.

AKUT KORONER SENDROM YA DA PERKÜTEN KORONER GİRİŞİM SONRASI ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA ANTİTROMBOTİK TEDAVİ

Dr. Gül İlayda Berk

Yorumlayan: Dr. Gül İlayda Berk

Makale: Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndromes or Percutaneous Intervention

Link: Harskamp RE, Fanaroff AC, Lopes RD, Wojdyla DM, Goodman SG, Thomas LE, Aronson R, Windecker S, Mehran R, Granger CB, Alexander JH. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndromes or Percutaneous Intervention. J Am Coll Cardiol. 2022 Feb 8;79(5):417-427. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.035.

AKUT KORONER SENDROM YA DA PERKÜTEN KORONER GİRİŞİM SONRASI ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA ANTİTROMBOTİK TEDAVİ

GİRİŞ

Atriyal Fibrilasyon (AF) yaygın bir aritmidir. AF hastalarının %20-30'unda eşlik eden koroner arter hastalığı bulunmaktadır. AF ve koroner arter hastalığı kombinasyonunda akut koroner sendrom (AKS) ya da perkütan koroner girişim (PKG) uygulandığında tedavide etkinlik ve kanama riski dengelendirilmelidir. Bu hasta grubu hem oral antikoagülan hem de ikili antiplatelet tedavi almak zorunda kalmaktadır ki bu çok yüksek bir kanama riskidir. Son yapılan çalışmalar bir P2Y12 inhibitörü ve bir oral antikoagülan ile hem iskemik olayların önlenebileceğini hem de kanama riskinin azaltılabileceğini gösterdi.

AF hastalarında tedavi kararını verirken en sık kullanılan kanama riski skoru HAS-BLED, inme riski skoru ise CHA2DS2-VASc skorudur. Yine de bu skorlar ikili antiplatelet tedavi kararını vermekte yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden AUGUSTUS çalışmasının etkinlik ve güvenlik açısından çalışma sonrası analizini yaptık.

METOD

AUGUSTUS çalışması çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmadır. Apiksaban ve vitamin K antagonisti (VKA) ile aspirin ve plaseboyu kıyaslamaktadır. AKS nedenli hastanede yatan hastalar ya da minimum 6 aydır P_2Y_{12} inhibitörü kullanan planlanmış PKG uygulanan hastalar alınmıştır.

Randomizasyonda kanama riski için HAS-BLED skoru kullanılmıştır. Skor 0 ile 9 arasındadır ve arttıkça kanama riski artar. Benzer şekilde inme riskini belirlemede CHA_2DS_2-VASc skoru kullanılmıştır. 0 ile 9 arasında değişmektedir ve hastaların inme riskini göstermektedir. İki skorlama sisteminde de ≤ 2 düşük risk ≥ 3 yüksek risk olarak kabul edilmektedir.

Apiksaban alan hastalara ilaç 5 mg günde 2 kez verildi. Eğer yaş ≥80 , kilo ≤ 60 ya da serum kreatinin ≥ 1,5 mg/dL kriterlerinde 2 ve fazlası varsa 2,5 mg apiksaban günde 2 kere verildi. VKA alan hastaların INR değeri 2-3 arası tutuldu. Aspirin günde tek doz 81 mg verildi. Placebo alanlara da ilaç günde 1 verildi. Tedavi süresi tüm kollarda 6 ay olarak belirlendi.

Güvenlik sonlanım noktası majör kanama ya da klinik anlamlı majör olmayan kanama olarak belirlenmiştir. Bu kanamaların kriterleri İnternational Society on Thrombosis and Haemostasis (Uluslararası kanama ve tromboz komitesi) (ISTH) ' a göre kabul edilmiştir.

Etkinlik sonlanım noktası olarak ölümle ya da iskemik olayla sonuçlanan inme, miyokardiyal enfarktüs, stent trombozu, acil revaskülarizasyon ihtiyacı, ölüm ya da hastaneye yatış kabul edilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastalar yüksek (HAS-BLED ≥ 3) ve düşük (HAS-BLED ≤ 2) kanama riski ve ; yüksek (CHA_2DS_2-VASc ≥ 3) ve düşük (CHA_2DS_2-VASc ≤ 2) iskemik risk olarak ayrılmıştır. Devamlı değişkenler Wilcoxon testi kullanılarak kıyaslandı. Kategorisel değişkenlerde ki-kare testi kullanıldı. Cox analizi etkinlik ve güvenlik sonlanım noktalarında tedavi etkinliğini göstermek için kullanıldı.

SONUÇLAR

BAZAL ÖZELLİKLER VE KANAMA VE İSKEMİ RİSKİNE GÖRE HASTA YÖNETİMİ

AUGUSTUS çalışmasında 4614 hasta rol aldı. Analize 4386 hasta katıldı. 228 hasta data kaybı nedenli dışlandı. Ortalama hasta yaşı 71' di. Hastaların %70.6 'sı erkek cinsiyetti. Ortalama HAS-BLED skoru 3 , CHA_2DS_2-VASc skoru 4 ' dü. Tedavi grupları arasında risk skorları dengeli dağılım gösterdi. Ortala takip süresi 181 gündü. Ortalama antiplatelet ve antikoagülan tedavi alım süresi 178 gündü.

4386 hastanın 1455' inde HAS-BLED skoru ≤ 2 idi ve düşük kanama riskine sahipti. 2931 hastanın HAS-BLED skoru ≥ 3 idi yüksek kanama riskine sahipti. 803 hastanın CHA2DS2-VASc skoru ≤ 2 ve düşük inme riskine sahipti. 3583 hastanın ise CHA2DS2-VASc skoru ≥3 ve yüksek inme riskine sahipti. Yüksek kanama riskine sahip hastaların genellikle inme riski de yüksekti.

KANAMA RİSK SKORLARINA GÖRE KANAMA VERİLERİ

Kanama riski düşük olan 1455 hastanın 159 (% 10.9) tanesi ISTH (Uluslararası Kanama ve Tromboz Komitesi) majör ya da CRNM (Klinikle İlişkili Nonmajor Kanama) geçirdi. 43 tanesi (%3.0) ise majör kanama geçirdi. Kanama riski yüksek olan 2931 hastanın ise 379 (%12.9) 'u ISTH majör ya da CRNM geçirdi. 122 tanesi (%4.2) majör kanama geçirdi.

HAS-BLED skorundan bağımsız olarak apiksabana randomize edilen hastalar VKA alan hastalara göre daha düşük majör ya da CRNM kanama oranına sahiptiler. ISTH majör kanama açısından sonuçlar benzerdi. HAS-BLED skorundan bağımsız olarak aspirin alan hastalarda majör ve CRNM kanama oranları plasebo grubuna göre daha fazlaydı.

İNME RİSKİ VERİLERİ

Düşük inme riskine sahip 803 hastanın hiçbirinde inme görülmedi. 25 hastada (%3.1) iskemik olay ya da ölüm izlendi. 3583 yüksek inme riskine sahip hastanın 38 (%1.1) inde inme izlendi. 258 (%7.2) hastada ölüm ya da iskemik bir hadise izlendi.

CHA_2DS_2-VASc skoru ≤ 2 olan hastalarda inme görülmedi. Diğer sonuçlar bakımından; ölüm ve iskemik olaylar ile ölüm ve hastaneye yatış bakımından apiksaban ve VKA ile aspirin ve plasebo kıyaslanınca da fark görülmemiştir.

Apiksaban ve VKA ile aspirin ve plasebo tedavisi etkileri kıyaslanmasında CHA2DS2-VASc skor puanları anlamlı bulunmuştur. Fakat CHA_2DS_2-VASc skoru devamlı değişken olarak kabul edildiğinde skor değerleri ile tedavinin iskemik olaylar üzerine etkisi anlamlı bulunamamıştır.

TARTIŞMA

AUGUSTUS randomize çalışmasının bu sekonder analizinde apiksaban ve VKA alan grupta aspirin ve plasebo alan gruba göre kanama komplikasyonları hastaların bazal kanama ve inme risklerinden bağımsız olarak daha az görülmüştür. Aynı zamanda ölüm ve hastaneye yatış da bu grupta daha az izlenmiştir. Apiksaban ve VKA alan grup ve aspirin ve plasebo alan grup arasında bazal kanama ve iskemi risklerinden bağımsız olarak iskemik olaylarda bir fark bulunamamıştır.

Çift kör plasebo kontrollü bir çalışma olan AUGUSTUS' un bu sonuçlarının güçlü olduğuna inanıyoruz. Sonuç olarak bu bulgular AF olan hastalarda PKG ya da AKS sonrasında ilk 6 ay apiksaban ve bir P_2Y_{12} nün aspirin verilmeden kullanılmasını önermektedir.

ANTİTROMBOTİK TEDAVİ REJİMLERİ İLE İLGİLİ ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Son günlere kadar kılavuzlar AF olan ve AKS ya da PKG geçiren hastalarda VKA ve ikili antiplatelet tedavi (DAPT) öneriyordu. Üçlü tedavinin mantığında AF ilişkili inmeyi önlemede oral antikoagülanlar antiplateletlerden daha üstündür. Fakat DAPT stent trombozu ve tekrarlayan miyokardiyal enfarktüsü (MI) önlemede daha iyidir. Ancak üçlü tedavide yıllık kanama oranlarının %10 olması yeni tedavi kombinasyonlarının klinik çalışmalarda denenmesine yol açmıştır.

Genel görüş üçlü tedavinin yüksek kanama riskine sebep olup iskemik olaylarda da alternatif tedavi rejimlerine göre bir fayda sağlamadığı yönündedir. Son zamanlarda yapılan metaanalizler AF olan ve AKS ya da PKG uygulanan hastalarda 4 farklı antitrombotik rejim kombinasyonunu kıyasladı. Direk oral antikoagülan (DOAC) ve bir P_2Y_{12} inhibitörü kombinasyonu bu hasta grubunda kanama ve iskemi riskini en iyi dengeleyen kombinasyon olarak bulunmuştur. Uzun stent segmenti olan ya da bifurkasyon lezyonlarına stentleme yapılan hasta grubu yüksek stent trombozu riski olan subgruptur. Bu grupta uzamış üçlü tedavi düşünülmelidir. Genele bakıldığında kritik tedavi süresi 30 gün olarak görülmüştür. Bu sürenin üzerinde aspirinin tedavide ekli olması iskemik olayları engellememekte aksine kanamayı arttırmaktadır.

Güncel kılavuzlar CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED skorlarının risk belirlemede kullanılmasını önermektedir. Bu çalışmada kanama olaylarının %70 ' inin HAS-BLED skoru ≥3 olan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir.

Bütün inme olayları da CHA_2DS_2-VASc skoru ≥3 olan hastalarda görülmüştür. Bu skorlar klinik pratikte daha yoğun ya da daha az antitrombotik tedavi uygulanacak hastaları seçmede kullanılmalıdır.

Fakat bu çalışmada hastaların bazal skorları apiksaban ve VKA ile aspirin ve plasebo tedavilerinin kanama ve iskemik olaya yol açıp açmaması üzerinde etkili olmamıştır. Önerimiz bu skorların hastaların ne kadar süre üçlü ne kadar süre ikili tedavi alacağına karar verilmesinde yardımcı olması fakat kesin kararı verdirmemesidir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

AUGUSTUS çalışmasında hastalar AKS ya da PKG sonrası ortalama 6, maksimum 14 gün içinde randomize edilmiştir. Bu nedenle bu çalışmanın bulguları AKS ya da PKG sonrası çok erken evredeki hastalara genellenemez. Konsensus ve kılavuzlar AKS ve PKG sonrası ilk 7 günde üçlü antitrombotik tedavi önermektedir. Bu durum AUGUSTUS çalışması dizaynı ile tutarlıdır.

ÖZET

Apiksaban içeren antitrombotik rejim HAS-BLED ve CHA_2DS_2-VASc skorlarından bağımsız olarak VKA ya da aspirinle kıyaslanınca daha az kanama ve hastaneye yatış ile ilişkilidir. Bu bulgular apiksaban (ve diğer DOAC ilaçlar) ve bir P_2Y_{12} inhibitörünün aspirin verilmeden AF si olan ve AKS ya da PKG geçirmiş hastalarda bazal kanama ve inme riskinden bağımsız olarak kullanılmasını önermektedir.