

GEMINI-ACS-1 çalışmasının ardından

After the GEMINI-ACS-1 trial

Dr. Mehmet Birhan Yılmaz

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas

Özet- GEMINI-ACS-1 çalışması kısa süre önce yayımlanmıştır. Çalışma, rivaroksabanın, antitrombotik olarak kullanılan düşük dozunun akut koroner sendrom (AKS) hastalarında aspirin kadar güvenli olup olmadığını test etmek üzere dizayn edilmiştir. Çalışma, AKS tedavisinin geleceğine ışık tutması açısından önemlidir.

Aspirin, uzun yıllardır akut koroner sendrom (AKS) tedavisinin bel kemiğini oluşturmaktadır. 1988 yılında yayımlanan ve aspirin kullananlarda plaseboya kıyasla vasküler mortalitede %23 azalmanın gösterildiği ünlü ISIS-2 çalışmasından bu yana AKS standart tedavisinde yerini almış ve akabinde yayımlanan tüm kılavuzlarda “Sınıf 1A” öneri olarak yer almıştır.^[1] Siklooksijenaz-1 yolağının inhibisyonu üzerinden etki gösterdiği düşünülen ve özellikle tromboksan üretimini baskılayan aspirin tedavisine, bir başka önemli yolak olan P2Y12 reseptörü inhibisyonunun eklenmesiyle gerçekleştirilen çift etkili antitrombotik tedavi (dual antiplatelet tedavi, DAPT) ile AKS morbidite ve mortalitesinin azaltılmasında oldukça ciddi bir mesafe alınmıştır.^[2] Güncel AKS tedavisi, tüm AKS hastalarında aspirin ve beraberinde bir P2Y12 reseptör inhibitörünün kullanımını gerektirmektedir.^[3] Bu ikili tedavi etkinlikte artış sağlarken beraberinde kanama riskinde de minimal bir artış meydana getirmiş olsa da, halen yıllık %10 oranında bir iskemik risk sebat etmektedir.^[4] Bu durum yeni arayışlara yol açmıştır. Yeni arayışların önemli kısmı koagülasyon yolağı üzerinden gitmektedir. Yalnız bu noktadan önemli bir handikapı bulunmaktadır. Üçlü tedavi (yani aspirin + P2Y12 reseptör inhibitörü + antikoagülan) iskemik riski azaltsa da, kanama riskinde çok ciddi risk artışı getirmekte ve özellikle standart doz antikoagülan tedavi kullanımını gerektiren durumlarda daha belirgin olmak üzere, fayda zarar oranını hasta aleyhine dönüştürebilmektedir.^[5] Bu handikap, yeni bir arayış olarak, aspirini var olan üçlü kombinasyondan çıkartmanın ve dolayısıyla düşük doz antikoagülan içeren “yeni ikili” ile devam etmenin yolunu açmıştır.^[6]

Summary- The GEMINI-ACS-1 trial has recently been published. It was designed to test whether low dose rivaroxaban as an antithrombotic agent is as safe as aspirin in patients with acute coronary syndromes (ACS). The trial is important to set light to future of ACS management.

GEMINI-ACS-1 çalışması, ATLAS ACS 2–TIMI 51^[7] çalışmasında etkinliği gösterilen ancak kanama artışı sebebiyle kafada soru işaretlerine yol açan “düşük doz rivaroksaban” tedavisinin, AKS hastalarında bir antitrombotik olarak aspirin yerine kullanımının güvenliğini ve etkisini bir faz-2 çalışmada test etmeyi amaçlamıştır.^[8]

Çalışmaya bir AKS'nin ilk 10 günü içerisinde olan, halihazırda 100 mg aspirin kullanmaktayken kendisini takip eden hekimlerce klopidogrel veya tikagrelor tedavisi başlanan hastalar 1:1 oranda (ortalanca 5.5 gün sonra) aspirin 100 mg'a devam etme (n=1518) veya (aspirin yerine) rivaroksaban 2.5 mg 2x1 (n=1519) tedavisine randomize edilmişlerdir. Hastalar ortalama 1 yıl takip edilmişlerdir. Ortalama hasta yaşı 62'dir ve hastaların %25'i kadındır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası “TIMI baypas dışı klinik açıdan önemli kanama” olarak seçilmiş olup ikincil sonlanımları arasında TIMI majör kanama, diğer kanama tanımları, kardiyovasküler ölüm/akut miyokard infarktüsü (AMI)/inne/kesin stent trombozu birleşik sonlanımı, tüm nedenlere bağlı ölüm, tüm nedenlere bağlı stent trombozu bulunmaktadır.

Tüm grupta hastaların %49'u ST yükselmeli AKS, %40'ı ST yükselmez AKS'dir ve %87'si randomizasyon öncesi indeks olayla ilişkili revaskülarizasyon işlemine tabi tutulmuştur. Hastaların 1704'üne tikagrelor, 1333'üne klopidogrel başlanmıştır. Çalışma, yeni oral antikoagülan ile tikagrelorun kombinasyonu açısından bir ilk oluşturmaktadır.

Sonuçta birincil sonlanım olan “TIMI baypas dışı klinik açıdan önemli kanama”, aspirin kolunda hastaların %5'inde, rivaroksaban kolunda %5'inde gözlenmiştir.



Tablo 1. Birincil kanama ve ikincil birleşik iskemik sonlanım açısından gruplar

	Aspirin (n=1518)		Düşük doz rivaroksaban (n=1519)	
TIMI baypas dışı klinik açıdan önemli kanama	%5 (74)		%5 (80)	
Kardiyovasküler ölüm/AMI/inme/kesin stent trombozu	%5 (72)		%5 (76)	
	Aspirin + Klopidoğrel	Aspirin + Tikagrelor	Rivaroksaban + Klopidoğrel	Rivaroksaban + Tikagrelor
TIMI baypas dışı klinik açıdan önemli kanama	%3.5	%6	%3.3	%6.8
Kardiyovasküler ölüm/AMI/inme/kesin stent trombozu	%5.9	%3.9	%5.4	%4.7

tir (p=0.58). İkincil sonlanım olarak; kardiyovasküler ölüm/AMI/inme/kesin stent trombozu birleşik sonlanımı rivaroksaban ve aspirin kollarında sırasıyla %5 ve %5 (p=0.73), tüm nedenlere bağlı ölüm ise yine sırasıyla %1.4'e karşılık %1.5 oranında gözlenmiştir (p=0.88) (Tablo 1). Kullanılan antiplatelet ilacın klopidogrel veya tikagrelor olması istatistiksel olarak sonuçları değiştirmemekle birlikte, rakamsal olarak bahsi geçen ikincil sonlanım noktaları için olay sıklıkları; tikagrelor + aspirin için %3.9, tikagrelor + rivaroksaban için %4.7, klopidogrel + rivaroksaban için %5.4 ve klopidogrel + aspirin için %5.9 olarak gerçekleşmiştir. Birincil sonlanım kanama oranları rakamsal olarak; tikagrelor + aspirin için %6, tikagrelor + rivaroksaban için %6.8, klopidogrel + aspirin için %3.5 ve klopidogrel + rivaroksaban için %3.3 oranında gerçekleşmiştir. Tüm bu alt grup sonuçları istatistiksel olarak birbirinden farklı değildir (Tablo 1).

Sonuç olarak, düşük doz rivaroksaban, AKS hastalarında bir antitrombotik olarak kanama açısından aspirine benzer güvenlik profili sergilemektedir. Etkililik açısından herhangi bir sonlanımda olumlu etkiye işaret eden bir bulguya rastlanmamıştır ancak çalışma bunu gösterecek güce sahip değildir. Çalışma, AKS tedavisinin geleceğine ışık tutması açısından önemlidir.

İlgi çakışması (conflict of interest): Yazar GEMINI-ACS-1 çalışmasında araştırmacıdır.

Kaynaklar

1. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study

- of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988;349-60.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;64:e139-228. [CrossRef]
4. Roe MT, Ohman EM. A new era in secondary prevention after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366:85-7.
5. Faza NN, Mentias A, Parashar A, Chaudhury P, Barakat AF, Agarwal S, et al. Bleeding complications of triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary interventions. Catheter Cardiovasc Interv 2017;89:E64-74. [CrossRef]
6. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, et al. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. EuroIntervention 2015;11:381-90.
7. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366(1):9-19. [CrossRef]
8. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Povsic TJ, White J, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. Lancet 2017;389:1799-808.