

Editöryal Yorum / Editorial

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin atriyum fibrilasyonuna yaklaşım kılavuzunun 2012 güncellemesi

2012 focused update of the European Society of Cardiology Guidelines for the management of atrial fibrillation

Dr. Murat Özdemir

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Son iki yılda sonuçlanmış olan bazı önemli klinik çalışmalara dayanarak 2010 yılında yayımlanmış olan “Avrupa Kardiyoloji Derneği Atriyum Fibrilasyonuna Yaklaşım Kılavuzu”^[1] 2012 yılında güncellendi. Bu güncelleme aşağıdaki ana başlıklardan oluşmaktadır:

a) Tarama b) İnme riskinin belirlenmesi ve antitrombotik tedavi c) Antiaritmik ilaç tedavisi d) Ablasyon.

Atriyum fibrilasyonunda tarama

Atriyum fibrilasyonu (AF) sessiz bile olsa embolik olay riskini arttıran bir aritmidir. Bu nedenle AF'nin erken tanısı önemlidir. Bu amaçla, 65 yaş ve üstündeki olgularda nabız muayenesi ve kuşku halinde EKG ile tanının doğrulanması şeklinde bir tarama stratejisi sınıf I (kanıt düzeyi=B) öneri olarak bu güncellemede yerini almıştır. Bu sayede sessiz AF olguları saptanarak uygun antitrombotik tedavi ile inmenin önlenmesine katkı sağlanacaktır. Maliyeti son derece düşük olan bu yaklaşım çok makul bir öneri gibi görünmektedir.

İnme riski belirlenmesi ve antitrombotik tedavi

Öncelikle 2010 kılavuzunda tartışmalı durumda olan bazı terimlere açıklık getirilmiştir. Örneğin, “valvüler AF” terimindeki “valvüler” kelimesi, “ro-

matizmal kapak hastalığı -özellikle mitral darlığı- veya protez kalp kapağı bulunması” olarak tanımlanmıştır.

Kısaltmalar:

AF	Atriyum fibrilasyonu
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
NYHA	New York Heart Association
VKA	Vitamin K antagonistleri

“Nonvalvüler AF’de inme riskini öngörmeye skorlama sistemi olarak CHADS₂ mi, CHA₂DS₂VASc mi kullanılmalı?” sorusuna net bir yanıt verilmiş ve CHA₂DS₂VASc sistemi önerilmiştir. Bu skorlamanın ilk bileşeni olan ve kalp yetersizliğini tanımlayan “C” harfine de açıklık getirilmiş ve “düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetersizliği” ya da “yakın zamanda hastaneye yatış gerektiren kalp yetersizliği (düşük veya korunmuş EF’li)” durumlarında “C” harfine puan verilmesi önerilmiştir. Düşük EF için herhangi bir rakam belirtilmemiş olsa da 2010 kılavuzundaki %40 rakamına sadık kalındığı düşünülmektedir.

Bu güncellemede AF’de “etkili inme önleyici tedavi” olarak iyi-kontrollü vitamin K antagonistleri (VKA) veya yeni oral antikoagülan ajanlar önerilmektedir. İyi inme korunması sağlanabilmesi için VKA kullanan olgularda yeterli INR kontrolünün sağlanması ve terapötik aralıkta (INR=2-3) geçen zaman oranının en az %70 olması gerektiği vurgulanmaktadır.

Tek başına aspirin tedavisi, bütün oral antikoagülanları kullanmayı reddeden ve aspirin-klopidogrel

ikilisini yüksek kanama riski nedeniyle kullanamayacak durumda olan hastalarla sınırlandırılmıştır.

2010 kılavuzunda net olmayan ve hekim tercihi-ne bırakılmış bazı noktalar 2012 güncellemesinde açıklığa kavuşturulmuştur. Örneğin CHA_2DS_2VASc skoru=0 ise, antitrombotik tedavi önerilmemektedir. CHA_2DS_2VASc skoru=1 ise, doz ayarlı VKA veya yeni oral antikoagülanların (dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban) kullanılması düşünülmeli, karar verirken kanama riski ve hasta tercihi değerlendirmeye alınmalıdır (sınıf IIa, kanıt düzeyi A) denmektedir. Burada sırf kadın cinsiyet nedeniyle alınan 1 puanlık skor istisna tutulmuş ve böyle bir durumda antitrombotik tedaviye gerek olmadığı ifade edilmiştir (sınıf IIa, kanıt düzeyi B). Dikkat edilirse, 2010 kılavuzunda aspirin veya OAK (tercihan OAK) veya aspirin veya hiçbir şey (tercihan hiçbir şey) önerileri 2012’de netleşmiş görünmektedir.

CHA_2DS_2VASc skoru 2 ve üzerine ise, kontrendikasyon yoksa, doz ayarlı VKA veya yeni oral antikoagülanlar (dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban) kullanılması önerilmektedir (sınıf I, kanıt düzeyi A). Görüldüğü gibi yeni oral antikoagülanlar herhangi bir ayırım yapılmaksızın VKA ile aynı düzeyde önerilmektedir.

Peki AF’de aspirin veya ikili antiagregan tedavi (aspirin+klopidogrel) ölmüş müdür? Bu soruya neredeyse evet diye cevap verebiliriz. Yeni güncellemede tüm oral antikoagülanları reddeden olgularda aspirin 75-100 mg ile birlikte klopidogrel 75 mg, kanama riski yüksek olgularda ise daha az koruyucu olsa da sadece aspirin 75-325 mg kullanımı sınıf IIa, kanıt düzeyi B olarak önerilmektedir.

Doz ayarlı VKA tedavisini çeşitli nedenlerle (yan etkiler, terapötik aralıkta tutma güçlükleri, INR takip sorunları gibi) kullanamayan olgularda yeni oral antikoagülanlardan herhangi birinin kullanılabilirliği bildirilmektedir (sınıf I, kanıt düzeyi B).

“Yeni oral antikoagülanlar doz ayarlı VKA tedavisine tercih edilmeli midir?” sorusuna da bu güncellemede cevap verilmiş. İlgili öneri şu şekilde: Non-valvüler AF’li olguların çoğunda, doz ayarlı VKA tedavisi yerine yeni oral antikoagülanlardan herhangi birinin kullanılması düşünülmelidir (sınıf IIa, kanıt düzeyi A). Tercih önerisinin kuvvetinin IIa olduğunu, yeni üç oral antikoagülan ajanın da aynı kefeye konulduğunu ve her üçünün de sadece “nonvalvüler” AF’de

önerildiğini vurgulamaktayarak görüyoruz.

Avrupa ve ABD’de onay almış olan yeni oral antikoagülanlar (dabigatran ve rivaroksaban) ile ilgili olarak doz seçiminde dikkat edilecek noktalar, özellikle böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi gerekliliği de güncellemede yer bulmuş durumdadır.

Yeni oral antikoagülanları kullanırken dikkat edilecek noktalar, bu ilaçlara nasıl başlanacağı, girişimler öncesi nasıl kesilmeleri gerektiği ve bu ajanları kullanan olgularda kanama olursa yapılması gerekenler ayrıntılı bir şekilde anlatılmaktadır. Apiksaban her ne kadar henüz AF’de onay almamış olsa da bu güncellemede kendisine yer bulmuş durumdadır. Güncelleme-yi yazanların bu ilacın da nonvalvüler AF’de yakın zamanda onay alacağından pek kuşku duymadıkları anlaşılmaktadır.

Antitrombotik tedavi ile birlikte kanama riskinin belirlenmesine yönelik öneriler de bu güncellemede önemli yer tutuyor. Özetlenecek olursa; verilecek tedavi ne olursa olsun (oral VKA, yeni oral antikoagülanlar, aspirin veya aspirin-klopidogrel), kanama riski tedavi öncesinde değerlendirilmeli (sınıf I, kanıt düzeyi A), bunun için HAS-BLED skoru kullanılmalı ve skor 3 ve üzerinde ise hastalar tedavi süresince belirli aralıklarla takip edilmelidir (sınıf IIa, kanıt düzeyi A). Sadece HAS-BLED skorunun 3 ve üzerinde olması nedeniyle oral antikoagülan tedaviden vazgeçilmemeli; antitrombosit tedavi (aspirin-klopidogrel ikilisi veya özellikle yaşlılarda sadece aspirin) ile majör kanama riskinin oral antikoagülan tedaviye benzer olabileceği de hatırlanmalıdır (sınıf IIa, kanıt düzeyi B).

Kılavuz güncellemesinin inme önlenmesi ile ilgili bu kısmı, 2010 kılavuzundaki tartışmalı noktaları büyük ölçüde ortadan kaldırmış ve oral VKA tedavisi, yeni oral antikoagülanlar, aspirin ve aspirin-klopidogrel ikili tedavisi ile ilgili güncel durumu endikasyon sınıflarındaki ince farklarla yansıtarak okuyucuya iyi bir kılavuz olmuş durumdadır. Peki ülkemizdeki klinik uygulamaya nasıl yansımaları beklenebilir? Öncelikle, “etkili inme önleyici tedavi” tanımının içinde sadece “antikoagülan” tedavinin yer alması, artık ülkemizdeki “aspirin AF’de yeterli inme koruması sağlayabilir” yanlış algısını ortadan kaldırmalıdır. Benzer şekilde bu tanımın içerisinde “iyi kontrollü VKA tedavisi” tanımının terapötik aralıkta geçen sürenin en az %70 oranında olması gerekliliği de bir klinik pratiği zorunlu kılıyor. O da şu ki, varfarin kullanan

her olguda artık bir INR çizelgesi tutmak ve terapötik aralıkta geçen zaman oranını hesaplamak gerekecek. Antikoagülan ajan seçiminde ise ülkemizdeki özel durum dikkat çekicidir. Bugün itibariyle varfarin, dabigatran ve rivaroksaban elde mevcut olmakla birlikte, sadece varfarinin geri ödeme kapsamında olması hekim pratiğine nasıl yansımalıdır? INR'nin terapötik aralıkta kaldığı zaman oranı %70'in üstünde olduğu sürece ülkemiz koşullarında varfarine devam etmekte fayda var gibigörünüyor. Yine de gerek hastanın kendisi ve bence daha da önemlisi hasta yakınlarının yeni oral antikoagülanlar hakkında, özellikle de bu ajanların varfarine kıyasla belirgin ölçüde az intrakraniyal kanamaya yol açtıkları konusunda bilgilendirilmesi ve tercih yapabilme şansının verilmesi gerektiğini düşünüyorum. INR'nin terapötik aralıkta kaldığı zaman oranı %70'in altında olduğunda hastaya "etkili inme önleyici tedavi" verebilmenin tek yolu yeni oral antikoagülanlar olarak görünüyor. Bu durumu hasta ile tartışmak ve mümkünse yeni oral antikoagülanlara geçmek, mümkün değilse çok yakın INR takibi ile %70'lik terapötik aralıkta geçen zaman oranına ulaşmaya gayret etmek, başarılı olunamazsa ASA+klopidogrel ikilisine dönmek düşünülebilir. Son önerilen yolun (ASA+klopidogrel), gerek geri ödeme sorunu (AF endikasyonu ile klopidogrel geri ödemesi olmaması), gerekse yeterli olmayan etkinliğinin yine hasta ve yakınları ile ayrıntılı biçimde konuşulmasında yarar olduğu düşünülüyor.

Sol atriyum apandisinin perkütan olarak kapatılması uzun süreli oral antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda sınıf IIB olarak önerilmektedir. Mevcut veriler bu yöntemin AF'de inme önlenmesinde oral antikoagülan tedaviye bir seçenek olarak algılanmaması gerektiğini gösteriyor.

Antiaritmik ilaç tedavisi

Intravenöz vernakalant yeni başlamış (ilk 7 gün içinde) veya kalp cerrahisi sonrası ilk 3 günde gelişen AF'de güncellemede yer almış bulunuyor. Ayrıntılara bakılınca, yapısal kalp hastalığı bulunmayan veya hafif olan hastalarda farmakolojik kardiyoversiyon için intravenöz vernakalant, flekainid, ibutilid ve propafenon ile birlikte sınıf I kanıt düzeyi A olarak öneriliyor. Orta düzeyde yapısal kalp hastalığı olanlarda ise, hipotansiyon, ciddi kalp yetersizliği (NYHA sınıf III veya IV), son 30 günde akut koroner sendrom veya ciddi aort darlığı yoksa, yeni başlangıçlı (ilk 7 gün içinde) AF'de farmakolojik kardiyoversiyon için int-

ravenöz vernakalant sınıf IIB düzeyinde öneriliyor. NYHA sınıf I-II kalp yetersizliği bulunanlarda dikkatli olunması gerektiği vurgulanıyor. Vernakalant kalp cerrahisi sonrası ilk 3 günde gelişen AF'nin medikal kardiyoversiyonu için de sınıf IIB endikasyonla (kanıt düzeyi B) önerilmiş durumda. Özetle, intravenöz vernakalant lone AF veya minimal kalp hastalığı zemininde gelişmiş AF'nin farmakolojik kardiyoversiyonunda kendisine sağlam bir yer bulmuş gibi görünüyor.

Uzun süreli oral antiaritmik ilaç kullanımı ile ilgili olarak iyi bilinen bir tedavi prensibi (önce emniyet) altı çizilerek vurgulanıyor. Antiaritmik ilaçların yan etkileri ve proaritmik potansiyelleri yanında AF'de semptom kontrolü dışında somut faydalarının kanıtlanamamış olması nedeniyle ilaç seçimi yapılırken "önce emniyet" prensibini akılda tutmak gerekiyor. Aynı mantıktan hareketle, başarılı kardiyoversiyon sonrası kısa süreli antiaritmik ilaç tedavisi yöntemi ile ilgili veriler (Flec-SL çalışması) tartışıldıktan sonra böyle bir yaklaşımın, nökslerin nadir görüldüğü veya antiaritmik ilaçların yan etki riskinin yüksek olduğu AF'li olgularda kullanılabilceği (sınıf IIB, kanıt düzeyi B), ancak böyle bir yöntem uygulanırsa, uzun yarılanma ömrü sebebiyle amiodaronun iyi bir seçim olmayacağı ifade ediliyor.

Güncellemenin belki de en çok merak edilen kısmı dronedaron ile ilgili olanıydı. Bunun nedeni de 2010 kılavuzundan sonra yayınlanan PALLAS çalışması idi.^[2] Dronedaron, ATHENA çalışması^[3] sonucu 2010 kılavuzuna çok hızlı ve şaşırtıcı bir giriş yapmış ve ritm kontrolü amacıyla NYHA III veya IV kalp yetersizliği olan olgular hariç tüm AF'li hastalarda ilk seçenek antiaritmik ilaç grubuna dahil edilmişti. Kısaca hatırlamak gerekirse, ATHENA çalışmasında paroksizmal veya persistan AF olan 4628 olguda (ortalama yaş 72 ve %20'sinde NYHA II-III kalp yetersizliği, %30'unda koroner arter hastalığı) yaklaşık 2 yıllık dronedaron tedavisi ile kardiyovasküler sebepli hastaneye yatışlarda ve kardiyovasküler (özellikle de aritmik) ölümlerde anlamlı azalma sağlanmıştı. Bunun üzerine planlanan PALLAS çalışmasında bu sefer kalıcı AF olgularında aynı dozda dronedaronun etkileri araştırıldı. Planlanan olgu sayısı 10.800 idi. Ancak henüz bu rakamın 1/3'ü randomize edilebilmişken çalışma güvenlik nedeniyle erken sonlandırıldı. Sonuçlar bir hayli korkutucuydu. Ölüm, inme, kardiyovasküler nedenli hastaneye yatırılma gibi sonlanım noktala-

rının tamamı dronedaron grubunda anlamlı biçimde (yaklaşık en az 2 kat) fazla bulundu. PALLAS'ta yer alan hastalar ATHENA'ya kıyasla bir miktar daha ağır (ortalama yaş 75 ve %54'ünde NYHA II-III kalp yetersizliği, %41'inde koroner arter hastalığı ve tümünde kalıcı AF) olsa da, bunun iki çalışmanın sonuçları arasındaki dramatik farkı açıklamaya yeterli olduğunu söylemek bir hayli zor görünüyor. Güncellemeye bakınca ilginç bir biçimde dronedaronun sadece kalp yetersizliği olan AF'li olgulardaki yerini yitirdiği, koroner arter hastalığı olanlarda ise sotalol ile amiodaronun arasında bir yere gerilediği, hipertansiyonlu hastalar ve yapısal kalp hastalığı olmayan grupta ise eski yerini aynen koruduğu görülüyor. Bu güncellemede antiaritmik ilaç seçerken etkinlikten çok emniyeti ön planda tutmanın gerektiği sıkça vurgulanmasına rağmen, dronedaronun paroksizmal veya persistan AF'de uygun olduğu, tekrarlayan AF olgularında sinüs ritmini korumak amacıyla orta derecede etkili bir ajan olarak kullanılabilmesi (sınıf I, kanıt düzeyi A), kalıcı AF'de ise kullanılmaması gerektiği (sınıf III, kanıt düzeyi B) belirtiliyor. Her ne kadar hastalık dereceleri farklı olsa da, PALLAS çalışması sonuçlarına rağmen paroksizmal veya persistan AF'li bir olguya dronedaron önerilmesi ürkütücü olup insanın Türkiye'de dronedaronun bulunmamasına şükredesi geliyor.

Ablasyon

Güncellemede 2010 kılavuzundan farklı olarak AF ablasyonu ile ilgili bir sınıf I endikasyon görüyoruz. Antiaritmik ilaç kullanırken semptomlu AF nüksleri olan ve daha ileri ritm kontrolü tedavisini tercih eden paroksizmal AF'li olgularda, uygun eğitim almış ve deneyimli bir merkezde çalışan elektrofizyolog tarafından yapılacaksa AF ablasyonu sınıf I ve kanıt düzeyi A olarak öneriliyor. Burada işlemi yapacak olan elektrofizyoloğun ve işlemin yapılacağı merkezin deneyim durumunun daha önceki kılavuzlarda ol-

duğu gibi bir dipnot olarak değil de özellikle metin içinde belirtilmiş olması önemli bulundu. Çünkü AF ablasyonu gerçekten zor ve deneyim gerektiren bir işlemdir. Bazı seçilmiş semptomlu paroksizmal AF'li olgularda, özellikle yapısal kalp hastalığı olmayanlarda AF ablasyonu ilk basamak tedavi olarak da önerilmekte (sınıf IIa, kanıt düzeyi B), ancak semptomsuz olgularda AF ablasyonu uygun görülmemektedir.

Teknik olarak AF ablasyonunda pulmoner ven izolasyonun hedef alınması (sınıf IIa, kanıt düzeyi A) ve işlem esnasında INR 2 civarında olacak biçimde oral VKA tedavisine devam edilmesi (sınıf IIa, kanıt düzeyi B) de güncellemede yer bulmuş durumda.

Her geçen yıl büyük bir hızla biriken yeni veriler Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin AF kılavuzu yazarlarını sık sık bir araya getirmeye devam edecek gibi görünüyor.

Yazar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. 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 Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010;31:2369-429.
2. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedaronone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:2268-76.
3. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedaronone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:668-78.

Anahtar sözcükler: Atriyum fibrilasyonu/tanı/tedavi; kardiyoloji/standart; hastalık yönetimi; uygulama kılavuzu.

Key words: Atrial fibrillation/diagnosis/therapy; cardiology/standards; disease management; practice guidelines.