

## EINSTEIN CHOICE: Venöz tromboemboli olgularında uzatılmış tedavide rivaroksaban tedavi ve profilaksi dozlarının aspirin ile karşılaştırılması

### EINSTEIN CHOICE: Comparison of rivaroxaban treatment and prophylactic doses with aspirin in the extended treatment of patients with venous thromboembolism

Dr. Cihangir Kaymaz

SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**Özet**– Venöz tromboemboli (VTE) geçiren pek çok olguda uzamış antikoagülasyona ihtiyaç duyulmasına rağmen, tam veya düşük doz antikoagülasyonun asetil salisilik asit (ASA) tedavisine kıyasla etkililik ve güvenliliği konusu belirsizliğini korumaktadır. EINSTEIN CHOICE bir randomize, çift-kör, faz 3 çalışma olup, uzamış antikoagulan tedaviye ilişkin dengeğin korunduğu VTE olgularında rivaroksaban (20 mg veya 10 mg) ve ASA 100 mg tedavilerini karşılaştırmıştır. Çalışma ilaçları 12 aya kadar kullanılmıştır. Birincil etkinlik sonlanımı semptomatik, tekrarlayan ölümcül olan veya olmayan VTE ve birincil güvenlik sonlanımı ise majör kanama olarak belirlenmiştir. Toplam 3365 hasta intention-to-treat analizine dahil edilmiştir (medyan tedavi süresi 351 gün). Birincil etkinlik sonlanımı ASA alanlarda %4.4, 20 mg rivaroksaban alanlarda %1.5, 10 mg rivaroksaban alanlarda %1.2 oranında [(20 mg rivaroksaban vs ASA için hazard ratio (HR) 0.34; %95 güven aralıkları(GA) 0.20–0.59; 10 mg rivaroksaban vs. ASA için HR 0.26; %95 GA 0.14–0.47; her iki karşılaştırma için  $p<0.001$ ]. Majör kanama ve advers olay sıklığı tedavi grupları arasında benzerdi. Sonuç olarak, uzamış antikoagulan tedaviye ilişkin dengeğin korunduğu VTE olgularında rivaroksabanın gerek tedavi (20 mg), gerekse profilaksi dozu (10 mg) ASA'ya kıyasla, VTE tekrarlama riskini, kanama riskinde artışa neden olmadan, anlamlı olarak azaltmıştır.

**Summary**– Although many patients with venous thromboembolism (VTE) may need extended treatment, efficacy and safety issues of full- or lower-intensity anticoagulation over acetylsalicylic acid (ASA) treatment have remained to be determined. EINSTEIN CHOICE is a randomized, double-blind and phase 3 study, and compared either once-daily rivaroxaban (at doses of 20 mg or 10 mg) and 100 mg of ASA in patients with VTE who were in equipoise regarding the need for extended anticoagulation. Study drugs were administered for up to 12 months. The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent fatal or nonfatal VTE and the principal safety outcome was major bleeding. A total of 3365 patients were included in the intention-to-treat analyses (median treatment duration, 351 days). The primary efficacy outcome occurred in 1.5% of patients receiving 20 mg of rivaroxaban and in 1.2% of patients receiving 10 mg of rivaroxaban, in comparison to 4.4% of those receiving aspirin (hazard ratio for 20 mg of rivaroxaban vs. ASA, 0.34; 95% confidence interval [CI] 0.20 to 0.59; hazard ratio for 10 mg of rivaroxaban vs. ASA, 0.26; 95% CI 0.14 to 0.47;  $P<0.001$  for both comparisons). Rates of major bleeding and adverse events were comparable among three treatment groups. In conclusion, in patients with VTE in equipoise for extended anticoagulation, either a treatment dose (20 mg) or a prophylactic dose (10 mg) of rivaroxaban compared with ASA significantly reduced the risk of VTE recurrence without a significant increase in bleeding risk.

Venöz tromboemboli (VTE) geçiren olgularında antikoagülasyon etkinliği ortaya konmuş olmakla birlikte, tedavi kesilmesini izleyen dönemde VTE nüksü riskinin geçen süre içinde birikimsel olarak arttığı bilinmektedir.<sup>[1–6]</sup> Bu riskin ilk yıl için %10'lar düzeyinde seyrettiği ve uyarılmamış VTE olgularında daha da yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>[1–5]</sup> RIETE serisinin 6944 hastalık gerçek yaşam verilerine göre, uyarılmamış VTE hastalarının yaklaşık %55'inde teda-

vi süresi 12 ayın altında kalmaktadır.<sup>[3]</sup> Sekiz çalışmadaki toplam 2994 hastayı kapsayan bir meta analiz kısa süreli varfarin tedavisine kıyasla uzun süreli tedavi ile VTE nüksünde ileri derece azalma (OR=0.18; %95 GA 0.13–0.26), dört çalışmada 808 VTE olgusuna ilişkin meta analiz ise kısa süreli varfarin tedavisine kıyasla uzun süreli tedavi ile majör kanama riskinde anlamlı artışı (OR=4.87; %95 GA 1.31–18.15) ortaya koymuştur.<sup>[4]</sup>

**Yazışma adresi:** Dr. Cihangir Kaymaz. SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey.

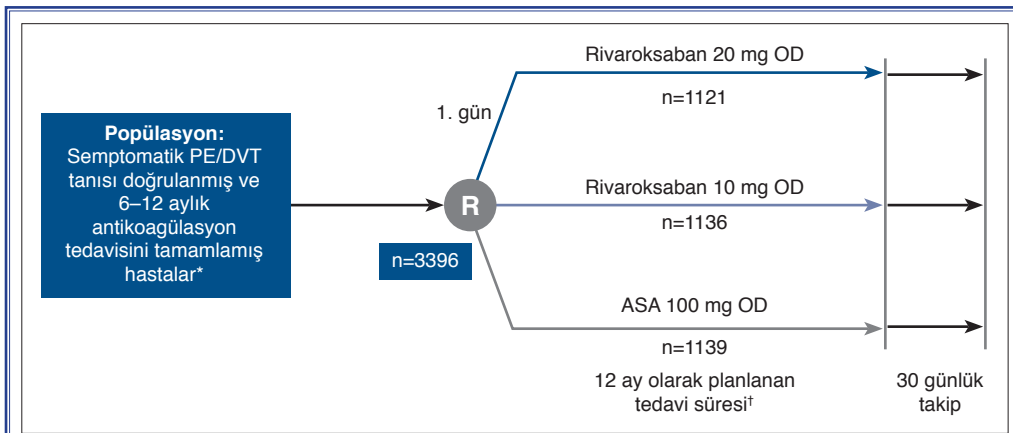
Tel: +90 216 - 500 15 00 e-posta: cihangirkaymaz2002@yahoo.com

© 2017 Türk Kardiyoloji Derneği

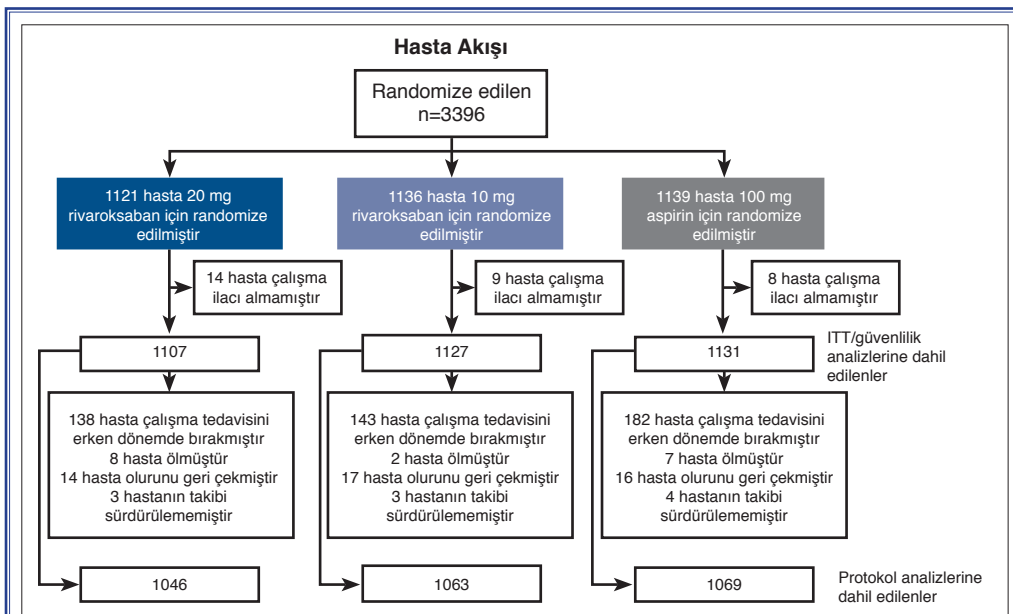


Rivaroksaban 10 mg dozunun venöz tromboembolinin (VTE) engellenmesi, 20 mg dozunun ise VTE nüksünün önlenmesi bakımından klinik yararı daha önceki yayınlarda ortaya konulmuştur.<sup>[7-14]</sup> Rivaroksaban 10 mg tedavisi elektif kalça veya diz artroplastisinden sonra etkili tromboprofilaksi sağlamıştır. EINSTEIN Extension çalışması, 6–12 aylık ilk rivaroksaban veya varfarin tedavilerini tamamlayan hastalarda, rivaroksaban 20 mg ile ilave 6–12 ay tedaviye devam halinde VTE nüksünün plaseboya kıyasla %82 oranında azaldığını ( $p<0.001$ ), buna karşılık majör kanama riskinin artmadığını (%0.7;  $p=0.11$ ) göstermiştir.<sup>[7]</sup> Bu durum, 1 VTE nüksünün önlenmesi için 15 hastada tedavi uygulanması gerektiği dik-

kate alındığında %5.8'lik mutlak risk azalışına karşılık gelmektedir.<sup>[7]</sup> Asetil salisilik asit (ASA) 100 mg dozunun da VTE tekrarlama veya majör vasküler olay gelişme riskini plaseboya kıyasla yüksek bir oranla azalttığı ve majör kanama riskini arttırmadığı ortaya konulmuştur.<sup>[14-16]</sup> WARFASA çalışmasında VTE tekrarlama riski, ASPIRE çalışmasında ise majör vasküler olay gelişme riskinin ASA ile plaseboya kıyasla anlamlı azaltıldığı bildirilmiştir.<sup>[14,15]</sup> Her iki çalışmanın havuzlanmış veri analizinde ise gerek VTE nüksü, gerekse majör vasküler olay riskinin ASA ile plaseboya kıyasla anlamlı olarak azaltıldığı gösterilmiştir.<sup>[14,15]</sup> INSPIRE çalışması da, 4 yıllık kümülatif olay analizinde, ASA ile plaseboya kıyasla, gerek VTE



**Şekil 1.** EINSTEIN CHOICE çalışma tasarım şeması. \*Antikoagülasyona >1 hafta ara verilmeksizin, randomizasyon sırasında 6–12 aylık antikoagülasyonu tamamlamış hastalar. †Primer etkinlik sonuçları için gereken sayıya ulaşıldıktan sonra randomize edilen hastalar  $\geq 6$  ay tedavi almıştır.<sup>[18]</sup>



**Şekil 2.** EINSTEIN CHOICE çalışmasının randomizasyon kollarındaki akış şeması. ITT: Intention-to-treat analizi (Tedavi yönelimli analiz).<sup>[18]</sup>

nüksü, gerekse majör vasküler olay riskinin anlamlı olarak (%30'dan fazla) azaltıldığını, ASA ile elde edilen net klinik yararın anlamlı olduğunu göstermiştir.<sup>[16]</sup>

EINSTEIN CHOICE çok merkezli, randomize, çift kör, aktif komparatörlü, olay güdümlü üstünlük çalışması olarak tasarlanmış (ClinicalTrials.gov number, NCT02064439) ve 6–12 aylık tedaviyi tamamlamış olup, uzatılmış antikoagülasyon ihtiyacına ilişkin denge belirlendiği VTE tanılı hastalarda, günde bir doz rivaroksaban (20 veya 10 mg) ile ASA (100 mg) tedavilerinin etkililik ve güvenlik bakımından karşılaştırılması amaçlanmıştır.<sup>[17,18]</sup> Bayer Pharmaceuticals tarafından kaynak sağlanmıştır.

Dahil edilme kriterleri sırasıyla; objektif olarak doğrulanmış semptomatik DVT veya PE, bir VKA veya YOAK ile 6–12 aylık tedavi almış olmak, randomizasyondan önce tedaviye 7 günden uzun süre ara verilmemiş olması şeklinde belirlenmiştir. Hariç tutulma kriterleri ise; terapötik dozlarda uzatılmış antikoagülan tedavisi veya antiplatelet tedavisi ihtiyacı, antikoagülas-

yon tedavisinin devam etmesine ilişkin kontrendikasyon ve kreatinin klirensi <30 ml/dak olması şeklinde tanımlanmıştır. Toplam olarak, 31 ülkedeki 244 merkezden 3396 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.<sup>[18]</sup>

Birincil etkinlik sonlanım noktaları (sonuç değişkenleri) olarak; tekrarlayan VTE, ikincil etkinlik sonlanım noktaları olarak ise tekrarlayan VTE, miyokard infarktüsü (MI), iskemik inme ve merkezi sinir sistemi (MSS) dışı sistemik emboli (SE) belirlenmiştir. Diğer etkinlik sonlanım noktaları olarak ta; MI, iskemik inme, alt ekstremitelerin derin venleri dışındaki bölgelerde venöz tromboz ve tüm nedenlere bağlı mortalite kabul edilmiştir.

Güvenlilik sonlanım noktaları olarak; majör kanama, majör olmayıp klinik açıdan anlamlı olan kanama, veya çalışma ilacına 14 günden uzun süre ara verilmesiyle ilişkili majör olmayan kanama belirlenmiştir. Şekil 1'de üç kollu randomize, kontrollü, çiftkör çalışma tasarımı sunulmuştur. Şekil 2, hasta gruplarındaki akış seyrini özetlemektedir. Sonuçlar, intention-to-treat analizi (tedavi yönelimli analiz) ile elde edilmiştir.<sup>[18]</sup>

**Tablo 1. Hastaların başlangıçtaki demografik ve klinik özellikleri**

Sonuç	Rivaroksaban 20 mg (n=1107)	Rivaroksaban 10 mg (n=1127)	Aspirin 100 mg (n=1131)
Erkek, n (%)	602 (54.4)	620 (55.0)	643 (56.9)
Yaş (ortalama yıl±SS)	57.9±14.7	58.8±14.7	58.8±14.7
Vücut kitle indeksi, n (%) <sup>†</sup>			
<30 kg/m <sup>2</sup>	712 (64.3)	751 (66.6)	756 (66.8)
≥30 kg/m <sup>2</sup>	394 (35.6)	376 (33.4)	375 (33.2)
Kreatinin klirensi, n (%)			
<30 mL/dak	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
30–<50 mL/dak	40 (3.6)	49 (4.3)	63 (5.6)
50–<80 mL/dak	279 (25.2)	302 (26.8)	277 (24.5)
≥80 mL/dak	787 (71.1)	774 (68.7)	790 (69.8)
İndeks olay			
DVT	565 (51.0)	565 (50.1)	577 (51.0)
PE	381 (34.4)	381 (33.8)	366 (32.4)
Her ikisi	155 (14.0)	179 (15.9)	181 (16.0)
Asemptomatik veya doğrulanmamış	6 (0.5)	2 (0.2)	7 (0.6)
İndeks (ilk) VTE sınıflandırması, n (%)			
Uyarılmamış	441 (39.8)	480 (42.6)	468 (41.4)
Uyarılmış	666 (60.2)	647 (57.4)	663 (58.6)
Önceden VTE öyküsü, n (%)	198 (17.9)	197 (17.5)	194 (17.2)
Bilinen trombofili, n (%)	79 (7.1)	74 (6.6)	70 (6.2)
Aktif kanser, n (%)	25 (2.3)	27 (2.4)	37 (3.3)
Çalışma ilacı süresi (medyan. gün. IQR)	349 (189–362)	353 (190–362)	350 (186–362)

\*Başlangıç özellikleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur. Yuvarlamalardan dolayı yüzdelerin toplamı 100 etmeyebilir. <sup>†</sup>Vücut kitle indeksi kilogram olarak ağırlığın metre olarak boyun karesine bölünmesinden elde edilir. IQR: Çeyrekler arası genişlik.

### Başlangıç özellikleri

Her üç kola randomize edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, indeks venöz tromboemboli olayları ve tromboza yatkınlık durumları Tablo 1’de sunulmuş olup, gruplar arasında bu özellikler bakımından anlamlı fark yoktur.

Hastaların randomizasyon öncesi dönemde indeks olay için uygulanmış olan antikoagülan tedaviler ve randomizasyon sonrası antikoagülan tedavi süreleri Tablo 1 ve 2’de verilmiştir. NOAK’lar tanım olarak; apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban tedavilerini içermektedir. Randomizasyondan önceki 14 gün içinde fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler, fondaparinuxs başlanan hastalar hariç tutulmuştur. Üç grup arasında antikoagülan tedavi özellikleri bakımından anlamlı fark yoktur.

### Etkinlik ve güvenlik sonuçları

Risk profiline ve randomizasyon öncesi antikoagülasyon süresine göre tekrarlayan VTE ve majör kanama

oranları Tablo 3’te verilmiştir. Gerek 20 mg gerekse 10 mg rivaroksaban tedavi dozlarıyla tekrarlayan VTE oranları bakımından ASA’ya kıyasla daha anlamlı azalma sağlanmıştır (Şekil 3). Rivaroksaban 20 mg ve ASA kollarında VTE tekrarlama oranları, sırasıyla 17/1107 (%1.5) ve 50/1131 (%4.4) olup, %66 risk azalışına (HR=0.34; %95 GA: 0.20–0.59, p<0.001) karşılık gelmektedir. Rivaroksaban 10 mg ve ASA kollarında VTE tekrarlama oranları, sırasıyla 13/1127 (%1.2) ve 50/1131 (%4.4) olup, %74 risk azalışını (HR=0.26; %95 GA: 0.14–0.47, p<0.001) göstermektedir. Randomizasyon kollarında primer etkinlik sonuç değişkenlerinin bileşenlerinin ve diğer etkinlik bileşenlerinin ayrıntılı analizinde, DVT, PE, her ikisinin birlikteliği veya ölümcül VTE oranları bakımından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine, böbrek fonksiyonlarına, trombofili, aktif kanser ve fragilite durumlarına, indeks VTE’nin ciddiyetine, uyarılmış olup olmayışına, randomizasyon öncesi antikoagülan süresine göre yapılan alt grup analizlerinde de,

**Tablo 2. Randomizasyon öncesi indeks olay için uygulanan antikoagülan rejimleri**

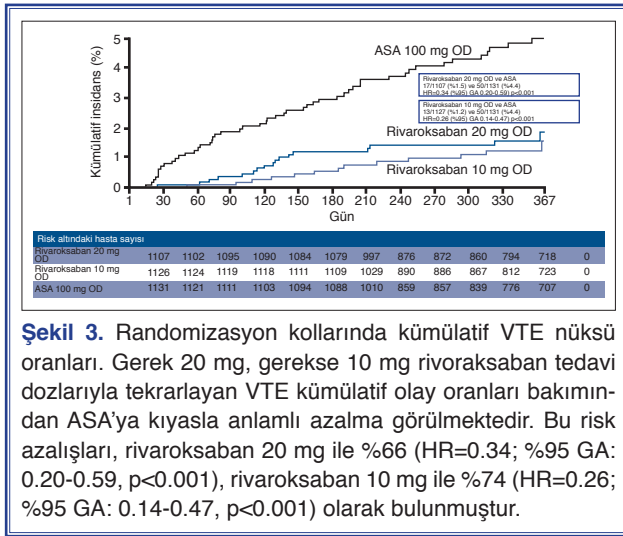
	Rivaroksaban 20 mg n=1107 (%100)	Rivaroksaban 10 mg n=1127 (%100)	ASA 100 mg n=1131 (%100)	Total n=3365 (%100)
Heparin ve/veya VKA, n (%)	462 (41.7)	482 (42.8)	506 (44.7)	1450 (43.1)
NOAK, n (%)	266 (24.0)	264 (23.4)	210 (18.6)	740 (22.0)
Heparin/NOAK’lar, n (%)	267 (24.1)	281 (24.9)	312 (27.6)	860 (25.6)
Heparin ve/veya VKA/NOAK, n (%)	112 (10.1)	100 (8.9)	103 (9.1)	315 (9.4)

NOAK: Non-VKA antikoagülanlar; VKA: Vitamin K antagonistler. NOAK’lar: Apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban. Randomizasyondan önceki 14 gün içinde unfraksiyone heparin, heparinler, fondaparinuxs başlananlar hariç tutuldu.

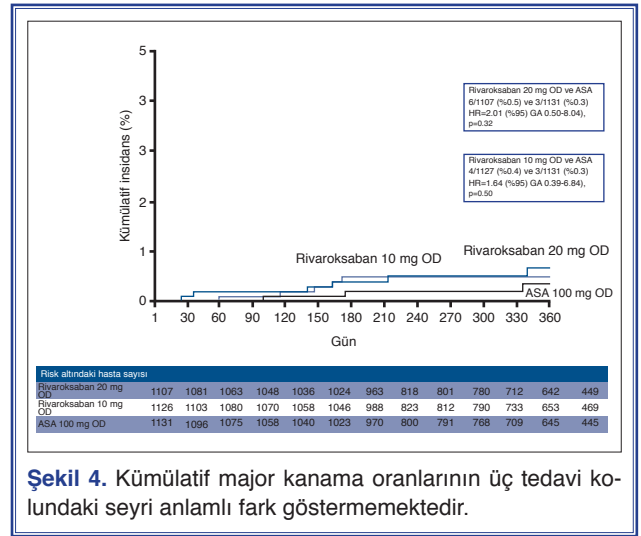
**Tablo 3. Risk profiline ve randomizasyon öncesi antikoagülasyon süresine göre tekrarlayan VTE ve majör kanama oranları**

	Rivaroksaban 20 mg OD (n=1107)		Rivaroksaban 10 mg OD (n=1127)		ASA 100 mg OD (n=1131)	
	Rekürren VTE	Majör kanama	Rekürren VTE	Majör kanama	Rekürren VTE	Majör kanama
Majör kanama, tüm hastalar, n/N (%)						
Risk profili, n/N (%)						
Uyarılmamış indeks (ilk) olay	8/441 (1.8)	4/441 (0.9)	7/480 (1.5)	2/480 (0.4)	26/468 (5.6)	1/468 (0.2)
Uyarılmış indeks (ilk) olay	9/666 (1.4)	2/666 (0.3)	6/647 (0.9)	3/647 (0.5)	24/663 (3.6)	2/663 (0.3)
Önceden VTE öyküsü, n/N (%)						
Evet	3/198 (1.5)	2/198 (1.0)	2/197 (1.0)	0/197	17/194 (8.8)	1/194 (0.5)
Hayır	14/909 (1.5)	4/909 (0.4)	11/930 (1.2)	5/930 (0.5)	33/937 (3.5)	2/937 (0.2)
Randomizasyondan önce antikoagülasyon süresi, n/N (%)						
<9 ay	12/774 (1.6)	3/774 (0.4)	7/782 (0.9)	3/782 (0.4)	35/793 (4.4)	3/793 (0.4)
≥9 ay	5/333 (1.5)	3/333 (0.9)	6/345 (1.7)	2/345 (0.6)	15/338 (4.4)	0/338

\*Tekrarlayan venöz tromboemboli (VTE) oranları intention-to-treat popülasyonundan elde edilmiştir. Majör kanama da aynı popülasyondan elde edilmiş, ancak çalışma ilacı uygulama dönemine ilave olarak 2 günlük süre de eklenmiştir.



primer etkinlik için rivaroksaban 20 mg ve rivaroksaban 10 mg ile ASA 100 mg tedavisine karşı elde edilen risk azalışlarının bu alt gruplarda korunduğu görülmektedir. Gerek uyarılmış gerekse uyarılmamış VTE öyküsü olan hastalarda, ikinci grupta daha da belirgin olmak üzere, ASA tedavisi altında VTE nüksünün çarpıcı yüksekliği



(sırasıyla, %3.6 ve %5.6) dikkat çekicidir. Her ne kadar, ASA ile yapılan çalışmalar VTE nüksünden koruma bakımından belirli bir yarar sağlandığını bildirmiş de olsa, uzamış tedavi gerektiren durumlarda bunun yeterli olmayacağı EINSTEIN CHOICE çalışmasında açıklıkla ortaya konulmuştur. Yine ASA kolundaki alt grup ana-

**Tablo 4. Önceden belirlenmiş güvenlik sonlanım bakımından tedavi gruplarının karşılaştırılması**

Sonuçlar	Rivaroksaban 20 mg OD (n=1107)	Rivaroksaban 10 mg OD (n=1127)	ASA 100 mg OD (n=1131)	Rivaroksaban 20 mg vs Aspirin		Rivaroksaban 10 mg vs Aspirin		Rivaroksaban 20 mg vs 10 mg	
				Hazard Ratio	p	Hazard Ratio	p	Hazard Ratio	p
<b>Birincil güvenlilik sonlanımı</b>									
Majör kanama†	6 (0.5)	5 (0.4)	3 (0.3)	2.01 (0.50-8.04)	0.32	1.64 (0.39-6.84)	0.5	1.23 (0.37-4.03)	0.74
Ölümcül	1 (0.1)	0	1 (0.1)						
Kafa içi	0	0	1 (0.1)						
Perikardiyal	1 (0.1)	0	0						
Kritik bölgede ölümcül olmayan kanama	4 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)						
İntrakraniyal	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)						
Pulmoner	1 (0.1)	0	0						
Kas içi	0	1 (0.1)	0						
Kritik olmayan bölgede ölümcül olmayan kanama	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)						
Hb'de >2 gr/dL düşme veya >2 Ü transfüzyon gerektiren									
Gastrointestinal	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)						
Abdominal	0	1 (0.1)	0						
<b>Diğer güvenlilik sonlanımları</b>									
Majör veya klinik olarak anlamlı majör olmayan†	36 (3.3)	27 (2.4)	23 (2.0)	1.59 (0.94-2.69)	0.08	1.16 (0.67-2.03)	0.6	1.37 (0.83-2.26)	0.21
Klinik olarak anlamlı majör olmayan kanama†	30 (2.7)	22 (2.0)	20 (1.8)	1.53 (0.87-2.69)	0.14	1.09 (0.59-2.00)	0.78	1.40 (0.81-2.43)	0.23
Minör kanama†	160 (14.5)	133 (11.8)	122 (10.8)						
Çalışma ilacını >14 gün bırakılmayı gerektiren majör olmayan kanama	17 (1.5)	12 (1.1)	12 (1.1)	1.44 (0.69-3.02)	0.33	0.99 (0.44-2.20)	0.96	1.46 (0.70-3.06)	0.31

\*Güvenlik sonlanımları intention-to-treat popülasyonunda, tedavi ilaç süresine ilaveten 2 günlük bir aralığı eklenerek incelenmiştir. †Kanama epizotları International Society on Thrombosis and Haemostasis kriterlerine göre tanımlanmıştır.<sup>[19]</sup>

lizi, daha önce tekrarlayan VTE öyküsü bulunanlarda, bu öyküyü vermeyenlere kıyasla belirgin artış (sırasıyla, %8.8 ve %3.5) riskinin sebat ettiğini, buna karşılık her iki rivaroksaban tedavi kolunda böyle bir farkın bulunmadığını göstermektedir. Sonuçlar her üç tedavi kolunda ilk antikoagulan tedavinin süresinin 9 ay altı veya üstünde olmasının, uzun dönemde gerek rivaroksaban 20 ve 10 mg tedavi grupları gerekse ASA grubu içinde VTE nüksü riskini değiştirmediğini düşündürmektedir. Yani, bu olgularda sorun ilk antikoagulan tedavinin süresinden değil, devam eden bir risk eğilimi varlığında seçilen uzun dönem antikoagulan tedavinin etkinliğinden kaynaklanmaktadır.

### Kanama

Kanama epizotları International Society of Thrombosis and Haemostasis kriterlerine göre tanımlanmıştır.<sup>[19]</sup> Kümülatif majör kanama oranları  $\leq 0.5$  olup, üç tedavi kolunda da benzer bulunmuştur (Şekil 4). Önceden belirlenmiş güvenlik sonlanım bakımından tedavi gruplarının karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir. Majör kanama oranları bakımından üç tedavi kolu arasındaki benzerliğin, primer etkinlik analizinde ele alınan alt grup analizlerinde de korunduğu görülmektedir. Net yararın ortaya konulması bakımından, kanama artışı olmaksızın bir VTE'nin önlenmesi için bir yıl süresince tedavi edilmesi gereken hasta sayısının 20 veya 10 mg rivaroksaban ile ASA tedavisine kıyasla, sırasıyla 33 ve 30 olduğu belirlenmiştir.

### Sınırlılıklar

Bu çalışmada, terapötik dozlarda antikoagülasyon ile uzatılmış tedavi gerektiren hastaların dışlanmış olması nedeniyle, rivaroksaban 10 mg dozunun bu hasta grubundaki VTE nüksünü önlemek için ne denli yeterli olabileceği sorusu belirsiz kalmaktadır. Antikoagulan tedavinin en fazla 12 ay süreyle sınırlanmış olması, daha uzun süreli tedavilerin yararına dair yorum yapmamızı engellemektedir. Bu nokta yeni çalışmaların konusu olmaya adaydır. Bunların ötesinde, bu çalışmanın rivaroksaban 10 mg tedavisini, yerleşmiş tedavi protokolu olan rivaroksaban 20 mg tedavisi ile karşılaştırmaya yönelik bir tasarıma sahip olmadığını da akılda bulundurmak ve bu çalışmanın sonuçlarını aşan yorumlardan kaçınmak gerekmektedir.

Sonuç olarak, 6–12 aylık tedaviyi tamamlamış olup, uzatılmış antikoagülasyon ihtiyacına ilişkin dengenin belirlendiği semptomatik VTE tanılı hastalarda, gerek 20 mg gerekse 10 mg rivaroksaban tedavileri ASA 100 mg tedavisine kıyasla, farklı alt grup analizlerinde de geçerli olacak şekilde, primer ve diğer etkinlik sonuçları bakımından üstün bulunmuş, buna karşılık kanama oranları benzer seyretmiştir. Rivaroksaban 10 mg tedavisinin uzatılmış VTE tedavisi gereğine dair dengenin

belirlendiği hastalarda bir seçenek olabileceği, buna karşılık rivaroksaban 20 mg tedavisinin uzatılmış tam doz antikoagulan tedavi gerektiren hastalarda yararlı olabileceği düşünülebilir.

**İlgi çakışması (conflict of interest):** Çıkar çatışması yoktur.

### Kaynaklar

1. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92:199–205. [CrossRef]
2. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523–6. [CrossRef]
3. Ageno W, Samperiz A, Caballero R, Dentali F, Di Micco P, Prandoni P, et al; RIETE investigators. Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice. *Thromb Res* 2015;135:666–72. [CrossRef]
4. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001367. [CrossRef]
5. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315–52. [CrossRef]
6. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756–64.
7. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499–510. [CrossRef]
8. EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *2012;366:1287–97.*
9. Prins MH, Lensin AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013;11:21. [CrossRef]
10. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765–75. [CrossRef]
11. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31–9. [CrossRef]
12. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher

- N, Bandel TJ, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776–86. [\[CrossRef\]](#)
13. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673–80. [\[CrossRef\]](#)
14. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959–67. [\[CrossRef\]](#)
15. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979–87. [\[CrossRef\]](#)
16. Simes J, Becattini C, Agnelli G, Eikelboom JW, Kirby AC, Mister R, Prandoni P, et al; INSPIRE Study Investigators (International Collaboration of Aspirin Trials for Recurrent Venous Thromboembolism). Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation* 2014;130:1062–71. [\[CrossRef\]](#)
17. Weitz JI, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, et al; EINSTEIN CHOICE Investigators. Two doses of rivaroxaban versus aspirin for prevention of recurrent venous thromboembolism. Rationale for and design of the EINSTEIN CHOICE study. *Thromb Haemost* 2015;114:645–50. [\[CrossRef\]](#)
18. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211–22.
19. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13:2119–26. [\[CrossRef\]](#)