

ARISTOTLE çalışması ve alt grup analizleri: Dikkat çeken noktalar

ARISTOTLE study and sub-group analyses: Conspicuous points

Dr. Özgür Aslan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet– Aristotle çalışması apiksaban'ın en az bir inme risk faktörüne sahip nonvalvüler AF (NVAf) hastalarında varfarine kıyasla apiksabanın etkililik ve güvenliliğini karşılaştıran Faz III çalışmasıdır. Randomize, kontrollü, çok merkezli bu çalışmada 18.201 hasta değerlendirilmiştir. Bu derlemede Aristotle çalışması ve alt analizleri incelenmektedir.

ARISTOTLE çalışmasında bir Faktör Xa inhibitörü olan apiksaban (günde 2 kez 5 mg), atriyum fibrilasyonu ile birlikte inme için en az bir ek risk faktörü bulunan hastalarda, bir K vitamini antagonistisi olan varfarin (INR hedefi 2–3 arası) ile karşılaştırıldı.^[1] Ortaça izlem süresi 1.8 yıldır ve yıllık inme veya sistemik embolizm sıklığı apiksaban grubunda %1.27 varfarin grubunda %1.60 olarak gerçekleşti (apiksaban ile HR 0.79; %95 güven aralığı [GA], 0.66–0.95; noninferiority için $p < 0.001$; superiority için $p = 0.01$). Majör kanama oranı apiksaban grubunda yıllık %2.13 iken varfarin grubunda yıllık %3.09 (HR, 0.69; %95 GA, 0.60–0.80; $p < 0.001$), herhangi bir nedenle ölüm oranları da sırasıyla %3.52 ve %3.94 (HR, 0.89; %95 CI, 0.80–0.99; $p = 0.047$) oldu. Bu veriler apiksabanın inme veya sistemik embolizmin önlenmesinde varfarine göre üstünlük gösterirken daha az kanamaya ve daha düşük mortaliteye neden olduğunu gösterdi. (Tablo 1a, b).

Çalışmanın genel sonuçları tüm alt gruplar için de geçerliydi (Şekil 1a-d). Araştırma sonuçlarının yayınlandığı 2011 yılından bu yana; böbrek yetersizliği olgularındaki durumdan yaş gruplarına göre sonuçların nasıl değiştiğine, önceden hemorajik inme yaşamış bireylerdeki etkilerden atriyum fibrilasyonunun tipi ve süresine göre ilaç etkinliğinin değişip değişmediğine uzanan yirmiyi aşkın konuda ayrıntılı alt-grup analizleri yapıldı ve yayınlandı.^[2-20] Geçtiğimiz günlerde

Summary–Aristotle study is a phase III study which evaluates apixaban's safety and efficacy as comparing to warfarin in patients with nonvalvular AF (NVAf) having at least one stroke risk factor of apixaban. 18.201 patients were evaluated in this randomized, controlled, multicentered study. This review will overview of the Aristotle study and subgroup analysis.

bu analizlere, çalışmaya alınmış bulunan kapak hastalarındaki durumu inceleyen yeni veriler eklendi.^[21]

Bu son analiz, kılavuzlarda net olmayan “kapak hastalığı” tanımının biraz daha açıklığa kavuşmasına yardımcı oldu.

Aşağıda, yayınlanmış olan alt-grup analizlerinden günlük pratiğimizde önemli sonuçları olan kimi veriler kısaca değerlendirilip okurun dikkatine sunulmaktadır.

Önceden inme veya iskemik olay yaşamış olgularda sonuçlar

AF'si olup önceden inme veya geçici iskemik atak geçirmiş bireyler, tekrar inme için yüksek risk taşıyan olgulardır. ARISTOTLE çalışmasına alınmış olan hastaların içinde, önceden inme veya geçici iskemik atak geçirmiş bireylerin oranı %19 idi.^[4] Yaşanan bir olay sonrası erken dönemde antikoagülan verilmesi kanama riskini artırdığından, sadece olaydan sonra en az bir hafta geçmiş bulunan olgular çalışmaya alınmıştı. Önceden inme veya iskemik olay yaşamış bu olgularda inme veya sistemik embolizm oranı (yıllık %2.85) diğer gruba göre (yıllık %1.12) yaklaşık 2.5 kat daha fazlaydı (GA 2.09–3.04). Benzer biçimde, aynı grupta majör kanama yaklaşık 1.4 kat (%95 GA 1.17–1.62), kafa-içi kanama da yaklaşık 2.1 kat (GA 1.57–2.96) daha fazla gözlemlendi.

Kısaltmalar:

eGFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GA	Güven aralığı
GIS	Gastro-intestinal sistem

Tablo 1a. ARISTOTLE: Esas etkinlik sonuçları

Sonuçlar	Apiksaban (N=9,120) Olay oranı (%yıl)	Varfarin (N=9,081) Olay oranı (%yıl)	HR (%95 GA)	P değeri
Birincil etkinlik sonlanımı: İnme veya sistemik embolizm	1.27	1.60	0.79 (0.66-0.95)	0.01
İnme	1.19	1.51	0.79 (0.65-0.95)	0.01
İskemik veya bilinmeyen	0.97	1.05	0.92 (0.74-1.13)	0.42
Hemorajik	0.24	0.47	0.51 (0.35-0.75)	<0.001
Sistemik embolizm	0.09	0.10	0.87 (0.44-1.75)	0.70
Miyokard infarktüsü	0.53	0.61	0.88 (0.66-1.17)	0.37
Herhangi nedenli ölüm	3.52	3.94	0.89 (0.80-0.998)	0.047

Granger CB, et al. N Engl J Med. 2011;365:981-92.

Tablo 1b. ARISTOTLE Çalışması temel güvenlilik sonuçları (1'den uyarlanmıştır)

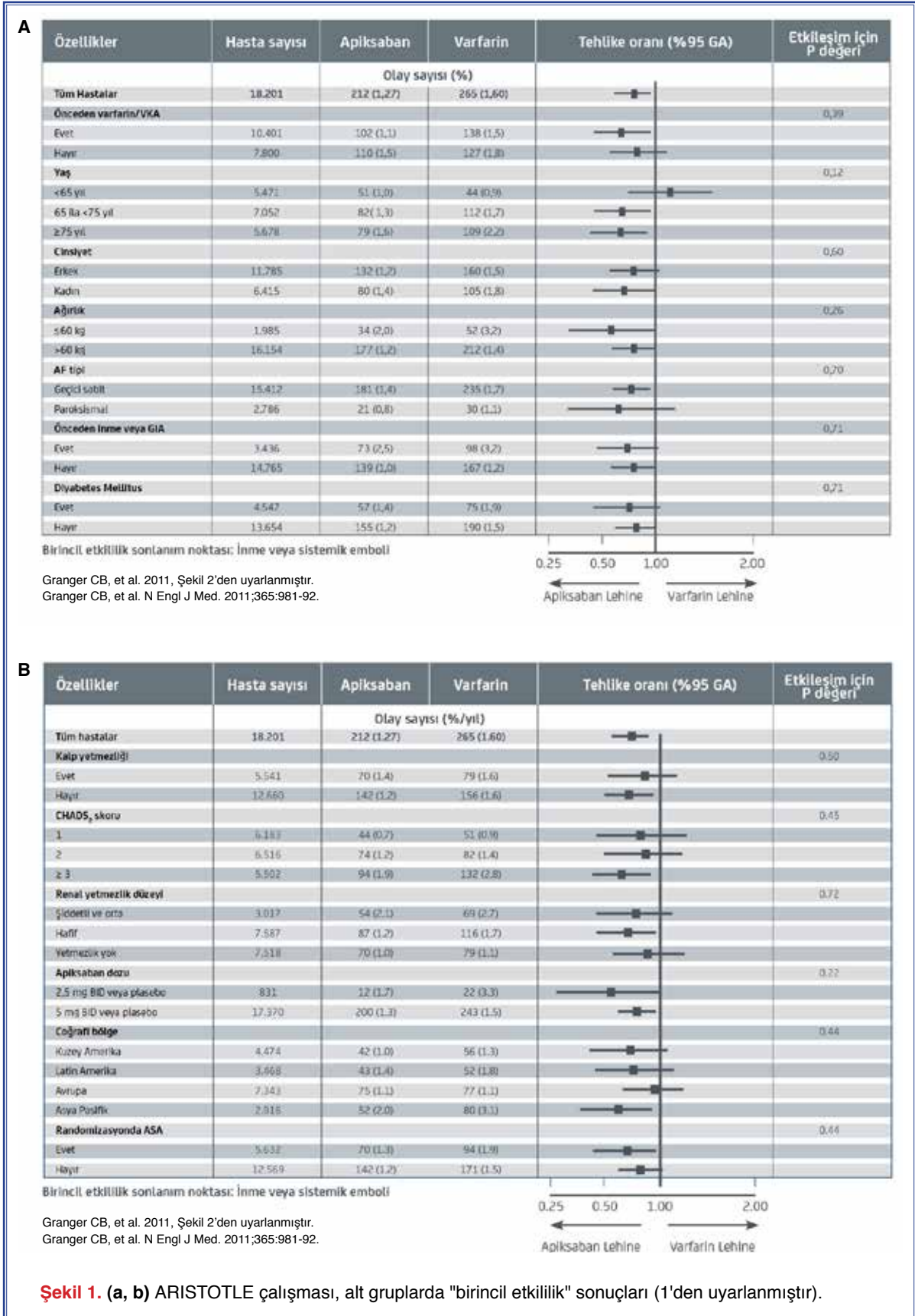
Sonuçlar	Apiksaban (N= 9,088) Olay oranı (% yıl)	Varfarin (N= 9,052) Olay oranı (% yıl)	HR (%95 GA)	P Değeri
Birincil güvenlilik sonucu: ISTH majör kanama	2.13	3.09	0.69 (0.60 - 0.80)	<0.001
İntrakraniyal	0.33	0.80	0.42 (0.30 - 0.58)	<0.001
Diğer bölgeler	1.79	2.27	0.79 (0.68 - 0.93)	0.004
Gastrointestinal	0.76	0.86	0.89 (0.70 - 1.15)	0.37
Majör veya klinik olarak anlamlı olmayan majör kanama	4.07	6.01	0.68 (0.61 - 0.75)	<0.001
GUSTO şiddetli kanama	0.52	1.13	0.46 (0.35 - 0.60)	<0.001
TIMI majör kanama	0.96	1.69	0.57 (0.46 - 0.70)	<0.001
Herhangi kanama	18.1	25.8	0.71 (0.68 - 0.75)	<0.001

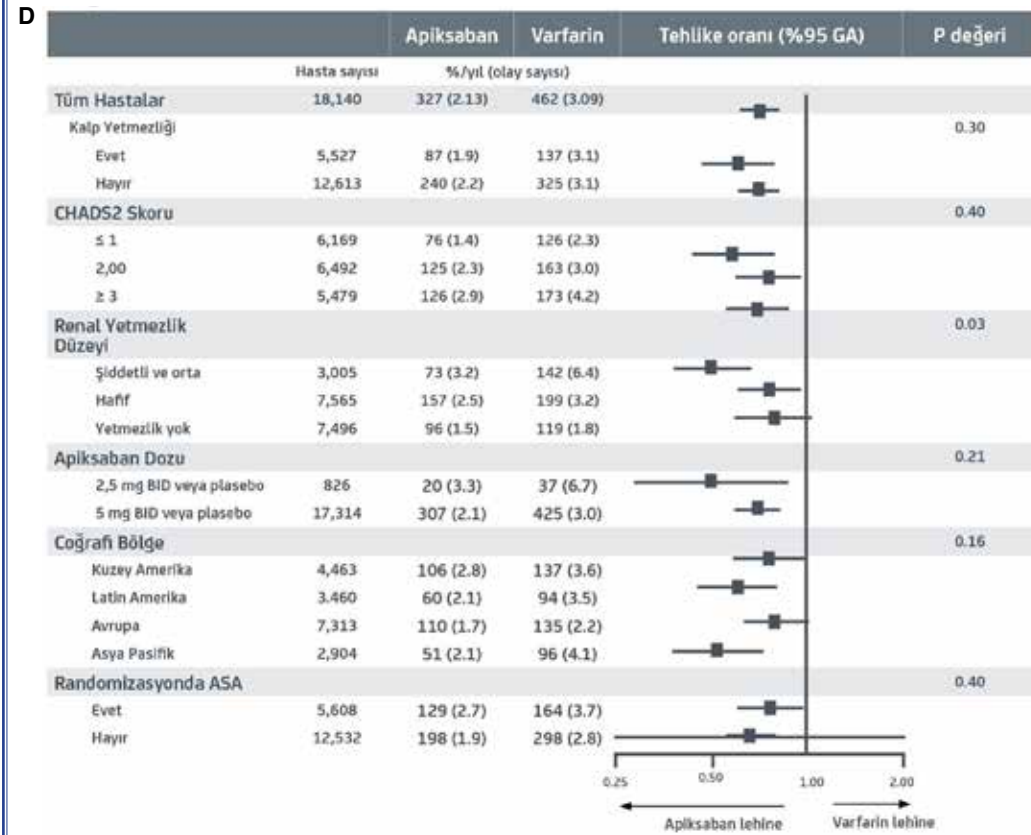
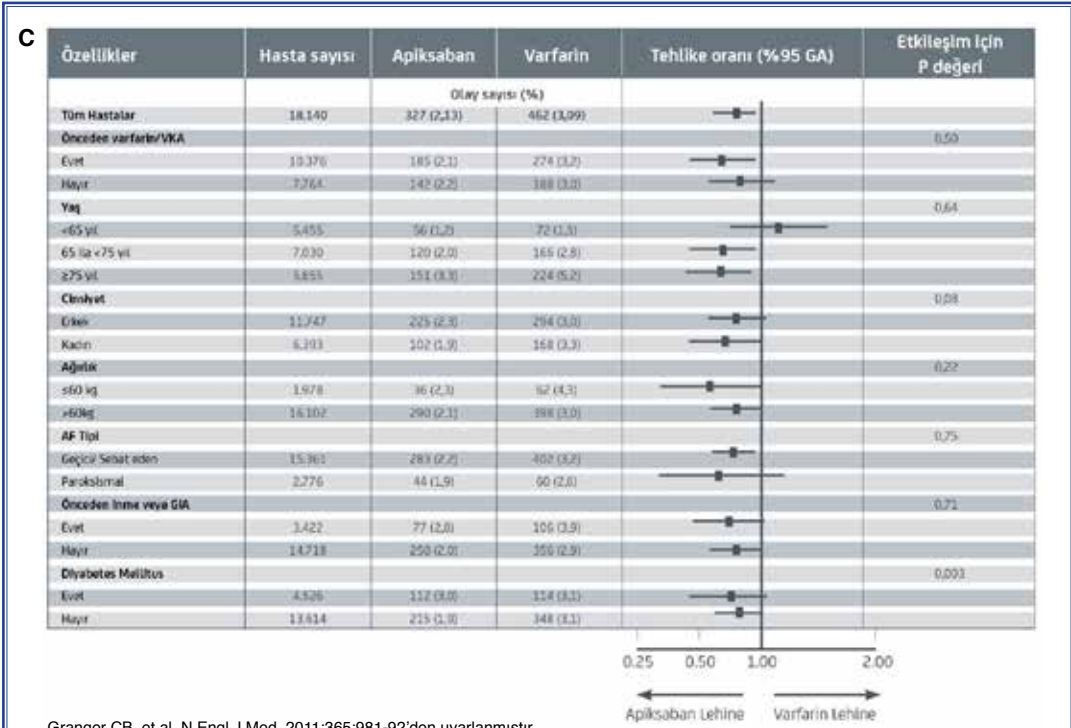
Granger et al. N Engl J Med. 2011;365:981-92'den uyarlanmıştır.

Bu gruptan apiksaban alanlarda inme veya sistemik embolizm sıklığı varfarin alanlara göre %24 daha azdı (apiksaban alanlarda yıllık %2.46 iken varfarin alanlarda 3.24). Bu değerler, esas çalışma sonuçlarından farklılık göstermiyordu (Şekil 2a). Apiksaban lehine olan bu sonuçlardan dikkat çekici olanları hemorajik inme oranındaki azalma ve majör kanamanın daha az görülmesiydi (Şekil 2b). Sonuç olarak, önceden inme veya geçici iskemik atak geçirmiş veya geçirmemiş olsun apiksabanın inmeyi önleyici etkisi sabitti.

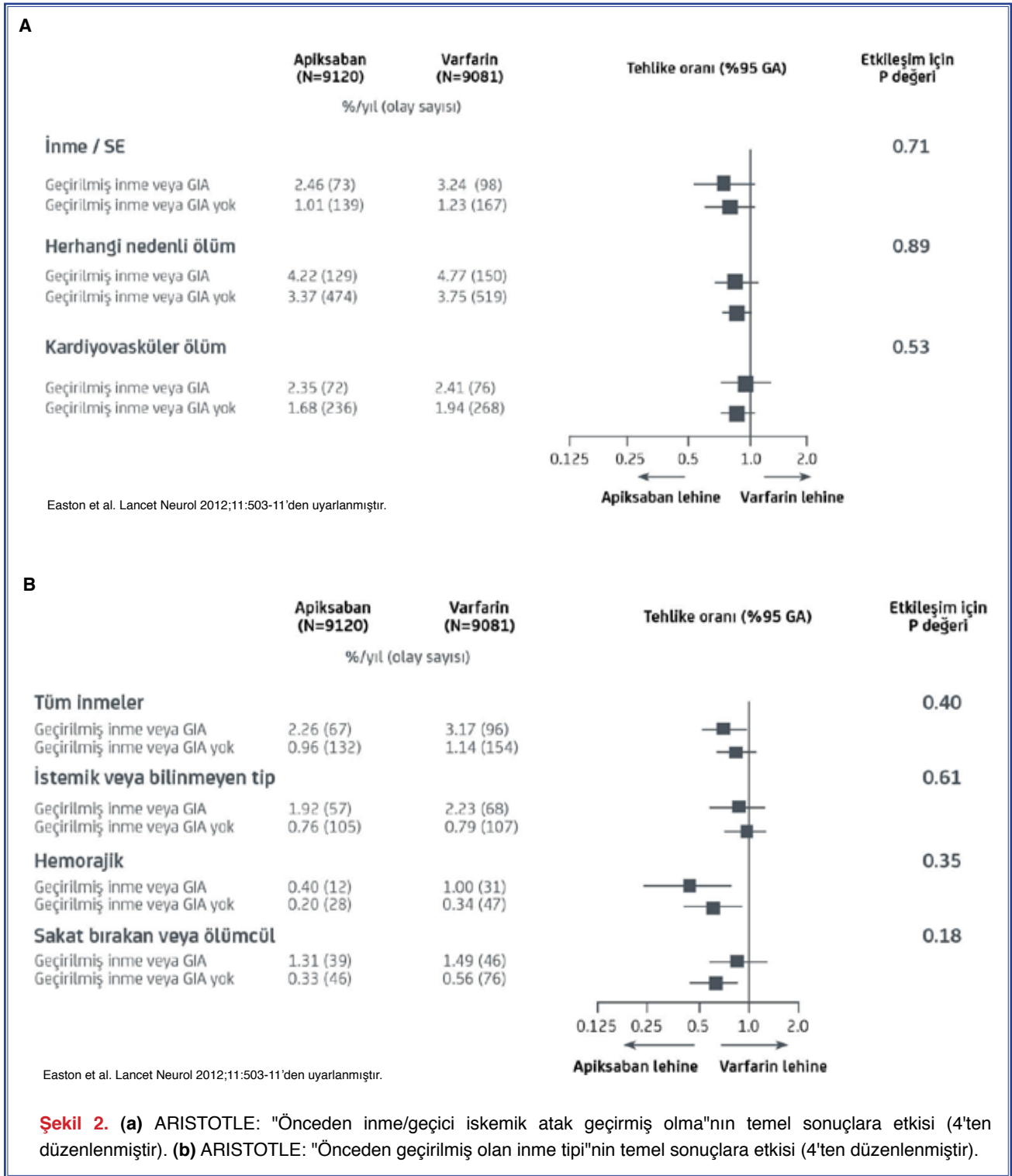
Kanama süreci ve sonuçları

Antikoagulan tedavi genelde varfarin alırken önemli bir kanama sorunuyla karşılaşıldığında çoğunlukla ya ilaca ara verilmesi veya tümüyle ilacın bırakılması yoluna gidilir. Kanama sonrası dönemde olguların daha fazla iskemik veya hemorajik olay yaşama eğilimi gösterdiği ve ölümlerin daha fazla olduğu bilinir. Çalışma başlangıcında apiksaban veya varfarine randomize edildikten sonra, tedavi altındayken majör kanama geçiren olgularda, hem olayın seyri hem de





Şekil 1. (c, d)ARISTOTLE çalışması, alt gruplarda "majör kanama" sonuçları - devam - (1'den uyarlanmıştır).



sonuçları yönünden apiksaban almış olmakla varfarin almış olmak arasında bir fark olup olmadığı sorusuna ayrıntılı iki analizle yanıt verildi.^[14,22] "Kritik bir bölgede kanamayla birlikte hemoglobün değerinin

≥ 2 g/dL düşmesi veya ≥ 2 ünite eritrosit transfüzyon yapmak gereksinimi olması ya da kanamanın ölümlerine sonuçlanması" biçiminde tanımlanan majör kanama çalışmaya alınan olguların %4.7'sinde gözlemlendi ve

bunların %14.9'u 30 gün içinde kaybedildi. Genel olarak yıllık majör kanama oranı apiksaban ile %2.13 olurken varfarin ile %3.09 idi (HR 0.69, %95 GA 0.60–0.80; $p < 0.001$).^[14] Majör kanamanın en sık görüldüğü yer gastro-intestinal sistemdi (GIS) (%31) ve kafa-içi kanamalar %22 oranla onu izliyordu. Apiksaban ile majör GIS kanamaları daha az gözlenmekle birlikte fark anlamlı değilken (HR 0.89, %95 GA: 0.70–1.14), kafa-içi kanamalar apiksaban grubunda %58 daha az görüldü (HR 0.42, %95 GA: 0.30–0.58). Ayrıca, hematoma da varfarine göre apiksaban ile %54 daha az saptandı. Kanama nedeniyle hastaneye yatış ve kanamayı durdurmak için cerrahi veya tıbbi girişim gereksinimi apiksaban alanlarda yaklaşık dörtte bir oranında daha az gerçekleşirken kan transfüzyonu gereksinimi %29 daha azdı.^[22] Majör kanaması olanlar daha çok yaşlı, görece zayıf, eski miyokart enfarktüsü veya inme/sistemik embolizm öyküsü olan, önceden kanama sorunları yaşamış, sıklıkla böbrek fonksiyonları bozulmuş bireylerdi. Bulgular içinde dikkat çekici bir gözlem, kanama sonrası 30 gün içinde ölümün, apiksaban tedavisi alanlarda yarı yarıya daha az olmasıydı (HR: 0.50, %95 GA: 0.33–0.74; $p < 0.001$). Tedavi seyrinde kafa içi kanaması olanların (kanamaların yaklaşık beşte biri) %40'ından fazlası kanamadan sonraki 30 gün içinde ölürken diğer bölgelerdeki majör kanamadan sonra 30 gün içinde ölüm oranı %9.2 idi. Bu veriler, hangisi olursa olsun antikoagülan alan bireylerde kafa-içi kanamadan korunmanın ne denli önemli olduğunu bir kez daha ortaya koymuş oldu. Ayrıca, bu sonuçlar, varfarin tedavisinde kanama risklerini tanımlayan HASBLED gibi risk skorlamalarının yerine yeni oral antikoagülan ilaçlara özgü bir kanama risk skorlaması oluşturulmasının, kanamaların önlenmesi çabasında daha yararlı olabileceğini düşündürdü.

Böbrek yetersizliği

Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda AF sık görülen bir ritim sorunudur. Antikoagülan ilaçların böbrek veya karaciğer yoluyla eliminasyonu, etkilerinin değişmesine neden olur. Ayrıca, böbrek yetersizliği olgularında hem hemorajik hem de iskemik inme sıklığının görece daha fazla olduğu bilinir.^[23] Apiksabanın böbrek yetersizliği olan AF olgularında sonuçlara etkisini Hohnloser ve ark. inceledi.^[2] Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için "Cockcroft–Gault" formülü ve sistatin C ölçümleri kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplandı. ARIS-

TOTLE çalışma grubundaki olguların %42'sinin GFR değeri >80 mL/dk, %42'sinin eGFR değeri 50–80 mL/dk ve %15'inin GFR değeri ≤ 50 mL/dk olarak hesaplandı. eGFR değeri ≤ 80 mL/dk olan olgularda hem kardiyovasküler olaylar hem de kanama daha sık gözlemlendi. Tüm nedenlere bağlı ölüm eGFR of ≤ 50 mL/dk olanlarda >80 mL/dk olanlara göre üç kat daha fazlaydı (2.52 vs. %7.71). Benzer biçimde, majör kanama böbrek fonksiyonları azalmış olan grupta anlamlı ölçüde daha fazlaydı (1.65 vs. %4.80). Apiksabanın inme veya sistemik embolizmin önlenmesi ve mortalitenin azaltılmasında varfarine üstünlüğünün böbrek fonksiyonlarından bağımsız olduğu görüldü. Öte yandan, bütün eGFR değerlerinde majör kanama oranları apiksaban alan olgularda daha azdı. Apiksaban ile majör kanamada göreceli risk azalmasının en fazla olduğu bireylerin eGFR değeri ≤ 50 mL/dk olanlar olması ise çarpıcıydı (HR: 0.50, %95 GA 0.37–0.64, etkileşim p 'si = 0.03) (Şekil 3). Bu etkiler, 75 yaş üzerindeki yaşlı bireylerde de benzerdi ve apiksabanın dozuyla ilgili değildi.^[2] Böbrek fonksiyonlarındaki hafif-orta derecede bozulmadan etkilenmeden inme önleyici etkinin devam etmesi ve bu grupta majör kanamaya da daha az neden olması dikkat çekiciydi ve apiksabanın böbrek yetersizliği olan olgularında öne çıkmasına neden oldu.

Başlangıçtaki inme veya kanama risk skoruna göre

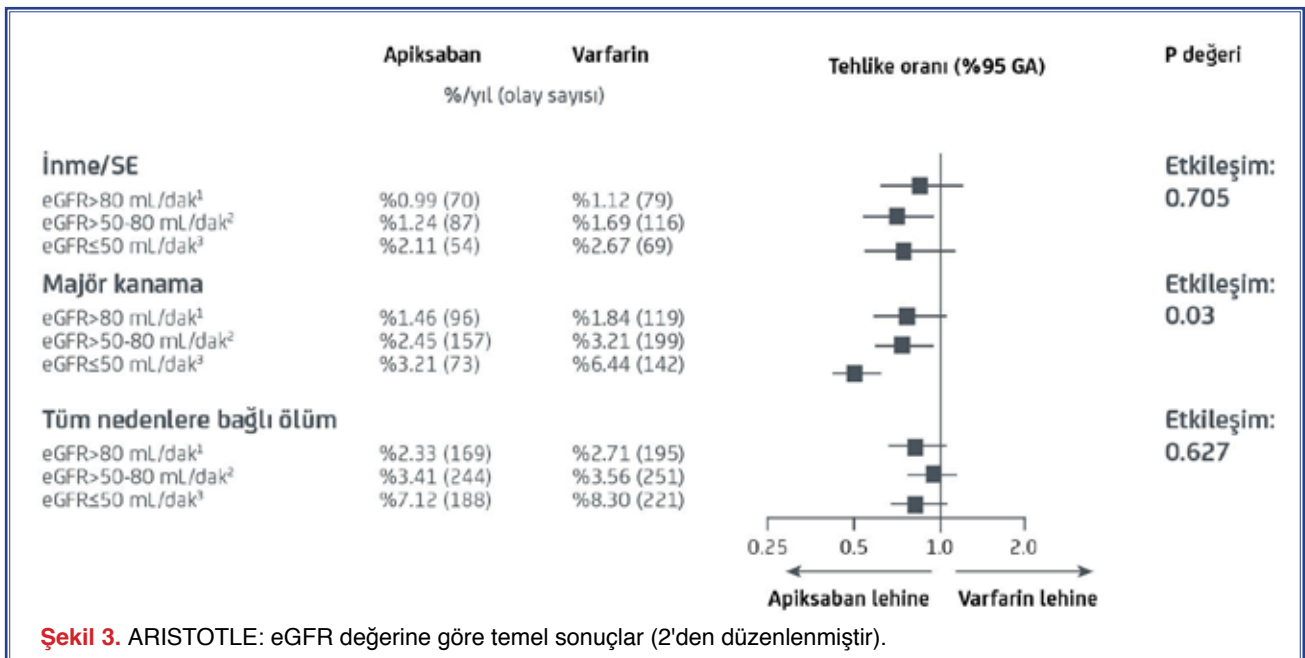
Lopes ve ark., ARISTOTLE çalışmasındaki hastaların başlangıçta sahip oldukları inme ve kanama risk skorlarının apiksaban veya varfarin kullanımlarıyla elde edilen sonuçlara etkisi olup olmadığını incelediler.^[3] Olgular, hem CHADS2 hem de CHA2DS2VASc skorları 1, 2 ve ≥ 3 olarak gruplandı. CHADS2/CHA2DS2VASc skoru 3 ve üzerinde olanlar daha yaşlı, daha çok eşlik eden hastalığı olan ve daha çok persistan veya permanent AF'ye sahip bireylerdi. Risk skoru yönünden apiksabanın inme veya sistemik embolizmi azaltıcı etkisi için bir ayırıcı özellik saptanamadı (etkileşim p 'si = sırayla 0.4457 ve 0.1210) (Şekil 4a). Aynı biçimde, HAS-BLED skoruna göre 0–1, 2 ve ≥ 3 olarak gruplandığında da apiksaban etkisinde bir fark gözlenmedi (etkileşim p 'si = 0.9422) (Şekil 4b). Apiksaban alan olgularda varfarin alanlara göre tüm skor gruplarında daha az majör kanama gözlemlendi, ancak, kafa içi kanamalarındaki en belirgin azalma HASBLED skoru 3 veya üzerinde olanlarda görüldü (HR: 0.22; %95 GA 0.10–0.48).^[3]

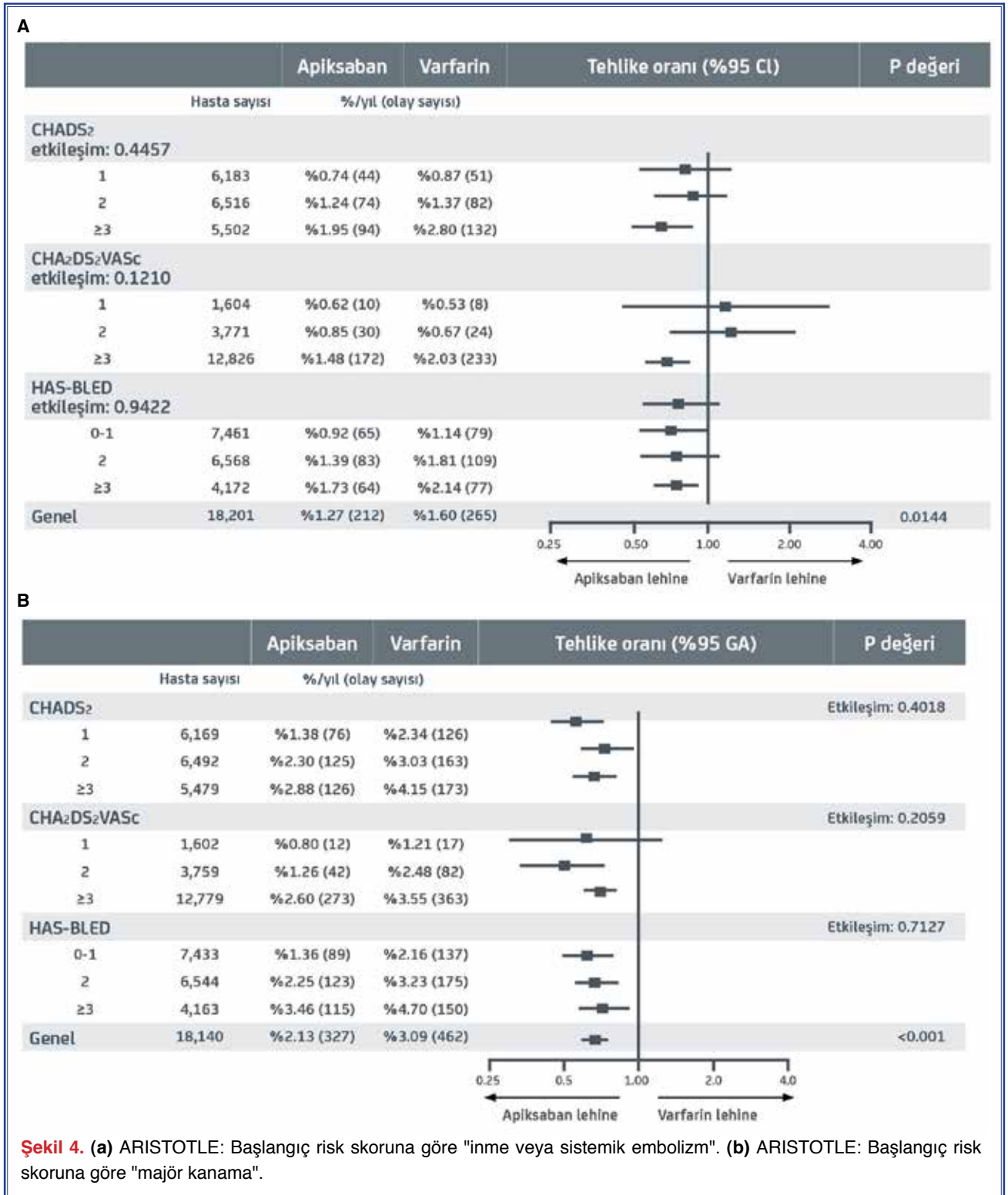
Yaş gruplarına göre

AF olgularında yaş ilerledikçe inme riski de artar. ARISTOTLE çalışmasında apiksaban ile elde edilen yararın ve daha az görülen kanama oranlarının yaş gruplarına göre değişip değişmediği Halvorsen ve ark. tarafından değerlendirildi.^[13] Çalışma grubunun %30'u 65 yaş-altı, %39'u 65–75 yaş arası ve %31'i ≥ 75 yaşındaydı. Yetmiş beş yaşın üstündeki bireylerin %48'inden fazlasında CHADS2 skoru ≥ 3 idi. Benzer biçimde, bu yaş grubunda HASBLED skoru ≥ 3 olanların oranı %33.7 idi. İnme, tüm nedenlere bağlı ölüm ve majör kanamalar yaşlı grupta belirgin biçimde daha fazlaydı. Yıllık inme sıklığı <65 yaş grubunda %0.93 iken >75 yaş grubunda %1.86; tüm nedenlere bağlı ölüm görece daha genç grupta yıllık %2.65 iken >75 yaş grubunda yıllık %5.69 oldu (hepsi için $p < 0.0001$). Majör kanama <65 yaş grubuna göre >75 yaş grubunda yaklaşık üç kat daha fazlaydı (HR 3.13; GA 2.56–3.83, $p < 0.0001$). Apiksaban, hem inmenin önlenmesi ve mortalitenin azaltılması yönünden tüm yaş gruplarında varfarinden daha etkiliydi, hem de yaş gruplarından bağımsız biçimde daha az kanamaya (majör kanama, toplam kanama ve kafa-içi kanama) neden oldu (Şekil 5a). Hastaların %13'ünü oluşturan ≥ 80 yaş grubunda da durum benzerdi (Şekil 5b). Sonuç olarak, hem kanama hem de inme yönünden daha yüksek riskli olan ileri yaş grubunda apiksabandan elde edilen mutlak yarar dikkat çekiciydi.

AF tipine göre

İnme riskinin AF'nin tipi, sıklığı ve süresiyle ilişkisi tartışmalıdır. AF kılavuzunda, inmenin önlenmesi amacıyla tüm AF tipleri için risk faktörlerine dayanan aynı öneriler tekrarlanmaktadır.^[24] Bu öneriler “Euro Heart Survey” ve SPORTIF (Stroke Prevention with the Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation) III ve V çalışmalarının tüm AF tiplerinde inme risklerinin benzer olduğunu gösteren analizleriyle desteklenmiştir. ARISTOTLE çalışma grubunda bu tespit bir anlamda sınanmış oldu. Apiksabanın yararlarının atriyal fibrilasyonun tipi ve süresine göre değişip değişmediği sorusuna Al-Khatib ve ark. yaptıkları analizle bir yanıt aradılar.^[8] ARISTOTLE çalışma grubunda olguların %15.3'ü paroksizmal, %84.7'si persistan veya kalıcı AF olarak sınıflanmıştı. Paroksizmal AF'si olanlara göre persistan ve kalıcı AF'si olanlar daha yaşlı, daha fazla kalp yetersizliği öyküsü olan ve daha yüksek CHADS2 skoruna sahip bireylerdi. Persistan ve kalıcı AF'si olanlarda inme veya sistemik embolizm anlamlı biçimde daha fazla görüldü (%1.52 vs. %0.98). Ayrıca, bu grupta mortalitenin de daha fazla olma eğilimi dikkati çekti (%3.90 vs. %2.81). Bu veriler, son dönemde kabul gören “inme riskinin AF tipinden ve süresinden bağımsız olduğu” iddiasının tartışmaya açık olduğunu ortaya koyuyordu ve bu yönüyle dikkat çekiciydi. Öte yandan, ARISTOTLE grubunda tüm AF tipleri için apiksabanın yararlı etki-

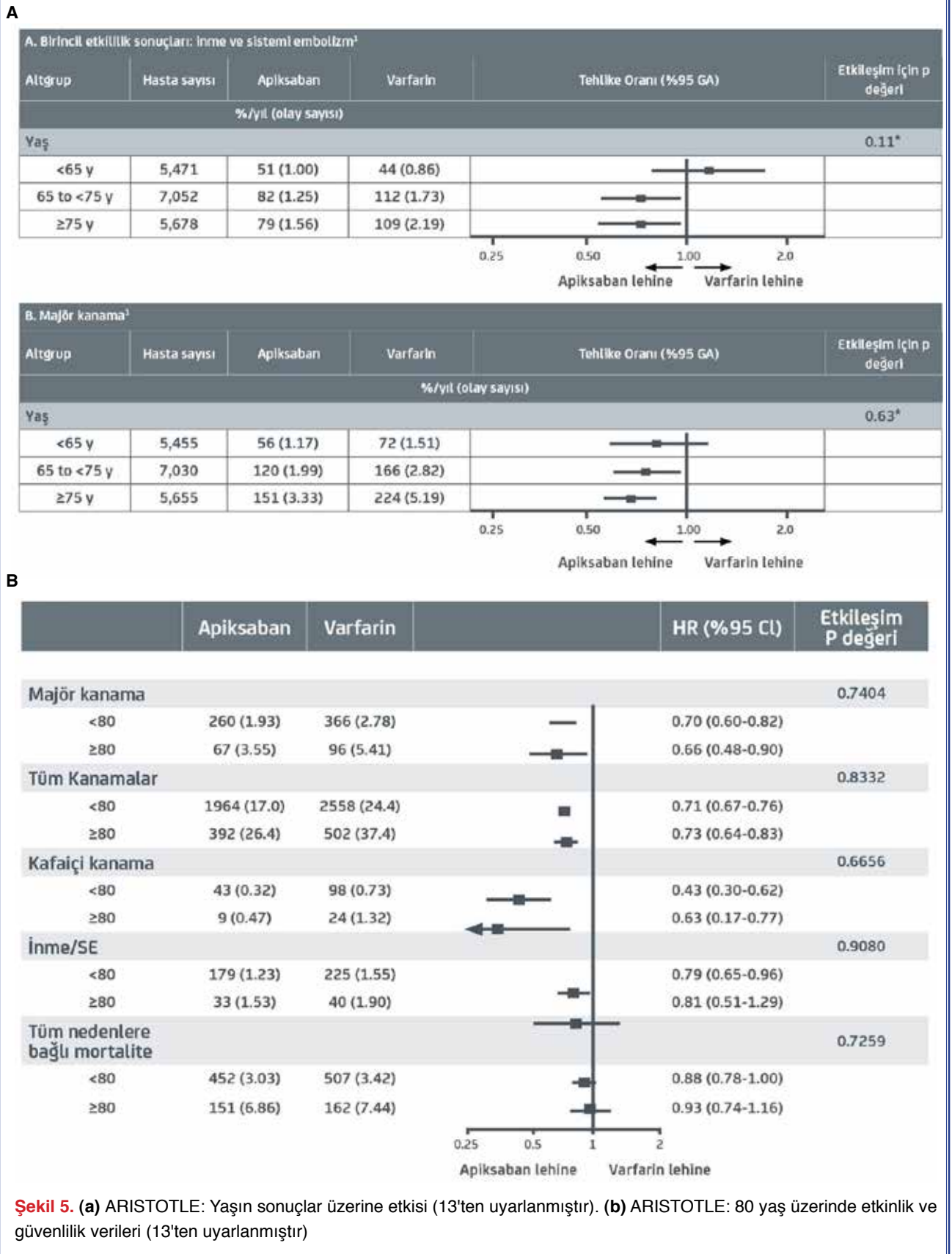


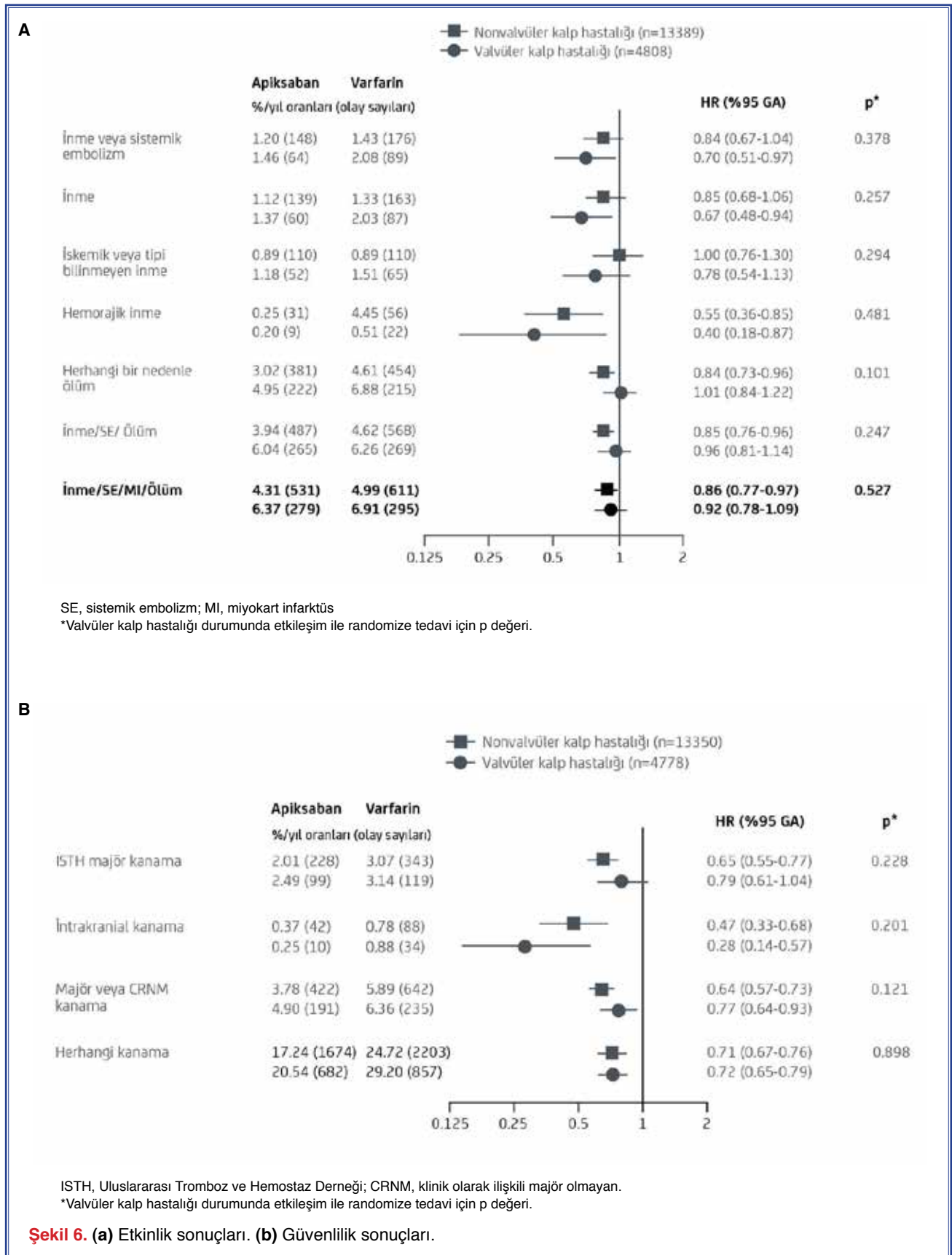


leri geçerliydi ve AF süresinden bağımsız olarak tüm çalışma sonlanım noktaları yönünden varfarine üstündü (etkileşim p değerleri 0.13).^[8]

Amiodaron kullanımı

Amiodaron AF'nin ritim kontrolü yaklaşımında en etkili anti aritmik ilaçtır. Amiodaron'un metabolik





süreci varfarin ile CYP 2C9 yoluyla üzerinden etkilendiğinden, varfarin etkisinde değişikliklere yol açarak INR'nin terapötik aralıkta kalmasının zorlaşmasına ve hem embolik hem de hemorajik olayların daha fazla olmasına yol açar.^[25] ARISTOTLE çalışmasında başlangıçta amiodaron alan olgularda apiksabanın etkilerinde bir değişiklik olup olmadığı Flaker ve ark. tarafından incelendi.^[15] Çalışma grubunda randomizasyon aşamasında olguların %11.4'ü amiodaron almaktaydı. Yaklaşık 21 aylık takip süresinde, amiodaron ile birlikte varfarin alanlarda INR'nin "terapötik aralıkta kaldığı zaman" amiodaron almayanlara göre daha düşüktü (%56.5 karşı %63.0; p<0.0001). Amiodaron alan olgularda daha fazla inme veya sistemik embolizm gözlemlendi (yıllık %1.58 karşı %1.19; [HR]: 1.47, %95 GA: 1.03–2.10; p=0.0322). Majör kanama oranları amiodaron alanlarda biraz daha fazla gözlenmesine karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Amiodaron alan olgular varfarin ve apiksaban kullanımı yönünden karşılaştırıldığında çalışmanın ana sonuçlarına benzer bir apiksaban üstünlüğü görüldü.

Kapak hastalığına

Yeni oral antikoagülan ilaçların kapak hastalığı olmayan AF olgularında etkinlikleri gösterilmiş, kapak hastalığındaki etkileri ise merak konusu olmuştu. Protez kapak bulunan olgularda dabigatranın olumsuz etkileri gözlenince ilgili araştırma erkenden sonlandırılmış ve içerisinde apiksaban da olmak üzere bu yeni kuşak antikoagülan ilaçların kullanımı kapak hastalığı olmayan AF olguları olacak şekilde sınırlandırılmıştı.^[26] ARISTOTLE çalışmasında kapak hastalığı olan olguların oranı yaklaşık %26 idi. Araştırmadan dışlanmış olan olgular sadece ciddi mitral darlığı veya mekanik protez kapağı olanlardı. Bu yönüyle, kapak hastalığı olan bireylerdeki durumu analiz etme olanakları vardı. Avezum ve ark. elde ettikleri sonuçları geçtiğimiz günlerde yayınladılar.^[21] Kapak hastalığı olan bireylerde inme ve sistemik embolizm sıklığı kapak hastalığı olmayanlara göre daha fazla (%3.2 vs %2.4; HR 1.34, %95 GA 1.10–1.62; p=0.003) ölüm oranı daha fazla (%9.1 vs %6.2; HR 1.48, %95 GA 1.32–1.67; p<0.001) ancak kanama oranları benzerdi (%4.6 vs %4.3; HR 1.1, %95 GA 0.95–1.29; p=0.21). İnme veya sistemik embolizmin önlenmesi yönünden apiksabanın varfarine göre yararlı etkileri kapak hastalığı olan grup için de gözlemlendi. ARISTOTLE ana sonuçlarıyla uyumlu biçimde kanama ve mortalite oranlarındaki azalma da farksızdı (Şekil 6a, b).

Ciddi mitral darlığı ve protez mekanik kapak dışında kalan orta-ciddi kapak hastalığına sahip olgularda apiksabanın etkilerinin kapak hastalığı olmayanlarla benzer olduğunu gösteren bu sonuçlar "kapak hastalığı olmayan AF" tanımının biraz daha netleşmesine olanak verecek önemdedir.

Sonuç

Apiksaban, kapak hastalığı olmayan AF olgularıyla, ciddi mitral darlığı ve protez kapak dışında kalan kapak hastalığı olan AF olgularının antikoagülan tedavisi için, K vitamini antagonisti olan Varfarin ile karşılaştırıldığında; daha iyi tolere edilmekte, inmeyi önlemede daha etkili ve sonuçta ölümleri azaltıyor gibi görünmektedir. Yukarıda verileri sunulan alt-grup analizleri ise, özetle; apiksabanın inme ve sistemik embolizmden koruyucu etkilerinin riskli gruplarda daha belirgin olduğunu, özellikle kanama riski yüksek bireylerde bu etkilerin daha az kanama olasılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir.

Çıkar Çatışması (Conflict of Interest): Honorarium (konuşmacı) ücreti (Pfizer İlaçları, Boehringer Ingelheim İlaçları ve Bayer İlaçları).

KAYNAKLAR

1. 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](#)
2. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–30. [Crossref](#)
3. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9855):1749–58. [Crossref](#)
4. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503–11. [Crossref](#)
5. Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD, Thomas L, Alexander JH, Hylek EM, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. *Am Heart J* 2013;166:549–58. [Crossref](#)
6. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Hohnloser SH, Alexan-

- der JH, Lewis BS, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol* 2013;170:215–20. [Crossref](#)
7. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, Gersh BJ, van Diepen S, Amerena J, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:451–60. [Crossref](#)
 8. Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, Lopes RD, Gersh B, Garcia D, et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013;34:2464–71. [Crossref](#)
 9. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127:2166–76. [Crossref](#)
 10. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1082–7. [Crossref](#)
 11. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, Alings M, Atar D, Aylward P, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:224–32. [Crossref](#)
 12. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:52–61.
 13. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:1864–72. [Crossref](#)
 14. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141–7. [Crossref](#)
 15. Flaker G, Lopes RD, Hylek E, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khatib SM, et al. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1541–50. [Crossref](#)
 16. Christersson C, Wallentin L, Andersson U, Alexander JH, Ansell J, De Caterina R, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation—observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:1401–12. [Crossref](#)
 17. Granger CB, Lopes RD, Hanna M, Ansell J, Hylek EM, Alexander JH, et al. Clinical events after transitioning from apixaban versus warfarin to warfarin at the end of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J* 2015;169:25–30. [Crossref](#)
 18. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014;124:3692–8. [Crossref](#)
 19. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;130:1847–58. [Crossref](#)
 20. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Granger CB, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;129:625,34.
 21. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015;132:624–32. [Crossref](#)
 22. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2015;36:1264–72. [Crossref](#)
 23. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–35. [Crossref](#)
 24. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123:269–367. [Crossref](#)
 25. Sanoski CA, Bauman JL. Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: dosing relationships with long-term therapy. *Chest* 2002;121:19–23. [Crossref](#)
 26. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625–51.