

NOAK'lar için yayınlanan gerçek yaşam verilerini nasıl okumalıyız? “Rivaroksaban ile ilgili durum”

How should one read “real-life data” regarding NOAC's? “The case with rivaroxaban”

Dr. Özgür Aslan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet– Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) standart protokollerini, iyi tanımlanmış olgu-kontrol grupları ve önceden belirlenmiş sonlanımlar için istatistiksel yöntemleri ile klinik çalışmaların altın standardı kabul edilir. Gerçek yaşam araştırmaları (GYA); çoğunlukla belirli bir ilaç-girişim veya uygulamanın, RKÇ'da çeşitli nedenlerle kapsanamayan olgu gruplarında veya gündelik-gerçek yaşam koşullarında, uzun dönemli etkililik ve güvenilirlik sonuçlarını elde etmek için yapılmaktadır. RKÇ'nın özgün protokolünde bulunmayan karşılaştırmalar yapmaya olanak verdiğinden GYA son yıllarda özellikle ilaç araştırmalarında sıklıkla baş vurulan araştırma yöntemi haline gelmiştir. Vitamin K dışı oral antikoagülanlar (NOAK) için gerçek yaşam araştırmalarından elde edilen kanıtlar bu ilaçların gündelik klinik pratiğinde kullanımının giderek yaygınlaştığını ve RKÇ'lardan gelen etkililik ve güvenilirlik verilerinin desteklendiğini göstermektedir. Bu yazıda GYA'nın avantaj ve kısıtlılıklarına ilişkin kısa bir değerlendirme yapılarak Rivaroksaban ile girişimsel olmayan gözlemsel çalışmalar, kayıt çalışmaları ve veri tabanı analizleri gibi çeşitli yöntemlerle yapılmış olan araştırmalardan elde edilen bilgiler özetlenecektir.

Summary– Randomised controlled trials (RCT) are considered as gold standart for clinical studies because of their standart protocols, well-defined case and control groups, and their statistical methods for pre-defined outcomes. Real-world studies (RWS) are generally performed to evaluate and/or obtain long term efficacy and safety data of a particular drug-intervention or application in populations who were not included in RCT for various reasons or in real world settings such as routine health care systems. As RWS give the opportunity for comparisons which do not exist in the original protocols of RCT; currently they have been the choice of research method in the clinical drug investigations. Increasing use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) in routine clinical practice and their efficacy and safety data coming from RCT have been supported by the data and evidences obtained from the real world studies. In this article; following a brief evaluation of advantage and limitations of RWS, some real world data and evidences about rivaroxaban using various study designs such as non-interventional observations, registries and database analysis will be reviewed and summarized.

Gerçek Yaşam Verilerinin Kullanım Alanları

Gerçek yaşam araştırmaları (GYA); çoğunlukla test edilen ilaç-girişim veya uygulamanın, randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) çeşitli nedenlerle kapsanamayan olgu gruplarında veya gündelik-gerçek yaşam koşullarında, uzun dönemli etkililik ve güvenilirlik sonuçlarını elde etmek için yapılmaktadır. RKÇ'nın özgün protokolünde bulunmayan karşılaştırmalar yapmaya olanak verdiğinden GYA son yıllarda özellikle ilaç araştırmalarında sıklıkla baş vurulan araştırma yöntemi haline gelmiştir.

GYA düzenleyici kurumlar, ödeme kurumları veya üretici ilaç firmaları tarafından farklı amaçlarla desteklenmekte ve sonuçları kullanılmaktadır.^[1-3] Düzenleyici kurumlar; test edilen ilaç-girişim veya uygulamanın

gerçek yaşam koşullarında güvenliliğin izlenmesi veya hastalık ve tedavi paternlerinin oluşturulması için; ödeme kurumları ürünün maliyet-yarar değerlendirmesi veya gündelik yaşamdaki klinik validasyonu için bu tür araştırmalardan yararlanabilirler. İlaç endüstrisi ise hasta güvenliğinin iyileştirilmesi, maliyetlerin azaltılması, ürünlerinin niteliklerinin geliştirilmesi, gerçek yaşamda hastaların ilacı almaya devam etme veya bırakma davranışlarını görerek pazar paylarının artırılması gibi hedefler için GYA'na baş vurabilirler.

İlaç maliyetlerindeki artış ve sağlığa ayrılabilen bütçelerin kısıtlılığı ödeme kurumlarını harcamalarını kısıtmaya yönelttiğinden, bu kurumlar ödeme kapsamına almadan önce ilaçların gerçekten nasıl bir fark yarattığını görmek istiyorlar. Bu veriler kısmen de olsa GYA ile elde edilebilir. İlaç endüstrisi de ürünlerinden gerçekten



kimin yararlanabildiğini bu yolla görebilir. Sonuçta aslında birbirine rakip gibi görünen kurumlar aynı verileri yani GYA sonuçlarını kullanabilirler.

Gerçek Yaşam Verilerinin Kısıtlılıkları

GYA'nın verileri bir bakıma günümüzün moda kavramı "büyük veri" ('big data') gibidir ve pek çok bileşen bu "büyük veri" madeninden istediklerini kullanabilir. Sonuçlar bazen çok önemli değişikliklere de neden olabileceğinden elde edilen verilerin nasıl, nereden ve kim tarafından sağlandığı önem taşımaktadır. Hem Amerika'da FDA hem de Avrupa'da EMA geçtiğimiz yıl gerçek yaşam araştırmalarının verilerinin standardının yükseltilmesi için kılavuzlar oluşturmuşlar ve bu tür araştırmaların sonuçlarının bir kanıt dönüşmesi için izlenmesi gereken yolu tarif etmeye çalışmışlardır.^[4,5]

Her veri kendi varlığıyla elbette değerli kabul edilemez. Bir verinin uygulamaya yön veren bir kanıt dönüşmesi için üzerine uzlaşılacak temel standartlara sahip olması gerekir. "Veri" bir şeyin veya sürecin ham ölçümleridir. "Bilgi" neyin nasıl ölçüldüğüne dair belli bir bağlam veya koşul içinde bu verilerin sağladığı anlamdır. "Kanıt" ise bir karar verme sürecine kılavuzluk etmek için çözümlenen ve birleştirilen bilgilerdir. Sonuçta bilimsel veya klinik soru(n)ların yanıtlanmasında kullanabilmek için bizim gereksinim duyduğumuz şey kanıttır.

Veriler birincil ve ikincil olarak sınıflanabilir. Birincil veriler; girişimsel faz 4 çalışmaları, girişimsel olmayan prospektif gözlemsel çalışmalar, hasta kayıt sistemleri ve sağlık surveyleri gibi araştırmaların hedefleri için spesifik olarak toplanan verilerdir. Birincil verilerin genellikle elde edildiği kaynaklar, çalışmaya özgü olgu rapor formları (CRF), elektronik tıp veya sağlık kayıtları ve/veya klinik sonuç değerlendirmeleridir. İkincil veriler ise aslında başka amaçlar için toplanmış olup retrospektif veri tabanı çalışmalarında belli nitelik ve nicelik filtre ve eşleştirmelerinden sonra belli bir soruya yanıt vermek amacıyla kullanılan ya da prospektif bir çalışma düzeninde bir zemin oluşturmak için kullanılan verilerdir. İkincil verilerin elde edildiği kaynaklar ise klinik dosya kayıtları, özel kayıt sistemleri (registry) ve/veya sigorta şirketlerinin veri tabanlarıdır.

Gerçek yaşam verilerinin doğasında başta verilerin toplanmasıyla ilişkili çeşitli sorunlar vardır.

Tıbbi bakımın rutin sunuluşunu belgeleyen elektronik sağlık kayıtları (EHR) ile sigorta veya ödeme kurumlarının veri tabanlarından sağlanan veriler, veri kaydındaki (girişindeki) merkezler-arası farklı alışkanlıklar, ülkelerin kayıt sistemleri arasındaki nitelik ve yetersizlik sorunları nedeniyle sınırlılık taşır.^[6]

Gerçek yaşamda semptomların veya asemptomatik bireylerin kaydedilmesi denetlenebilir bir durum ol-

madığından ve kimi zaman sadece beyana göre yapıldığından kimi zaman da beyan edilmemesi nedeniyle yok saymak eğilimi olduğundan retrospektif gözlemsel verilere sınırlılık getirir.

Prospektif gerçek yaşam araştırmalarında ise bir randomizasyon olmaması nedeniyle kaydın tutulma amacına göre içsel bir yan tutma ve kafa karıştırıcılık daha çok söz konusu olur.

Gerçek Yaşam Verilerinde Karşılaştırma Sorunları ve Bunların Aşılması İçin Kullanılan Yöntemler

GYA ile bir ilaca ilişkin sağlanan veriler, ilacın RKÇ ile elde edilmiş etkililik ve güvenlilik sonuçlarıyla karşılaştırıldıklarında anlamlı ve yararlı bilgiler verebilir. Ancak aynı amaçla verilen farklı ilaçların sonuçlarının birbiriyle karşılaştırılması yukarıda sayılan nedenlerden başka önemli sınırlılıklar taşır. Gözlemsel çalışmalarda ve/veya retrospektif analizlerde olgu ve kontrol gruplarında gerçek bir "kontrol değişkeni yoktur. Tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde/tahmininde içsel yan tutmalara açık bir durum vardır. Bu sınırlılıkları aşmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

Sözü edilen karşılaştırma kısıtlılıklarını aşmak için çoğu kez "eşleştirme" ('matching') işlemlerine gereksinim duyulur. Bunların arasında en yaygın kullanılan, bir tür dengeleme skoru olan "Eğilim Skoru"nun ('propensity score') eşleştirilmesidir. Eğilim skoru 'bir tedavinin gözlenen ortak değişkenlere göre koşullu olasılığı' olarak tanımlanır ve bir tahmin yapılarak "yeniden örnekleme" yöntemleri uygulanır. "Eşleştirme", "tabakalara ayırma" ve "regresyon düzeltmesi" bu yöntemlerden bazılarıdır. Yaygın olarak kullanılan yöntem eşleştirmedir ('matching'). Eğilim skoru eşleştirmesinde; retrospektif gözlemsel çalışmalardaki örnekleme yanlılığının azaltılması, prospektif çalışmalardaki gibi kesinliğin artırılması, kanıt seviyesi görece düşük olan olgu-kontrol çalışmalarının gücünün artırılması ve kimi ortak değişkenlerin etkilerinin ortaya konulması amaçlanır.

Eğilim skoru eşleştirmesinin avantajı tedavi ve kontrol grupları arasında gözlenmiş olan farklılıkları ortadan kaldırması; dezavantajı ise gözlenmemiş/kaydedilmemiş farklılıkların bulunmadığını varsaymasıdır. Sadece gözlenmiş veya gözlenebilir olan değişkenler dikkate alınıp eşleştirmede kaydedilmemiş farklılıklar yok sayılır ki kayıt aşamasında gizlenmiş bir yanlılık varsa eşleştirmeden sonra bu durum devam eder.

Sonuç olarak GYA; RKÇ ile sağlanan kanıtların gündelik sağlık hizmeti sisteminde uygulanışı hakkında bilgiler veren; daha geniş hasta gruplarını kapsayabilen; uzun süreli gözlemlere olanak veren; RKÇ'larda belki de etik nedenlerle çalışılmayan konu başlıklarının tartışılmasını sağlayabilen; ve en önemlisi RKÇ ile elde edilmiş sonuçların/kanıtların bir çeşit tamamlayı-

cısı olarak işlev gören araştırmalardır.

Aşağıda sunulacak olan GYA verileri ve kanıtları yukarıda tartışılan avantaj ve dezavantajlar birlikte düşünülecek değerlendirilmelidir.

Non-Valvüler Atriyal Fibrilasyonu Olan Olgularda Rivaroksaban İle Elde Edilen Gerçek Yaşam Verileri/Kanıtları

Rivaroksaban günde tek doz alınan bir faktör Xa inhibitörü olarak K-vitamini olmayan antikoagülanlar arasında yer alır.

Rivaroksaban'ın nonvalvüler atriyum fibrilasyonu (NVAF) olan olgularda inme ve tromboembolizmin önlenmesi için etkili ve güvenli biçimde kullanılabileceğini gösteren büyük araştırma ROCKET-AF ('Rivaroksaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation') çalışmasıdır.^[7] Burada ana çalışma sonuçları ayrıntılarıyla tartışılmayacak yazı içinde yeri geldikçe gerçek yaşam verilerinden elde edilen sonuçlarla birlikte değerlendirilecektir.

Bu bölümde; NVAF olan olgularda inme ve tromboembolizmin önlenmesi için rivaroksaban kullanılmasına dair yapılmış olan GYA'larından bir kısmı yönetsel bir sınıflama ile sunulacaktır. Halen kullanımda olan diğer NOAK ilaçlar ile bir karşılaştırma yapmaktan yukarıda tanımlanan kısıtlılıklar nedeniyle özellikle kaçınılacak, olabildiğince rivaroksabanın K vitamin antagonistleri ile karşılaştırıldığı araştırmalar ele alınacaktır.

Girişimsel Olmayan-Gözlem Çalışmaları

XANTUS ('XARELTO ON PREVENTION OF STROKE AND NON-CENTRAL NERVOUS SYSTEM SYSTEMIC EMBOLISM IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION')^[8]

XANTUS rivaroksaban ilacının gerçek yaşam pratiğinde NVAF olgularında inmenin önlenmesi amacıyla kullanılmasını değerlendiren büyük uluslararası prospektif tek-kollu, gözlemsel bir faz 4 çalışmadır. Bu çalışma, Asya-Pasifik (XANAP, clinicaltrials.gov identifier: NCT01750788) ve Doğu Avrupa, Orta Doğu, Afrika ile Latin Amerika kolu da (XANTUS-EL, clinicaltrials.gov identifier: NCT01800006) bulunan büyük bir programın parçasıdır.

Yayınlanmış olan XANTUS çalışmasında, Avrupa, İsrail ve Kanada'dan toplam 311 merkezden 6784 olguda rivaroksabanın güvenilirlik ve etkililiği değerlendirilmiş ve tedavi/doz kararları ilgili hekim tarafından verilmiştir. Olgular 3'er aylık aralarla 1 yıl boyunca izlenmişlerdir. Birincil sonlanım ölçütleri majör kanama, tüm nedenli ölümler ve tüm istenmeyen olaylar olarak tanımlanırken, ikincil sonlanım ölçütleri inme, sistemik emboli, geçici iskemik atak, miyokard infarktüsü ve

non-majör kanamalar olarak belirlenmiştir. İnme/sistemik emboli sıklığı yıllık %0.83 (0.62–1.10), majör kanama sıklığı yıllık %2.1 (1.75–2.50), tüm nedenlere bağlı ölüm sıklığı yıllık %1.93 (1.60–2.31) ve vasküler ölüm sıklığı yıllık %1.00 (0.76–1.28) bulunmuştur. XANTUS çalışmasında elde edilen bu sonuçlar ROCKET AF çalışmasındaki majör kanama oranlarıyla benzer oranda (%3.6), majör GİS kanamalarının ise gerçek yaşamda daha az oranda gerçekleştiğini göstermiştir. Ne var ki, XANTUS ve ROCKET AF çalışmalarına farklı hasta popülasyonları dahil edilmiş, genel olarak XANTUS çalışmasında başlangıçtaki inme riskinin ROCKET AF çalışmasına kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir. (ROCKET AF'de CHADS2 skoru 0 ve 1 olanlar çalışma dışı bırakılmış olmasına karşın XANTUS'ta olguların %12.7'si bu iki risk puanına sahipti). XANTUS çalışmasında olguların ortalama risk skoru 2.0 olarak hesaplanmış olguların sadece %19'unun önceden inme/geçici iskemik atak veya sistemik emboli geçirmiş olduğu görülmüştür. (ROCKET AF'de skor ortalaması 3.5 ve olay geçirmiş bireylerin oranı %55). XANTUS ve ROCKET AF çalışmaları arasında CHADS2 skorunun ayrı bileşenleri bakımından da (özellikle cinsiyet yönünden) farklar görülmüştür. ROCKET AF çalışmasındaki kadınlarda inme riski erkeklere kıyasla daha yüksek ancak vasküler ölüm ve kanama olayları riski daha düşük olduğundan özellikle cinsiyet ve CHADS2 skorları eşitlenerek yeniden analizler yapılmıştır. (XANTUS popülasyonundaki eşleştirme öncesi genel bulgular, CHADS 0 ve 1 olanlar çıkarıldıktan sonraki genel bulgular ve eşleştirme yapıldıktan sonra elde edilen bulguların topluca karşılaştırılması için Tablo 1'e bakınız).^[9]

XANTUS çalışmasına ilişkin bireysel hasta verileri ile ROCKET AF çalışmasında bildirilen bulguların karşılaştırılması için, eşleştirmeli ayarlanmış indirekt karşılaştırma (MAIC) yöntemi kullanılmıştır. ROCKET AF için bildirilen seçili başlangıç özelliklerinin oranıyla eşleşme sağlanması amacıyla, XANTUS bireysel hasta verileri için yeniden ağırlıklandırma yapılmıştır. Bu "dengelemiş ağırlıklar" kullanılarak, XANTUS sonuçları için ayarlanmış yıllık olay sıklığı elde edilmiş ve ROCKET AF çalışmasında bildirilen sonuçlarla karşılaştırma yapılmıştır. Sonuç olarak; XANTUS'taki ayarlanmış yıllık olay sıklığı ile ROCKET AF'deki olay sıklıkları karşılaştırıldığında; inme/sistemik emboli sıklığı yıllık %1.54 ile benzer (sırasıyla %1.54/yıl vs %1.70/yıl); tedavide kalan bireylerde majör kanama sıklığı yıllık %3.1 ile benzer (sırasıyla %3.10/yıl ve %3.60/yıl) oranda bulunmuştur. Aynı şekilde yıllık miyokard infarktüsü (sırasıyla %0.75/yıl vs %0.91/yıl) ve vasküler ölüm (sırasıyla %1.83/yıl vs %1.53/yıl) sıklığı benzer oranlarda iken tüm nedenlere bağlı ölüm sıklığı XANTUS grubunda daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %3.22/yıl vs %1.87/yıl). Bu ölümlerin yaklaşık beşte biri kalp yetersizliği, beşte

Tablo 1. CHADS2 skoru ve cinsiyet için ağırlıklandırılma sonrasında tedaviye bağlı kararına varılan sonuçların insidans oranları ile MAIC hız oranları

Sonuç	XANTUS eşleştirme öncesi (n=6784)	XANTUS (CHADS2 0 ve 1 hariç) eşleştirme öncesi (n=4020)	XANTUS eşleştirme sonrası (n=2492)	ROCKET AF# (n=7061)	MAIC hız oranı
Majör kanama	2.10 (1.75–2.50)	2.89 (2.36–3.50)	3.10 (2.44–3.94)	3.60 (3.26–3.97) [‡]	0.86 (0.67–1.12)
İnme/MSS dışı SE	0.83 (0.62–1.10)	1.13 (0.81–1.54)	1.54 (1.09–2.19)	1.70 (1.47–1.96)	0.91 (0.62–1.32)
MI	0.44 (0.29–0.64)	0.52 (0.32–0.82)	0.75 (0.46–1.22)	0.91 (0.75–1.11)	0.82 (0.49–1.39)
Ölüm	1.93 (1.60–2.31)	2.62 (2.12–3.20)	3.22 (2.53–4.09)	1.87 (1.63–2.14)	1.72 (1.31–2.27)
Vasküler ölüm [§]	1.00 (0.76–1.28)	1.43 (1.07–1.88)	1.83 (1.33–2.51)	1.53 (1.32–1.78)	1.19 (0.84–1.70)

İnsidans oranları: %/yıl (%95 GA) olarak; MAIC hız oranı: oran (%95 GA) olarak gösterilmiştir.

*Etkin örneklem büyüklüğü; #Rivaroksaban kolu; †Majör kanama güvenlilik popülasyonu, n=7111; §Kardiyovasküler nedenli veya intrakraniyal/ekstrakraniyal kanamaya bağlı ölüm olarak tanımlanmıştır.

CHADS2, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş ≥75, diabetes mellitus, inme veya geçici iskemik atak (2 puan); GA: Güven aralığı; MSS: Merkezi sinir sistemi; MAIC: Eşleştirmeli Ayarlanmış İndirekt Karşılaştırma; MI: Miyokart enfarktüsü; SE: Sistemik embolizm.

biri de neoplazm nedeniyle olmak üzere yaklaşık %40'ı nonvasküler ölümdür.^[9]

Tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarındaki bu farklılık iki çalışmadaki hasta özelliklerinin farklı oluşundan kaynaklanmış gibi görünmektedir. XANTUS gerçek yaşam koşullarında gerçekleştirilen ve klinik çalışmaların dışında tutulan çeşitli ko-morbiditeleri olan hastaların yer aldığı bir çalışma olduğu için bu durum sonuçları etkilemiş olabilir. Genel olarak, potansiyel ölümcül durumları olan hastalar faz III çalışmalarda hariç tutulduğu için, faz III verilerinin gerçek yaşam verileri ile karşılaştırılması zordur. Klinik çalışmalarda yer alan hastalara gerçek yaşam koşullarındaki uygulamaya kıyasla daha iyi bakım sağlanması olasıdır ve bu durum da iki çalışma arasındaki farkta rol oynamış olabilir.^[9]

XANTUS alt grup analizlerinden birinde 'on-label' doz kullanılması durumunda istenmeyen etkilerin de daha az görüldüğü saptanmıştır.^[10] O nedenle hastalar için uygun doz seçiminin önemi gerçek yaşamdan elde edilen verilerle de desteklenmiştir.

XANTUS çalışmasında tedaviyi sürdürme oranları %80'dir ve olguların yaklaşık %75'i ilaçlarından memnun olduklarını ifade etmişlerdir.^[8]

Kayıt Çalışmaları

GARFIELD-AF Çalışması (Global Anticoagulant Registry in the FIELD—Atrial Fibrillation)^[11]

GARFIELD AF araştırması, genel olarak uluslararası düzeyde AF yönetimi hakkında önemli klinik veriler sunan büyük bir kayıt sistemidir.

GARFIELD kayıtlarında; gerçek yaşam koşullarında AF hastalarının önemli bir kısmının kılavuz önerilerine göre tedavi edilmediği, antikoagülan ilaç kullanı-

mının hastaların inme riski ile uyumlu olmadığı, VKA alan olgularda istenmeyen sonuçlar ile INR kontrolü arasında doğrudan bir ilişki bulunduğu ve hedef INR'de (TTR) kalma oranlarının %50'nin altında olduğu gösterilmiştir.^[12–14]

GARFIELD-AF kayıtlarının gösterdiği ilginç bulgulardan biri NVAf olgularının tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının (yıllık %3.83); inme/sistemik emboli (yıllık %1.25) ve majör kanama (yıllık %0.70) oranlarına göre çok daha yüksek oranda ve en sık gözlenen majör olay olmasıdır.^[15] Eşlik eden hastalıkların sıklığı arttıkça istenmeyen olayların da sıklığının arttığı, ölümlerle ilişki en önemli hastalıkların ise orta-ciddi böbrek yetmezliği ile geçirilmiş miyokard infarktüsü olduğu görülmüştür.^[16]

ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) I ve II Çalışmaları^[17]

ORBIT-AF I çalışması AF yönetimine ilişkin veriler sağlayan toplum tabanlı bir kohort analizidir. Elde edilen veriler bu kohortta bulunan ve varfarin alan olguların ancak %10'unun hedef INR'de kaldığını göstermiştir.^[18] Oral antikoagülan alan yaklaşık 7400 olguda majör kanama sıklığı %4 olarak gözlenmiştir. ORBIT-AF grubundan sağlanan 2 yıllık izlem verileriyle major kanama riskini belirleyebilecek 5 faktörlü basit bir skorlama sistemi tanımlanmıştır.^[19] Bu skorlama sistemi kafa içi kanamaları öngörmeye oldukça güçlü bulunurken (C-index 0.69; %95 CI 0.63–0.74) öngördürücü kesinliğinin HASBLED ve ATRIA gibi diğer skorlama sistemlerine benzer olduğu saptanmıştır.

'Dresden NOAC Registry'

Almanya'da 230 civarında hekimin kayıtlarından oluşan prospektif, girişimsel olmayan bir kayıt çalış-

masıdır. Bu kayıt sisteminde büyük çoğunluğu rivaroksaban olmak üzere dabigatran ve apiksaban da dahil NOAK alan olgular izlenmektedir.^[20] Elde edilen veriler K Vit antagonisti oral antikoagülan alan bireylerin bir NOAK'a geçiş yaparken daha çok (%82) rivaroksaban'ı tercih ettiklerini ve bu geçişin güvenli olduğunu göstermiştir.^[21] Ayrıca girişimsel işlemler sırasında heparin köprülemesi yapmadan işlem yapmanın her üç NOAK için de güvenli ve sorunsuzca gerçekleştirilebildiği ortaya konulmuştur.^[22]

Dresden NOAK kayıtlarında, Rivaroksaban'ın gerçek yaşam koşullarında etkililik ve güvenliliği de ortalama 2 yıllık izlem sonuçlarıyla değerlendirilmiştir. İnme/GİA/sistemik emboli sıklığı 'intention-to-treat' analizinde yıllık %2.03 (%95 CI 1.5–2.7), 'on-treatment' analizinde yıllık %1.7 bulunurken; ilaç kullanımı sırasında ('on-treatment') majör kanama oranı yıllık %3.0 bulunmuştur^[23] ki bu oranlar ROCKET AF çalışmasındaki oranlardan daha düşüktür. Dresden kayıtlarından yapılan bir analizde bu kanamaların en sık gastrointestinal sistem kanaması (GİS) (%37) olduğu, onu sırasıyla cerrahi seyrinde kanamalar (%15.7), kafa içi kanamalar (%11), cilt-mukoza kanamaları (%9.4), göz içi kanamaları (%8.7 ve genito-üriner kanamaların (%7.9) izlediği gösterilmiştir.^[24] Olguların yaklaşık %60'ı 1 ay sonra tekrar OAK almaya başlamışlardır. Dresden kayıtlarında genel olarak Rivaroksaban ile tedavide kalma oranı %81.5'tir.^[25]

Veritabanı Analizleri

Elektronik tıbbi kayıt veri tabanı ve sigorta şirketi veri tabanları; rivaroksaban'ın uzun dönem güvenliliği, hasta uyumu ve ilaçta devamlılığı gibi konular hakkında gerçek yaşam verisi elde etmek için analiz edilmektedir.^[26–28]

PMSS (The protocol for Post-Marketing Surveillance Study)

PMSS çalışması Amerikan FDA kurumu ile işbirliği halinde tasarlanmıştır. Çalışmanın verileri Amerikan Savunma Bakanlığı – Askeri Sağlık Sisteminden sağlanıp ('US Department of Defense (DoD) Military Health System') analizleri 'Health ResearchTx, LLC' tarafından yapılmaktadır.^[26] Yaklaşık 14 ayda Rivaroksaban alan olguların %2.86'sında majör kanama gözlenmiştir. Majör kanama gözlenen olguların majör olmayan kanama görülme oranına göre daha yaşlı olduğu (78.4'e karşı 75.7 yaş) ve hemen hemen iki kat daha fazla eşlik eden hastalığa sahip olduğu saptanmıştır. Kanamaların büyük çoğunluğu bu kayıtlarda da GİS kanamasıdır (%88.5). Ölümcül kanamaların oranı %0.08 gibi çok düşük bulunmuştur.

PMSS veri tabanından elde edilen bu veriler ROCKET AF'de bildirilen majör kanama verileriyle uyumlu görünmektedir.^[7] PMSS veri tabanından sağlanan verilerle, gerçek yaşamda kanamayla ilişkili bugüne kadar

tanımlanmış olan en önemli risk faktörleri yaş, anemi, önceden GİS kanaması olması, kalp yetersizliği ve vas-küler hastalık olmasıdır.^[20,29]

REVISIT-US (Real-world Evidence on Stroke Prevention in Patients with a Trial Fibrillation in the United States)

REVISIT-US çalışması yaklaşık 2 yıllık 'US Truven Health MarketScan' veri tabanını kullanarak NVAF'si olan yaklaşık 31 000 olguda iskemik inme ve kafa-içi kanama olaylarını değerlendirmektedir.^[20] Rivaroksaban alan yaklaşık 11 000 olgunun ilk verileri varfarin alan olgulara göre kafa-içi kanamalarda %47 (HR 0.53; %95 CI 0.35–0.79), iskemik inmelerde de %29 (HR 0.71; %95 CI 0.47–1.07) azalma olduğunu göstermiştir. Yıllık iskemik inme sıklığı rivaroksaban alanlarda %0.54 iken varfarin alanlarda %0.83; yıllık kafa-içi kanama sıklığı ise sırasıyla %0.49 ve %0.96 bulunmuştur ki bu veriler ROCKET AF ve XANTUS çalışmalarının bulgularıyla uyumlu görünmektedir.

IMS Veritabanını Kullanan Çalışmalar

Almanya, İngiltere, Fransa ve Avusturya'dan 10 milyon civarında hastanın verileri bulunan retrospektif 'IMS Disease Analyzer' veri tabanı^[30] kullanılarak NVAF hastalarında; rivaroksaban'ın K vitamin antagonistlerine göre klinik etkililiğini gösteren RELIEF çalışması^[28] ile NOAK'lara uyum ve ilaçta devamlılık durumunu gösteren bir araştırma^[27] olmak üzere iki çalışma dikkate değerdir.

RELIEF Çalışması (The Real-Life Evidence on Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation)^[28]

Almanya IMS veri tabanını kullanarak NVAF hastalarında yeni başlanan rivaroksaban ile K vitamini antagonistlerinin etkililiği ve güvenliliğini karşılaştıran bu çalışmada grupları karşılaştırmak için 'eğilim skoru eşleştirmesi' yapılmıştır. Ortalama CHA2DS2-VASc skoru 3.9 olan olguların bir yıllık izlem süresi içinde iskemik inme, GİA, kafa-içi kanama ve MI toplam sıklığı rivaroksaban alan olgularda daha düşük oranda saptanmıştır (yıllık %1.97 vs %3.68; HR 0.536; %95 CI 0.311–0.923; p=0.0245). Böylece XANTUS çalışması gibi prospektif bir gözlem çalışmasında elde edilen gerçek yaşam verileri RELIEF çalışması gibi retrospektif bir veri tabanından sağlanan sonuçlarla da teyit edilmiştir.

IMS veritabanından elde edilen diğer bir bilgi; birinci basamak tedavi birimlerinde rivaroksaban alan NVAF olgularının 1 yıllık tedavi süresinde K vitamin antagonistlerine göre tedavide kalma oranları %53.1'e karşı %25.5 olmak üzere yaklaşık 2 kat daha fazla olduğudur.^[27] Tedavi değiştiren olguların daha yaşlı, böbrek yetmezliği olan, ve birlikte antiplatelet ilaç alan bireyler olduğu gözlenmiştir.

Özet ve Sonuç

Girişimsel olmayan/gözlem çalışmaları, bir yandan atriyal fibrilasyon gibi klinik tablolar hakkında ayrıntılı ek bilgiler sağlarken diğer yandan da ilaçların geliştirilmesi, ruhsatlandırılması, ödeme kapsamına alınması gibi amaçlar için yararlı veriler sunmaktadır.

Gündelik yaşam pratiğinden veya başka bir deyişle gerçek klinik senaryolar içinden elde edilen sonuçlar Rivaroksaban'ın RKKÇ ile gösterilen etkililik ve güvenliliğini desteklemektedir. XANTUS çalışması bu sonuçlardan bazılarını sağlayan önemli bir araştırmadır ve ROCKET AF'e göre daha düşük inme riskine sahip bir popülasyonda da benzer sonuçların elde edildiğini göstermiştir.

Gözlemsel çalışmaların temel kısıtlılığı dahil edilme sürecindeki taraf tutma olasılığıdır (bias). Ayrıca uluslararası çalışmalarda her ülkede ve her merkezde kayıt alışkanlıkları ve veri kalitesi benzer nitelikte olmayabilir. FDA ve EMA gibi ulusal ve uluslararası kurumlar gerçek yaşam verilerinin sağlanmasına ilişkin düzenleyici ve standart sağlayıcı girişimleri bu alandaki kısıtlılıkların aşılmasında yardımcı olabilir.

REVISIT US, RELIEF ve PMSS çalışmaları ROCKET AF ve XANTUS çalışmalarını destekleyen kayıt sistemleri ve satış sonrası veri tabanlarına dayanan araştırmalardır. Kayıt sistemlerinin ve veri tabanlarının sorunu genellenebilirliklerinin kısıtlı olması ve kayıtlı olmayanları yok saymasıdır ki bu nedenle tüm hastaları veya hedef hastaları yeterince kapsayamayabilirler.

Sonuç olarak, sözü edilen kısıtlılıklara karşın, gözden geçirilen araştırmalar genel olarak rivaroksaban'ın gerçek yaşam koşullarında da RKKÇ sonuçlarını destekler biçimde güvenli ve etkili biçimde kullanıldığını, hastaların ilaçlarında sebat ettiklerini ve pek değişiklik yapma gereği duymadıklarını göstermektedir.

İlgi çakışması (conflict of interest): Yazar son 5 yıl içinde, yazı içeriği olan NVAF'de tromboembolik olaylar ve oral antikoagülanlar konusunda, Boehringer-Ingelheim ve Pfizer firmalarından konuşmacı 'honorarium' bedelleri, Daichy-Sankyo firmasından Danışma kurulu üyeliği 'honorarium' bedeli almıştır.

Kaynaklar

- Cohen AT, Goto S, Schreiber K, Torp-Pedersen C. Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting? *European Heart Journal Supplements* 2015;17:D2–D8. [CrossRef]
- Cox JL, de Pourville G. Achieving access: addressing the needs of payors and health technology assessment agencies. *European Heart Journal Supplements* 2015;17:D15–D20.
- Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health* 2007;10:326–35. [CrossRef]
- <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm513027.pdf>. Accessed Sep 12, 2017.
- https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/stamp/2016-03_stamp4/4_real_world_evidence_background_paper.pdf. Accessed Sep 12, 2017.
- Levine MN, Julian JA. Registries that show efficacy: good, but not good enough. *J Clin Oncol* 2008;26:5316–9.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91. [CrossRef]
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145–53.
- Camm AJ et al. Outcomes ROCKET AF and XANTUS. Abstract 084 presented at the American College of Cardiology (ACC) 66th Annual Scientific Session and Expo. Washington, DC; 17–19 March 2017.
- Amarencu P, Turpie AGG, Kirchhof P, Hess S, Kuhls S, van Eickels M, et al. Outcomes associated with off-label dosing of rivaroxaban in the XANTUS study. Oral presentation at European Stroke Organisation Conference 2016. *Eur Stroke J* 2016;1:3–612.
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J* 2012;163:13–9. [CrossRef]
- Bassand JP, Goldhaber SZ, Camm J, Turpie AGG, Misselwitz F, Oh S, et al. Truly low-risk patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation at risk of stroke: 1-year outcomes from the GARFIELD Registry. *Eur Heart J* 2014;35:1108.
- Haas S, Goto S, Fitzmaurice D, Eikelboom J, ten Cate H, Koretsune Y, et al. International normalized ratio control and 1-year outcomes in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: the GARFIELD Registry. *Eur Heart J* 2014;35:1110.
- Abstracts of the XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20–25, 2015. *J Thromb Haemost* 2015 Jun;13 Suppl 2:1–997.
- Kakkar AK. GARFIELD-AF – Global status of GARFIELD-AF. Oral symposium presentation at European Society of Cardiology (ESC) Congress; 2015.
- Goldhaber SZ. GARFIELD-AF – Impact of comorbidities on outcomes in cohorts 1–3. Oral symposium presentation at European Society of Cardiology (ESC) Congress; 2015.
- Akao M, Beyer-Westendorf J, Goto S, Peterson E. Stroke prevention in atrial fibrillation: evidence from real-life studies. *Eur Heart J Suppl* 2015;17:D42–52. [CrossRef]
- Pokorney S, et al. The myth of the stable INR patient: Results from ORBIT-AF. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:(10_S).
- O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:3258–64. [CrossRef]
- Beyer-Westendorf J, Camm AJ, Coleman CI, Tamayo S. Rivaroxaban real-world evidence: Validating safety and effectiveness in clinical practice. *Thromb Haemost* 2016;116:S13–

23. [\[CrossRef\]](#)
21. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Röllig D, Schreier T, et al. Safety of switching from vitamin K antagonists to dabigatran or rivaroxaban in daily care-results from the Dresden NOAC registry. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:908–17. [\[CrossRef\]](#)
22. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888–96.
23. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016;115:939–49.
24. Marten S, et al. Pattern and Management of ISTH Major Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants – Results of the Prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Blood* 2015; 26:892.
25. Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Göbelt M, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015;17:530–8. [\[CrossRef\]](#)
26. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol* 2015;38:63–8. [\[CrossRef\]](#)
27. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016;18:1150–7. [\[CrossRef\]](#)
28. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation-The RELIEF study. *Int J Cardiol* 2016;203:882–4. [\[CrossRef\]](#)
29. Tamayo S, et al. Abstract 17246: Risk Factors for Major Bleeding Events in Rivaroxaban Users With Atrial Fibrillation: A Nested Case-control Study. *Circulation* 2015;132:A17246.
30. Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the “Disease Analyzer” patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47:617–26. [\[CrossRef\]](#)