

Kapak hastalığı dışı nedenli atriyum fibrilasyonunda yeni oral antikoagülan ilaç çalışmaları ve kılavuzlar

The trials of novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation and their effect on the guidelines

Dr. Burçak Kılıçkiran Avcı, Dr. Zeki Öngen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet– İskemik inme atriyum fibrilasyonunun en yıkıcı komplikasyonlarından biridir. Etkili bir oral antikoagülan tedavi ile atriyum fibrilasyonunda inme görülme oranları azaltılabilir. Yakın döneme kadar kullanımı zor bir ilaç olan varfarin dışında bir seçenek yoktu. Bir doğrudan trombin inhibitörü olan dabigatran ve etkinleşmiş faktör X'i doğrudan inhibe eden rivaroksaban ile apiksaban, varfarine seçenek olarak geliştirilmiş yeni oral antikoagülanlardır (YOAK). RE-LY, ROCKET AF ve ARISTOTLE üç YOAK'ın, kapak nedenli olmayan atriyum fibrilasyonunda, etki ve güvenliğinin varfarin ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalardır. Bu çalışmaların olumlu sonuçları konu ile ilişkili tedavi kılavuzlarını da etkilemiş ve özellikle Avrupa Kardiyoloji Derneği Kılavuzu, YOAK'ı varfarinin güçlü ve belki de ondan daha önce düşünülmesi gereken bir seçeneği olarak sunmaktadır.

Summary– Although ischemic stroke is one of the most devastating complications of atrial fibrillation, it can be prevented by effective oral anticoagulation (OAC). Until recently warfarin, a vitamin K antagonist was the only effective OAC in this field. However for the well-known reasons, warfarin is a difficult drug to apply and maintain, both for the patient and physician. In order to overcome these difficulties new oral anticoagulants (NOACs) like, a direct thrombin inhibitor dabigatran and inhibitors of activated factor X rivaroxaban and apixaban are developed as alternatives to warfarin. The efficacy and safety of NOACs vs warfarin, in preventing stroke/TIA and systemic embolism in non-valvular AF is tested in randomized controlled trials (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE). Since their efficacy and safety are proven by these trials, the results of the trials had a substantial impact to the writing of new therapy guidelines. Consequently the recent focused update of AF guideline of the ESC suggests NOACs as a strong (even prior to) alternative to warfarin, with the highest level of indication and evidence.

Atriyum fibrilasyonu (AF), bir önceki konuda ayrıntılı biçimde incelendiği gibi, en yıkıcı komplikasyonlarından biri olan inmenin riskini beş kat artırmaktadır. Atriyum fibrilasyonunda inmeye yol açan olay sol atriyum apendiksinde oluşan trombüstür. Antitrombotik ilaçlarla trombüs/tromboemboli olma riskinin azaltılmasının inme görülme oranlarını da azaltacağı açıktır. Oral antitrombotik tedaviler arasında, bir K vitamin antagonisti olan varfarinin, inmeyi önlemede, hem plaseboya^[1] hem de aspirin^[2] ve aspirin+klopidogrel^[3] göre üstün olduğu bir dizi randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiştir.

Kullanımındaki 50 yılı aşkın deneyime ve kanıtlanmış etkisine karşın, varfarin zor bir ilaçtır. Farma-

kolojik özellikleri, çok sayıda besin/ilaçla etkileşmesi nedeni ile tedavi aralığında tutabilmek için INR'nin sık izlemesi ve zaman zaman doz düzenlemeleri gerektirmektedir. Varfarinin kanama komplikasyonlarının %44'ünün tedavi aralığının üstündeki INR değerleriyle, tromboembolik olayların %48'inin ise INR değerinin tedavi aralığının altında olmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[4] Bu güçlüklerin aşılması amacıyla verilen doza göre etkisi kestirilebilecek, izleme gerektirmeyecek, daha az sayıda ilaçtan etkilenecek, inmeyi önlemede en az varfarin kadar etkili ve güvenli yeni oral antikoagülanlar (YOAK) geliştirilmiş ve randomize kontrollü çalışmaları (RKÇ) tamamlanarak tedavi kılavuzlarındaki yerlerini almışlardır.

Yeni oral antikoagülanlar

Varfarinin pıhtılaşma kaskadını birçok yerinden inhibe etmesine karşılık YOAK belirli noktalara etki etmektedir. Dabigatran doğrudan trombin inhibitörüdür. Riveroksaban ve apiksaban ise etkinleşmiş faktör X'u (FXa) inhibe ederler. Varfarin ile karşılaştırmalı farmakolojik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Yeni oral antikoagülanlar ile yapılan randomize kontrollü çalışmalar

Antikoagülan kullanılan çeşitli alanlarda varfarin ya da öbür antikoagülanlarla karşılaştırılmalı YOAK çalışmaları yapılmış olmasına karşılık burada sadece kapak hastalığı dışı nedenli atriyum fibrilasyonundaki çalışmalara değinilecektir. "Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy, Varfarin, compared with Dabigatran (RE-LY)"^[5] dabigatran ile varfarinin, ROCKET AF (The Rivaroksaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)^[6] rivaroksaban ile varfarinin ve ARISTOTLE (Apiksaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation)^[7] apiksaban ile varfarinin karşılaştırıldığı çalışmalardır. Şekil 1'de üç çalışmanın tasarımı özetlenmektedir. RE-LY çalışmasında dabigatranın 110 mg ve 150 mg dozları günde iki kez verilerek sınanmıştır. ROCKET AF'te rivaroksaban günde tek doz 20 mg olarak verilmiş ancak kreatinin klirensi 30-49 ml/d olan olgularda bu doz 15 mg'a indirilmiştir. ARISTOTLE'da apiksaban 5 mg günde iki kez verilirken (Kr ≥ 1.5 mg/dl, yaş ≥ 80 , kilo < 60 kg) parantez içindeki özelliklerden en az ikisinin olması durumun-

da doz günde iki kez 2.5mg'a indirilmiştir.

Çalışmaya hasta alma ölçütlerindeki farklar nedeni ile olguların demografik özelliklerinin birbiri

ile örtüşmediği görülmektedir (Tablo 2). Birincil son nokta her üç çalışmada da aynı olmakla birlikte gerek tasarımıdaki gerekse hasta özellikleri arasındaki farklar nedeni ile üç çalışmayı kendi aralarında karşılaştırmak doğru değildir. Bu yazıda tablolarda yan yana gösterilmeleri karşılaştırma amacını değil bir arada görebilme hedefini taşımaktadır.

Üç çalışmada da istatistiksel değerlendirmede, öncelikle yeni ilaçların varfarinden daha kötü olmadıkları (noninferiorite) gösterilmesi amaçlanmış, fark saptanır ise de üstünlükleri (superiorite) sınanmıştır.

Etki ve güvenliği gösteren son noktalar

İnme, geçici iskemik atak (GİA) ve sistemik emboliden oluşan birincil son noktayı önlemede üç yeni ilacın da varfarinden daha kötü olmadığı gösterilmiştir. Bunun yanında dabigatranın 150 mg kolunda görülen %34'lük ve apiksabanda görülen %21'lik görece risk azalması varfarine göre üstün bulunmuştur (Şekil 2).

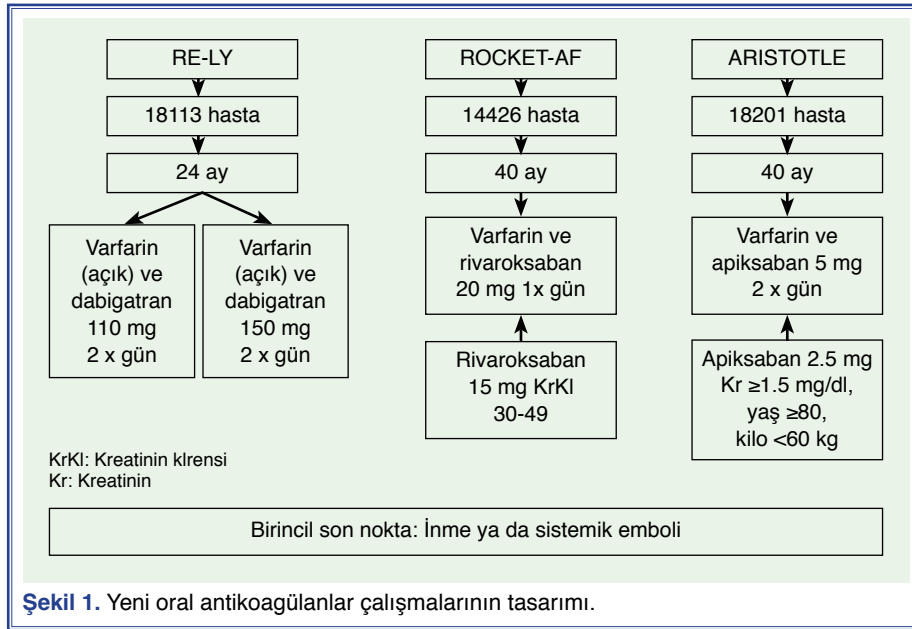
İnme nedenine göre bakıldığında, iskemik inmeyi önlemede bir tek dabigatranın 150 mg kolunun, %24 RRR ile varfarine üstün olduğu görülmektedir. Buna karşılık hemorajik inme üç yeni ilaçta da varfarine göre belirgin ve anlamlı biçimde daha az oluşmuştur (Tablo 3).

Kısaltmalar:

AF	Atriyum fibrilasyonu
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
INR	International Normalised Ratio
OAK	Oral antikoagülasyon
RKÇ	Randomize kontrollü çalışmaları
RRR	Rölatif risk azalması
YOAK	Yeni oral antikoagülanlar

Tablo 1. Varfarin, dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban'ın özellikleri

Özellikler	Varfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Hedef	Vitamin K epoksid redüktaz	Faktör IIa (serbest ve pıhtıya bağlı trombin)	Faktör Xa	Faktör Xa
Yarılanma ömrü (saat)	40	14-17	5-9	9-13 (yaşlılarda) 10-14
Atılım	%92 böbrek	%80 böbrek %20 dışkı	%66 böbrek %33 dışkı	%27 böbrek %63 dışkı
Monitörizasyon	INR	Gerekli değil	Gerekli değil	Gerekli değil
Maksimum etkiye ulaşma (saat)	72-96	2	2-4	3-4
Antidot	Vitamin K	Yok	Yok	Yok
Hemodializ ile temizlenme	Yok	Var	Yok	Yok



Yeni antitrombotik ilaçların varfarinin yerine kullanılabilmesi için en az onun kadar etkili olduğunun gösterilmesinin yanında güven konusunda da ondan daha kötü olmadıklarının kanıtlanması gerekmektedir. Üç çalışmanın kanama verilerine bakıldığında dabigatranın 150 mg'ın ve rivaroksabanın majör kanama yan etkilerinin varfarinden farklı olmadığı görülmektedir. Buna karşılık majör kanamada, dabigatranın 110 mg kolunda %20 ve apiksabanda ise %31'lik görece ve anlamlı bir risk azalması saptanmıştır (Şekil 3).

Majör kanama, kanama yerleri açısından ayrıntılı incelendiğinde YOAK'ın varfarine göre önemli bir üstünlüğü ortaya çıkmaktadır. Dabigatranın her iki dozunda, rivaroksabanda ve apiksabanda kafa içi kanama oranları varfarinden anlamlı düzeyde düşüktür. Buna karşılık Dabigatranın 150 mg'ın ve rivaroksabanın sindirim yolu kanamalarını anlamlı düzeyde artırdığı saptanmıştır. Dabigatranın 110 mg'lık dozu ile apiksaban ise sindirim yolu kanamaları bakımından

varfarinden farksızdır (Tablo 4).

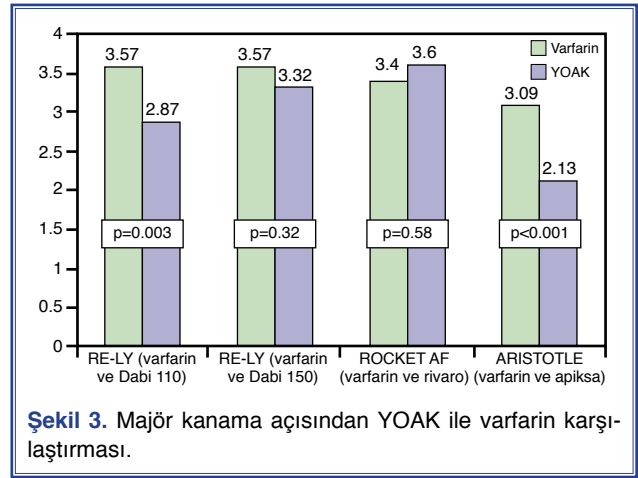
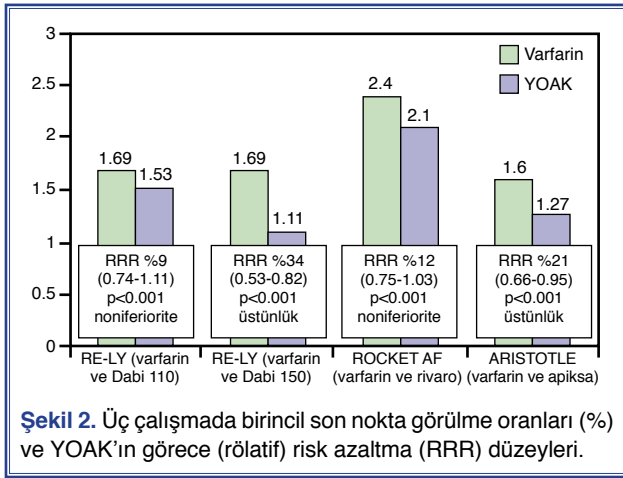
Yeni oral antikoagülanlar ve kılavuzlar

Yeni oral antikoagülanların, kapak hastalığı nedeni olmayan atriyum fibrilasyonunda inme ve sistemik emboliyi önlemede etkili ve güvenli olduklarının RKK ile kanıtlanması kaçınılmaz olarak bu alandaki kılavuzları da etkilemiştir. Amerikan dernekleri 2006 yılında yazdıkları kılavuzu şimdilik güncelleme ile yetinirken, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2010 yılında bu alandaki kılavuzu yenilemiş, 2012 yılında da güncellemiştir. Bu yazıda ağırlıklı olarak ESC kılavuzu tartışılacak ancak Amerikan kılavuzlarından da söz edilecektir.

Kardiyoloji ve ritm ile ilgili Amerikan derneklerinin ESC ile birlikte yayınladıkları atriyum fibrilasyonu kılavuzu^[9] RE-LY çalışması sonrasında 2011 yılında ACCF/AHA/HRS (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society) güncellenmiş ve dabigatran, sınıf

Tablo 2. Üç çalışmadaki olguların temel özellikleri

	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE
Yaş	71.5	73	70
CHADS ₂ ortalama puanı	2.2	3.5	2.1
CHADS ₂ puanı 3-6 oranı (%)	32.5	87	30.2
İnme, GİA, emboli (%)	20	54.8	19.4



I indikasyonla varfarine seçenек olarak gösterilmiştir (Tablo 5).^[10] Aynı derneklerin bu yıl yayınladıkları indikasyonlar listesinde de değişiklik olmamış, YOAK'tan bir tek dabitran sınıf I indikasyon ve B düzeyi kanıt ile varfarine bir seçenек olarak belirtilmiştir.^[11]

Avrupa ülkelerinde olduğu gibi bizim ülkemizde de AF tedavisini temel olarak yönlendiren ESC'nin konu ile ilişkili kılavuzlarıdır. Yukarıda da vurgulandığı gibi Avrupa Kardiyoloji Derneği 2010 yılında AF

kılavuzlarını yenilemiştir.^[13] Bu kılavuzda YOAK'ın Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylandıktan sonra kullanılmaya başlanabileceği vurgulanıyordu. Söz konusu onay alındıktan sonra da kılavuz 2012 yılında güncellenmiştir.^[14] ESC kılavuzunun Amerikan kılavuzlarından önemli bir farkı, AF'de risk belirlenmesi için CHADS₂ yerine, düşük riskli olguları daha iyi ayıran, CHA₂DS₂VASc skorlamasının kullanılmasıdır. Önemli öbür bir farkı ise aspirinin inmeden korunmada hiç önerilmemesidir. CHA₂DS₂VASc skoru ≥1 ise oral antikoagülasyon (OAK) tek seçenек olarak

Tablo 3. İnme nedenine göre yeni ilaçların varfarin ile karşılaştırılması (kaynak 8'den uyarlanmıştır)

	Varfarin	Dabi 110	Dabi 150	Varfarin	Rivaro	Varfarin	Apiksa
İskemik inme (%)	1.2	1.34	0.92	1.42	1.34	1.05	0.97
		p=0.35	RRR %24		RRR %6		RRR %6
			p=0.03		p=0.58		p=0.42
Hemorajik inme (%)	0.38	0.12	0.10	0.44	0.26	0.47	0.24
		RRR %69	RRR %74		RRR %41		RRR %49
		p<0.001	p<0.001		p=0.024		p<0.001

Tablo 4. Kanama yerlerine göre YOAK varfarin karşılaştırılması

	Varfarin	Dabi 110	Dabi 150	Varfarin	Rivaro	Varfarin	Apiksa
Kafa içi kanama (%)	0.74	0.23	0.30	0.7	0.5	0.80	0.33
		RRR %69	RRR %60		RRR %33		RRR %58
		p<0.001	p<0.001		p=0.02		p<0.001
Sindirim yolu kanama (%)	1.02	1.12	1.51	2.2	3.2	0.86	0.76
		RRA %10	RRA %50		RRA ?		RRR %11
		p=0.43	p<0.001		p<0.001		p=0.37

RRR: Görece (rölatif) risk azaltma; RRA: Görece (rölatif) risk artışı (kaynak 8'den uyarlanmıştır).

Tablo 5. 2011 ACCF/AHA/HRS atriyum fibrilasyonlu hastalara yaklaşım (Dabigatran hakkında güncelleme)^[10]

	Sınıf
Paroksizmal veya kalıcı AF'li inme veya sistemik embolizasyon için risk faktörleri olan, protez kapak veya hemodinamik olarak önemli kapak hastalığı, ileri böbrek yetersizliği (KrKl <15 ml/dk) veya ileri karaciğer hastalığı (bazal pıhtılaşma parametrelerinde bozulma) olmayan hastalarda inme ve sistemik tromboemboliden korunmada varfarine alternatif olarak dabigatran kullanılabilir.	I

Tablo 6. Kapak nedenli olmayan AF'de AHA/ASA YOAK önerileri^[12]

	Sınıf	Kanıt
AF'ye en az bir risk faktörü eşlik ediyorsa ve KrKl >30 ml/d ise, inmeden birincil ve ikincil korunmada dabigatran 150 mg 2x1 varfarinin etkili bir seçeneğidir.	I	B
AF'ye en az bir risk faktörü eşlik ediyorsa ve varfarin indikasyonu varsa apiksaban 5 mg 2x1 etkili bir seçenektir. (Yaş ≥80, kreatinin ≥1.5 mg/dl ve kilo ≤60 kg'dan birden fazlasının bulunmaması koşulu ile)	I	B
AF'li hastanın inme riski orta ya da yüksek ise (inme, GİA ya da sistemik embolizasyon öyküsü ya da ≥2 risk faktörü) rivaroksaban 20 mg 1x1, varfarine akılcı bir seçenektir.	Ila	B

Tablo 7. Kapak dışı nedenli AF'de tromboemboliden korunmada 2012 ESC AF kılavuz önerileri^[14]

	Sınıf	Kanıt
Düşük riskli (<65 yaş ve lone AF'li) erkek veya kadın tüm AF'li hastalarda kontrendikasyon yoksa antitrombotik tedavi önerilmelidir.	I	A
Antitrombotik tedavi seçimi inme/tromboemboli ve kanama risklerine göre karar verilmelidir.	I	A
CHA ₂ DS ₂ -VASc skor ≥2 olan hastalarda OAK tedavi de varfarin (INR2-3) veya direkt trombin inhibitörü (dabigatran) veya oral faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban) önerilmektedir.	I	A
CHA ₂ DS ₂ -VASc skor 1 olan hastalarda OAK tedavi de varfarin (INR2-3) veya direkt trombin inhibitörü (dabigatran) veya oral faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban) kanama riski ve hastanın tercihi doğrultusunda düşünülebilir.	Ila	A
Tercih edilen ajan dabigatran ise 150 mg günde iki kez başlanmalıdır. 110 mg'lık doz; • Yaşlı hastalarda ≥80 yaş • Etkileşebilecek ilaçların (verapamil) birlikte kullanılması gerektiğinde • Yüksek kanama riski olanlarda (HAS-BLED skoru ≥3) • Orta derecede böbrek yetersizliği (KrKl 30-49 ml/dk) olanlarda önerilmektedir.	Ila	B
Tercih edilen ajan rivaroksaban ise 20 mg/gün başlanmalıdır. 15 mg/gün'lük doz; • Yüksek kanama riski olan (HAS-BLED skoru ≥3) • Orta derecede böbrek yetmezliği (KrKl 30-49 ml/dk) olanlarda önerilmektedir.	Ila	C

sunulmaktadır. Kadınlar cinsiyet nedeni ile her koşulda 1 puan almasına karşın 65 yaşından genç iseler ve başka risk faktörü eşlik etmiyorsa antikoagülasyon adayı değildirlir. Akılda kolay kalması açısından basit bir anlatıma indirgenirse, 65 yaş üzerindeki her AF'li hasta, kontraindikasyon olmadıkça, oral antikoagülan almalıdır. CHA₂DS₂VASc skoru 1 ise OAK sınıf IIa

indikasyon ve A düzeyi kanıt ile önerilmektedir. Skor ≥2 ise indikasyon düzeyi sınıf I'e yükselmektedir. Bir kez OAK indikasyonu konulduktan sonra olgunun önemli kapak hastalığı/mekanik kalp kapağı varsa ya da eGFR <30 ml/d ise tek seçenek varfarindir. Çoğunluğu oluşturan geri kalan hastalarda ise varfarin ile her üç YOAK aynı indikasyon ve kanıt düzeyi

ile önerilmektedir (Tablo 6). Bununla birlikte hangi OAK'ın seçilmesi gerektiği irdelenirken, YOAK'ın etki/güven verileri ve kullanım kolaylıkları nedeni ile varfarinden önce düşünülmesi gerektiği de vurgulanmaktadır. Dabigatranın 150 mg'ı, rivaroksabanın 20 mg'ı ve apiksabanın 5 mg'ı ilk seçilmesi gereken dozlardır. Tablo 7'de doz azaltmanın uygulanacağı durumlar belirtilmektedir.

Yakın dönemde 2013 yılında ESC ile Avrupa Kalp Ritm Birliği (EHRA) kapak nedenli olmayan AF'li hastalarda YOAK kullanımı ile ilgili uygulamaya yönelik bir kılavuz yayınlamıştır.^[15] Ancak bu kılavuz ilaçların doğru uygulanmasına ve sorunları aşmaya yönelik olduğu için bu yazının içeriği dışında tutulmuştur.

Sonuç

Kapak nedenli olmayan atriyum fibrilasyonlu olgularda inmenin tıpsal olarak önlenmesi ancak oral antikoagülasyon ile olanaklıdır. Elli yılı aşkın kullanımda olan varfarinin uygulamadaki zorlukları yeni oral antikoagülanların geliştirilmesine yol açmıştır. Yeni ilaçların etkili ve güvenli oldukları RKÇ ile kanıtlanmıştır. Kılavuzlar da önerilerini YOAK'ı içerecek şekilde düzenlemişlerdir. Artık birçok hastalıkta olduğu gibi AF'li hastalarda da, OAK'de olguya göre tedaviyi bireyselleştirebilme olanağı doğmuştur. Dabigatrandan olduğu gibi^[16,17] öbür YOAK'ın da uzun dönem ve gerçek yaşam verileri geldikçe bu ilaçlara güven artacaktır.

İlgi çakışması (Conflict of interest): Dr. BK Avcı: İlgi çakışması yoktur. Dr. Z Öngen: Boehringer-Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.'ye konu ile ilişkili profesyonel danışmanlık yapmıştır.

KAYNAKLAR

- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus 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.
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
- Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ* 2007;176:1589-94.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Lip GY, Larsen TB, Skjøth 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;60:738-46.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:257-354.
- Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, et al. 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;123:104-23.
- American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; European Society of Cardiology; Heart Rhythm Society, Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, Ezekowitz MD, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;127:1916-26.
- Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:3442-53.
- European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Manage-

- ment of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-420.
14. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
 15. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34:2094-106.
 16. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013;128:237-43.
 17. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-73.

