

Aspirin in Patients with Chronic Coronary Syndrome Receiving Oral Anticoagulation

Gilles Lemesle, M.D., Ph.D., Romain Didier, M.D., Ph.D., Philippe Gabriel Steg, M.D. —, Tabassome Simon, M.D., Ph.D., Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Nicolas Danchin, M.D., Christophe Bauters, M.D., Ph.D., for the AQUATIC Trial Investigators*

Published August 30, 2025

DOI: 10.1056/NEJMoa2507532

Copyright © 2025

The AQUATIC Trial:

Kronik Koroner Sendromlu ve Oral Antikoagulan Tedavi Alan Hastalarda Aspirin

Özet

Arka plan: Kronik koroner sendromlu, yüksek aterotrombotik risk taşıyan ve uzun süreli oral antikoagülasyon alan hastalar için uygun antitrombotik rejim henüz bilinmemektedir.

Metodlar: Fransa'da, daha önce stent implantasyonu geçirmiş (katılımdan 6 aydan uzun süre önce) ve yüksek aterotrombotik risk altında olan ve şu anda uzun süreli oral antikoagulan tedavisi gören kronik koroner sendromlu hastaları içeren çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yürütüldü. Hastalar, aspirin (günde bir kez 100 mg) veya plasebo almak üzere 1:1 oranında rastgele atandı; tüm hastalar mevcut oral antikoagulan tedavilerini almaya devam edildi. Birincil etkililik sonucu, kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, inme, sistemik emboli, koroner revaskülarizasyon veya akut ekstremité iskemisinin bir bileşimiydi. Temel güvenlik sonucu ise majör kanamaydı.

Sonuçlar: Toplam 872 hasta randomize edildi; 433 hasta aspirin grubuna, 439 hasta ise plasebo grubuna atandı. Aspirin grubunda herhangi bir nedene bağlı ölümlerin fazla olması nedeniyle, medyan 2,2 yıllık takip süresinin ardından bağımsız veri ve güvenlik izleme kurulunun tavsiyesi üzerine çalışma erken sonlandırıldı.

Aspirin grubunda 73 hastada (%16,9) ve plasebo grubunda 53 hastada (%12,1) birincil etkililik sonucu olayı meydana geldi (ayarlanmış risk oranı 1,53; %95 güven aralığı [GA], 1,07-2,18; P=0,02).

Herhangi bir nedene bağlı ölüm aspirin grubunda 58 hastada (%13,4) ve plasebo grubunda 37 hastada (%8,4) meydana geldi (ayarlanmış hazard ratio (HR) = 1,72; %95 GA, 1,14 ila 2,58; P=0,01). Majör kanama aspirin grubunda 44 hastada (%10,2) ve plasebo grubunda 15 hastada (%3,4) meydana geldi (ayarlanmış HR= 3,35; %95 GA, 1,87 ila 6,00; P<0,001). Aspirin grubunda ve plasebo grubunda sırasıyla toplam 467 ve 395 ciddi olumsuz olay bildirildi.

Yanıt: Kronik koroner sendromlu ve yüksek aterotrombotik risk taşıyan, oral antikoagulan alan hastalarda aspirinin eklenmesi, plaseboya kıyasla kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, felç, sistemik emboli, koroner revaskülarizasyon veya akut ekstremité iskemisi riskinin daha yüksek olmasına ve ayrıca herhangi bir nedene bağlı ölüm ve majör kanama riskinin daha yüksek olmasına yol açtı.

Çalışmanın ESC kongresi [Medscape.com/Cardiology](https://www.medscape.com/Cardiology) yorumları (Aspirin artı Oral Antikoagülanlar Ölüm Mortalite ve Kanamayı Artırıyor

September 03, 2025 Sue Hughes)

Aspirin artı Oral Antikoagülanlar Ölüm Mortalite ve Kanamayı Artırıyor

- Çift kör randomize AQUATIC çalışmasında, yüksek aterotrombotik risk taşıyan ve oral antikoagülan kullanan kronik koroner sendromlu (stabil koroner arter hastalığı) hastalarda aspirin eklenmesi, aterotrombotik olaylarda bir azalma olmaksızın majör kanama ve her türlü nedene bağlı ölüm riskinin artmasına neden olmuştur.

Klinisyenin bu sonuçlardan çıkaracağı ders: Bu çok yüksek riskli popülasyonda bile, hastalar zaten oral antikoagülan kullanıyorsa, aspirin eklendiğinde aterotrombotik olay riskinin azalmadığıdır. Aspirin ayrıca ciddi zararlara yol açar. Sonuçlar, oral antikoagülan kullanan hastaların, yüksek trombotik risk altında olsalar bile, uzun süreli tedavi için aspirin almamaları gerektiğini açıkça göstermektedir. Bunun çok güçlü bir mesaj olduğu ve klinik uygulamaları değiştirebileceği düşünülüyor.

AQUATIC çalışmasını 31 Ağustos'ta Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) 2025 Kongresi'nde sundu. Sonuçlar aynı zamanda [The New England Journal of Medicine](https://www.thenewenglandjournalofmedicine.com)'de çevrimiçi olarak yayınlandı (yayının özeti yukarıda).

Son 10 yıldır, oral antikoagülan kullanan hastalarda antitrombosit ilaç kullanımını giderek azalıyor. Ancak, çalışmalar stent sonrası akut faza odaklanmıştır. Uzun vadede daha az bilgi vardır.

Aspirin Her Yıl 30.000-50.000 Ölüme Neden Oluyor

- Bu popülasyonda aspirin kullanımıyla zarar görebilecek hasta sayısının 46 olduğu hesaplandı. Bu, aspirinle tedavi edilen her 46 hasta için bir ek ölüm anlamına geliyor. Bu, koroner arter hastalığı olan ve oral antikoagülan kullanan hastalarda her yıl aspirinin neden olduğu 30.000-50.000 ölüm anlamına geliyor.

Bu çalışma, neden randomize çalışmalar yapıldığını çok iyi gösteriyor; bu durumda antitrombotik ideal noktayı bulmak için ve bu popülasyonda, aspirini bırakıp yalnızca oral antikoagülanla devam etmek anlamına geliyor.

Ölümlerde artış Nedeniyle Durduruldu

Sunumunda kronik koroner sendromlu hastalarda tekrarlayan aterotrombotik olayları önlemek için uzun süreli tek doz antitrombosit

tedavinin kullanıldığını açıkladı. Bu hastaların yaklaşık %15'i ayrıca atriyal fibrilasyon gibi durumlar için uzun süreli antikoagülasyon tedavisi de almaktadır.

Daha önce yapılan birkaç çalışma, hastaların tam doz oral antikoagülan ve tek bir antitrombosit ajan aldıklarında, tek başına oral antikoagülan alanlara kıyasla daha yüksek kanama riski olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmalar açık etiketliydi, tüm hastalara stent takılmamış düşük riskli popülasyonları içeriyordu ve bireysel olarak, kombinasyonun aterotrombotik olaylar üzerinde potansiyel bir faydası görülmedi. Bu nedenle, uzun süreli oral antikoagülan alan kronik koroner sendromlu hastalar için uygun antitrombotik rejim henüz netlik kazanmamıştır. Özellikle daha önce stent implantasyonu geçirmiş ve stent trombozu riskini en aza indirmek için antitrombosit tedavinin kritik öneme sahip olduğu hastalar ile yüksek aterotrombotik risk taşıyan hastalar için bu durum geçerli değildir.

Fransa'da 51 merkezde yürütülen çift kör AQUATIC çalışmasına, daha önce stent implantasyonu geçirmiş (6 aydan uzun süre önce) ve yüksek aterotrombotik risk altında olan ve şu anda uzun süreli oral antikoagülan kullanan kronik koroner sendromlu hastalar dahil edildi. Hastalar rastgele aspirin (günde bir kez 100 mg) veya plasebo alacak şekilde gruplandırıldı ve tüm hastalar mevcut oral antikoagülan tedavilerini almaya devam etti.

Aspirin grubunda herhangi bir nedene bağlı ölümlerin fazla olması nedeniyle, bağımsız veri ve güvenlik izleme kurulunun tavsiyesi üzerine, ortalama 2,2 yıllık takip süresinin ardından çalışma erken sonlandırıldı. Bu tarihte çalışmaya 872 hasta kaydedilmişti.

- Sonuçlar, birincil etkililik sonucu olayının (kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, inme, sistemik emboli, koroner revaskülarizasyon veya akut ekstremitte iskemisinin bir bileşimi) aspirin grubunda %16,9'unda ve plasebo grubunda %12,1'inde meydana geldiğini gösterdi (ayarlanmış tehlike oranı [AHR]= 1,53; %95 GA, 1,07-2,18; P = .02). Herhangi bir nedene bağlı ölüm aspirin grubunda %13,4, plasebo grubunda ise %8,4 oranında meydana geldi (AHR, 1,72; %95 CI, 1,14-2,58; P = .01). Aspirin grubunda %10,2, plasebo grubunda ise %3,4 oranında majör kanama meydana geldi (HR= 3,35; %95 GA, 1,87-6,00; P < ,001).

Bu, oral antikoagülasyon alan kronik koroner sendromlu hastalarda uzun süreli antitrombosit tedavi sorununu ele alan ilk çift kör çalışmadır. Sonuçlar, aspirin eklemenin hiçbir faydası olmadığını ve açık bir zararı olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, bu alandaki diğer yeni çalışmalarla tutarlıdır, ancak bu çalışma, çift kör bir tasarıma sahip olması ve antitrombotik olay riski daha yüksek hastaları dahil etmesiyle alanı bir adım ileri taşımaktadır.

AQUATIC hastalarının, önceki çalışmalara göre trombotik risklerinin 7 kat daha fazla olduğunu, tüm hastalara stent takıldığını belirtildi.

Çalışmanın kongre tartışmasında antikoagülan tedavi altında olan ve perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan atriyal fibrilasyonlu hastaların klinik pratikte çok yaygın olduğu ve bu hastaların hem kanama hem de iskemik olaylar açısından çok yüksek risk altında olduğu belirtildi ve antitrombosit tedaviyi oral antikoagülanlarla birleştirip birleştirmemeyi düşünmek gerektiğinden - hastaları klinik pratikte tedavi etmenin zor olduğu vurgulandı Ancak bunu özellikle dikkatsizce yapıldığında majör kanama riskini önemli ölçüde artabilir.

AUGUSTUS çalışmasının, bu hasta grubunda PKG'dan birkaç gün sonra aspirini kesip sadece oral antikoagülan (apixaban) ve tek bir P2Y12 inhibitörü antitrombosit ajanla devam etmenin, aspirine devam edilen hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlara yol açtığını gösterdiği belirtildi. Asya'da yapılmış dört randomize çalışmanın, bu popülasyonda antitrombosit tedavinin (aspirin) tamamen kesilmesinin iskemik olayları artırmadan daha az kanama ile ilişkili olduğunu gösterdiği belirtildi.

Ancak AQUATIC bu alanda yapılan ilk çift kör çalışmadır ve Asya popülasyonlarındaki denemelerden elde edilen bulguları Avrupa popülasyonuna doğrulayan ve genişleten çok önemli ve iyi yapılmış bir çalışmadır. Araştırmacılar kanama sonuçlarının beklenen sonuçlar olduğunu söyledi. Aspirini bırakmak daha az kanamaya neden olur. İki grup arasında gerçek aterotrombotik olaylarda bir fark olmadığını, etkinlik kompozit sonlanım noktasındaki farkın tamamen kardiyovasküler ölümden kaynaklandığı söylendi.

- Bunun, aspirinle artan kanamanın ikincil bir etkisi olduğunu düşünülüyor. Büyük kanamalarda artış olduğundan , doktorlar tedaviyi bir şekilde değiştirmiş olabilir ve bu da kardiyovasküler ölümlerde artışa neden olmuş olabilir.