

X-VERT ve VENTURE-AF çalışmalarının verileri ışığında kardiyoversiyon ve kateter ablasyonda rivaroksaban kullanımı

Pericardioversion and catheter ablation use of rivaroxaban in light of X-VERT and VENTURE-AF trials

Dr. Rabia Akıllı, Dr. Mesut Demir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Özet– Atriyal fibrilasyon (AF), toplumda en sık görülen kalıcı kardiyak aritmidir ve mortalite artışına neden olmaktadır. Kardiyoversiyon ve kateter ablasyon ritim kontrolünde sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Oral antikoagülanlar AF'li hastalarda tromboembolik komplikasyonlardan korunmada uzun yıllardır kullanılmaktadır. Hem kardiyoversiyon hem de kateter ablasyon tromboemboli başta olmak üzere belli komplikasyon riskleri taşımakla birlikte yeterli antikoagülasyonla risk oranlarında belirgin azalmalar sağlanabilir. Bu derlemede X-VERT ve VENTURE-AF çalışmalarının verileri ışığında kardiyoversiyon ve kateter ablasyon planlanan hastalarda doz ayarlamalı vitamin K antagonisti ile kıyaslanan kesintisiz rivaroksaban tedavisinin etkinlik ve güvenlik parametrelerinin tartışılması amaçlandı.

A triyal fibrilasyon (AF), toplumda yaklaşık %1 oranla en sık görülen kalıcı kardiyak aritmidir ve pek çok yönüyle mortalite artışına neden olmaktadır.^[1] Bu nedenle sinüs ritminin yeniden sağlanması komplikasyonlardan korunmada hayati önem taşımaktadır. Atriyal fibrilasyonda hızlı bir şekilde sinüs ritmine döndürme yöntemi olarak elektriksel/farmakolojik kardiyoversiyon (KV) ya da kateter ablasyon (KA) önemli birer tedavi seçeneğidir. Her iki yöntem de başta tromboembolik olaylar olmak üzere çeşitli riskler taşımaktadır. Yeterli ve uygun antikoagülasyonla bu risklerde belirgin azalmalar sağlanabilir. Bu derlemede X-VERT ve VENTURE-AF çalışmalarının ışığında kardiyoversiyon ve kateter ablasyon planlanan hastalarda doz ayarlamalı vitamin K antagonisti (VKA) ile kıyaslanan kesintisiz rivaroksaban tedavisinin etkinlik ve güvenilirlik verilerinin tartışılması amaçlanmaktadır.

Kardiyoversiyon AF'li hastalarda normal sinüs ritminin sağlanması amacıyla dünya genelinde yaygın olarak kullanılan bir prosedürdür.^[2] Antikoagülasyon olmadığı takdirde işleme bağlı tromboemboli riski %5–7 iken VKA kullanan hastalar için bu oran %1 civarındadır.^[3] Güncel AF kılavuzlarında [Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) 2016 ve Amerikan Kalp Derneği/Amerikan

Summary– Atrial fibrillation (AF) is the most common persistent cardiac arrhythmia and causes mortality in the community. Cardioversion and catheter ablation are frequently used methods for rhythm control. Oral anticoagulants have been used for many years in the prevention of thromboembolic complications in patients with AF. Both cardioversion and catheter ablation have been associated with certain complication risks especially thromboembolism, which can be significantly reduced by adequate anticoagulation. In this review, we discuss the efficacy and safety parameters of continuous rivaroxaban treatment compared with dose-adjusted vitamin K antagonist therapy in patients who were planned to undergo cardioversion and catheter ablation according to the data of X-VERT and VENTURE-AF trials.

Kardiyoloji Akademisi (AHA/ACC) 2014] süresi bilinmeyen ya da 48 saatten uzun süren AF'li hastalarda KV'den önce en az 3 hafta, sonrasında ise 4 hafta etkin oral antikoagülasyon önerilmektedir.^[1,4]

Kardiyoversiyon öncesi ve sonrası VKA kullanımı kılavuz önerileriyle desteklenen mevcut standart uygulamaya^[1] olmakla birlikte pek çok ilaç ve gıda ile olan etkileşimi ve sürekli laboratuvar izlemi gereksinimi nedeniyle kullanım sınırlamaları olması VKA dışı yeni oral antikoagülanların (YOAK) AF'li hastalarda inmenin önlenmesinde yeni alternatifler olarak kullanılmasına neden olmuştur.^[5] Ayrıca güncel post hoc analizler YOAK'ların (dabigatran, rivaroksaban, edoksaban ve apiksaban) KV durumunda işlem öncesi antikoagülasyon süresi uzun olduğunda VKA tedavisi kadar güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir.^[6–9]

Elektif KV'de oral antikoagülan uygulamalarının değerlendirildiği Avrupa Kardiyoversiyon kayıt çalışmasında kılavuz bilgileriyle uyumlu şekilde YOAK'ların elektif KV uygulanan hastalarda tromboembolik olayların önlenmesinde VKA'ya iyi birer alternatif oldukları ve bu grup hastalarda VKA kullanımının azalıp YOAK kullanımının ise arttığı (özellikle apiksaban ve rivaroksaban



kullanımının) belirtilmiştir.^[10] Bununla birlikte ROCKET AF çalışmasında KV'nin dışlama kriteri olması, az sayıda hastaya (n=285) uygulanması^[11] ve bu koşullardaki hastalarda YOAK kullanımını destekleyen sınırlı verilerin yalnızca post-hoc analizlere dayanması bu konudaki prospektif çalışmalara gereksinim teşkil etmiştir.

X-VERT çalışması (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with nonvalvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion) elektif KV planlanan hastalarda rivaroksabanın kardiyovasküler olayları doz ayarlamalı VKA kadar etkili bir şekilde önleyebileceğini gösteren ilk prospektif ve randomize çalışmadır.

Çalışma tasarımında toplam 1584 hasta yaklaşık 1 yıl izlenerek 16 ülkeden 141 merkezde süresi bilinmeyen ya da 48 saattir devam eden hemodinamik olarak stabil non valvüler AF'si olan, 18 yaş ve üzeri 1504 hasta çalışmaya randomize edildi ve hastalar rastgele rivaroksaban ve VKA tedavi kollarına 2:1 oranla ayrıldı (1022 hasta rivaroksaban koluna, 502 hasta VKA koluna) Hastalardan 35 tanesi tedavi aşamasında çalışmadan ayrıldı (17 hasta takip sonunda hayattaydı, 18 hasta hakkında ise hiçbir bilgi alınmadı), 5 hasta tedavi ilacını hiç almadı.

Kardiyoversiyon protokolü;

- Erken (rivaroksaban ya da VKA tedavisinin 1-5 günü içerisinde)→872 hasta, 564'üne transözofageal ekokardiyografi (TÖE) uygulandı),
- Gecikmiş (işlemden önce 3-8 hafta rivaroksaban ya da VKA kullanımı sonrası)→632 hasta, 64'üne TÖE uygulandı) şeklinde yerel araştırmacılar tarafından belirlendi.

Temel dışlama kriterleri;

- Randomizasyon öncesi hemodinamik olarak önemli mitral darlık
- Protez kalp kapağı
- Bilinen sol atriyal trombüs
- Son 3 ay içerisinde engele neden olan ciddi inme
- İki haftaya ya da 3 güne kadar olan herhangi bir inme ya da geçici iskemik atak idi.

Hastaların daha önceden oral antikoagülan almış ya da almamış olmaları randomizasyonda dikkate alınmadı. Rivaroksaban koluna randomize edilen hastalar günde bir kez 20 mg [orta düzeyde böbrek yetersizliği (kreatinin klirensi 30–49 ml/dk) olanlar 15 mg] oral rivaroksaban aldı. Vitamin K antagonisti kolunda ise hastalar yerel sağlık standartlarına dayanan ve araştırmacının takdirine göre varfarin ya da diğer VKA tedavisi aldı. Hedef INR (international normalized ratio) değeri 2.5 (referans aralığı 2.0–3.0 arası) olarak belirlendi. Özellikle KV öncesi hedef INR elde edilene kadar parenteral ek antikoagülan kullanımı kararı araştırmacıya bırakıldı.

Atriyal fibrilasyonun potansiyel komplikasyonları nedeniyle KV'nin mümkün olan en kısa sürede uygulanması tercih edilmektedir. Kılavuzlara göre erken KV stratejisi TÖE ile sol atriyum trombüsünün dışlanması ya da işlem öncesi 3 hafta ve üzerinde etkin antikoagülan kullanımı sonrası yapılabilir. X-VERT çalışmasında erken KV grubunda rivaroksaban ya da VKA, planlı KV'den 1–5 gün önce başlandı ve KV sonrası 6 hafta devam edildi. Rivaroksaban grubunda ilaç işlemden en az 4 saat önce başlandı, çalışma esnasında sol atriyum trombüsü saptanan hastalara KV uygulanmadı, çalışma ilacı kesilen bu hastalar yerel sağlık standartlarına göre tedavi edilerek 30 gün izlendi. Gecikmiş KV grubunda hastalar ya VKA ya da rivaroksaban ile işlem öncesi en az 3–8 hafta antikoagüle edildi. VKA alanlarda KV öncesinde en az üç ardışık hafta boyunca INR'nin 2.0–3.0 aralığında kalması rivaroksaban kullananlarda ise KV öncesi ardışık 3 hafta hap sayısının >%80'ininden fazlasının alınması yeterli antikoagülasyon olarak kabul edildi. Rivaroksaban ya da VKA KV sonrası 6 hafta devam etti. Çalışma bittikten sonra rivaroksaban kolundaki hastalarda çalışma dışı bir rivaroksaban dozu, başka bir YOAK rejimi, INR'nin ≥ 2 olduğu bir VKA ya da VKA'ya ek parenteral antikoagülan uygulamasına geçiş olurken VKA tedavisi alan grupta ise INR ≤ 3 iken rivaroksaban, ≤ 2 iken dabigatran ve apiksaban olmak üzere bir YOAK uygulamasına geçiş oldu. Bu çalışmada;

- Güçlü sitokrom P450 3A4 ve P-glikoprotein inhibitörleri,
- Çalışma ilaçları dışında VKA ya da faktör Xa inhibitörü
- Faktör IIa inhibitörü
- Düşük molekül ağırlıklı heparin
- Vitamin K antagonist tedavisinin kısa süreli köpürülmesi hariç fraksiyone olmayan heparin
- Günlük 100 mg üzerinde kronik asetil salisilik asit kullanımı ya da ikili antitrombotik tedavi kullanımına izin verilmemiştir.

Güçlü sitokrom P450 3A4 indükleyiciler ve eş zamanlı hemostazı etkileyen ilaçlara dikkatli izlem şartıyla, ülseratif gastrointestinal hastalık ya da kanama riski olan hastalara ise profilaktik proton pompa inhibitörü kullanımına izin verilmiştir. İnvaziv ya da cerrahi girişim gerektiğinde rivaroksaban işlemden 24 saat önce kesilip işlem sonrası mümkün olan en kısa sürede yeniden başlandı, VKA tedavisinde kesme ve yeniden başlama genel pratiğe göre yapıldı.

Çalışmanın birincil etkinlik sonlanımı; inme ya da geçici iskemik atak, periferik embolizm, miyokart enfarktüsü ve kardiyovasküler ölüm şeklinde sınıflandırılan tüm olayların bileşimidir. İkincil etkinlik sonlanımı ise tüm nedenlere bağlı ölüm, inme, geçici iskemik atak, periferik embolizm, miyokart enfarktüsü ve birincil etkinlik

son noktasının bireysel bileşenleri olarak belirtildi.

Çalışmanın birincil güvenlik sonlanımı ise majör kanama idi ve majör kanama uluslararası tromboz ve hemostaz cemiyetinin [International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)] kriterlerine göre tanımlandı.^[12] İkincil güvenlik son noktası ise tüm kanama olaylarıydı.

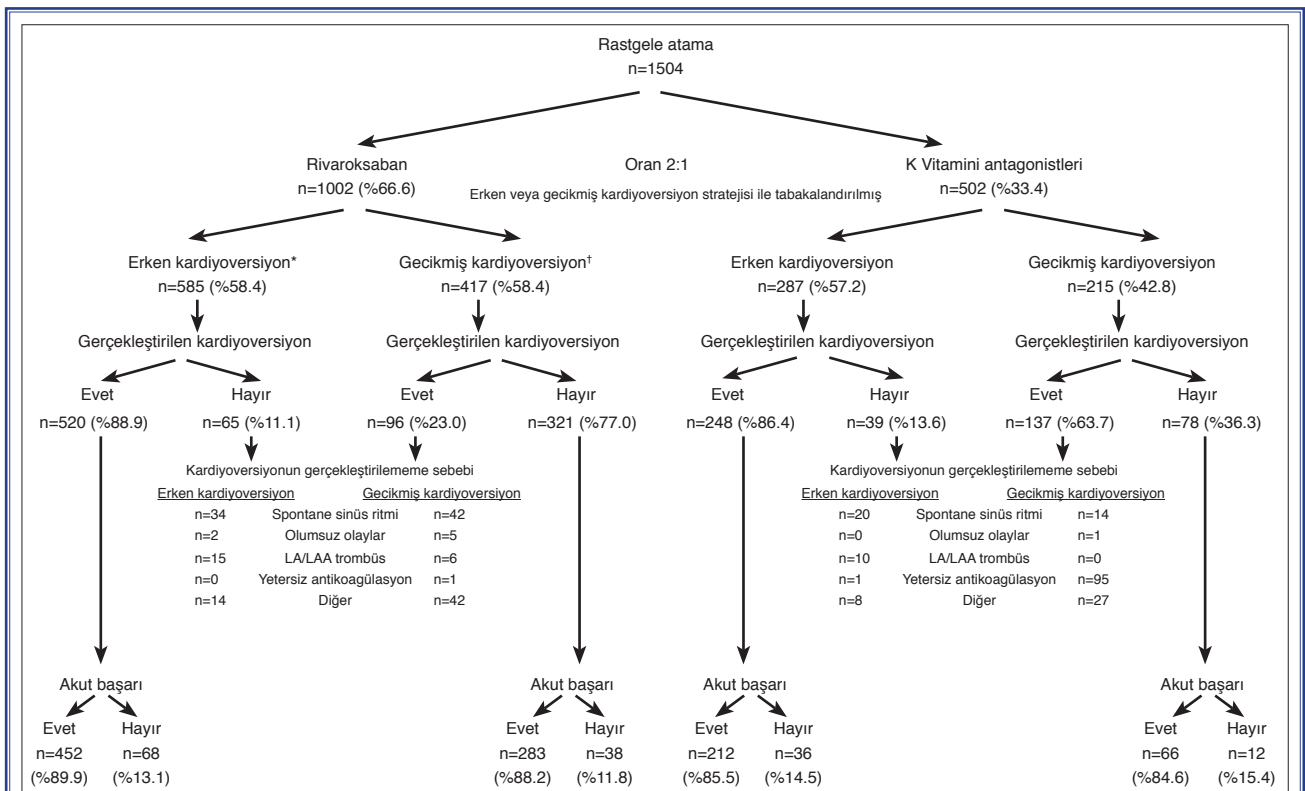
Çalışmada tanımlayıcı istatistiksel analizler (etkinlik ve güvenlik analizleri) kullanıldı. Olayların risk ve risk oranları %95 güven aralığında (CI) tahmin edildi.

Toplam 1167 hastaya randomizasyon sonrası erken (1–5 gün arası) ya da geç dönemde (21–25 gün) hedef zaman aralığında (target time range, TTR) elektriksel (%97.6) ya da farmakolojik (%2.4) KV uygulandı. Gecikmiş KV grubunda rivaroksaban kolunda TTR'de olan KV oranı VKA koluna göre (yeterli antikoagülasyon sağlanamaması nedeniyle) belirgin olarak yüksekti (%77–%36.3, p=0.001). Akut KV başarı oranı tedavi grupları kadar KV stratejileri arasında da benzerdi.

Hedef zaman aralığında KV uygulanamayan hastaların tedavilerine devam edildi ve 115 hastaya (R:21, VKA:94) tedavinin daha sonraki bir döneminde KV uygulandı. Yüz on altı hastada (R:76, VKA:40) ise girişimsel KV yapılmadan spontan KV gözlemlendi.

Randomizasyonla KV arasındaki zaman rivaroksaban kolunda benzer ya da daha kısaydı (erken p=0.628, gecikmiş p<0.001).

Rivaroxaban'la (ilk tedavi, devam tedavisi veya VKA ya da başka bir antikoagülan ajan yerine kullanılan) tromboemboli ve kanama riskleri düşük ve VKA tedavisi ile görülenlere benzer orandaydı. Bu gözlem hem erken hem de gecikmiş KV stratejilerinde görüldü. Rivaroksaban kolunda 978 hastanın 6'sında (%1.06), VKA kolunda 492 hastanın 5'inde (%1.81) net klinik fayda (inme, merkezi olmayan sinir sistemi sistemik emboli, geçici iskemik atak, miyokart enfarktüsü, kardiyovasküler ölüm ve majör kanamanın bileşimi) görüldü [risk oranı (RR) 0.49; 95% CI 0.14–1.69]. Gecikmiş KV grubunda, 3 haftada yeterli antikoagülasyon sağlanamadığı için VKA'ya kıyasla rivaroksaban tedavisiyle daha kısa sürede KV sağlandı (ort. 34 gün - ort 25 gün, 95–1 hasta). Çalışmada birincil güvenlik sonlanımı olarak belirtilen majör kanama oranları [rivaroksaban kolunda 6 hasta (%0.6), VKA kolunda 4 hasta (%0.8), RR: 0.76; %95 CI 0.21–2.67] ve ikincil güvenlik sonlanım (dokümente herhangi bir kanama) oranları (rivaroksaban kolunda %8.9, VKA kolunda %7.2) her iki grupta da benzerdi. Erken KV grubunda, KV öncesi en az 4 saat önce uygulanan rivaroksaban etkili ve güvenli antikoagülasyon



Şekil 1. Çalışmada KV planlanan ve hedef zaman aralığında olan (ITT topluluğu) hasta akışı. LA: Sol atriyum; LAA: Sol atriyal apendiks. *Erken KV: randomizasyondan sonra 1-5 gün içinde; †Gecikmiş KV: randomizasyondan sonra 21-25. gün içinde.

Tablo 1. X-VERT çalışmasında olay görülen hasta sayıları

	Toplam tedavi alan hasta sayısı			Erken		Gecikmiş	
	Rivaroksaban	VKA	RR (95% CI)	Rivaroksaban	VKA	Rivaroksaban	VKA
Etkinlik, n (%) ^a	n=978	n=492		n=567	n=277	n=411	n=215
Birincil son nokta	5 (0.51)	5 (1.02)	0.50 (0.15–1.73)	4 (0.71)	3 (1.08)	1 (0.24)	2 (0.93)
İnme	2 (0.20)	2 (0.41)		2 (0.35)	1 (0.36)	0	1 (0.47)
Hemorajik inme	2 (0.20)	0		2 (0.35)	0	0	0
İskemik inme	0	2 (0.41)		0	1 (0.36)	0	1 (0.47)
Geçici iskemik atak	0	0		0	0	0	0
Sistemik emboli	0	1 (0.20)		0	1 (0.36)	0	0
Miyokart enfarktüsü	1 (0.10)	1 (0.20)		1 (0.18)	0	0	1 (0.47)
Kardiyovasküler ölüm	4 (0.41)	2 (0.41)		3 (0.53)	2 (0.72)	1 (0.24)	0
Tüm nedenlere bağlı ölüm	5 (0.51)	3 (0.61)		3 (0.53)	3 (1.08)	2 (0.49)	0
Güvenlik, n (%) ^b	n=988	n=499		n=575	n=284	n=413	n=215
Majör kanama	6 (0.61)	4 (0.80)	0.76 (0.21–2.67)	3 (0.52)	3 (1.06)	3 (0.73)	1 (0.47)
Ölümcül	1 (0.10)	2 (0.40)		1 (0.17)	2 (0.70)	0	0
Kritik bölgede	2 (0.20)	3 (0.60)		2 (0.35)	2 (0.70)	0	1 (0.47)
İntraserebral kanama	2 (0.20)	1 (0.20)		2 (0.35)	0	0	1 (0.47)
Hemoglobin düşüşü ≥ 2 g/dL	4 (0.40)	1 (0.20)		1 (0.17)	1 (0.35)	3 (0.73)	0
Transfüzyon ≥ 2 ünite	3 (0.30)	1 (0.20)		1 (0.17)	1 (0.35)	2 (0.48)	0
RBC ya da tam kan							

^aSol atriyum trombüsü olmayan hastalar (modified intention to treat, mITT) grubu. ^bGüvenlik grubu. VKA:Vitamin K antagonisti; RR: Risk oranı. RBC: Eritrosit.

sağladı. Sonuçlar tüm analiz setlerinde [etkinlik (mITT, ITT) ve güvenlik] ve önceden belirlenmiş alt gruplarda tutarlıydı.

Kardiyoversiyon öncesi ve sonrası VKA kullanımı kılavuz önerileriyle desteklenen mevcut standart uygulamadır.^[5] Ancak VKA kullanımı ile ilgili en büyük engel stabil etkin INR değerinin elde edilmesi için 3 hafta gerekmesidir^[13] ve bu çalışmayla bu bilgi teyit edilmiştir.

Yeni oral antikoagülanların farmakolojik özellikleri [hızlı etki başlangıcı (2–4 saat), kısa yarılanma ömrü ve öngörülebilir farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri] daha hızlı bir KV stratejisine izin vermesi nedeniyle elektif KV durumunda özellikle yararlıdır.

Bu çalışma, direk trombin inhibitörü dabigatran ya da direkt faktör Xa inhibitörleri rivaroksaban ve apiksaban kullanarak post-hoc analizlerin yapıldığı faz III klinik çalışmalara veriler eklemektedir. Bugüne kadarki en büyük post-hoc analiz olan RE-LY çalışmasında, dabigatran ile kronik tedavide KV sonrası 30 gün içinde inme ve majör kanamaların sıklığı varfarin ile gözlemlenenlere benzer şekilde düşük bulundu.^[14] Benzer bulgular, apiksaban ve rivaroksaban'la yapılan diğer post hoc analizlerde de saptandı.^[11,15]

X-VERT istatistiksel açıdan kesin sonuçlar verebilecek güçte olmayan bir keşif çalışması olmakla birlikte bazı bulgular bu çalışmayı önemli kılmaktadır. Tahmini

risk oranları tutarlı bir şekilde erken ve gecikmiş KV alt gruplarında olduğu kadar toplam nüfusta da tromboembolik olaylar ve majör kanama olaylarının görülme sıklığında Rivaroksaban lehine bir azalma eğilimi gösterdi (Tablo 1).

Rivaroksaban kolunda gözlemlenen tromboembolik (%1.17) ve majör kanama olaylarının (%1.27) görülme sıklığı (CI %95) VKA ile tedavi edilen önceki hasta serilerindeki etkinlik ve güvenlik sınırlarına uymaktadır. Rivaroksaban kolundaki etkinlik olay riski antikoagülan tedavi almayan kişilerinkinden (%5–7) çok daha düşüktü.

Rivaroksaban kullanmanın pratik avantajı, KV öncesi daha kısa süre antikoagülasyon yapılabilmesidir ve bu durum gecikmiş KV grubunda KV öncesi 3. haftada yeterli antikoagülasyon sağlanamayan az sayıda hasta ile gösterilmiştir. Çalışmada benzer oranda hasta (rivaroksaban kolunda %15.6 ve VKA kolunda %20.3) uyum problemi nedeniyle ilaç tedavisini bıraktı.

Özetle, oral rivaroksaban VKA'ya etkili ve güvenli bir alternatif gibi görünmektedir ve bu da rivaroksabanla KV uygulamasını teşvik edicidir.

Atriyal fibrilasyonda kateter ablasyonu (KA) uygulaması ilk olarak 1996'da başlamış olup günümüzde seçilmiş hastalarda sinüs ritminin sağlanmasında rutin olarak kullanılmaktadır.^[16] Etkili olmasına karşın işlem sırasında gelişen tromboembolik olaylar [inme, geçici

iskemik atak (TIA)] ve kanama (tamponat) olayları gibi majör komplikasyonlar açısından belirgin risk taşımaktadır. Geleneksel antikoagülasyon yaklaşımı oral VKA uygulamasına ara verilerek heparin köprülemesi yapılması şeklindedir. Ancak bu yaklaşımla ilişkili yüksek kanama oranları ve son yıllardaki yayınların kesintisiz antikoagülasyonun güvenli ve daha etkin olabileceğini göstermeleri daha olumlu bir yarar-risk profili sergileyen VKA ile kesintisiz antikoagülasyona doğru bir kaymaya yol açmıştır. Güncel kılavuzlar ablasyon sırasında bir VKA ile düşük terapötik düzeylerde (INR 2.0–2.5) kesintisiz antikoagülasyon uygulamasını önermektedir. Literatürde kateter ablasyonu uygulanan non valvüler AF hastalarında YOAK kullanımını destekleyen sınırlı sayıda kanıt vardır. Son yıllarda bu konuda yayınlanan meta analizler varfarin ve rivaroksabanın güvenlik ve etkinlik profillerinin benzer olduğunu göstermektedir. Rastgele kesintisiz VKA kullanılan AF hastalarında KA sonrası majör kanama veya tromboembolik olayların görülme sıklığı sırasıyla %0.38 ve %0.25 gibi düşük olabilir.^[17] Atriyal fibrilasyon kılavuzları KA uygulanan hastalar için kesintisiz oral antikoagülasyon düşünülmesini önermektedir. Avrupa Kalp Ritmi Birliği'nin (European Heart Rhythm Association) bir araştırmasında, çalışmaya katılanların %71.6'sında KA için kesintisiz VKA stratejisi kullanılmıştır.^[18] Rivaroksaban, non valvüler AF'li hastalarda inme riskinin azaltılması da dahil birçok klinik endikasyon için onay almış selektif direkt faktör Xa inhibitörü bir oral antikoagülandır.

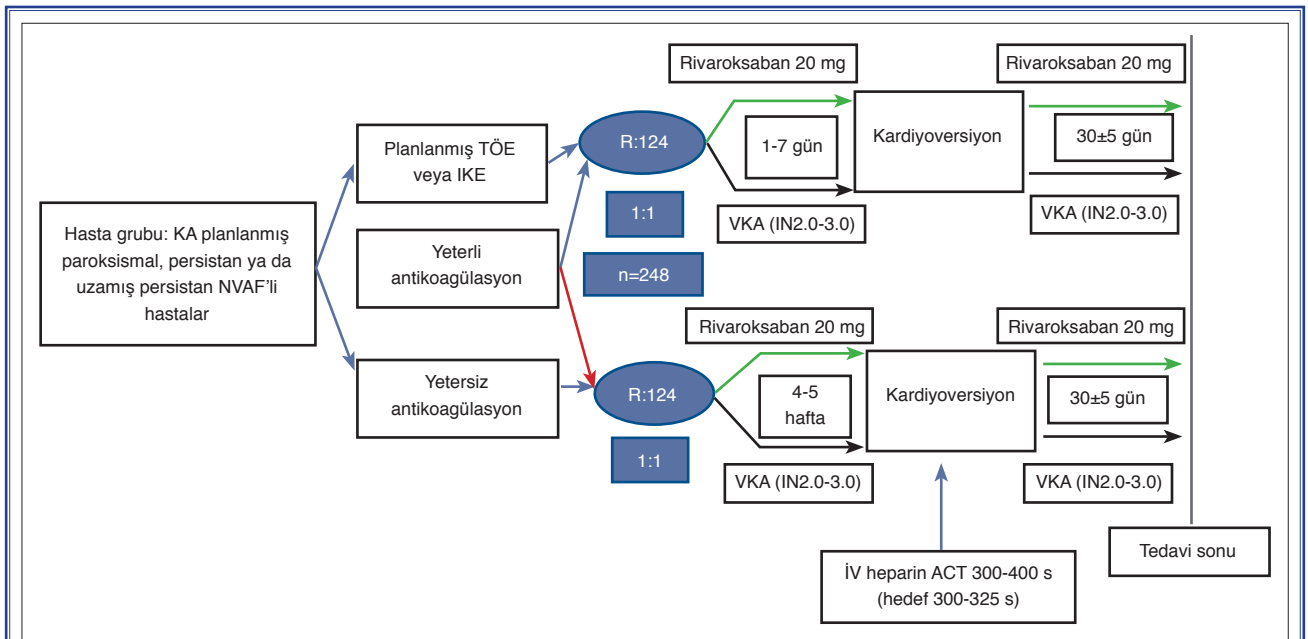
VENTURE-AF (active-controlled multi-center study with blind-adjudication designed to evaluate the safety of uninterrupted Rivaroxaban and uninterrupted vitamin K antagonists in subjects undergoing catheter ablation for non-valvular Atrial Fibrillation) çalışması kateter ablasyon uygulanan non valvüler AF'li hastalarda kesintisiz Rivaroksaban ve VKA'ların kıyaslandığı ilk prospektif, randomize, çok uluslu, açık etiketli, paralel gruplu faz IIIb çalışmadır. Bu prospektif randomize çalışmanın (NCT01729871) amacı, kesintisiz rivaroksabana bağlı komplikasyon sayısının aynı şartlardaki VKA ile benzer olup olmadığını belirlemektir.

Paroksizmal, persistan ya da uzamış persistan AF'si olan 18 yaş ve üzeri KA planlanan hastalar rastgele 1:1 oranla günde bir kez oral 20 mg (önerilen akşam dozu) rivaroksaban ya da VKA tedavisi (önerilen INR aralığı 2-3) kollarına ayrıldı (Şekil 2).

Dışlama kriterleri;

- Valvüler AF
- protez kalp kapakçıkları (prostatik halka olsun ya da olmasın annuloplasti, komissurotomi ve / veya valvüloplastiyeye izin verildi)
- hemodinamik olarak anlamlı mitral kapak darlığı veya romatizmal kalp hastalığı olarak tanımlandı.

Kateter ablasyon öncesi rivaroksabona randomize edilen hastalar tercihen akşam yemeğiyle birlikte günde bir kez oral 20 mg rivaroksaban alırken VKA'ya randomize edilen hastalar, yerel sağlık standartlarına göre



Şekil 2. VENTURE-AF çalışmasının tasarımı. ACT: Aktive pıhtılaşma zamanı, IKE: İntrakardiyak ekokardiyografi, INR: Uluslararası normalize oran; KA: Kateter ablasyon; NVAF: Non valvüler atriyal fibrilasyon; TÖE: Transözofageal ekokardiyografi; VKA: Vitamin K antagonisti.

INR 2.0–3.0 arası olacak şekilde bir VKA rejimi aldı. Acil TÖE veya intrakardiyak ekokardiyografide intrakardiyak trombüs olmadığı gösterilen hastalara KA öncesi en az 3 hafta (gecikmiş KA stratejisi) ya da 1–7 gün (erken KA stratejisi) sürekli oral antikoagülasyon uygulandı. Hastalara KA esnasında aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) 300–400 s olacak şekilde intravenöz fraksiyone olmayan heparin uygulandı.

Ablasyondan sonraki rivaroksaban dozu hemostazın sağlanmasından en az 6 saat sonra yapılırken VKA dozu genel uygulamaya göre yapıldı. Ablasyon sonrası 30+5 gün çalışma ilacına devam edildi ve daha sonraki antikoagülasyon rejimi hastayı takip eden hekim tarafından belirlendi.

Çalışma protokolü rivaroksaban kullanan hastaların genel yönetimiyle ilgili öneriler, antikoagülan geçişleri, ve kanama görülen hastalarda uygulanacak stratejileri içermektedir. Rivaroksaban uyumsuzluğu önerilen çalışma ilacının %20'sinden fazlasının geri getirilmesi olarak tanımlandı. Vitamin K antagonistinin kesilme ve yeniden başlama kriterleri genel uygulamaya göre yapıldı. Bu çalışmada kanama olaylarına odaklanmanın nedeni KA'nın girişimsel bir işlem olması ve tromboembolik olaylara kıyasla daha yüksek kanama beklentisidir.

Birincil sonlanım kesintisiz rivaroksaban ve VKA gruplarında KA sonrası ilk 30+5 günde görülen majör kanama sıklığıydı.

Başlıca ikincil sonlanım noktaları;

- İskemik inme
- Merkezi sinir sistemi (CNS) dışı sistemik emboli
- Miyokart enfarktüsü (MI) ve vasküler ölümün bileşik (ve bireysel) olayları
- Diğer kanama olayları ve işleme bağlı istenmeyen olaylardı.

ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis), GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) ve TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction) majör kanama tanımlamalarından en az birine uyan kanamalar majör kanama olarak kabul edildi.^[19,20] Ortalama rivaroksaban plazma konsantrasyonu, KA sabahı alınan ve daha sonra çalışılan kan örneklerinde kromojenik anti-faktör Xa testiyle hesaplandı.^[21] Beş ülkede (Belçika, Fransa, Almanya, Birleşik Krallık ve ABD), 46 merkezde elektif KA planlanan paroksizmal, persistan ve uzamış persistan non valvüler AF'li toplam 291 hasta Şubat 2013-Eylül 2014 tarihleri arasında izlendi. Otuz yedi merkezde 248 hasta çalışmaya randomize edildi. Bunlardan 244'ü önerilen çalışma ilacını en az bir doz aldı, 221 hastaya KA uygulandı ve 213 hasta çalışmayı tamamladı. İzlemede hiç hasta kaybı olmadı.

Temel özellikler iki tedavi grubu arasında benzerdi (Tablo 2). Rivaroksaban için ortalama uyum oranı

%99.9+7.1 (SD; n ¼ 123; minimum ¼ %57) idi (sadece bir hastanın ortalama uyum oranı %60, geri kalan hastaların ise %80), ortalama rivaroksaban plazma konsantrasyonu 151+115 mg/L (n ¼ 103 rivaroksaban kolundaki hastalar).

Ablasyon sonrası VKA grubundaki hastaların çoğunda (%79.8) yeterli antikoagülasyon için önerilen ortalama INR değerine ulaşıldı (kılavuz ve protokol önerisi 2–3 aralığı) VKA grubundaki çoğu hastada (%87.2) ablasyon sonrası ortalama INR değeri tüm dünyadaki genel klinik uygulamayı daha çok yansıtıyordu (1.8–3.2). Tüm hastalara heparin uygulandı. Hedef ACT aralığına ulaşmak için uygulanan ortalama total heparin dozu rivaroksaban grubunda VKA grubuna kıyasla %26 daha yüksekti (13 871+6516 ve 10 964+5912; p, 0.001). Ulaşılan ortalama ACT seviyesi rivaroksaban grubunda VKA grubuna kıyasla %9 daha düşüktü (302+49 ve 332+58; p, 0.001) (Tablo 3).

Beklenen düşük olay oranları nedeniyle, VENTURE-AF kasıtlı olarak bir keşif çalışması olarak tasarlandı ve bu nedenle hiçbir resmi istatistiksel üstünlük veya benzer etkinlik analizi planlanmadı. Gözlenen olay oranları tasarımdaki varsayımları doğrular şekilde düşüktü. Çalışma döneminde klinik etkinlik olayları her iki kolda da benzerdi (Rivaroksaban, n=26-VKA, n=25). Birleşik etkinlik sonlanımı olarak ayrı ayrı hastalarda bir iskemik inme ve bir vasküler ölüm görüldü, her iki olay da VKA grubunda KA sonrası 27. ve 14. günlerde gözlemlendi. Çalışma boyunca 3 tanımlamaya uyan majör kanama

Tablo 2. Venture-AF çalışmasına alınan hastaların demografik özellikleri

	Rivaroksaban (n=124)	VKA (n=124)
Yaş, yıl olarak ort. (SS)	58.6 (9.9)	60.5 (10.5)
Erkek, n (%)	86 (69.4)	90 (72.6)
Paroksizmal AF, n (%)	95 (76.6)	87 (70.2)
Önceden kardiyoversiyon, n (%)	47 (37.9)	54 (43.5)
Önceden kateter ablasyonu, n (%)	11 (8.9)	11 (8.9)
KKY, n (%)	12 (9.7)	9 (7.3)
Hipertansiyon, n (%)	59 (47.6)	57 (46.0)
Diabetes mellitus, n (%)	8 (6.5)	14 (11.3)
Önceden İnme/ GIA/ Embolizm, n (%)	0	3 (2.4)
Vasküler hastalık, n (%)	22 (17.7)	25 (20.2)
CHADS2 skoru, ort. (SS)	0.7 (0.7)	0.8 (0.9)
CHA2DS2-VASc skoru, ort. (SS)	1.5 (1.3)	1.7 (1.4)
Beta-blokör, seçici, n (%)	65 (52.4)	61 (49.2)
Antiaritmik, sınıf IC, n (%)	51 (41.1)	49 (39.5)
Antiaritmik, sınıf III, n (%)	30 (24.2)	39 (31.5)
Önceden VKA kullanımı, n (%)	36 (29.0)	37 (29.8)
Önceden rivaroksaban kullanımı, n (%)	23 (18.5)	29 (23.4)
Önceden dabigatran kullanımı, n (%)	12 (9.7)	10 (8.1)

AF: Atriyal fibrilasyon; GIA: Geçici iskemik atak; KKY: Konjestif kalp yetersizliği; VKA: Vitamin K antagonisti.

Tablo 3. Venture-AF çalışmasında heparin yönetimi ve ACT düzeyleri

	Rivaroksaban (n=114)	VKA (n=107)	Toplam (n=221)	p
Heparin uygulanan hastalar, n (%)	114 (100) n=113	107 (100) n=107	221 (100) n=221	
Toplam heparin ünitesi, ortalama (SS)	13.871 (6516) n=111	10.964 (5912) n=106	12.457 (6383) n=218	<0.001
ACT düzeyi, ortalama (SS)	302 (49) n=114	332 (58) n=107	317 (55) n=221	<0.001
Heparin geri dönüşümü için protamin, n (%)	32 (28.1)	27 (25.2)	59 (26.7)	0.634

ACT: Aktive pıhtılaşma zamanı; SS: Standart sapma; VKA: Vitamin K antagonisti.

Tablo 4. Venture-AF çalışması sırasında gözlenen komplikasyon oranları

	Rivaroksaban	VKA	Toplam
Kararlaştırılan (öngörülen) herhangi bir olay	26 n=123	25 n=121	51 n=244
Herhangi bir kanama olayı*	21	18	39
Majör kanama olayı	0	1	1
Vasküler psödoanevrizma	0	1	1
Majör olmayan kanama olayı	21	17	38
Arteriovenöz fistül	0	1	1
Kateter/ponksiyon bölgesinde hemoraji	1	1	2
Hematom/damar ponksiyon bölgesinde hematom	8	10	18
Vasküler psödoanevrizma	3 n=124	1 n=124	4 n=248
Herhangi bir tromboembolik olay (birleşim) [†]	0	2	2
İskemik inme	0	1	1
Vasküler ölüm	0 n=114	1 n=107	1 n=221
Prosedüre atfedilebilen diğer herhangi bir olay [‡]	5	5	10
Tamponad olmadan perikardiyal efüzyon	0	1	1

*ITT grubu; [†]Güvenlilik grubu; [‡]Protokol grubu; VKA: Vitamin K antagonisti.

oranı her iki grupta da çok düşüktü. VKA grubunda bir ISTH tanımlamasına uyan majör kanama olurken rivaroksaban grubunda hiç olmadı. Majör olmayan kanama her iki grupta kıyaslanabilir sayıda idi (Rivaroksaban, n=21 - VKA, n=17). Bunların çoğu hematoma başta olmak üzere işleme bağlı komplikasyonlardı (Rivaroksaban, n=8 - VKA, n=10) İşleme bağlı komplikasyonlar her iki grupta da nadir ve benzer orandaydı (Rivaroksaban, n=5 - VKA, n=5), bunlar tromboembolik olay ya da kanama olarak değerlendirilmedi. İşleme bağlı olarak rivaroksaban grubunda 1 hastada göğüs ağrısı, VKA grubunda ise bir hastada tamponada ilerlemeyen perikardiyal efüzyonu

gözlemlendi (Tablo 4). Majör komplikasyon oranları düşük ve rivaroksaban ve VKA grupları arasında benzer bulunmuştur.

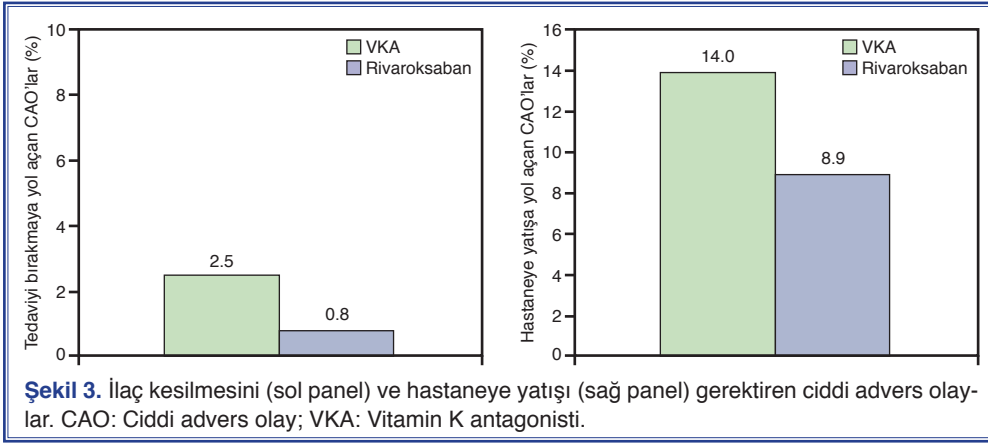
Majör kanama (birincil sonuç):

Toplam %0.4 (rivaroksaban ile 0 olay ve VKA ile 1 olay)

Birleşik tromboembolik olaylar:

Toplam %0.8 (rivaroksaban ile 0 olay ve VKA ile 2 hastada 2 olay)

Toplam komplikasyon oranı %20.6 olarak bulunmuştur.



İlaç kesilmesini ve hastaneye yatışı gerektiren ciddi advers olaylar her iki kolda da benzer oranda ve çok düşüktü [1 (0.8%) – 3 (2.5%)], [11 (8.9%) – 17 (14.0%)] (Şekil 3). Atriyal fibrilasyon nedeniyle KA uygulanan hastalarda en sık görülen komplikasyonlar kanama ve tromboembolik olaylardır.^[22,23] Ablasyonda VKA kullanımını standart uygulama olmuştur ancak AF hastalarında YOAK kullanımı da giderek artmaktadır.^[24] Pekçok doz zamanlama protokolünü kullanarak yapılan randomize olmayan çalışmalar bu tür hastalarda YOAK'ların kullanılabilirliğini göstermiştir.^[17,24,25] Yapılan prospektif bir AF ablasyon kayıt çalışmasının retrospektif bir kohort araştırmasında tüm YOAK'larla bu çalışmadaki gibi hedef ACT aralığına ulaşabilmek için gereken heparin dozu hafifçe daha yüksek saptanmıştır.^[26]

Yine KA uygulanan AF hastalarında kesintisiz (işlem sabahı alınan) rivaroksabanın VKA (varfarin) ile kıyaslandığı ve asemptomatik serebral emboli (ASE) ve antikoagülasyon parametreleri açısından güvenilirlik ve etkililiğinin değerlendirildiği prospektif bir çalışmada her iki grup arasında ASE oranları benzer bulunmuş, antikoagülasyonda ise ACT düzeyleri yeterli bulunmuştur.^[27]

VENTURE-AF ile randomize uluslararası çok merkezli araştırma tasarımı; bir YOAK için ilk kez başlatılmıştır, kateter ablasyonu uygulanan non valvüler AF'li hastalarda yeni bir OAK ile ilgili ve tamamlanmış olan tek prospektif çalışmadır. Bu çalışmanın mekanistik temeli bilinmemekle birlikte, elde edilen kanıtlar (olay görülme sıklığının düşük olması) klinisyenin ablasyon ortamında ACT düzeylerini başarıyla ve pratik olarak yönetebilme yeteneğini doğrulamaktadır.

Bu çalışmada bazı sınırlamalar vardır; VENTURE-AF'nin keşif boyutunda küçük çapta olması, standart hesaplamaları temel alan büyük, tam güç bir çalışmanın yapılmasının mümkün olmadığını göstermektedir. Açık etiketli tasarım, tedavi dağılımıyla ilgili önyargıya neden olabilir. Bu sınırlamalara rağmen, elde edilen bazı bulgular, VENTURE-AF sonuçlarının gücünü doğrulamaktadır. Birincisi; bu çalışmada randomize, çok mer-

kezli bir uluslararası çalışma tasarımı kullanılmıştır. İkincisi, olayların körleme değerlendirmesi, potansiyel raporlama yanlılığını azaltmıştır. Üçüncüsü, örneklem büyüklüğü, bu konuda yapılan en büyük çalışmalara büyüklük bakımından benzerdir. Ek olarak sonuç verilerinin ayrıntılı yorumlanması konuya daha netlik kazandırmaktadır. Son olarak kanama oranının genel olarak üç farklı kriter sistemine uyması çalışma bulgularının tutarlılığını desteklemektedir. VENTURE AF karşılanmayan bir tıbbi ihtiyaç alanı için bilgiler sağlayan önemli bir klinik çalışmadır. VENTURE AF, ROCKET AF çalışmasının KV ve ablasyon uygulanan non valvüler AF'li hastalarda tromboembolik olayların önlenmesi için günde bir kez uygulanan rivaroksaban ile dozu ayarlanmış varfarinin benzer etkililiğini ve güvenlik profilini gösteren retrospektif alt analizini tamamlamaktadır. Kesintisiz rivaroksaban, ablasyon uygulanan non valvüler AF'li hastalarda kesintisiz VKA ile benzer etkililik ve güvenlik göstermiştir. Bulgular söz konusu şartlarda rivaroksaban ile gerçek yaşam koşullarında elde edilen verilerle uyumludur.

Özetle; nonvalvüler AF nedeniyle KA uygulanan hastalara kesintisiz rivaroksaban kullanımını mümkündür ve olay sıklığı düşük ve kesintisiz doz ayarlamalı VKA ile benzerdir.

İlgi çakışması (conflict of interest): Yazar çeşitli platformlarda Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.'ne profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

Kaynaklar

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1–76. [CrossRef]
2. Hernández-Madrid A, Svendsen JH, Lip GY, Van Gelder IC, Dobreaanu D, Blomstrom-Lundqvist C; Scientific Initiatives

- Committee, European Heart Rhythm Association (EHRA). Cardioversion for atrial fibrillation in current European practice: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2013;15:915–8. [\[CrossRef\]](#)
3. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, et al; ACE (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin) Study Group. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004;109:997–1003. [\[CrossRef\]](#)
 4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962. [\[CrossRef\]](#)
 5. Hinojar R, Jiménez-Natcher JJ, Fernández-Golfín C, Zamorano JL. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:134–45. [\[CrossRef\]](#)
 6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51. [\[CrossRef\]](#)
 7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
 8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92. [\[CrossRef\]](#)
 9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104. [\[CrossRef\]](#)
 10. Papp J, Zima E, Bover R, Karaliute R, Rossi A, Szymanski C, et al. Changes in oral anticoagulation for elective cardioversion: results from a European cardioversion registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:147–50. [\[CrossRef\]](#)
 11. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1998–2006. [\[CrossRef\]](#)
 12. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;8:202–4.
 13. Silverman DI, Manning WJ. Role of echocardiography in patients undergoing elective cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:479–86. [\[CrossRef\]](#)
 14. 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. [\[CrossRef\]](#)
 15. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1082–7.
 16. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. [\[CrossRef\]](#)
 17. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014;129:2638–44. [\[CrossRef\]](#)
 18. Chen J, Todd DM, Hocini M, Larsen TB, Bongiorni MG, Blomström-Lundqvist C; Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Current periprocedural management of ablation for atrial fibrillation in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2014;16:378–81. [\[CrossRef\]](#)
 19. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736–47. [\[CrossRef\]](#)
 20. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692–4. [\[CrossRef\]](#)
 21. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, et al; Rivaroxaban Anti-Factor Xa Chromogenic Assay Field Trial Laboratories. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost* 2012;107:379–87. [\[CrossRef\]](#)
 22. Pothineni NV, Deshmukh A, Pant S, Patel NJ, Badheka A, Chotiani A, et al. Complication rates of atrial fibrillation ablations: comparison of safety outcomes from real world to contemporary randomized control trials. *Int J Cardiol* 2014;175:372–3.
 23. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1082–8. [\[CrossRef\]](#)
 24. Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A, Karmacharya P, Pradhan R, Mainali NR, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;114:577–82. [\[CrossRef\]](#)
 25. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. Periprocedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. *Europace* 2014;16:1443–9. [\[CrossRef\]](#)
 26. Armbruster HL, Lindsley JP, Moranville MP, Habibi M, Khurram IM, Spragg DD, et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2015;49:278–84. [\[CrossRef\]](#)
 27. Tao S, Otomo K, Ono Y, Osaka Y, Hirao T, Koura K, et al. Efficacy and safety of uninterrupted rivaroxaban taken preoperatively for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation compared to uninterrupted warfarin. *J Interv Card Electrophysiol* 2017;48:167–75. [\[CrossRef\]](#)