yetersizliği semptomları ile karışabileceği için doğru değerlendirilme güç olabilir, bu da kalp yetersizliği hastalarında kateter ablasyonu için bireysel ve bilgiye dayalı karar vermenin önemini vurgulamaktadır. Kalp yetersizliğinden muzdarip olup, çok tecrübeli merkezlerde tedavi gören seçilmiş hastalarda, AF'nin kateter ablasyonu sol ventrikül işlevlerinde bir iyileşme sağlayabilir. Bu neriler şekil 5'te özetlenmiştir.

8.3 Ablasyon sırasında antikoagülan tedavi

Ablasyon işlemi sırasında tromboembolik komplikasyonların nlenmesinde OAK'ların faydalı olduğuna dair görüş birliği vardır.¹⁸⁰ Bu, hem uzun süreli OAK tedavi endikasyonu olan, hem de inme risk faktörü olmayan hastalar için geçerlidir ve ablasyonun işlemi sırasında bir şekilde inme riskinin arttığı gerçeğine dayanmaktadır.

2010 AF kılavuzundan bu yana, OAK (genellikle VKA, INR 2,0-3,0) tedavisine devam eden hastalarda AF kateter ablasyonunun daha az sayıda komplikasyonlarla uygulanabileceğini düşündüren çeşitli raporlar açıklanmıştır.¹⁸¹⁻¹⁸⁴ Bunlara, işlem sırasında antikoagülasyona devam edilen ve edilmeyen hastalardan ablasyona bağlı kardiyak tamponat gelişmiş olanların klinik sonuçlarını bildiren bir rapor da dhildir.¹⁸⁵ Bu raporlar, koroner revaskülarizasyon işlemlerine yönelik önceki önerilerle aynı doğrultuda, ablasyon işlemi sırasında OAK'ye devam etmenin güvenli olduğu kanaatine varmıştır.^{95,98} OAK tedavisine devam edilmesi, yakın zamanda HRS/EHRA/APHRS AF ablasyonu uzlaşı bildirisinde de, kateter ablasyon ncesi VKA ile OAK tedavi alan hastalar için heparin ile köprü tedavisi yaklaşımına bir alternatif olarak önerilmiştir.¹⁸⁶ YOAK'larla deneyim kısıtlıdır. İlk bildiriler, standart protokoller kullanılmamış olsa da, ablasyon sırasında YOAK'ların kullanımının inme riskini hafifçe arttırabileceği izlenimini uyandırmaktadır; bu bulgu YOAK'ların genel AF'de inmeden korunmada olumlu etkilerine zıttır ve çelişkili bir durum yaratmaktadır.⁹⁵ Ablasyon sırasında YOAK'larla kesintisiz OAK tedavinin kesin göreceli riski bilinmiyor olsa da, antikoagülanları değiştirme veya köprü

tedavisi uygulandığında kanama olaylarının riskinin arttığı bilinmektedir.^{52,186} Ablasyon işleminden önce OAK tedavisi kesilen hastalarda ablasyon işleminden kısa bir süre sonra YOAK'larla antikoagülan tedaviye başlamak akılcı bir yaklaşım olarak görünmektedir. Bu yaklaşım ayrıca heparin ile herhangi bir köprü tedavisini de önleyecektir.

Dolayısıyla bugün için, VKA ile OAK tedavi alan hastalarda, AF'nin kateter ablasyonunda devamlı antikoagülan tedavi ile girişimi öneriyoruz. Ablasyon boyunca antikoagülan tedavi düşük terapötik seviyelerde (örneğin INR 2-2,5) tutulmalıdır. Bu tür bir düzenleme, işlem sırasında inmelerin ve olasılıkla sessiz serebral enfarktlerin azaltılmasına yararlı olabilir. 2010 kılavuzunda I da önerilmiş olduğu şekilde, işlem başarısına bakılmaksızın, CHA₂DS₂-VASc skoru ≥ 2 olan tüm hastalarda ablasyon sonrasında uzun süreli OAK tedavisine devam edilmesi önerilir.

8.4 Önce güvenlik

AF ablasyonu sırasında işleme ait komplikasyon riskini azaltmada yardımcı olabilecek birçok yeni teknolojiler geliştirilmektedir.^{174,187} Daha önce de belirtildiği gibi, kateter ablasyonunun güvenliğini arttırmak, bu tedavinin daha fazla geliştirilmesinde birincil amaç olmalıdır.¹⁷⁸ Ancak, patofizyolojik bulgular, ritim kontrol tedavisi için en uygun zamanın ilk tanı konduktan hemen sonra olduğunu düşündürmektedir, çünkü bu süre etkili ritim kontrol tedavisi sağlamak için bir 'fırsat penceresi' olabilir.^{187,188} Bu görüşün kontrollü çalışmalarıyla sınanması gerektiği açıktır.

8.5 AF kateter ablasyonu için yeni öneriler

2010 ESC kılavuzunda, antiaritmik tedavinin başarısız olduğu semptomatik paroksizmal AF'li hastalarda kateter ablasyonu sınıf IIa KaDü A endikasyonla derecelendirilmişti. AF'de kateter ablasyonunu antiaritmik ilaç tedavisi ile karşılaştıran randomize çalışmaların sonuçları ve yakın zamandaki randomize ve randomize olmayan araştırmaların yayınları değerlendirildiğinde,^{158,189,190} bu öneriyi sınıf I düzeyine yükseltmek mantıklı olacaktır, ancak bu yükseltme sadece ablasyonun becerikli operatörler tarafından gerçekleştirilmesi koşuluyla mümkündür. ACCF/ AHA ve HRS' nin 2011 yılında yayımladıkları odaklı güncelleme ve EHRA'nın da işbirliği ile kaleme alınan 2012 kateter ve cerrahi ablasyon uzman uzlaşısı belgesinin de görüşleri bu doğrultudadır.^{6,186} Kateter ablasyonu açısından düşük risk profiline sahip ileri derece semptomatik paroksizmal AF hastaları için, kateter ablasyonu ilk sırada önerilmektedir.^{156,190,191}

Bu öneriler (i) son derece deneyimli merkez ve araştırmacılar; (ii) seçilmiş uygun hastalar; (iii) tedavi alternatiflerinin dikkatli değerlendirilmesi ve (iv) hasta tercihi ile sınırlıdır. İlaça dirençli ısrarcı ve uzun süreli ısrarcı AF hastaları için, önerilerde değişiklik yoktur. Halen asemptomatik hastalarda kateter ablasyonunu önermek için delil yoktur.

Anahtar noktalar

- Kateter ablasyonu, işlemin deneyimli operatörler tarafından gerçekleştirilmesi koşuluyla, antiaritmik ilaç tedavisi altında tekrarlayan semptomatik paroksizmal AF'si olan hastalar için antiaritmik ilaç tedavisine alternatif olarak önerilir.

Sol atriyal ablasyona ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Semptomatik paroksizmal AF'de kateter ablasyonu, antiaritmik tedavi (amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol) altında semptomatik AF tekrarları olan ve ritim kontrol tedavisini tercih edilen hastalarda, işlemin deneyimli bir merkezde uygun eğitim almış bir elektrofizyolog tarafından yapılması koşuluyla önerilir.	I	A	192, 193
AF'de kateter ablasyonu pulmoner venlerin izolasyonunu hedeflemelidir.	IIa	A	170, 172, 192, 194
AF'nin kateter ablasyonu, semptomatik paroksizmal AF'li seçilmiş hastalarda, antiaritmik tedaviye alternatif, birinci basamak tedavi olarak, hasta seçimi, yararı ve riski de göz önünde bulundurularak düşünülmelidir.	IIa	B	156-158
AF'nin kateter ablasyonu planlanıyorsa, işlem süresince bir VKA ile sürekli oral antikoagülasyonun, INR 2,0'ye yakın olacak şekilde, sürdürülmesi düşünülmelidir.	IIa	B	170, 181-184
Kateter ablasyonundan sonra ilk 6 hafta içinde AF tekrarlırsa, 'izle ve bekle' ritim kontrol tedavisi düşünülmelidir.	IIa	B	195

AF: Atriyal fibrilasyon; INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar

- Ablasyon işlemi boyunca, oral VKA tedavisine devam etmek düşünülebilir, fakat YOAK'lar açısından kesin veri mevcut değildir.

- Yapısal kalp hastalığı bulunmayan, seçilmiş paroksizmal AF hastalarında sol atriyal ablasyon birinci basamak tedavi olarak akla uygundur.

9. Sonuç açıklamaları

Bu belge 2010 ESC AF yönetim kılavuzunun bir güncelleme-sidir. Geniş kapsamlı yeni bir kılavuz olarak tasarlanmamıştır ve 2010 kılavuzunda küçük değişiklikler gereken birçok başka alanlar da vardır. Bunlar için ya başka bir güncelleme veya yeni bir kılavuz beklenmelidir. Gerekli durumlarda, ilgili akış şemaları ve tablolar güncellenmiştir. Bu odaklanmış güncelleme tek başına bir yayın teşkil edecek olup, orijinal kılavuz ile birlikte tek bir yayına dönüştürülmeyecektir. Tüm önerileri, akış şemalarını ve tabloları kapsayan bir Cep Kılavuzu sunulacaktır.

"Atriyal Fibrilasyon Tedavisi ESC Kılavuzunun 2012 Odaklı Güncellemesi"nin STE metni, Avrupa Kardiyolojide Akreditasyon Kurulu (EBAC) tarafından kredilendirilmiştir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları (UEMS) bünyesinde bir enstitü olan, Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyinin (EACCME) kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME kılavuzuna uygun olarak, bu programa katılan bütün yazarlar, makalede yanlıya yol açabilecek potansiyel çıkar çatışmalarını açıklamıştır. STE etkinliklerinden önce katılımcılara bütün olası çıkar çatışmalarının açıklanmış olmasından, Organizasyon Komitesi sorumludur.

Bu makale için STE soruları şu adreste mevcuttur: European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> ve Avrupa Kardiyoloji Derneği <http://www.escardio.org/guidelines>.

Kaynaklar

- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Saveliev I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky. 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;12:1360-1420.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom M, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanus F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH; PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-2276.
- Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, Page RL, Ezekowitz MD, Slotwiner DJ, Jackman WM, Stevenson WG, Tracy CM; 2011 Writing Group Members, Fuster V, Ryde'n LE, Cannom DS, Le Heuzey JY, Crijns HJ, Lowe JE, Curtis AB, Olsson SB, Ellenbogen KA, Prystowsky EN, Halperin JL, Tamargo JL, Kay GN, Wann LS; 2006 Writing Committee Members, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Hochman JS, Buller CE, Kushner FG, Creager MA, Ohman EM, Ettinger SM, Stevenson WG, Guyton RA, Tarkington LG, Halperin JL, Yancy CW; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:104-123.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Lowe JE, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WG, Tracy CM, Fuster V, Ryde'n LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Heuzey JY, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:1144-1150.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GY; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e531S-e575S.
- Skane AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, Mitchell LB, Verma A, Nattel S; Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125-136.
- Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012;379:648-61.
- Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borentain M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szumowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leute A, Lobban T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Europace* 2012;14:8-27.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-129.
- Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010;121:1904-1911.
- Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Raftery JP, Bryan S, Davies M, Lip GY, Allan TF. Screening vs. routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *Br Med J* 2007;335:383.
- Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) vs. routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over: The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005;9(III-iv, ix-x, 1-74).
- Lip G. What is the most effective and safest delivery of thromboprophylaxis in atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb* 2012;42(Suppl 18):35-44.
- Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011;9 Suppl 1:344-351.
- Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Kohlmann T, Feng YS, Breithardt G, Bauersachs R. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost* 2012;107:1053-1065.
- K Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, Wegscheider K, Treszl A, Meinertz T, Oeff M, Ravens U, Breithardt G, Steinbeck G; AFNET registry investigators. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost* 2011;105:1010-1023.
- Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:602-606.
- Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Raunso J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106:739-749.
- Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:34-44.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roaloe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin vs. aspirin for stroke prevention in an elderly community population with

- atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
24. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin vs. aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (VASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
 25. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500-1510.
 26. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
 27. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, Ray KK. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:209-216.
 28. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI; Coordinating Committee. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1413-1425.
 29. Gage BF, Waterman AD, Shannon VV, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
 30. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation-friend or foe? *Thromb Haemostasis* 2010;104:45-48.
 31. Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemostasis* 2011;106:528-538.
 32. Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation-a nationwide database analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:292-295.
 33. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012;141:147-153.
 34. Olesen JB, Lip GY, Lane DA, Køber L, Hansen ML, Karasoy D, Hansen CM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2012;125:826.e13-23.
 35. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, Koudstaal PJ, Petersen P, Perez-Gomez F, Knottnerus JA, Boode B, Ezekowitz MD, Singer DE. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2009;40:1410-1416.
 36. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoj O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J* 2011;342.
 37. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'lone' atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:319-326.
 38. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemostasis* 2012;107:1172-1179.
 39. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
 40. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-554.
 41. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemostasis* 2008;99:295-304.
 42. AF-Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;158:1316-1320.
 43. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail* 2012;14:295-301.
 44. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
 45. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behloul H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA* 2012;307:1952-1958.
 46. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemostasis* 2011;9:39-48.
 47. Abu-Assi E, Otero-Ravin A, F, Allut Vidal G, Coutado Me'ndez A, Vaamonde Mosquera L, Sa'nchez Loureiro M, Caneda Villar MC, Fern'andez Villaverde JM, Maestro Saavedra FJ, Gonza'lez-Juanatey JR; on behalf of Grupo Barbanza researchers. Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. Published online ahead of print 19 November 2011.
 48. Boriani G, Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Ricci R, Biffi M, De Santo T, Corbucci G, Lip GY; Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011;42:1768-1770.
 49. Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, Tsai CF, Lin WS, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Suenari K, Li CH, Hartono B, Chang HY, Ambrose K, Wu TJ, Chen SA. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2380-2385.
 50. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1339-1348.
 51. Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, Hirsh J, Yusuf S, Pogue J, de Caterina R, Hohnloser S, Hart RG; ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med* 2011;155:579-586.
 52. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane DA, Levi M, Marin F, Palareti G, Kirchhof. Bleeding risk assessment, management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011;13:723-746.
 53. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-719.
 54. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
 55. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowski LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395-401.
 56. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation Guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011;27:74-90.
 57. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, Vincente V, Lip GY. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest*. Published online ahead of print 21 June 2012. doi:10.1378/chest.12-0608.
 58. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller HR, Lip GYH. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA and HAS-BLED bleeding risk prediction scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:861-867.
 59. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-180.
 60. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoj O, Andersson C, Weeke P, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemostasis* 2011;9:1460-1467.
 61. Gallego P, Roldan V, Torregrosa JM, Ga'lvez J, Valde's M, Vicente V, Marin F, Lip GY. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:312-318.
 62. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Cir-*

- ulation 2012;126:860-865.
63. Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125:2298-2307.
 64. Connolly SJ, Pogue J, Ezekowitz M, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-2037.
 65. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-977.
 66. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ; RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-983.
 67. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009;124:37-41.
 68. Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2010;104:49-60.
 69. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, Hanyok J, Patel I, Shi M, Salazar D, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-641.
 70. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
 71. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
 72. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, Eikelboom J, Brueckmann M, Yusuf S, Connolly SJ. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669-676.
 73. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Kamensky G, Reilly PA, Yang S, Yusuf S, Wallentin L, Connolly SJ; RE-LY Investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155:660-667.
 74. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, Aikens TH, Yang S, Reilly PA, Lip GY, Yusuf S; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246-2253.
 75. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.
 76. Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med* 2010;123:785-789.
 77. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:738-746.
 78. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1-11.
 79. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;105:908-919.
 80. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate vs. warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011;343:d6333.
 81. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2562-2570.
 82. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vs. no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:584-589.
 83. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107:985-997.
 84. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-1127.
 85. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012;107:838-847.
 86. Tripodi A. Measuring the anticoagulant effect of direct factor Xa inhibitors. Is the anti-Xa assay preferable to the prothrombin time test? *Thromb Haemost* 2011;105:735-736.
 87. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104:1263-1271.
 88. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiriferri E, Tosetto A, Tripodi A, Manotti C; Italian Federation of Thrombosis Centers. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011;106:868-876.
 89. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-1579.
 90. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of nonspecific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran, rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012;108:217-224.
 91. Sie' P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P; Working Group on Perioperative Haemostasis; French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:669-676.
 92. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistry (BORDER). *Thromb Haemost* 2012;108:65-73.
 93. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-136.
 94. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;23:264-268.
 95. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vanga SR, Santangeli P, Swarup V, Pimentel R, Mansour MC, D'Avila A, Sanchez JE, Burkhardt JD, Chalhoub F, Mohanty P, Coffey J, Shaik N, Monir G, Reddy VY, Ruskin J, Natale A. Feasibility and safety of dabigatran vs. warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1168-1174.
 96. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
 97. Ruiz-Nodar JM, Mari'n F, Roldan' n V, Valencia J, Manzano-Fernandez S, Caballero L, Hurtado JA, Sogorb F, Valde's M, Lip GY. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:459-466.
 98. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Mari'n F; Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting. *Eur Heart J* 2010;31:1311-1318.
 99. Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T, Marin F, Rubboli A, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost* 2011;106:569-571.
 100. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ,

- Becker RC, Angiolillo DJ. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost* 2011;106:572-584.
101. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruno N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
 102. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; AP-PRASE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
 103. Matute MC, Masjuan J, Egido JA, Fuentes B, Simal P, Di'az-Otero F, Reig G, Di'ez-Tejedor E, Gil-Nun'ez A, Vivancos J, Alonso de Lecin'ana M. Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with anticoagulants. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:231-239.
 104. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'lone' atrial fibrillation: The Belegrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:319-326.
 105. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:297-305.
 106. De Caterina R, Connolly SJ, Pogue J, Chrolavicius S, Budaj A, Morais J, Renda G, Yusuf S. Mortality predictors and effects of antithrombotic therapies in atrial fibrillation: insights from ACTIVE-W. *Eur Heart J* 2010;31:2133-2140.
 107. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:1075-1080.
 108. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. 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;32:2387-2394.
 109. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin vs. 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;367:1903-1912.
 110. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-1513.
 111. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-1420.
 112. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:250-262.
 113. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, Thuesen L, Pichler M, Rowland E, Ramondo A, Ruzyllo W, Budts W, Montalescot G, Brugada P, Serruys PW, Vahanian A, Pie'chaud JF, Bartorelli A, Marco J, Probst P, Kuck KH, Ostermayer SH, Bu'scheck F, Fischer E, Leetz M, Sievert H. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention* 2010;6:220-226.
 114. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, Lopez-Minquez JR, Meerkin D, Valde's M, Ormerod O, Leitha'user B. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:700-706.
 115. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Slick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage vs. warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-542.
 116. Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation* 2009;120:1927-1932; discussion 32.
 117. Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:306-311.
 118. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-424.
 119. Roy D, Rowe BH, Stiell IG, Couto B, Ip JH, Phaneuf D, Lee J, Vidallet H, Dickinson G, Grant S, Ezrin AM, Beach GN; CRAFT Investigators. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2355-2361.
 120. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Couto B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518-1525.
 121. Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Retyk E, Drenning DH; Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;106:1277-1283.
 122. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652-659.
 123. Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, Dickinson G. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am Heart J* 2010;159:1095-1101.
 124. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beach G; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313-321.
 125. FDA. Briefing materials for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee December 11, 2007. Kynapid (vernakalant hydrochloride injection) NDA 22-034. Astellas Pharma US, Inc.
 126. Buccelletti F, Iacomini P, Botta G, Marsiliani D, Carroccia A, Gentiloni Silveri N, Franceschi F. Efficacy and safety of vernakalant in recent-onset atrial fibrillation after the European Medicines Agency approval: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2011.
 127. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrback K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:167-179.
 128. Torp-Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN, Dickinson G, Beach GN. Vernakalant: conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. Published online 21 November 2011. doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.108.
 129. Camm AJ, Toft E, Torp-Pedersen C, Vijayaraman P, Juul-Moller S, Ip J, Beach GN, Dickinson G, Wyse DG; Scene 2 Investigators. Efficacy and safety of vernakalant in patients with atrial flutter: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Europace* 2012;14:804-809.
 130. E.U. Summary of Product Characteristics, Brinavess, MSD, 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001215/WC500097154.pdf. 2010.
 131. Slavik RS, Tisdale JE, Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;44:121-152.
 132. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, Vanderlugt JT; Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 1996;94:1613-1615.
 133. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, Lewis WR, Dunn GH, Perry KT, Vanderlugt JT, Kowey PR. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1414-1419.
 134. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, Ruda MY, Van Wijck LV, Harry JD, Perry KT, Touboul P, Steinbeck G, Wellens HJ; Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. *Heart* 1998;79:568-575.
 135. Savelieva I, Kakourous N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology Guidelines. Part I: primary prevention. *Europace* 2011;13:308-328.
 136. Savelieva I, Kakourous N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications

- for European Society of Cardiology Guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace* 2011;13:610-625.
137. Goette A, Scho'n N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Ha'usler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:43-51.
 138. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace* 2011;13:473-479.
 139. Bianconi L, Calo' L, Mennuni M, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, Barbato G, Biscione F, Romano P, Santini M. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011;13:174-181.
 140. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2363-2372.
 141. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:719-728.
 142. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:329-345.
 143. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089-1095.
 144. Sullivan SD, Orme ME, Morais E, Mitchell SA. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. Published online 31 March 2012. doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.070.
 145. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;380:238-246.
 146. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, Wiesfeld AC, Hillege HL, Bosker HA, Lok DJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC; CONVERT Investigators. Continuous vs. episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1784-1792.
 147. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100:2025-2034.
 148. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-678.
 149. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Le'vy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-2687.
 150. Duray GZ, Schmitt J, Hohnloser SH. Dronedarone therapy in atrial fibrillation: a summary of recent controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15(Suppl 4):195-235.
 151. Camm AJ, Savelieva I. Atrial fibrillation: the rate vs. rhythm management controversy. *J R Coll Physicians Edinb* 2012;42(Suppl 18):23-34.
 152. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481-1487.
 153. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-999.
 154. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;156:527 e1-e9.
 155. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone vs. amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
 156. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O et al. A randomized comparison of radiofrequency ablation and antiarrhythmia drug therapy as first line treatment in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;in press.
 157. Morillo C, Verma A, Kuck KH et al. Radiofrequency Ablation vs. Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation: (RAAFT 2): A randomized trial. *Heart Rhythm Society 2012 Scientific Sessions; May 11, 2012; Boston, MA. Abstract LB02-1.*
 158. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A: Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as firstline treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634-2640.
 159. Boersma LV, Castella M, van Boven W, Berrueto A, Yilmaz A, Nadal M, Sandoval E, Calvo N, Brugada J, Kelder J, Wijffels M, Mont L. Atrial fibrillation catheter ablation vs. surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation* 2012;125:23-30.
 160. Pison L, La Meir M, van Opstal J, Blaauw Y, Maessen J, Crijns HJ. Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:54-61.
 161. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:160-166.
 162. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Köktürk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010;122:2368-2377.
 163. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, Lin D, Dixit S, Callans DJ, Cooper JM, Bala R, Garcia F, Hutchinson MD, Riley MP, Verdino R, Gerstenfeld EP. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:237-242.
 164. Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, Bode K, Husser D, Kottkamp H, Pirkowski C. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace* 2010;12:173-180.
 165. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:100-104.
 166. Lellouche N, Jar's P, Nault I, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Matsuo S, Lim KT, Sacher F, Deplagne A, Bordachar P, Hocini M, Ha'issaguerre M. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:599-605.
 167. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Bairamova S, Losik D, Turov A, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? *Heart Rhythm*. Published online ahead of print 23 March 2012. doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.03.047.
 168. Medi C, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Halloran K, Rosso R, Vohra JK, Kumar S, Kalman JM. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:137-141.
 169. Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, Teh A, Halloran K, Kalman JM. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:163-168.
 170. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni A, Tavazzi L, Vardas P, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse G, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines S, on behalf of the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. ESC-EURObservational research programme: the atrial fibrillation ablation pilot study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1094-1103.
 171. Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K, Alhumaid F, Needleman M, Edwards D, Govil A, Nazarian S, Cheng A, Henrikson CA, Sinha S, Marine JE, Berger R, Calkins H, Spragg DD. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm* 2011;8:1869-1874.
 172. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Ilesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32-38.
 173. Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:143-149.

174. Herrera Siklo'dy C, Deneke T, Hocini M, Lehrmann H, Shin DI, Miyazaki S, Henschke S, Fluegel P, Schiebeling-Ro'mer J, Bansmann PM, Bourdias T, Dousset V, Haï'ssaguerre M, Arentz T. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:681-688.
175. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Horton R, Gallinghouse GJ, Lakkireddy D, Verma A, Khaykin Y, Hongo R, Hao S, Beheiry S, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Santarelli P, Santangeli P, Wang P, Al-Ahmad A, Patel D, Themistoclakis S, Bonso A, Rossillo A, Corrado A, Raviele A, Cummings JE, Schweikert RA, Lewis WR, Natale A. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation* 2010;121:2550-2556.
176. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:265-270.
177. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F, Schade A, Froehner S, Ziegler V, Sergi D, Cesarani F, Blandino A. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:961-968.
178. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace* 2009;11:860-885.
179. Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, Heidbuchel H, Aliot E, Kautzner J, Szumowski L, Mont L, Morgan J, Willems S, Themistoclakis S, Gulizia M, Elvan A, Smit MD, Kirchhof P. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:1517-1525.
180. Schmidt M, Segerson NM, Marschang H, Akoum N, Rittger H, Clifford SM, Brachmann J, Daccarett M, Marrouche NF. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32:995-999.
181. Page SP, Siddiqui MS, Finlay M, Hunter RJ, Abrams DJ, Dhinoja M, Earley MJ, Sporton SC, Schilling RJ. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:265-270.
182. Gautam S, John RM, Stevenson WG, Jain R, Epstein LM, Tedrow U, Koplan BA, McClennen S, Michaud GF. Effect of therapeutic INR on activated clotting times, heparin dosage, and bleeding risk during ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:248-254.
183. Gopinath D, Lewis WR, Di Biase L, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation on therapeutic coumadin: special considerations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:236-239.
184. Hakalahti A, Uusimaa P, Ylitalo K, Raatikainen MJ. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment. *Europace* 2011;13:640-645.
185. Latchamsetty R, Gautam S, Bhakta D, Chugh A, John RM, Epstein LM, Miller JM, Michaud GF, Oral H, Morady F, Jongnarangsin K. Management and outcomes of cardiac tamponade during atrial fibrillation ablation in the presence of therapeutic anticoagulation with warfarin. *Heart Rhythm* 2011;8:805-808.
186. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Isakaa Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528-606.
187. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borentain M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szumowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leute A, Lobban T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012;14:8-27.
188. Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, Heidbuchel H, Aliot E, Kautzner J, Szumowski L, Mont L, Morgan J, Willems S, Themistoclakis S, Gulizia M, Elvan A, Smit MD, Kirchhof P. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:1517-1525.
189. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, Petretta A, Giannelli L, Calovic Z, Guluta V, Tavazzi L, Santinelli V. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:808-814.
190. Tanner H, Makowski K, Roten L, Seiler J, Schwick N, Müller C, Fuhrer J, Delacretaz E. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Europace* 2011;13:646-653.
191. Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2296-2304.
192. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349-361.
193. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-340.
194. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Me'tayer P, Cle'menty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-666.
195. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Hutchinson MD, Cooper J, Russo AM, Verdino R, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:11-14.