

## RE-LY çalışması: Alt grup analizleri ve kılavuzlara yansımaları

### RE-LY study: subgroup analyses and reflections on clinical guidelines

Dr. Murat Özdemir

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Özet**– Dabigatran RE-LY çalışmasında kapak dışı nedeni atriyum fibrilasyonu ve en az bir inme risk faktörü olan olgularda, inme ve sistemik emboliyi önlemede en az varfarin kadar (110 mg günde 2 defa dozunda) veya varfarinden daha etkin (150 mg günde 2 defa dozunda) olduğu gösterilmiş olan bir direkt trombin inhibitörüdür. Bu yazıda RE-LY çalışmasının seçilmiş bazı altgrup analizleri ve bu analizlerin kılavuzlara yansımaları ele alınmıştır.

**D**abigatran, trombini doğrudan inhibe eden yeni kuşak bir oral antikoagülan ilaçtır. En az bir inme risk faktörü taşıyan kapak hastalığı dışı nedeni atriyum fibrilasyonlu (AF) olgularda, iki farklı dozdaki dabigatran (150 mg günde iki defa ve 110 mg günde iki defa) ile varfarini kıyaslayan RE-LY çalışmasının primer etkinlik sonlanım noktası inme ve sistemik emboli, primer güvenlik sonlanım noktası ise majör kanamadır.<sup>[1]</sup> Çalışmanın asıl amacı primer etkinlik sonlanım noktası bakımından dabigatranın varfarinden aşağı kalır yanı olmadığı (noninferiorite) test edilmesidir. Ortalama iki yıllık takipte, her iki dabigatran dozunun primer etkinlik sonlanım noktası bakımından varfarinden aşağı kalır olmadığı kanıtlanmıştır. Dahası, dabigatranın 150 mg dozu üstünlük (superiorite) bakımından test edildiğinde varfarinden üstün olduğu da gösterilmiştir. Dabigatran 110 mg için üstünlük değerlendirmesi anlamlılık düzeyine erişmemiştir. Majör kanamalar (primer güvenlik sonlanım noktası) açısından değerlendirildiğinde, dabigatran 150 mg ile varfarin benzer bulunurken, dabigatranın 110 mg dozunun varfarine kıyasla anlamlı biçimde az majör kanamaya sebep olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar primer güvenlik sonlanım noktası olmasa da, intrakraniyal kanama her iki dozdaki dabigatran ile varfarine kıyasla belirgin şekilde az gözlenmiştir.

**Summary**– Dabigatran is a direct thrombin inhibitor that has been shown in the RE-LY trial to be either noninferior (110 mg b.i.d) or superior (150 mg b.i.d) to warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation and at least one risk factor for stroke. This article summarizes selected subgroup analyses of the RE-LY trial and their reflections, if any, on clinical guidelines.

RE-LY çalışması 2009 yılında yayınlandıktan sonraki yıllar içerisinde bir çok alt grup analizi yapılmıştır. Bu yazıda, ilk olarak çalışmadaki iskemik miyokart olaylarının ayrıntılı bir biçimde irdelendiği çalışma ve ardından seçilmiş bazı RE-LY altgrup analiz sonuçları ve bunların kılavuzlara yansımaları irdelenmeye çalışılacaktır.

#### RE-LY çalışmasındaki iskemik miyokart olaylarının detaylı analizi

RE-LY çalışmasında dabigatran kolunda varfarine kıyasla rakamsal olarak daha fazla miyokart enfarküsü (ME) gözlenmesi<sup>[1,2]</sup> üzerine çalışmadaki tüm iskemik olayları irdeleyen bir analiz yayınlandı.<sup>[3]</sup> Bir altgrup analizinden ziyade, çalışma boyunca gözlenmiş ve tüm iskemik miyokart olaylarını içeren bu analizde, ME, kararsız anjina, kardiyak arrest ve kardiyak ölüm oranları bildirildi. Yıllık ME oranları dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg ve varfarin kollarında sırasıyla %0.82, %0.81 ve %0.64 olarak saptandı ve üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Kararsız anjina, ME, kardiyak arrest ve kardiyak ölümden oluşan bir birleşik sonlanım noktası analiz edildiğinde de, üç tedavi kolu arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Son olarak, net klinik yarar (tüm inmeler, sistemik emboli, ME, pulmoner embo-

li, majör kanama, tüm nedenlere bağlı ölüm) analiz edildiğinde, dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg ve varfarin kollarındaki yıllık olay oranları sırasıyla %7.34, %7.11 ve %7.91 olarak saptandı ve aradaki fark dabigatran 110 mg için anlamsız, dabigatran 150 mg için ise anlamlı bulundu (HR=0.90, %95 CI:0.82-0.99, p=0.02). İskemik miyokart olayları üzerindeki bu etkileşim başlangıçta ME veya KAH öyküsü olan ve olmayan olgularda tutarlı biçimde izlendi.

### RE-LY çalışmasının altgrup analizleri

#### 1) Önceden Vitamin K antagonisti kullanmış olan ve olmayan olgulardaki durum<sup>[4]</sup>

Bu analizdeki en çarpıcı bulgulardan birisi iki grup arasında (önceden vitamin K antagonisti (VKA) almış olan ve olmayanlar) çalışma boyunca ulaşılmış INR'nin terapötik aralıkta kalma oranı (TTR) arasındaki farktır. RE-LY çalışmasında VKA verilen tüm hasta popülasyonunda Rosendaal metodu ile hesaplanan ortalama TTR %64 iken, bu oran önceden VKA almış olanlarda %67, almamış olanlarda ise %62 olarak hesaplanmıştır. Bu fark küçük gibi görünmekle birlikte klinik yansımalarının olabileceğini düşünmek gerekir. Oysa, çalışmanın primer sonlanım noktası (inme ve sistemik emboli), majör kanama ve intrakraniyal kanama oranları bakımından, çalışmanın genelindeki bulguların gerek önceden VKA kullanmış, gerekse kullanmamış olan olgularda benzer şekilde geçerli olduğu saptanmıştır. Özetle söylemek gerekirse, bu alt grup analizinde önceden VKA kullanmış olmanın, TTR oranlarını etkilemesine rağmen, RE-LY çalışmasının gerek etkinlik gerekse emniyet ile ilgili ana bulguları üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

#### 2) Farklı merkezlerde terapötik aralıkta kalma oranı altgruplarındaki durum<sup>[5]</sup>

Bu analizde RE-LY çalışmasının sonuçları farklı TTR oranları olan alt gruplarda değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan her merkezde varfarin almış olan olguların TTR oranları Rosendaal metodu ile hesaplandıktan sonra bunun aritmetik ortalaması alınarak merkez TTR (mTTR) hesaplanmış, daha sonra da olgular 4 alt gruba (mTTR < %57.1, mTTR = %57.1-65.5, mTTR = %65.5-72.6, mTTR > %72.6) ayrılarak analiz yapılmıştır.

Primer sonlanım noktası (inme ve sistemik emboli) irdelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olmadığı ve tüm alt gruplarda çalışmanın ana

sonucunun geçerli olduğu gösterilmiştir. Burada istatistik ile klinik yorumu ayırmakta fayda olabilir. Bu analize dair grafikler incelendi-

ğinde alt 2 mTTR alt grubunda (mTTR < %57.1 ve mTTR = %57.1-65.5 olan gruplar) dabigatranın varfarinden ayrıştığı, diğer iki alt grupta (mTTR = 65.5 - 72.6 ve mTTR >72.6 olan gruplar) ise dabigatran ve varfarine ait olay eğrilerinin neredeyse benzer olduğu izlenimi doğmaktadır. Bir başka deyişle, her ne kadar istatistiksel analiz anlamlı bir etkileşim olmadığını söylese de, olay eğrilerine bakınca, dabigatrana bağlı faydanın mTTR'nin düşük olduğu, yani varfarin tedavisinin yeterince iyi yönetilemediği gruplarda daha belirgin olduğuna dair bir izlenim uyanmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2012 yılı AF kılavuz güncellemesinde<sup>[6]</sup> yer alan "iyi kontrollü VKA tedavisi" tanımının "en az %70'lik TTR oranı" biçiminde yapılmış olmasının sebebi muhtemelen bu analiz gibi durmaktadır. İntrakraniyal kanama için de aynı bulgu geçerlidir ve her iki dozdaki dabigatran tüm 4 mTTR alt grubunda varfarine kıyasla anlamlı biçimde daha az intrakraniyal kanamaya yol açmaktadır. Majör kanamaya gelince, 150 mg dabigatran ile varfarin arasında anlamlı bir etkileşim dikkat çekmektedir ve düşük mTTR halinde dabigatran 150 mg varfarine kıyasla daha az kanamaya yol açarken, mTTR yükseldiğinde majör kanama oranları benzer görünmektedir. Böyle bir etkileşim dabigatranın 110 mg dozu ve varfarin arasında yoktur, yani dabigatran 110 mg için çalışmanın ana bulgusu olan varfarine kıyasla daha az majör kanama oranı, tüm mTTR alt gruplarında geçerli görünmektedir.

#### 3) Farklı CHADS<sub>2</sub> risk gruplarındaki durum<sup>[7]</sup>

Bu analizde RE-LY çalışmasında yer alan olgular CHADS<sub>2</sub> skoruna bakılarak üç alt gruba (skor = 0-1, skor = 2, skor = 3-6) ayrılarak analiz edilmişlerdir. Tedavi almalarına rağmen, tüm gruplardaki hastalarda artan CHADS<sub>2</sub> skoru ile paralel bir şekilde inme ve emboli, kanama ve mortalite oranlarında artış olduğu kaydedilmiştir. Tüm alt gruplarda, skor düşük veya yüksek olsun, RE-LY çalışmasının ana bulgularının tutarlı biçimde geçerli olduğu saptanmıştır. Bir başka deyişle, inme ve sistemik emboli tüm CHADS<sub>2</sub> alt gruplarında dabigatran 150 mg ile varfarine nispetle daha düşük iken, dabigatran 110 mg ile varfarine ben-

#### Kısaltmalar:

AF	Atriyum fibrilasyonu
ME	Miyokart enfarktüsü
mTTR	Merkez TTR
TTR	Terapötik aralıkta kalma oranı
VKA	Vitamin K antagonisti

zer bulunmuştur. Diğer taraftan, intrakraniyal kanama tüm CHADS<sub>2</sub> altgruplarında, her iki dabigatran dozu ile varfarinden daha az kaydedilmiştir.

#### 4) RE-LY çalışmasında kardiyoversiyon yapılan hastaların analizi<sup>[8]</sup>

Çalışma süresince yapılmış olan toplam 1983 kardiyoversiyonun analizinde, işlem sonrası 30. gündeki inme ve sistemik emboli oranları dabigatran 110, dabigatran 150 ve varfarin kollarında sırasıyla %0.8, %0.3 ve %0.6 olarak gerçekleşmiştir ve fark istatistiksel açıdan anlamsızdır. Kanama oranları da benzerdir. İşlem öncesi transözefageal eko yapılan ve yapılmayan olgulardaki sonuçlar benzerdir. Muhtemelen bu analizin etkisi ile dabigatrana Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2012 AF kılavuz güncellemesi<sup>[6]</sup> ve ACCP 2012 kılavuzunda<sup>[9]</sup> kardiyoversiyon işlemi ile ilintili antikoagulan tedavi yönetiminde yer verilmiştir.

#### 5) Yaş ve kanama oranları arasındaki etkileşim<sup>[10]</sup>

RE-LY datası incelendiğinde, majör kanama olaylarının yaşla anlamlı iletişim içinde olduğu görülmektedir. Majör kanama oranı, 75 yaş altı olgularda dabigatran 110 mg ile varfarine kıyasla anlamlı biçimde düşük (%1.89'a karşılık %3.04,  $p < 0.001$ ) iken, 75 yaş ve üstü olgularda bu farkın ortadan kalktığı (%4.43'e karşılık %4.37,  $p = 0.89$ ) görülmektedir. Dabigatran 150 mg varfarin ile kıyaslandığında majör kanama oranları 75 yaş altı olgularda daha düşük (%2.12'ye karşılık %3.04,  $p < 0.001$ ), 75 yaş ve üstü olgularda ise yüksek olma eğilimindedir (%5.10'a karşılık %4.37,  $p = 0.07$ ). Her iki analiz için de etkileşim  $p$  değeri anlamlılık ifade etmektedir ancak bu etkileşim sadece ekstrakraniyal kanamalar için mevcut olup, intrakraniyal kanamalar için yaşla ilgili böyle bir etkileşimden bahsetmek mümkün değildir. Özetle söylemek gerekirse, her iki dabigatran dozu da, 75 yaş altındaki olgularda varfarine kıyasla daha az intra ve ekstrakraniyal kanamaya yol açmaktadır. 75 yaş ve üstü olgularda ise, intrakraniyal kanama oranı her iki dabigatran dozu ile varfarine kıyasla daha düşük iken, ekstrakraniyal kanama oranları benzer veya daha yüksek olma eğilimindedir. Muhtemelen bu analizin etkisi ile Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2012 AF kılavuz güncellemesinde dabigatran 80 yaş üstü olgularda 110 mg dozunda tavsiye edilmiştir.<sup>[6]</sup>

#### 6) Eşlik eden antitrombosit ilaç kullanımının RE-LY çalışma sonuçlarına etkisi<sup>[11]</sup>

RE-LY çalışmasındaki toplam 18113 hastanın 6952'si (%38.4) çalışmanın bir döneminde antitrombosit ilaç (sadece aspirin 5789 hasta [%32], sadece klopidogrel 351 hasta [%1.9], aspirin+klopidogrel 812 hasta [%4.5]) kullanmıştır. Tüm olgu grubundaki majör kanamalar, eşlik eden tekli antitrombosit tedavi ile 1.6 kat, ikili antitrombosit kullanımı ile ise 2.3 kat artmıştır. Mutlak risk dabigatran 110 mg dozunda, varfarin ve dabigatran 150 mg'a kıyasla daha düşüktür.

Eşlik eden antitrombosit tedavinin çalışmanın primer etkinlik ve güvenlik sonlanım noktalarına etkisi olup olmadığı da irdelenmiştir. Dabigatran 110 mg için anlamlı bir etkileşim bulunamamıştır. Yani, antitrombosit kullanan ve kullanmayan olgu altgruplarında dabigatranın etkinliği (varfarine benzer oranda inme ve sistemik emboli) ve güvenilirliği (varfarine kıyasla daha az majör kanama) benzer ve ana çalışma sonuçları ile tutarlıdır. Dabigatran 150 mg için ise primer etkinlik sonlanım noktası bakımından neredeyse anlamlı (etkileşim  $p$  değeri = 0.058) bir etkileşim izlenmektedir ve birlikte antitrombosit tedavi alan olgularda, dabigatranın varfarine kıyasla inme ve sistemik emboliyi azaltmadaki etkinliği zayıflamaktadır. Majör kanama bakımından dabigatran 150 mg için anlamlı bir etkileşim bulunamamıştır.

Randomize kontrollü çalışmaların altgrup analizlerinin yayınlanması sık karşılaşılan bir durum olmuştur. Bu analizlerin ihtiyatlı bir şekilde değerlendirilip yorumlanmasında fayda vardır. Her koşulda, geniş kapsamlı klinik çalışmaların ana amacına odaklanması ve temel mesaja bağlı kalınması daha emniyetli bir yaklaşım olacaktır. RE-LY çalışmasındaki hastalara dair yapılmış ancak bu derlemede yer verilmemiş başka bir çok altgrup analizi daha yer almaktadır. Bu tarz analiz sonuçlarının doğrudan klinik yaklaşımları etkilemekten ziyade, prospektif olarak kanıtlanması gereken yeni teorilere zemin hazırlaması bakımından önemi vardır.

**İlgi çakışması (Conflict of interest):** Yazar çeşitli çalışmalarda Boehringer-Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation

- Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-6.
3. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669-76.
  4. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naive and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246-53.
  5. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.
  6. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
  7. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155:660-7.
  8. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6.
  9. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schüünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:7-47.
  10. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-72.
  11. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-40.