

Apixaban Subklinik AF'de İnmeyi Azaltıyor Ancak Kanamayı Artırıyor (*ARTESIA study*)

2023 AHA kongre sunumu: 12 Kasım 2023

2023 AHA Sunumundaki çalışma tartışma ve görüşler theheart.org | [Medscape Cardiology](https://www.medscape.com)'den ve online yayınlanan çalışma özetlerinden alınmıştır.

Kalp pili veya kulp kaydedici (*loop recorders*) gibi implante cihazlar tarafından tespit edilen subklinik AF'li hastalarda, Apiksaban ile oral antikoagülasyon, ARTESIA çalışmasında Aspirine kıyasla daha düşük inme veya sistemik emboli riskiyle sonuçlanmış, ancak majör kanama riski daha yüksek olmuştur.

Sonuçlar, benzer bir hasta grubunda antikoagülan Edoksaban ile plaseboya kıyasla inmede azalma göstermeyi başaramayan, yakın zamanda bildirilen NOAH-AFNET 6 çalışmasıyla bir miktar tezat oluşturuyor gibi görünüyor, ancak bu çalışma erken durduruldu ve bu nedenle gücü yetersizdi. Bununla birlikte, her iki araştırmanın baş araştırmacıları, çalışmaların aslında tutarlı sonuçlar gösterdiğini söylüyor; her ikisi de bu popülasyonda beklenenden daha düşük bir inme oranı buldu, antikoagülasyon ile inme azaltımına yönelik güven aralıkları da örtüşüyor, bu da klinik AF'dekinden daha az olsa da muhtemelen bir etkinin olduğunu düşündürmektedir. Araştırmacılara göre: - *Asıl soru, antikoagülasyonla inmedeki azalmanın majör kanamadaki artıştan daha ağır basıp basmadığıdır.*

- İki çalışmanın yeni bir meta-analizi, Edoksaban veya apiksaban ile oral antikoagülasyonun iskemik inme riskini yaklaşık üçte bir oranında azalttığını ve büyük kanamayı ise kabaca iki kat artırdığını gösterdi.

Çalışma sonuçları klinik pratiğe uyarlanabilir mi?

İki çalışmanın baş araştırmacıları, bu bulguların klinik uygulamaya nasıl aktarılabilceği konusunda biraz farklı görüşlere sahipler.

ARTESIA çalışmasının baş araştırmacısı Jeff Healey, MD (*Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada*), risklerin ve faydaların bireysel hastalarda değerlendirilmesi gerektiğine inanıyor; antikoagülasyon tedavisinden fayda görecektir hasta gruplarının da olması gerekir.

Kalp pili veya sürekli izleme özelliğine sahip implante edilebilir kulp kaydedicisi (*loop recorders*) olan hastalarda, hastaların yaklaşık üçte birinde subklinik AF tespit ediliyor, bu nedenle bu son derece yaygın bir durumdur.

Bu sadece yaşlanmanın normal bir özelliği mi, yoksa klinikte görülen AF gibi inme riskini artıran bir durum mu? ARTESIA sonuçlarından şu sonuca varılabilir: Bu subklinik AF'nin, klinik AF riskinden daha düşük olmasına rağmen, artan inme riski ile ilişkili olduğu ve antikoagülasyon ile azaltılabilecektir.

Yakın zamana kadar subklinik AF ile ilişkili riski ölçmek mümkün değildi. Ancak artık bu konuyla ilgili bazı ayrıntıların ortaya çıkarılıp çıkarılamayacağını görmek için kullanılabilecek zengin bir veri seti vardır. Bu veri setinin gelecekteki analizleri, yararların kanama risklerinden daha ağır bastığı hastaların belirlenmesine yardımcı olacaktır. Şimdilerde verilere kalitatif bir şekilde bakılabilecek ve her hastadaki risk faktörlerinin toplamını değerlendirilebileceği düşünülüyor. Bunların kanama riski, inme riski, ne kadar AF'ye sahip oldukları ve antikoagülasyon verilir verilmeyeceğine karar verilmesi cevap bekleyen belirsizliklerdir.

Ancak NOAH-AFNET 6 çalışmasının baş araştırmacısı Paulus Kirchhof şunları söyledi: Her iki araştırma da bu hastalarda inme oranının yılda yaklaşık %1 kadar düşük olduğunu ve antikoagülasyonun majör kanamayı artırma pahasına bu oranı biraz daha azaltabileceğini gösterdi.

- Kanama riski göz önüne alındığında, bu cihazlarda tespit edilen AF epizodlarının antikoagülasyonu gerektirecek yeterli inme riski oluşturduğuna inanılıyor.
- *Bu hastalara daha fazla geleneksel AF izleme uygulanmasına yönelik alternatif bir yaklaşım öneriliyor.*

- Düşünülen, pratikte ileriye dönük olarak, cihaz tarafından algılanan bu tip AF ile karşılaştırıldığında, aşağıdakileri içeren AF'yi tespit etmek için yüzey EKG izlemesini içeren - belki 3 günlük veya 7 günlük Holter gibi yerleşik bir yöntemle daha fazla araştırma yapılacaktır; böylece eğer bu AF'yi gösteriyorsa antikoagülasyona başlamak için sağlam bir zemine sahip olunacaktır. Ancak AF'yi göstermiyorsa muhtemelen antikoagülasyon kullanılmayacaktır.

ARTESIA çalışması ve iki çalışmanın meta-analizi bugün 2023 AHA Bilimsel Oturumlarında sunuldu. Her iki çalışma da eşzamanlı olarak çevrimiçi olarak yayınlandı - New England Journal of Medicine'de ARTESIA ve Circulation'da meta-analiz (Yayınların özetleri aşağıda sunuldu).

ARTESIA çalışması

2023 AHA Kongre sunumunda: Çalışma bulguları- sorular ve tartışılan cevapları

- ARTESIA çalışması için, cihaz tarafından tespit edilen AF ve inme için diğer klinik risk faktörleri olan 4012 hasta, apiksaban (günde iki kez 5 mg) veya aspirin (günde 81 mg) tedavisine rastgele atandı.
- Ortalama 3,5 yıllık bir takipten sonra, primer son nokta olan inme veya sistemik emboli.
- Apiksaban grubundaki 55 hastada (hasta yılı başına %0,78) görülürken, Aspirin grubundaki 86 hastada (hasta yılı başına %1,24) ortaya çıktı.), HR = 0,63 (%95 GA, 0,45 - 0,88; P = 0,007) elde edilir.
- İnme veya sistemik emboli riski aspirine göre apiksaban ile %37 daha düşüktü ve sekelli veya ölümcül inme riski %49 daha düşüktü.
- Tedavi gören popülasyonda majör kanama oranı apiksaban grubunda hasta yılı başına %1,71 ve aspirin grubunda hasta yılı başına %0,94 idi (HR= 1,80; %95 GA, 1,26 - 2,57; P = .001).

- Apiksaban grubunda beş hastada, aspirin grubunda ise sekiz hastada ölümcül kanama meydana geldi.
- Apiksaban kullanan hastaların 12'sinde, aspirin kullananların ise 15'inde semptomatik intrakraniyal kanama meydana geldi.
Araştırmanın ana bulgularından biri, bu popülasyonda iskemik inme riskinin beklenenden düşük olmasıdır - aspirin grubunda yılda yaklaşık %1 iken bu oran apiksaban grubunda yılda %0,64'e düşmüştür.

- Kanama olaylarıyla karşılaştırıldığında basitçe sayılan inmeler, nötr bir genel etkiyi ortaya çıkarabilir. Aspirinle karşılaştırıldığında Apiksaban ile tedavi amaçlı analizde 31 daha az inme veya sistemik emboli vakası görülürken, tedavi sırasındaki analizde 39 daha fazla majör kanama olayı görüldü.
Bununla birlikte, inmelerin kalıcı beyin dokusu kaybı içerdiğini, ancak büyük kanamaların genellikle geri dönüşümlü olduğunu ve bu çalışmada da olduğu gibi çoğu hastanın tamamen iyileştiği belirtiliyor.
- Bu nedenle, önlenen inme olaylarının şiddetinin, neden olduğu kanama olaylarından çok daha büyük olması nedeniyle, bu bulguların, subklinik atriyal fibrilasyonun geliştiği, inme için risk faktörleri olan hastalarda oral antikoagülasyon kullanımının değerlendirilmesinin desteklendiğine inanılıyor.

Subklinik AF'de antikoagülan kullanımı? - *ARTESIA Bu Soruyu Ele Alan İlk İyi Güçlendirilmiş çalışmadır*

Mevcut kılavuzların, cihaz tarafından tespit edilen ve EKG'de gösterilmeyen AF'si olan hastalar için, bir miktar aşırı inme riski doğurduğu bilinmesine rağmen herhangi bir tedavi önermediğini açıklandı.

Apiksaban ile aspirine kıyasla inme/sistemik emboli riskinde belirgin bir azalma bulundu, ancak aynı zamanda önemli miktarda kanama da vardı; yaklaşık %80'lik bir artış ile.

Bu çalışma popülasyonunda %1,2 civarındaki düşük mutlak inme riskinin altını çizerek, antikoagülasyonla %37'lik rölatif azalmaya rağmen inmenin mutlak anlamda yalnızca %0,4 oranında azaldığına dikkat çekildi.

- Gözlemsel çalışmaların AF süresinin inme riskini etkilediğini gösterdiğini belirten araştırmacılar, AF süresi daha uzun olan hastaların antikoagülasyondan daha fazla fayda görebileceğini öne sürdü; ARTESIA'da görülen kanamanın esas olarak gastrointestinal kanama olduğu göz önüne alındığında, gastrointestinal kanama riski yüksek olan hastaların taranması mümkün olabilir, başlangıçta önerilebilir.

Ayrıca hem ARTESIA hem de NOAH-AFNET 6'da birçok hastanın antikoagülasyon tedavisini bıraktığına dikkat çekilerek bunun yaşlı hastalar için kolay bir strateji olmadığını gösterdi.

ARTESIA çalışmasına eşlik eden NEJM başyazısında (Emma Svennberg) ayrıca şu sonuca varılıyor: *İleriye dönük olarak, artan kanama risklerini inmelere neden olma riskiyle dengelememiz gerekiyor. Gelecekteki alt çalışmalar ve meta-analizler, belirli alt gruplarda tedavinin yararları hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir.*

NOAH-AFNET 6 alışması:

Yeni Alt Grup Analizi

Daha önce bildirilen NOAH-AFNET 6 alışması, subklinik AF'si ve inme için ek risk faktörleri olan 2538 hastayı Edoksaban veya plasebo ile antikoagölasyona rastgele atadı.

- Çalışma erken durdurulduğu için gücü yetersizdi; fakat majör kanama riski daha yüksek olmasına rağmen inme, sistemik emboli veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm veya inme insidansı gibi bileşik son nokta insidansı açısından gruplar arasında bir fark bulamadı.
- Tüm alışma boyunca toplamda sadece 49 inme ile bu çalışmada düşük bir inme oranı vardı.Kanama riski potansiyel faydalardan daha ağır bastığından NOAH-AFNET-6 araştırmacıları bu hastaların antikoagölasyon almaması gerektiği sonucuna vardı

NOAH-AFNET 6 çalışmasında subklinik AF süreleri 24 saat veya daha uzun olan 259 hastanın yeni bir alt analizi AHA toplantısında sunuldu ve eş zamanlı olarak Avrupa Kalp Dergisi'nde çevrimiçi olarak yayınlandı.

Uzun süreli AF

- Bu, uzun süreli subklinik AF'si olan hastalarda inme oranının da düşük görüldüğünü ve subklinik AF süresi ile oral antikoagölasyonun etkinliği ve güvenliği arasında herhangi bir etkileşim olmadığını gösterdi. Ancak bir bütün olarak çalışmanın tamamında ve uzun süreli subklinik AF alt grubunda (her tedavi grubunda sadece iki felç bulunan) olay sayısının bu kadar az olması nedeniyle, bu analizin bir fark göstermesi muhtemel değildi.
- Ancak alt grup analizi, 24 saat veya daha fazla subklinik AF süresi yaşayan hastaların zaman içinde klinik AF geliştirme olasılığının daha kısa süreli olanlara göre daha yüksek olduğunu gösterdi; bu da bu hastalarda düzenli EKG'lere ihtiyaç duyulduğunu ortaya koydu.

Yüksek inme riski taşıyan subklinik AF'li hastaları saptamak için daha iyi yöntemlere ihtiyaç vardır. CHA2DS2-VASc gibi klinik inme risk faktörü puanlarımızın yüksek riskli hastaları tespit etmek için yeterli olduğu düşünülüyor. Hem NOAH-AFNET 6 hem de ARTESIA'daki hastaların medyan CHA2DS2-VASc skoru 4'tü, ancak yılda sadece %1'lik bir inme oranına sahiptilerdi.

İki çalışmanın meta-analizi, her ikisinin sonuçlarının tutarlı olduğu, oral antikoagölasyon ile iskemik inmede genel bir azalma olduğunu gösterildi (rölatif risk [RR]= 0,68).

- Oral antikoagölasyon aynı zamanda kardiyovasküler ölüm, tüm nedenlere bağlı inme, periferik arteriyel emboli, miyokard enfarktüsü veya pulmoner emboli kombinasyonunu da azalttı (RR= 0,85).
- Kardiyovasküler ölüm (RR= 0,95) veya tüm nedenlere bağlı ölümlerde (RR= 1,08) anlamlı bir fark yoktu, ancak antikoagölasyon majör kanamayı önemli ölçüde artırdı (RR= 1,62).

Aspirin Kullanımı Sonuçların yorumlanmasını güçleştirir..

ARTESIA verilerinin daha ileri analizlerinin, çalışmada eş zamanlı aspirin kullanımının etkisi ortaya çıkarılmaya çalışıldı . Bu çalışmadaki hastaların, çalışma tedavisine ek olarak tek bir antitrombosit ajan almalarına izin verildi.

Çalışma boyunca değiştiği için antitrombosit tedavinin tam kullanımını belirlemek zordur, araştırmaya kaydoldukları sırada yaklaşık üçte ikisi antitrombosit ajanlar alıyordu ancak bu çalışma boyunca azaldı. Pek çok klinisyen, antikoagülanların üstüne aspirin eklemenin ek bir faydası olmadığını gösteren yeni kanıtlar ortaya çıktığında, çalışma sırasında açık etiketli antitrombosit tedaviyi durdurdu. Bunun nasıl bir etki yaratmış olabileceğine dikkatle bakılması gerekiyor, kaldı ki diğer çalışmalardan, antikoagülanın üstüne antitrombosit eklenmesinin tromboembolik olaylara fazla bir etkisi olmadığı ancak majör kanama riskini yaklaşık iki katına çıkardığı biliniyor.

Bunun aksine, NOAH-AFNET çalışması antikoagülasyon grubunda aspirin kullanımına izin vermedi ve plasebo grubundaki kullanım endikasyonu olan hastaların yaklaşık yarısı aspirin aldı.

Meta-analizin yazarları, NOAH-AFNET 6'daki kontrol hastalarının neredeyse yarısında aspirinin ihmal edilmesinin ve çalışmanın erken sonlandırılmasının, antikoagülasyon ile aşırı majör kanama tahmininin biraz daha yüksek olmasına yol açmış olabileceğine işaret edildi.

Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation

Jeff S. Healey, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Christopher B. Granger, M.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Lena Rivard, M.D., William F. McIntyre, M.D., Ph.D., Dan Atar, M.D., David H. Birnie, M.D., Giuseppe Boriani, M.D., Ph.D., A. John Camm, M.D., David Conen, M.D., M.P.H., Julia W. Erath, M.D., et al.
the ARTESIA Investigators*

Yayınlandı: Kasım 12, 2023 [DOI: 10.1056/NEJMoa2310234](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310234)

Subklinik Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesinde Apixaban

(the ARTESIA study)

Özet

Arka plan- Subklinik atriyal fibrilasyon kısa süreli ve asemptomatiktir ve genellikle yalnızca kalp pili veya defibrilatör ile uzun süreli sürekli izlemeyle tespit edilebilir. Subklinik atriyal

fibrilasyon, felç riskinin 2,5 kat artmasıyla ilişkilidir; ancak oral antikoagülasyon tedavisinin faydası belirsizdir.

Yöntemler- 6 dakikadan 24 saate kadar süren subklinik atriyal fibrilasyonu olan hastaları kapsayan bir çalışma yürütüldü. Hastalar, günde iki kez 5 mg apiksaban (gerektiğinde günde iki kez 2,5 mg) veya günde 81 mg dozda aspirin almak üzere çift kör, çift yapay (*double-dummy*) tasarımla rastgele atandılar. Subklinik atriyal fibrilasyonun 24 saatten uzun sürmesi veya klinik atriyal fibrilasyonun gelişmesi durumunda çalışma ilacı kesildi ve antikoagülasyon başlandı.

- Primer etkililik sonucu, inme veya sistemik emboli, tedavi amaçlı popülasyonda (randomizasyona tabi tutulan tüm hastalar) değerlendirildi;
- Primer güvenlik sonucu olan majör kanama, tedavi gören popülasyonda değerlendirildi (randomizasyona tabi tutulan ve belirlenen araştırma ilacının en az bir dozunu alan tüm hastalar, herhangi bir nedenle denemeçalışma ilacının kalıcı olarak kesilmesinden 5 gün sonra takip sansürüyle).

Bulgular- Ortalama ($\pm$ SD) yaşı $76,8 \pm 7,6$ yıl ve ortalama CHA₂DS₂-VASc skoru $3,9 \pm 1,1$ olan 4012 hastayı dahil ettik (puanlar 0 ila 9 arasında değişir; daha yüksek puanlar daha yüksek inme riskini gösterir); Hastaların %36,1'i kadındı.

Ortalama $3,5 \pm 1,8$ yıllık takip sonrasında Apiksaban grubunda 55 hastada (hasta yılı başına %0,78), aspirin grubunda 86 hastada (hasta yılı başına %1,24) inme veya sistemik emboli gelişti HR= 0,63; %95 güven aralığı [GA] 0,45 - 0,88; P=0,007). Tedavi gören popülasyonda majör kanama oranı apiksaban grubunda hasta yılı başına %1,71 ve aspirin grubunda hasta yılı başına %0,94 idi HR=1,80; %95 GA, 1,26 ila 2,57; P=0.001). Apiksaban grubunda 5 hastada, aspirin grubunda ise 8 hastada ölümcül kanama meydana geldi.

Sonuçlar- Subklinik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda apiksaban, aspirine kıyasla inme veya sistemik emboli riskinin daha düşük olmasına karşın majör kanama riskinin daha yüksek olmasına neden oldu.

Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients with Device-Detected Atrial Fibrillation: A Study-Level Meta-Analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA Trials

NOAH-AFNET 6 ve ARTESiA Çalışmalarının

(Çalışma Düzeyinde Bir *Meta-Analizi*)

Cihazla Saptanan Atriyal Fibrilasyonu Olan Hastalarda İnmenin Önlenmesi için Direk Oral Antikoagülanlar

Özet

Arka plan- Cihazla saptanan atriyal fibrilasyon (AF) (aynı zamanda subklinik AF veya atriyal yüksek hızlı epizodlar olarak da bilinir), kalp ritmi cihazı implante edilmiş hastalarda yaygın bir bulgudur ve artan iskemik inme riskiyle ilişkilidir. Bu hasta popülasyonunda oral antikoagülasyonun etkili ve güvenli olup olmadığı belirsizdir

Yöntemler- Kalp pili, implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör, kardiyak resenkronizasyon tedavisi cihazı veya implante kardiyak monitör tarafından kaydedilen, cihazla saptanan AF'si olan yetişkinlerde oral antikoagülasyon ile antitrombotik tedaviyi karşılaştıran veya antitrombotik tedavi uygulanmamasını karşılaştıran randomize çalışmalar için MEDLINE ve Embase'in sistematik bir incelemesini gerçekleştirdi.

Bulgular- 785 benzersiz alıntıdan, ilgili klinik sonuç verilerini içeren iki randomize çalışma belirledik; NOAH-AFNET 6 (2.536 katılımcı) edoxaban'ı değerlendirdi ve ARTESiA (4.012 katılımcı) apiksabanı değerlendirdi.

- Meta-analiz, bu ajanlarla oral antikoagülasyonun iskemik inmeyi azalttığını gösterdi (rölatif risk [RR] = 0,68, %95 güven aralığı [GA] = 0,50-0,92; yüksek kalitede kanıt). İki çalışmanın sonuçları tutarlıydı (Heterojenlik için I² istatistiği = %0).
- Oral antikoagülasyon aynı zamanda kardiyovasküler ölüm, tüm nedenlere bağlı inme, periferik arteriyel emboli, miyokard enfarktüsü veya pulmoner emboli kombinasyonunu da azalttı (RR = 0,85, %95 GA 0,73-1,00, I² = %0; orta kalitede kanıt).
- Kardiyovasküler ölümden (RR = 0,95, %95 GA 0,76-1,17, I² = %0; orta kalitede kanıt) veya tüm nedenlere bağlı mortalitede (RR = 1,08, %95 GA 0,96-1,21 I² = %0; orta kalitede kanıt) azalma olmadı. kaliteli kanıt). Oral antikoagülasyon majör kanamayı artırdı (RR = 1,62, %95 GA 1,05-2,5 I² = %61; yüksek kalitede kanıt).

Sonuçlar: NOAH-AFNET 6 ve ARTESiA çalışmalarının sonuçları birbiriyle tutarlıdır.

- Bu iki büyük randomize çalışmanın meta-analizi, edoxaban veya apiksaban ile oral antikoagülasyonun, cihazla saptanan AF'li hastalarda inme riskini azalttığına ve majör kanama riskini arttırdığına dair yüksek kaliteli kanıtlar sağlar.