

Klinik Araştırma

Non Valvüler Atriyal Fibrilasyonda Kullanılan Yeni Nesil Oral Non K Vitamini Antagonistlerinin Uzun Dönem Klinik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Uzm. Dr. Sidar Şiyar AYDIN*, Doç. Dr. Yavuzer KOZA**, Prof. Dr. Muhammed Hakan TAŞ**,
Uzm. Dr. İbrahim SARAÇ***, Uzm.Dr. Selim AYDEMİR****, Prof. Dr. Ednan BAYRAM**

Öz

Amaç: Bu çalışmada non valvüler atriyal fibrilasyonda kullanılan yeni nesil oral antikoagülanların uzun dönem klinik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Geriye dönük olarak tasarlanan bu çalışma, kliniğimizde 2015-2018 yılları arasında non valvüler atriyal fibrilasyon tanısıyla yeni nesil oral antikoagülan başlanan hastaları kapsamaktadır. Hastalara ait verilere otomasyon sistemi, hasta dosyaları ve poliklinik kayıtlarından ulaşıldı. Mekanik protez kapağı, orta-ileri mitral kapak darlığı, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, intrakardiyak trombüsü, evre dört-beş kronik renal hasarı ve malignitesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar iskemik/hemorajik serebrovasküler olay, pulmoner/sistemik tromboembolik olay, gastrointestinal kanama ve iskemik kardiyak olay açısından taranarak mortalite oranları belirlendi. Kullanılan antikoagülan ajanlar etkinlik, güvenilirlik ve klinik sonuçları açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Verilerin analizi SPSS 20.0 Pocket Programı ile yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 72,42±8,80 yıl idi. Hastaların %27'si (202 hasta) apixaban 5 mg, %6,7'si (50 hasta) apixaban 2.5 mg, %7,9'u (59 hasta) dabigatran 150 mg, %8,1'i (61 hasta) dabigatran 110 mg, %33'ü (247 hasta) rivaroksaban 20 mg, %17,4'ü (130 hasta) rivaroksaban 15 mg kullanıyordu. Hastaların %80,3'ünde CHA2DS2VASc skoru≥3 idi. Hastaların %44,5'inde (333 hasta) HAS-BLED skoru 2 iken, %16,1'inde (121 hasta) ≥3 idi. Üç ilaç grubunun optimal ve düşük dozları arasında, benzer CHA2DS2VASc ve HASBLED skorları olan hasta grupları karşılaştırıldığında tromboemboli ve kanama komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Mortalite oranları birbirlerine benzer olarak gözlemlendi.

Sonuç: Yeni nesil oral antikoagülanların düşük ve optimal dozlarının karşılaştırılmasında her üç ajan arasında klinik sonuç ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Her üç ajanın da optimal ve düşük dozları etkinlik ve güvenlik bakımından birbirlerine benzerdi.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon, CHA2DS2VASc, HASBLED, Yeni nesil oral antikoagülan

Comparison of Long-Term Clinical Outcomes of New Generation Oral Non-Vitamin K Antagonists in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation

Abstract

Objective: The aim of this study was to compare the long time outcomes of new-generation oral anticoagulants used in nonvalvular atrial fibrillation.

Material and Method: This retrospective study included patients with nonvalvular atrial fibrillation who were treated with new-generation oral anticoagulant agents in our clinic between 2015 and 2018. Patients' informations was obtained from the patient files, otomation system and outpatient clinic records. Patients were screened from the point of ischemic/hemoragic cerebrovascular events, pulmonary or systemic thromboembolic events, gastrointestinal bleeding and ischemic heart failure and mortality rates were determined. New generation anticoagulant agents were compared for efficiency, safety and clinical outcomes.

Results: The mean age of patients were 72,4±8,8 years. 27% of patients (202 patients) were on apixaban 5 mg, 6.7% of (50 patients) were on apixaban 2.5 mg, 7.9% of (59 patients) were on dabigatran 150 mg, 8.1% of (61 patients) were on dabigatran 110 mg, 33% of (247 patients) were on rivaroxaban 20 mg treatment, respectively. The CHA2DS2VASc score was ≥3 in 80.3% of patients. The HASBLED score was 2 in 44.5% of patients (333 patients) and was ≥3 in 16.1% of patients (121 patients). When the use of optimal and low doses of all three drug groups in patients with similar HASBLED and CHADVASC scores was compared, no statistically significant difference was found in thromboembolism and bleeding complications. The mortality rates were also similar.

Conclusions: No significant difference in clinical outcomes and mortality was found between the low and optimal doses of new-generation oral anticoagulant agents. The optimal and low doses of all three agents were similar in terms of efficiency and safety.



Keywords: Atrial fibrillation, CHA2DS2VASc, HASBLED, New generation oral anticoagulant agents

* Dr. Yaşar Eryılmaz Devlet Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği, Doğubayazıt, ** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum. *** Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Erzurum. **** Mareşal Çakmak Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Erzurum

Yazışma Adresi: Sidar Şiyar Aydın, Dr. Yaşar Eryılmaz Doğubayazıt Devlet Hastanesi Ağrı Yolu Caddesi 7. km Doğubayazıt, Ağrı
e-posta: s.siyaraydin@gmail.com

Geliş Tarihi: 02.06.2021, Revize Tarihi: 16.06.2021, Kabul Tarihi: 05.08.2021

ORCID No: SŞA: 0000-0002-8204-1505, YK: 0000-0002-2824-2701, MHT: 0000-0003-0009-4396, İS: 0000-0002-1574-2053, SA: 0000-0001-6654-2521, EB: 0000-0002-6700-8301

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • http://www.mnkardiyoloji.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Aydın SŞ. Koza Y. Taş MH. Saraç İ. Aydemir S. Bayram E. Non Valvüler Atriyal Fibrilasyonda Kullanılan Yeni Nesil Oral Non K Vitamini Antagonistlerinin Uzun Dönem Klinik Sonuçlarının Karşılaştırılması. MN Kardiyoloji. 2021;28(4):234-240
	Copyright©:2021 Aydın ve Ark. Bu eser, Creative Commons 4.0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF) genel popülasyonda %1-2 oranında görülen ve en sık izlenen kardiyak aritmidir. Akut inme hastalarında sistemik elektrokardiyogram (EKG) takibiyle %5 oranında AF tanımlanır. AF prevalansı 40-50 yaşlarında %0,5'in altında iken, 80'li yaşlara doğru %5-15 olup, yaşla birlikte artmaktadır. Erkekler kadınlara oranla daha fazla etkilenmektedir. AF gelişme riski 40 yaşına ulaşmış olanlarda yaklaşık %25'tir. AF ölüm, inme ve diğer tromboembolik olayların artışı, kalp yetersizliği, hastaneye yatışlar, yaşam kalitesinin bozulması, egzersiz kapasitesinde azalma ve sol ventrikül (SV) işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir.¹⁻³

Güncel kılavuzlar ışığında, AF hastalarının tedavisi; a) antikoagülan tedaviye, b) hız veya ritim kontrolüne ve c) kardiyovasküler ve eşlik eden hastalıkların tedavisine dayanmaktadır. AF'de artmış inme riski ile ilgili olabilecek demografik, klinik ve ekokardiyografik parametreleri içeren çeşitli risk skorlamaları tanımlanmıştır.^{4,5} AF tedavi algoritmasında, başta inme olmak üzere gelişebilecek tromboembolik olayları öngörmede CHA₂DS₂-VASc skorunun kullanılması önerilmektedir.⁶ CHA₂DS₂-VASc skoru 1 olan erkek, 2 ve üzeri olan kadın için oral antikoagülan (OAK) tedavi önerilir.

Orta-ciddi mitral darlık ve mekanik protez kapağı olan hastalara oral antikoagülan olarak varfarin verilmektedir. Bunların dışındaki AF hastalarının tedavisinde yeni oral antikoagülanlar (YOAK) olan dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban, varfarine tercih edilmektedir.⁵ YOAK'ları birbirleriyle karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada YOAK'ların AF hastalarında uzun dönem etkinlik ve güvenlik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız 2015 ve 2018 yılları arasında, merkezi-mizde apiksaban, dabigatran ve rivaroksaban tedavisi başlanan AF hastalarının dahil edildiği geriye dönük bir çalışmadır.

Hasta seçimi: Bu çalışmada 2579 AF tanısı girilen hasta verisi e-nabız, hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları üzerinden geriye dönük olarak taranmıştır. Malignitesi, DEF-KY'si, evre dört ve beş kronik böbrek hasarı olanlar ile AF'si olup; varfarin kullanması gereken hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Dahil etme kriterlerine uygun, YOAK kullanan 749 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Ekokardiyografik değerlendirme: Transtorasik ekokardiyografik inceleme (TTE), Amerikan Ekokardiyografi Derneği (ASE) önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonunda Vivid Q (GE Healthcare Horten, Norveç) cihazı ile yapıldı.⁷

İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS 20 (SPSS® for Windows v. 20.0, Chicago, Illinois, USA) istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına örneklem büyüklüğü <50 olduğu durumda Shapiro Wilk-W testi ile örneklem büyüklüğü ≥50 olduğu durumda Kolmogorov-Simirnov testi ile bakıldı. İki den fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis One-way ANOVA

(k samples) testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare Yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher'ın kesin testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Grupların sağkalım üzerine etkileri Survival analizi kullanılarak yapıldı. Hastaların sağkalım analizleri Kaplan Meier yöntemi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı $72,42 \pm 8,80$ idi. Hastaların %29,5'ini (221 hasta) 75 yaş üzeri hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %58,3'ü (437 hasta) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %84,5'inde (633 hasta) persistan/permanent AF mevcuttu. Hastaların %17,9'unda

(134 hasta) kalp yetersizliği, %69,7'sinde (522 hasta) hipertansiyon, %29,5'inde (221 hasta) diabetes mellitus (DM), %15,4'ünde (115 hasta) geçirilmiş geçici iskemik atak (GİA)/strok, %42,7'sinde (320 hasta) koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttu. Hastaların %3,9'u (29 hasta) YOAK ile birlikte asetilsalisilik asit (ASA), %5,1'i (38 hasta) YOAK ile birlikte klopidogrel kullanmaktaydı.

Hastaların ortalama ejeksiyon fraksiyonu $53,48 \pm 4,87$, ortalama sol atriyum çapı $42,18 \pm 5,85$ mm, ortalama sistolik pulmoner arter basıncı $47,00 \pm 15,31$ mmHg olarak izlendi.

Düşük ve optimal doz YOAK kullanan hastaların bazal karakteristikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Düşük doz ve optimal doz YOAK kullanan hastalar tromboembolik sonlanımlar açısından CHA2DS2-VASc skoruna göre istatistiksel anlamlılık olmayıp, sonuçlar tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Düşük ve optimal doz yeni oral antikoagülanlar kullanan hastaların bazal karakteristik özellikleri

Genel Özellikler	Apiksaban 2,5 mg n: 50/ ortalama \pm standart sapma	Dabigatran 110 mg n:61/ortalama \pm standart sapma	Rivaroksaban 15 mg n:130/ ortalama \pm standart sapma	p	Apiksaban 5 mg n:202/ortalama \pm standart sapma	Dabigatran 150 mg n:59/ ortalama \pm standart sapma	Rivaroksaban 20 mg n:247/ortalama \pm standart sapma	p
CHA2DS2-VASc	4,20 \pm 1,69	3,75 \pm 1,25	4,18 \pm 1,53	0,231	3,48 \pm 1,45	3,66 \pm 1,55	3,64 \pm 1,53	0,447
HASBLED	2,00 \pm 0,83	1,77 \pm 0,82	1,92 \pm 0,90	0,363	1,58 \pm 0,89	1,71 \pm 0,72	1,66 \pm 0,87	0,349
Yaş (yıl)	77,82 \pm 7,92	73,75 \pm 7,65	75,66 \pm 8,14	0,010	70,84 \pm 9,34	71,58 \pm 7,12	70,77 \pm 8,57	0,938
Klinik sonlanım takip süresi (ay)	25,16 \pm 14,66	35,80 \pm 19,26	31,68 \pm 18,68	0,014	30,74 \pm 14,13	40,80 \pm 20,60	34,33 \pm 16,82	0,001
Ölüm sonlanım takip süresi (ay)	26,52 \pm 14,68	37,33 \pm 19,13	33,27 \pm 18,48	0,011	31,90 \pm 13,78	42,66 \pm 20,09	35,43 \pm 17,07	0,001
Erkek/Kadın, n (%)	24 (%48)/ 26 (%52)	22 (%36,1)/ 39 (%63,9)	57 (%43,8)/73 (%56,2)	0,419	82 (%40,6)/ 120(%59,4)	23 (%39)/ 36 (%61)	104 (%42,1)/ 143 (%57,9)	0,890
Persistan/Permanent AF, n(%)	48 (%96)	52 (%85,2)	111 (%85,4)	0,127	172 (%85,1)	51 (%86,4)	199 (%80,6)	0,333
Birliktedir ASA kullanımı, n(%)	5 (%10)	3 (%4,9)	5 (%3,8)	0,283	3 (%1,5)	1 (%1,7)	12 (%4,9)	0,099
Birlikte klopidogrel, n(%)	6 (%12)	3 (%4,9)	20 (%15,4)	0,117	2 (%1)	0 (%0)	7 (%2,8)	0,117
GFR (mL/min/1,73 m ²)	65,59 \pm 28,00	85,51 \pm 26,90	77,49 \pm 24,06	0,00	82,10 \pm 28,77	85,15 \pm 26,12	86,55 \pm 27,39	0,109
Kalp yetersizliği, n(%)	10 (%20)	12 (%19,7)	35 (%26,9)	0,433	25 (%12,4)	11 (%18,6)	41 (%16,6)	0,433
Hipertansiyon, n(%)	31 (%62)	42 (%68,9)	87 (%66,9)	0,736	130 (%64,4)	46 (%78)	186 (%75,3)	0,019
DM, n(%)	16 (%32)	12 (%19,7)	37 (%28,5)	0,295	55 (%27,2)	20 (%33,9)	81 (%32,8)	0,380
Koroner arter hastalığı, n(%)	20 (%40)	29 (%47,5)	61 (%46,9)	0,665	75 (%37,1)	26 (%44,1)	109 (%44,1)	0,294

CHA2DS2-VASc: Atriyal fibrilasyon emboli risk skoru, HASBLED: Atriyal fibrilasyon kanama risk skoru, AF: Atriyal fibrilasyon, ASA: Asetilsalisilik asit, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, DM: Diabetes mellitus

Tablo 2: İskemik-embolik sonlanım açısından yüksek ve düşük doz yeni oral antikoagülanların karşılaştırılması

Genel özellik	CHA2DS2-VASc	Düşük doz YOAK				Optimal doz YOAK			
		Apiksaban 2,5 mg, n=50	Dabigatran 110 mg, n=61	Rivaroksaban 15 mg, n=130	p	Apiksaban 5 mg,n=202	Dabigatran 150 mg, n=59	Rivaroksaban 20 mg, n=247	p
CHA2DS2-VASc, n(%)	0-1 2 ≥3	3 (%6) 3 (%6)	3 (%4,9) 6 (%9,8) 52 (%85,2)	4 (%3,1) 10 (%7,7) 116 (%89,2)	0,787	15 (%7,4) 37 (%18,3) 150(%74,3)	6 (%10,2) 3 (%5,1) 50 (%84,7)	16 (%6,5) 42 (%17) 189 (%76,5)	0,099
İskemik SVO/GİA, n(%)	0-1 2 ≥3	44 (%88) 0 0	0 0 6 (%11,5)	0 (%0) 1 (%10) 10 (%8,6)	NA 1,000 0,789	1 (%6,7) 0 4 (%6)	0 0 6 (%12)	0 1 (%2,4) 13 (%6,9)	1 1 0,128
Miyokard enfarktüsü,n(%)	0-1 2 ≥3	5 (%11,4) 0 0	1 (%33) 0 0	0 0 3 (%3)	0,600 NA 0,421	0 0 4 (%3)	0 0 1 (%2)	1 (%6) 0 5 (%3)	1 NA 1
Periferik emboli, n(%)	0-1 2 ≥3	0 0 0	0 0 0	0 0 2 (%1,7)	NA NA 0,434	0 0 0	0 0 0	0 0 1 (%0,5)	NA NA 1
Pulmoner emboli, n(%)	0-1 2 ≥3	0 0 0	0 0 0	0 1 (%10) 4 (%3,4)	NA 1 0,185	0 1 (%2,7) 1 (%0,7)	0 0 0	0 0 0	NA 1 1

YOAK: Yeni oral antikoagülan, CHA2DS2-VASc: Atriyal fibrilasyon emboli risk skoru, SVO: Serebrovasküler olay, GİA: Geçici iskemik atak, NA: Uygulanamaz

Düşük doz ve optimal doz YOAK kullanan hastalar kanama komplikasyonları açısından HAS-BLED skoruna göre istatistiksel anlamlılık izlenmeyip, sonuçlar tablo 3' te gösterilmiştir.

Tüm nedenlere bağlı ölüm oranları karşılaştırıldığında, düşük doz YOAK kullananlarda; apiksabanda %44 (22 hasta), dabigatrande %26,2 (16 hasta), rivaroksabanda %31,5 (41 hasta) mortalite izlendi ($p=0,126$). Optimal doz YOAK'larda ise; apiksabanda %14,4 (29

hasta), dabigatrande %10,2 (6 hasta), rivaroksabanda %18,2 (45 hasta) mortalite izlendi ($p=0,245$).

Optimal dozlarda sonlanımlar kıyaslandığında; iskemik serebrovasküler olay (SVO)/GİA prevalansı apiksabanda %3,5 (7 hasta), dabigatrande %10,2 (6 hasta), rivaroksabanda ise %5,7 (14 hasta) idi ($p=0,123$). Miyokardiyal iskemi geçiren hasta oranı apiksabanda %2 (4 hasta), dabigatrande %1,7 (1 hasta), rivaroksabanda ise %2,4 (6 hasta) idi ($p=0,739$). İntrakraniyal kanama (İKK)

Tablo 3: Kanama sonlanımları açısından yüksek ve düşük doz yeni oral antikoagülanların HASBLED skoruna göre karşılaştırılması.

Genel özellik	HASBLED	Düşük doz YOAK				Optimal doz YOAK			
		Apiksaban 2,5 mg, n=50	Dabigatran 110 mg, n=61	Rivaroksaba n 15 mg, n=130	p	Apiksaban 5 mg, n=202	Dabigatran 150 mg, n=59	Rivaroksaban 20 mg, n=247	p
HASBLED,n (%)	0-1 2 ≥3	14 (%28) 22 (%44)	22 (%36,1) 29 (%47,5) 14 (%28)	43 (%33,1) 54 (%41,5) 33 (%13,4)	0,588	93 (%46) 83 (%41,1) 26 (%12,9)	18 (%30,5) 36 (%61) 5 (%8,5)	105 (%42,5) 109 (%44,1) 33 (%13,4)	0,107
GİS kanama, n (%)	0-1 2 ≥3	14 (%28) 0 2 (%9,1)	1(%4,5) 1 (%3,4) 0	0 (%0) 1(%1,9) 0	0,456 0,322 0,421	2 (%2,2) 3 (%3,6) 1 (%3,8)	0 0 0	2(%1,9) 4 (%3,7) 1 (%3)	1 0,762 1
Majör kanama, n (%)	0-1 2 ≥3	1 (%7,1) 0 0	1(%4,5) 0 0	0 0 1 (%3)	0,456 0,042 0,669	0 0 1 (%3,8)	1(%5,6) 0 0	2(%1,9) 2 (%1,8) 0	0,125 0,650 0,484
İntrakraniyal kanama, n(%)	0-1 2 ≥3	0 0 0	0 0 0	0 2(%3,7) 0	NA 0,713 NA	0 1(%1,2) 1 (%3,8)	0 0 0	0 2(%1) 1 (%3,0)	NA 1 1

YOAK: Yeni oral antikoagülan, HASBLED: Atriyal fibrilasyon kanama risk skoru, GİS: Gastrointestinal sistem, NA: Uygulanamaz

dabigatrande gözlenmezken, apiksabanda %1 (2 hasta), rivaroksabanda ise %1,2 (3 hasta) idi ($p=0,739$). Gastrointestinal (GİS) kanama oranları dabigatrande gözlenmezken, apiksabanda %3 (6 hasta), rivaroksabanda ise %2,8 (7 hasta) idi ($p=0,414$). Majör kanama oranları apiksabanda %0,5 (1 hasta), dabigatrande %1,7 (1 hasta), rivaroksabanda ise %1,6 (4 hasta) idi ($p=0,401$).

Düşük dozlarda sonlanımlar kıyaslandığında; iskemik serebrovasküler olay (SVO)/GİA prevalansı apiksabanda %10 (5 hasta), dabigatrande %9,8 (6 hasta), rivaroksabanda ise %8,5 (11 hasta) idi ($p=0,927$). Miyokardiyal iskemi geçiren hasta oranı apiksaban grubunda görülmezken, dabigatrande %1,6 (1 hasta), rivaroksabanda ise %2,3 (3 hasta) idi ($p=0,813$). İKK, rivaroksabanda sadece 2 hastada (% 1,5) görülürken, apiksaban ve dabigatran grubunda izlenmedi ($p=NS$). GİS kanaması oranı apiksabanda %6 (3 hasta), dabigatrande %3,3 (2 hasta), rivaroksabanda ise %0,8 (1 hasta) idi ($p=0,076$). Majör kanama (hemoglobün değerinde 2 g/dL düşüş olması/24 saat içinde 2 ünite eritrosit süspansiyon transfüzyonu) apiksabanda %6 (3 hasta), dabigatran %1,6 (1 hasta), rivaroksabanda ise %0,8 (1 hasta) idi ($p=0,058$).

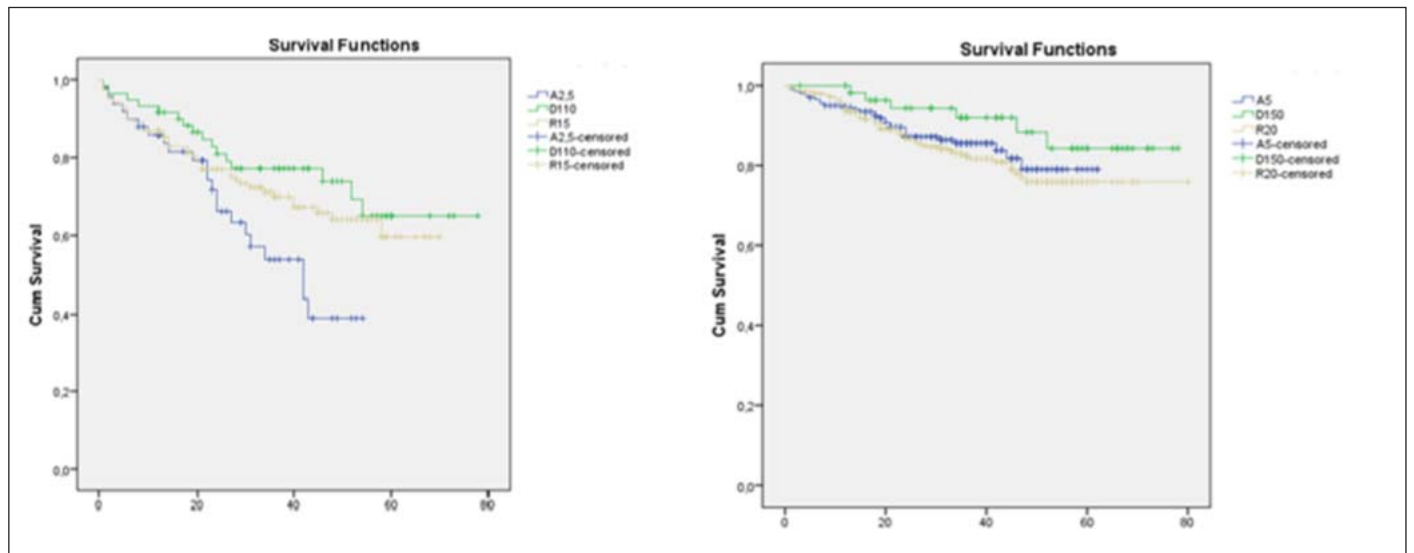
Düşük doz ve optimal doz YOAK kullanan hastaların sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmıştır. Gruplararası sağkalım karşılaştırması Log-Rank testi kullanılarak yapılmıştır. Düşük doz ve optimal doz YOAK kullanan hastaların Kaplan-Meier sağkalım analizi yöntemine göre oluşturulmuş sağkalım eğrileri şekil 1'de gösterilmiştir.

Tartışma

Çalışmamızda optimal ve düşük doz YOAK'ların karşılaştırmasında etkinlik ve güvenlik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Atriyal fibrilasyon sık görülen ritim bozukluğu olmasının yanı sıra artmış inme ve arteriyel tromboemboli riski nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur.⁸ Son yıllara kadar AF'li hastalarda inmeden korunmak için elimizde bulunan en önemli ajan varfarin iken, son yıllarda YOAK'lar klinik kullanıma girmiştir. Mevcut YOAK'ların etkinlik ve güvenlik çalışmaları varfarin ile kıyaslanarak yapılmıştır. Yapmış olduğumuz literatür taramalarında YOAK'ların birbiriyle direkt karşılaştırmalı çalışmalarının olmadığı tespit edilmiş olup, ağ meta-analizlerle indirekt karşılaştırmalar yapılabilmektedir.⁹

Derlemeler ve meta-analizler ışığında YOAK'ların birbirlerine karşı istatistiksel olarak üstünlüğü olmadığı görülmüştür.¹⁰ Ancak hastanın klinik özelliklerine göre YOAK tercihi değişkenlik gösterebilmektedir.¹¹ İskemik inme riski yüksek ve kanama riski düşük olan hastalarda, iskemik inmeyi azaltmada varfarine göre daha üstün olduğu için dabigatran 150 mg tercih edilebilir.¹⁰ Ancak çalışmamızda CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED skorundan bağımsız olarak yapılan istatistiksel analizlerde dabigatran 150 mg kullananlarda, iskemik SVO/GİA oranı istatistiksel anlamlı olmasa da daha fazla görülmüştür ($p=0,123$). Bu durumun literatürden farklı olmasının sebebi çalışmamızın tek merkezli ve hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir. Düşük doz YOAK karşılaştırmasında iskemik SVO/GİA, risk skorundan bağımsız olarak



Şekil 1: Düşük doz ve optimal doz yeni oral antikoagülan kullanan hastaların Kaplan-Meier sağkalım analizi

apiksaban 2,5 mg grubunda daha fazla iken istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,927$).

Literatüre göre kanama riski yüksek olan hastalarda (HAS-BLED ≥ 3) apiksaban 5 mg veya dabigatran 110 mg tercih edilebilir.¹⁰ Çalışmamızda kanama skorundan bağımsız olarak yapılan analizlerde majör kanama istatistiksel anlamlı olmasa bile literatürle benzer olarak dabigatran 150 mg ve rivaroksaban 20 mg grubunda daha fazla görülmüştür ($p=0,401$).¹² Düşük doz YOAK'ların genel analizinde apiksaban 2,5 mg grubunda majör kanama daha fazla görülmektedir ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,058$). Bu grupta majör kanamanın fazla olması, ortalama GFR'nin daha düşük ve 75 yaş üstü hastaların daha fazla olmasından kaynaklanmış olabilir.

ROCKET-AF çalışmasında rivaroksabanın, RELY çalışmasında dabigatranın GİS kanaması riskini artırdığı fakat ARISTOTLE çalışmasında apiksaban ile risk artışı olmadığı bilinmektedir.¹³⁻¹⁵ Yapılan bir meta-analiz ve derlemede mevcut bulguları destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir.^{16,17} Çalışmamızda optimal doz YOAK kullanan hastaların genel analizinde, GİS kanaması istatistiksel anlamlı olmamakla beraber apiksaban 5 mg ve rivaroksaban 20 mg gruplarında daha fazla görülürken, dabigatran 150 mg grubunda görülmemiştir ($p=0,414$). Bu sonuç dabigatran grubunda hasta sayısının az olması ve GİS malignitelerinin çalışma dışı bırakılması ile ilgili olabilir. Düşük doz YOAK kullanan hastalarda GİS kanaması istatistiksel anlamlı olmamakla beraber apiksaban 2,5 mg grubunda daha fazla görülmüştür ($p=0,076$).

Varfarin ve YOAK'ların karşılaştırıldığı gerçek yaşam verilerinde, İKK'nın, dabigatran ve apiksaban kollarında düşük, rivaroksaban kolunda ise benzer olduğu tespit edilmiştir.¹⁸ Çalışmamızda yapılan genel analizde istatistiksel anlamlı olmasa da rivaroksaban 20 mg grubunda İKK daha fazla görülmüştür ($p=0,789$). Düşük doz YOAK'larda İKK rivaroksaban 15 mg kullananlarda sadece 2 hastada görülürken diğer iki ilaç grubunda görülmemiştir. Bu bulgu literatür ile benzerdir.¹⁸

Yapılan bir meta-analizde, total mortalite açısından

apiksaban, dabigatran ve edoksabanın varfarine üstün, rivaroksabanın ise benzer olduğu saptanmıştır.⁹ Çalışmamızda optimal doz YOAK'larda total mortalite rivaroksaban 20 mg grubunda en fazla olup, istatistiksel olarak anlamlı olmayıp literatür ile benzerdir ($p=0,245$). Düşük doz YOAK grubunda istatistiksel anlamlı olmamakla beraber apiksaban 2,5 mg kullanan hastalarda mortalite daha fazladır ($p=0,126$).

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın ana kısıtlılığı tek merkezli ve geriye dönük olmasıdır. Hasta sayısının göreceli az olması, hasta özelliklerinin ve takip sürelerinin farklılıklar göstermesi çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Her ne kadar risk skorları ve dışlanma kriterleri ile hasta grupları arasında benzer klinik özellikler sağlanmaya çalışılsa da tam olarak yapılamamıştır. Daha fazla hasta sayısını içeren, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar yapılarak daha doğru sonuçlar elde edilebilir.

Sonuç

Çalışmamızın hem düşük hem de optimal doz YOAK'ları etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırmasıyla değerli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ayrıca YOAK'lar genel özellikleri, CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED skorlarına göre gruplandırılarak karşılaştırılmış ve üç YOAK arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Yine de YOAK başlarken hasta özellikleri göz önünde bulundurularak karar vermek en doğru yaklaşım olacaktır.

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.06.2019 / No:36 olarak onay alınmıştır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı beyan edilmiştir.

Yazarların çalışmaya katkıları: SŞA: Fikir ve kavram, tasarım, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak tarama, makale yazımı, eleştirel inceleme. YK: Analiz ve yorum, eleştirel inceleme. MHT: Analiz ve yorum, eleştirel inceleme. İS: Veri toplama ve işleme, kaynak tarama. SA: Kaynak tarama. EB: Denetleme, danışmanlık, eleştirel inceleme.

Kaynaklar

1. Stewart S. Hart CL. Hole DJ. McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86(5):516-21.
2. Go AS. Hylek EM. Phillips KA. et al. Prevalence of diag-

nosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.

3. Lloyd-Jones DM. Wang TJ. Leip EP. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
4. Gage BF. Waterman AD. Shannon W. 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(22):2864-70.
5. Özcan Çelebi Ö. Diker E. Yeni Antikoagülan Tedaviler. *MN Kardiyoloji*. 2016;23(1):45-52.
6. Göksülük H. Güleç S. Candemir B. ve ark. Non-Valvüler Atriyal Fibrilasyon Hastalarında CHA2DS2VASc ve Atria Risk Skorlarının Değerlendirilmesi: *MN Kardiyoloji*. 2018;25(1):18-25.
7. Mitchell C. Rahko PS. Blauwet LA. et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64.
8. Wolf PA. Abbott RD. Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
9. Li T. Puhan MA. Vedula SS. Singh S. Dickersin K. Ad Hoc Network Meta-analysis Methods Meeting Working G. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med*. 2011;9:79.
10. Tereshchenko LG. Henrikson CA. Cigarroa J. Steinberg JS. Comparative Effectiveness of Interventions for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5(5):e003206.
11. Prisco D. Cenci C. Silvestri E. Ciucciarelli L. Di Minno G. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: which novel oral anticoagulant for which patient? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(12):512-9.
12. Vinogradova Y. Coupland C. Hill T. Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ*. 2018;362:k2505.
13. Patel MR. Mahaffey KW. Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
14. Connolly SJ. Ezekowitz MD. Yusuf S. Reilly PA. Wallentin L. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy I. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6.
15. Granger CB. Alexander JH. McMurray JJ. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
16. Gomez-Outes A. Terleira-Fernandez AI. Calvo-Rojas G. Suarez-Gea ML. Vargas-Castrillon E. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis*. 2013;2013:640723.
17. Dzeshka MS. Lip GY. Non-vitamin K oral anticoagulants in atrial fibrillation: Where are we now? *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(4):315-36.
18. Staerk L. Fosbol EL. Lip GYH. et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2017;38(12):907-15.