

Antikoagülan (varfarin) kullanamayan hastalarda yeni oral antikoagülanlar (YOAK)

The use of new oral anticoagulants in atrial fibrillation patients unsuitable for warfarin therapy

Dr. Mesut Demir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Özet– Atrial fibrilasyon (AF) bağımsız, güçlü bir inme risk faktörüdür. Son döneme kadar sadece aspirin ve varfarin AF'li hastalarda inme profilaksisinde onaylanmış tedavi seçenekleriydi. Varfarinin inmeyi önlemede plaseboya ve aspirine kıyasla gösterilmiş belirgin üstünlüğü olmasına rağmen, kullanım zorlukları yeni tedavi arayışlarını zorunlu kılmıştır. Koagülasyon yolundaki farklı faktörlere etki eden yeni oral antikoagülanlar ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların etkili ve güvenli oldukları gösterilmiştir. Bu derlemede varfarin için uygun olmayan hastalarda yeni oral antikoagülanlardan apiksabanın etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.

Summary– Atrial fibrillation (AF) is a strong, independent risk factor for stroke. Until recent years, only aspirin and warfarin were approved treatment options for prophylaxis of stroke in patients with AF. Although warfarin has shown significant superiority compared to placebo and aspirin in preventing stroke, challenges in its usage necessitated new treatment searches. New oral anticoagulants affect different factors in coagulation cascade and studies with this drugs was shown to be effective and safe. In this review, we evaluated the efficacy and safety of apixaban in patients that can not use warfarin therapy.

Atriyum fibrilasyonu (AF) klinik pratikte en sık karşılaşılan kardiyak ritim bozukluğudur. Bu ritim bozukluğu, tromboembolik komplikasyonlar ve sol ventrikül fonksiyonunun kötüleşmesi sonucunda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.^[1] Atriyum fibrilasyonu, ABD'de ve Avrupa'da, hastaneye yatışların çoğundan sorumludur.^[2] Bu durum, beraberinde AF ile ilişkili maliyet artışlarını da yükseltmektedir.^[3] Atriyum fibrilasyonlu hastalarındaki bu yüksek oranlı hastaneye ve acil servise yatışlar, hastaların yaşam kalitesi üzerinde de olumsuz etki bırakırlar.^[4]

Varfarinin, AF hastalarında inmenin önlenmesinde, aspirinden daha etkili olduğu gösterilmiştir, ancak sınırlı terapötik aralığı, ömür boyu koagülasyon izlemi gerektirmesi, bireyler arasında değişkenlik göstermesi ve yemek, alkol ve ilaç etkileşimlerinin yüksek olması, kısıtlılıkları içinde sayılabilir.^[5] Varfarin kullananlarda uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)'in terapötik aralıkta tutulması zordur ve varfarin kullananların ancak %60'ından daha azı terapötik aralıkta

kalabilmektedir. Bu nedenler, varfarin tedavisinin potansiyel yararını kısıtlar ve riskleri belirgin olarak artırır.^[6] Aspirin, AF hastalarında yaklaşık %20 oranında inme riskini azaltır ve varfarin tedavisi için uygun olmayan birçok AF hastası inme önlenmesi için aspirin kullanmaktadır.^[7] Varfarin tedavisi için uygun olmayan hastalarda aspirin ve klopidogrel kombinasyonu ise %28 oranında inme riskini azaltır, ancak bu kombinasyon beraberinde majör kanama riskini de artırmaktadır.^[8] Tüm bu nedenlerden dolayı, daha etkili ve güvenli yeni antitrombotik ilaçlara gereksinim duyulmaktadır. Apiksaban, direkt faktör Xa'nın yarışmalı inhibitörüdür. Yaklaşık olarak %50 oranında biyoyararlanıma sahiptir ve %25'i böbreklerden atılır.

Kısaltmalar:

| | |
|------|---------------------------|
| AF | Atriyum fibrilasyonu |
| İKK | Intrakranial kanama |
| YOAK | Yeni oral antikoagülanlar |

AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) çalışmasında, varfarin

tedavisi için uygun olmayan hastalarda (Tablo 1), günde iki kez 5 mg dozunda apiksaban'ın etkinliğini ve güvenilirliğini göstermek için günde 81–324 mg'lık bir dozda aspirin ile karşılaştırılmıştır (%64'ü 81 mg, %27'si 162 mg, %2'si 243 mg, %7'si 324 mg).^[9]

AVERROES çalışmasına, inme için aşağıdaki risk

faktörlerinden en az birine sahip hastalar alınmıştır; inme veya geçici iskemik atak öyküsü, 75 yaş ve üzeri olmak, arteriyel hipertansiyon (tedavi altında), diabetes mellitus (tedavi altında), kalp yetersizliği (NYHA sınıfı 2 veya üstü), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35 ya da daha az, belgelenmiş periferik arter hastalığı olması.

Tablo 1. Vitamin K antagonisti (VKA) tedavisinin uygun olmamasının nedenleri*

| Tedavinin Uygun Olmamasının Nedeni | Apiksaban (N = 2808) | Aspirin (N = 2791) | Daha önce Vitamin K antagonisti kullanımı (N = 2216) | Daha önce Vitamin K antagonisti kullanımı (N = 3383) |
|---|----------------------|--------------------|--|--|
| | | | sayı (yüzde) | |
| INR'nın terapötik aralıkta tutulamayacağıının değerlendirilmesi | 465 (17) | 468 (17) | 932 (42) | - |
| VKA tedavisi süresince kanamayla ilgili olmayan advers olay | 86 (3) | 94 (3) | 180 (8) | - |
| VKA tedavisi süresince ciddi kanama olayı | 92 (3) | 82 (3) | 173 (8) | - |
| İstenen aralıklarda ölçülemeyen ya da ölçülmesi muhtemel olmayan INR değerlendirmesi | 1196 (43) | 1191 (43) | 827 (37) | 1560 (46) |
| VKA dozunda acil değişim için hastayla iletişim kurmada beklenen zorluk | 322 (11) | 331 (12) | 167 (8) | 486 (14) |
| Hastanın VKA tedavisiyle ilgili talimatlara bağlı kalma kabiliyetindeki belirsizlik | 437 (16) | 405 (15) | 262 (12) | 580 (17) |
| VKA aktivitesini değiştirebilecek olan eşlik eden tedaviler | 50 (2) | 53 (2) | 33 (1) | 70 (2) |
| Metabolizması VKA tarafından etkilenebilecek olan eşlik eden tedaviler | 35 (1) | 46 (2) | 19 (1) | 62 (2) |
| Hastanın alkol ve diyet gibi faktörlerdeki sınırlamalara bağlı kalamaması ya da kalamamasının muhtemel olması değerlendirmesi | 134 (5) | 141 (5) | 127 (6) | 148 (4) |
| Hepatik hastalık | 13 (<1) | 9 (<1) | 4 (<1) | 18 (1) |
| Hafif kognitif bozukluk | 85 (3) | 86 (3) | 56 (3) | 115 (3) |
| Kalp yetmezliği ya da kardiyomiyopati | 179 (6) | 188 (7) | 95 (4) | 272 (8) |
| VKA kullanımının artmış riski ile ilişkili olabilecek diğer faktörler | 96 (3) | 123 (4) | 121 (5) | 98 (3) |
| CHADS2 skoru "1" ve doktor tarafından önerilmeyen VKA tedavisi ¹ | 590 (21) | 605 (22) | 458 (21) | 737 (22) |
| VKA ile tedaviyi sağlamak için çok düşük inme riskine işaret eden diğer karakteristikler | 55 (2) | 40 (1) | 32 (1) | 63 (2) |
| Hastanın VKA almayı reddetmesi | 1053 (38) | 1039 (37) | 819 (37) | 1273 (38) |
| Diğer sebepler | 184 (7) | 189 (7) | 249 (11) | 124 (4) |
| VKA tedavisine uygun olmamanın tek nedeni olarak CHADS2 skoru "1" | 313 (11) | 336 (12) | 216 (10) | 433 (13) |
| Uygun olmamanın tek nedeni olarak hastanın VKA almayı reddetmesi | 421 (15) | 394 (14) | 199 (9) | 616 (18) |
| VKA tedavisine uygun olmamanın çoklu nedenleri | 1444 (51) | 1440 (52) | 1436 (65) | 1448 (43) |

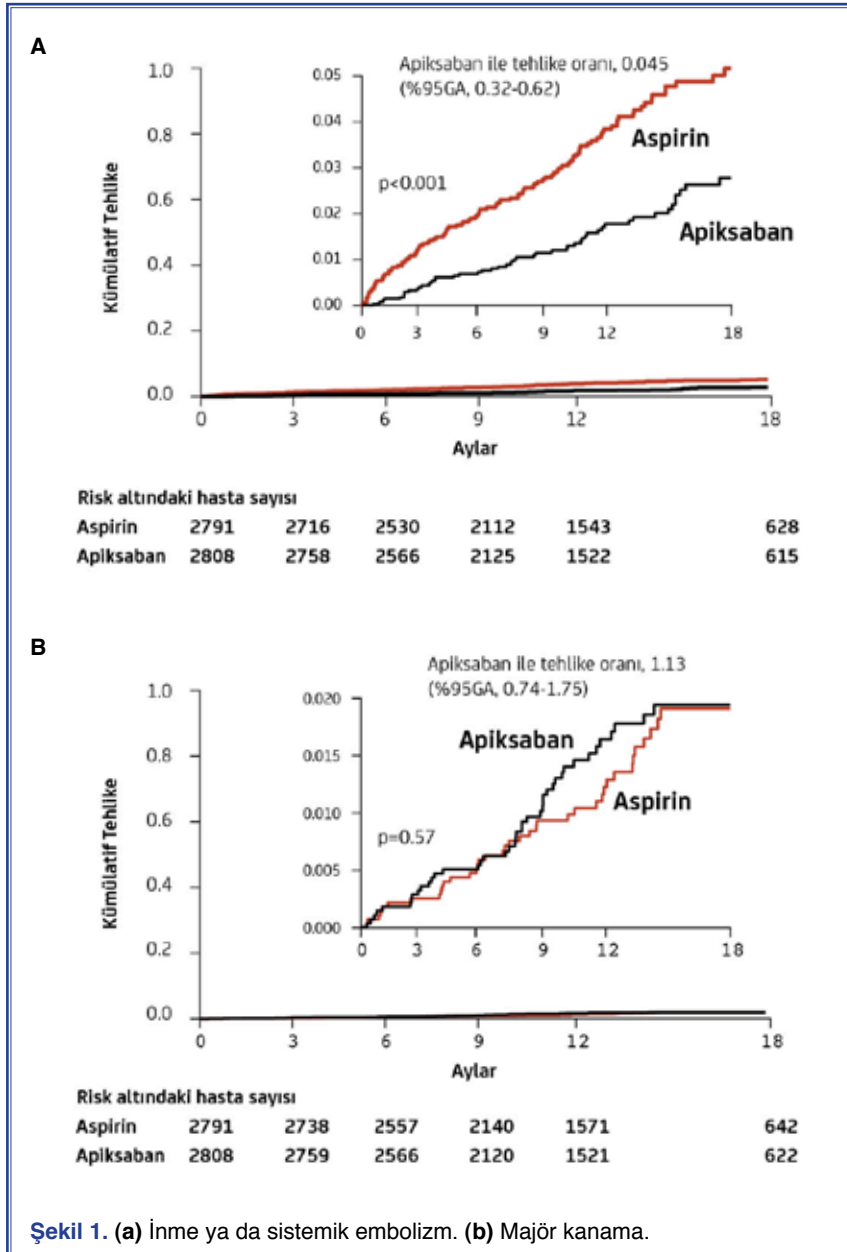
*VKA tedavisinin uygun olmamasının nedeni apiksaban grubundaki bir hasta için eksiktir. INR: uluslararası normalize oran, ¹CHADS2 Atrial Fibrilasyonu olan hastalarda inme riskinin bir ölçümüdür. Konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, 75 yaş ya da üstü ve diyabetin her birine 1 puan ve daha önceki inme ya da geçici iskemik atak için 2 puan verilmiştir: skor; daha yüksek bir skor daha büyük bir inme riskine işaret edecek şekilde belirli bir hasta için tüm puanların toplanmasıyla hesaplanmıştır.

5600 kayıtlı hastanın incelendiği AVERROES çalışmasında, birincil güvenlik sonlanım noktası; majör kanama olarak tanımlandı. Birincil sonlanım noktası ise; inme (iskemik veya hemorajik) veya sistemik emboli olarak belirlendi.

Veriler analiz edildiğinde; apiksaban kullanan hastalarda (n=2808) aspirin kullanan hastalara (n=2791) göre anlamlı olarak daha az inme veya sistemik emboli görüldü (51'e karşı 113 hasta (p<0.001) (Şekil 1a). Hemorajik inme görülme oranları açısından apiksaban ve aspirin grupları arasında anlamlı fark

saplanmadı (p=0.45). Hemorajik inme (intrakraniyal kanama) apiksaban grubunda altı hastada ve aspirin grubunda dokuz hastada tespit edildi. Ölüm oranı apiksaban grubunda yılda %3.5 ve aspirin grubunda yılda %4.4 idi (p=0.07).

Kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatış oranı aspirin grubuna göre apiksaban grubunda daha düşüktü (%12.6'ya karşı %15.9, p<0.001). Majör kanama olayları karşılaştırıldığında her iki grupta benzer saptandı (44'e karşı 39, p=0.57) (Şekil 1b). Minör kanama olayları da her iki grupta benzerdi (188'e karşı 153



($p=0.05$). Aspirin grubuna göre apiksaban grubunda belirgin olarak daha az hastada ciddi bir advers olay saptandı (%22'ye karşı %27, $p<0.001$), bu azalmanın nedeninin apiksaban alan gruptaki daha az sayıda görülen santral sinir sisteminin vasküler bozukluklarıyla ilgili olayların sonucu olduğu düşünülebilir. Önceki inme veya geçici iskemik atak öyküsü nedeni yüksek riske sahip 764 hasta incelendiğinde, apiksaban kullananlarda inme veya sistemik emboli oranında anlamlı azalma görüldü (yılda %2.5'e karşı %8.3).

AVERROES çalışmasının verilerini analiz edecek olursak; varfarin tedavisinin uygun görülmediği hastalarda, apiksabanın aspirine kıyasla, majör kanama riskinde anlamlı bir artışa neden olmaksızın inme veya sistemik emboli riskinde %50'nin üzerinde bir azalma sağladığını görmekteyiz. Çalışmadaki hastaların üçte birinden fazlası varfarin tedavisini almayı reddetmiştir. Benzer düzeydeki bir varfarin tedavisi red oranı, ACTIVE-A çalışmasında da bildirilmiştir.^[8] INR takibinde yaşanan zorluklar ve yaşam tarzında yapılması gerekli değişiklikler düşünüldüğünde, hastaların varfarin kullanma konusunda sergiledikleri isteksizliğin çalışmalarda sıkça görülmesinin şaşırtıcı olmadığı söylenebilir.

Birçok çalışmada, AF hastalarının tedavisinde diğer antitrombotik ajanlar aspirinle karşılaştırılmıştır. ACTIVE-A çalışmasında, aspirin ve klopidogrel kombinasyonu inme riskini %28 oranında azaltmıştır.^[8] Varfarin tedavisinin aspirinle karşılaştırıldığı randomize çalışmaların ele alındığı meta-analizlerde de varfarin tedavisi inme riskini %39 oranında düşürmüştür.^[10] Bu dolaylı araştırmalar incelendiğinde, apiksabanın, klopidogrel ilaveli aspirinden daha fazla ve ayrıca, en az varfarin kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Hemorajik inme ve diğer intrakraniyal kanamalar (İKK) (örneğin subdural kanama), AF'li hastalarda antitrombotik tedavinin en korkulan ve en ciddi advers etkileridir.^[11] Bir meta-analizde varfarin tedavisinin İKK riskini aspirine kıyasla iki kattan daha fazla artırdığı,^[7] ACTIVE-W çalışmasında ise varfarin tedavisinin hemorajik inme riskini klopidogrel ve aspirin kombinasyonuna göre iki kattan daha fazla artırdığı gösterilmiştir.^[12] AVERROES çalışması incelendiğinde, apiksaban iskemik inme riskini aspirine kıyasla %50'den fazla azaltırken, hemorajik inme riskini ise artırmadığı görülmüştür. Diğer YOAK'ların aspirin karşılaştırmalı çalışması mevcut değildir.

Ek olarak, varfarinle karşılaştırıldığında bütün YOAK'lar daha düşük hemorajik inme riski gösterir. Varfarine kıyasla intrakraniyal kanamayı da belirgin derecede azaltmaları, YOAK'ların en önemli faydalarından biridir. AVERROES çalışmasının sonuçları, aspirin monoterapisinin günde iki defa apiksaban kullanımından daha az etkili olduğu göstermektedir ve bu doğrultuda, Avrupa Kardiyoloji Derneğinin en son güncellenmiş kılavuzu artık YOAK'ların ve INR'si^[2,3] arasında tutulan varfarinin aspirin monoterapisine tercih edilmesini önermektedir.^[13]

AVERROES çalışmasının yayınlanmasından ve apiksabanın üstünlüğünün sonuçlanmasından sonra bu çalışmayla ilgili çeşitli subgrup analizlerinin sonuçları incelenmiştir. Bırakma nedeni dahil olmak üzere farklı alt gruplar incelenerek, aspirin kullanan hastalar ile apiksabanın etkililik ve güvenliliğini karşılaştıran bir subgrup analizinde, daha önce varfarin tedavisi başarısız olmuş hastalar ile geçmişte hiç varfarin kullanmayan hastalar arasındaki farklılıklar da incelenmiştir.^[14] Bu subgrup analizinde; 2216 hasta (%40) daha önce varfarin ile başarısız tedavi öyküsü olan gruptu; 3383 hasta (%60) ise varfarin tedavisi için uygunsuz olması beklenen ve daha önceden hiç varfarin almamış gruptu. Her iki grupta da aspirin ile karşılaştırıldığında apiksabanın, aspirine göre inme riskini anlamlı olarak azalttığı görüldü. Majör kanama insidansı açısından hem daha önce varfarin ile başarısız tedavi öyküsü olan grupta, hem de varfarin tedavisi için uygunsuz olması beklenen grupta aspirin ve apiksaban karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.84$).^[14]

Bu subgrup analizinin sonuçları incelendiğinde, diğer YOAK çalışmalarına dahil edilmeyen kanama komplikasyonları ve yetersiz INR kontrolü nedeniyle varfarin tedavisinin başarısızlığa uğradığı hasta popülasyonunda da aspirin kadar kanamaya yol açtığı, ancak aspirinden çok daha etkin olduğu söylenebilir. Bu analizin en güçlü yanlarından biri de, daha önce aldığı varfarin tedavisi sırasında kanama yaşayan 500'den fazla hasta da dâhil olmak üzere çalışmada yer alan hasta sayısının yüksek olmasıdır. Bundan dolayı AVERROES çalışmasının sonuçlarının daha önce varfarin ile başarısız tedavi öyküsü olan tüm hastalar için geniş kapsamlı olarak genelleştirilebileceğini ortaya koymaktadır.^[14]

Kombine klopidogrel-aspirin tedavisi, aspiri-

nin yalnız kullanımına nazaran inme oranında %30 azalma sağlamasına rağmen, kombine tedavi aynı zamanda majör kanamayı %55 oranında artırmıştır.^[15] Bundan dolayı, varfarin tedavisinin uygun görülmediği hastalar için apiksaban daha uygun bir alternatif olarak görülmektedir. Bu subgrup analizinde, sadece VKA tedavisini deneyimlemiş hastalar değil, hem VKA tedavisini deneyimlemiş hem de VKA tedavisinin uygun görülmediği hastalar bulunmaktadır. Bundan dolayı, bu uygun görülmeyen popülasyondan elde edilen sonuçlar, bu hastalara rehberlik etme konusunda yardımcı olabilecek ilave değerli veriler sağlamaktadır.

Bu analiz, apiksabanın AVERROES çalışmasında aspirine nazaran saptanan faydalı etkilerinin daha önce kanama epizotları ve zayıf INR kontrolünün görüldüğü hastalar dâhil olmak üzere geniş bir hasta spektrumuna hitap ettiğini ortaya koymaktadır.

AVERROES çalışmasının bir başka subgrup analizinde; AVERROES çalışmasındaki major ve minör kanamaların altındaki klinik ve laboratuvar risk faktörleri, hastaları iskemik inmeye göre düşük (CHADS2 skoru: 0-1), orta (CHADS2 skoru: 2) ve yüksek riskli (CHADS2 skoru: 3-6) sınıflara ayırarak incelenmiştir.^[16] Kanamayı tahmin etmek için kullanılan skorlamalar (HAS-BLED, ATRIA, Shireman) değerlendirilerek belirlenen CHADS2 skoruna göre belirlenen yüksek ve düşük risk kategorili hastalarda, majör ya da klinik olarak anlamlı major olmayan kanamaların rölatif riskleri apiksaban ve aspirin gruplarında benzerdi. Tüm risk kategorilerinde apiksaban grubunda aspirin grubuna göre anlamlı olarak daha düşük oranda inme veya sistemik emboli görüldü. Kanamanın en çok görüldüğü yer, apiksaban ve aspirin grubunda gastrointestinal sistemdi (GIS) fakat kanama yerlerine göre, majör ya da klinik olarak anlamlı major olmayan kanama oranları 2 antitrombotik tedavi grubunda da benzerdi. İntrakranial kanama oranları da her iki grupta benzerdi (% 0.35/yıl'a karşı %0.41/yıl; p=0.96).

Bu subgrup analizinin sonuçları incelendiğinde; aspirin ve apiksaban arasında bağımsız kanama prediktörlerinin benzer düzeyde olduğu ve aspirine kıyasla apiksabanda önlenen inmelerle, kanama riski arasındaki dengenin CHADS2 skoruna göre belirlenen tüm risk sınıflarında memnuniyet verici şekilde korunduğudur. Bu çalışmanın ışığında; apiksabanın,

varfarin tedavisinin uygun görülmediği AF'li hastalarda iskemik inme risk spektrumuna yönelik antitrombotik profilaksi için cazip bir seçenek olarak görülmektedir.

Atriyum fibrilasyonunda inmenin önlenmesi için antikoagülan kullanılmasındaki kısıtlamanın ana nedeni kanama korkusudur. Son veriler ışığında, varfarine bağlı majör kanama yılda %1.4 ile %3.57 arasında değişmektedir. Doğrudan bir trombin inhibitörü olan dabigatranın varfarin ile karşılaştırmalı çalışmasında, dabigatranın 110 mg ve 150 mg dozlarıyla görülen majör kanama oranı yılda %2.71 ile %3.11 olarak bildirilmiştir. Varfarin tedavisi için uygun bulunan hastalarda yapılan ARISTOTLE çalışmasında, apiksabanla görülen majör kanama riski yılda %0.52 ile %2.13 arasında değişmektedir.^[17] Diğer bir faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, varfarinle benzer düzeyde bir majör ve klinik olarak anlamlı majör olmayan kanama oranına sahiptir.^[18] AVERROES çalışmasında apiksabanla elde edilen düşük majör kanama oranları, klinisyenlerdeki kanama korkusunu azaltmada faydalı olacaktır.

Atriyum fibrilasyonlu hastalarda inme riskinin önlenmesi için hangi antikoagülanın reçeteleneceğine karar verilmesinde ilk aşama, inmenin önlenmesi yararına karşı kanama riskinin birlikte değerlendirilmesini kapsar. Kanaması olan ve varfarin tedavisi için uygun olmadığına karar verilen hastalar, aspirin veya apiksabanla tedavi edildiklerinde nispeten düşük bir majör kanama veya klinik olarak anlamlı majör olmayan kanama riski taşırlar. Kanamanın anatomik bölgeleri ve bağımsız prediktörleri, apiksaban ve aspirin için benzerdir ve tedavinin faydaları ile riskleri arasındaki apiksaban lehine memnuniyet verici denge; inme riskinin tüm düzeylerinde kanıtlanmıştır.

AVERROES çalışmasının bir başka subgrup analizinde; hastalar, başlangıçta paroksizmal, ısrarcı ve persistent (kalıcı) AF olarak sınıflandırılmış ve hastaneye yatışları üzerinde incelemeler yapılmıştır.^[19] Bu subgrup analizinde; aspirin grubunda 90 kişi (%2.9/yıl), apiksaban grubunda ise 41 kişi (%1.3/yıl) inme nedeni hastaneye başvurmuş (p<0.001). Apiksaban grubunda kardiyovasküler sebepli hastaneye yatışlardaki azalmanın nedeninin, büyük ölçüde inme nedeni yatışlardaki azalma olduğu düşünülmüştür. İnmelerin çoğu iskemik kökenliydi (aspirin grubunda 76, apiksaban grubunda 32). Apiksaban grubunda, aspirin

grubu ile karşılaştırıldığında, inme dışı nedenli kardiyovasküler hastaneye yatışlarda anlamlı olmasa da düşme eğilimi mevcuttu ($p=0.06$). Apiksaban tedavisinin, kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış ihtiyacını azaltmada tek bağımsız belirleyici olduğu saptandı ($p=0.003$). Kardiyovasküler olmayan nedenlere bağlı hastaneye yatış riski apiksaban grubunda %15 azaldı. Bu sonuçlar muhtemelen, inmeyle ilişkili morbiditelerdeki azalmayla açıklanmaktadır. Çünkü inme geçirmiş hastalarda pnömoni, üriner ve diğer enfeksiyonların gelişmesi sık görülmektedir.

Çalışmalar, AF'de ölümün en güçlü bağımsız prediktörünün kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatış olduğunu göstermiştir. Benzer sonuçlar, İsveç'te yapılan ve 6.5 yıl boyunca izlenen yaklaşık 3000 AF'li hastanın katıldığı bir güncel çalışmada da saptanmıştır.^[20] Hastaneye yatışlar, AF ilişkili sağlık bakım masraflarının temel nedenidir. Son dönemde yapılan birçok idari veritabanı analizleri ve kayıtlar, AF ile ilişkili masrafların ağırlıklı olarak yatan hasta bakımına harcadığını tartışmaya yer bırakmayacak biçimde göstermektedir. AVERROES çalışmasında da gözlemlendiği gibi, kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatışlardaki %20'lik bir rölatif risk azalmasının sağlık hizmeti masraflarında önemli bir azalmayı sağlayacağı umulmaktadır. Ayrıca, hastaneye yatışla ilgili diğer bir önemli husus ise hastanede yatışların AF'li hastaların yaşam kalitesindeki azalmanın önemli bir nedeni olabileceği hususudur.

AVERROES çalışmasının bu subgrup analizi incelendiğinde; AF'li hastaların kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışlarını ele alan birçok yeni bulguyu ortaya koymaktadır. Kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan hastaneye yatış riski, yeni bir faktör Xa inhibitörü olan apiksaban tedavisi gören hastalarda, aspirinle tedavi gören hastalara göre belirgin biçimde daha düşüktü. Bu analiz, kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak hastaneye yatışların insidansındaki anlamlı azalmayı göstererek apiksabanın başarısını desteklemektedir. Bu azalmanın temel etmeninin, inme ve özellikle de iskemik inme nedeniyle hastaneye yatışlardaki azalma olduğunu söylemek yanlış sayılmaz.

Sonuç

AVERROES çalışmasını ve bu çalışmanın subgrup analizlerini incelediğimizde, birçok değerli bilgiyi edinmekteyiz. Yüksek inme riski taşıyan ve varfarin tedavisi için uygun bulunmayan hastalarda

apiksaban kullanıldığında, aspirine nazaran, majör kanama veya İKK riskinde anlamlı artışa sebebiyet vermeksizin, inme riskini önemli düzeyde azalttığı saptanmıştır. Ayrıca, apiksabanın daha önce varfarin tedavisi almış veya hiç varfarin tedavisi almamış hasta gruplarının dahil olduğu geniş bir hasta spektrumuna hitap ettiği de ortaya koyulmaktadır. Apiksaban tedavisi, inme ve diğer kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan nedenlere bağlı olarak hastaneye yatışları azaltmakta ve bu durum da AF'li hastaların yaşam kalitesine ve sağlık hizmeti kaynaklarının kullanımına önemli etki göstermektedir. Sonuç olarak, varfarin tedavisine uygun bulunmayan AF'li hastalarda inmenin önlenmesi için apiksabanın cazip bir seçenek olduğu görülmektedir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–52.
2. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711–6. [Crossref](#)
3. Reynolds MR, Essebag V, Zimetbaum P, Cohen DJ. Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:628–33. [Crossref](#)
4. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:218–24. [Crossref](#)
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160–198.
6. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009;15:244–52. [Crossref](#)
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67. [Crossref](#)
8. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl*

- J Med 2009;360:2066–78. [Crossref](#)
9. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17. [Crossref](#)
 10. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147:590–2. [Crossref](#)
 11. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36:1588–93. [Crossref](#)
 12. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–12. [Crossref](#)
 13. 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. [Crossref](#)
 14. Coppens M, Synhorst D, Eikelboom JW, Yusuf S, Shestakovska O, Connolly SJ. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in patients who previously tried but failed treatment with vitamin K antagonists: results from the AVERROES trial. *Eur Heart J* 2014;35:1856–63. [Crossref](#)
 15. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–78. [Crossref](#)
 16. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A, et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012;43:3291–7. [Crossref](#)
 17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92. [Crossref](#)
 18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91. [Crossref](#)
 19. Hohnloser SH, Shestakovska O, Eikelboom J, Franzosi MG, Tan RS, Zhu J, et al. The effects of apixaban on hospitalizations in patients with different types of atrial fibrillation: insights from the AVERROES trial. *Eur Heart J* 2013;34:2752–9. [Crossref](#)
 20. Friberg L, Rosenqvist M. Cardiovascular hospitalization as a surrogate endpoint for mortality in studies of atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort Study of Atrial Fibrillation. *Europace* 2011;13:626–33. [Crossref](#)